

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

A61K 7/20

A61K 7/48 A61K 7/30

A61P 7/00



# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 96192078.5

[45] 授权公告日 2004 年 11 月 10 日

[11] 授权公告号 CN 1174737C

[22] 申请日 1996.2.23 [21] 申请号 96192078.5

[30] 优先权

[32] 1995.2.24 [33] NL [31] 9500373

[86] 国际申请 PCT/NL1996/000091 1996.2.23

[87] 国际公布 WO1996/025916 英 1996.8.29

[85] 进入国家阶段日期 1997.8.22

[71] 专利权人 阿多兹法尔玛控股有限公司

地址 荷兰莱顿

[72] 发明人 威廉·弗雷德里克·范登博斯

审查员 翟羽

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 过晓东

权利要求书 2 页 说明书 16 页

[54] 发明名称 用于漂白牙齿或治疗皮肤病症及粘  
膜疾病的组合物及其制备方法

[57] 摘要

本发明涉及用于漂白牙齿或治疗皮肤病症及粘  
膜疾病之组合物的制备方法，在该方法中至少混合  
以下物质：(a) 一种凝胶或膏剂，其中含有组份  
(i)，组份(i)至少由阳离子  $A^{n+}$  和阴离子  $O_m X^-$  组  
成，其中 A 是 1 族或周期系 2 的金属， $n=1$  或 2，  
X 是卤素原子， $m=1-4$ ，而且 (b) 一种凝胶或膏  
剂，其中含有组份(ii)，组份(ii)至少由阳离子  $A^{n+}$   
和阴离子  $[B_p O_q]^{r-}$  组成，其中 A 是 1 族或周期系  
2 的金属， $p=1-4$ ， $q=1-8$ ，而  $r=1-3$ 。

ISSN 1008-4274

1、用于漂白牙齿或治疗皮肤病症及粘膜疾病的组合制剂，其中至少包含以下物质：

(a) 一种凝胶或膏剂，其中含有 0.1—95 重量%的组份 (i)，该组份 (i) 至少由阳离子  $A^{n+}$  和阴离子  $O_mX^-$  组成，其中 A 是周期系第 1 或 2 族的金属， $n=1$  或  $2$ ，X 是卤素原子， $m=1-4$ ，以及

(b) 一种凝胶或膏剂，其中含有 0.1—95 重量%的组份 (ii)，该组份 (ii) 至少由阳离子  $A^{n+}$  和阴离子  $[B_pO_q]^{r-}$  组成，其中 A 是周期系第 1 或 2 族的金属， $p=1-4$ ， $q=1-8$ ，而  $r=1-3$ 。

2、如权利要求 1 所述的组合制剂，其中，A 是锂、钠或钾， $n=m=p=1$ ， $q=2$  或  $3$ ，而  $r=1-3$ 。

3、如权利要求 1 或 2 所述的组合制剂，其中，A 是钠，X 是氯，而  $q=3$ ， $r=1$ 。

4、如权利要求 1—3 所述的组合制剂，其中，(a) 和 (b) 还可包含以下之一种或多种组份：(iii) 粘合剂、(iv) 凝胶增稠剂、(v) 具有防止水量丢失作用的试剂。

5、如权利要求 4 所述的组合制剂，其中，组份 (iii) 是甘油、甘醇、丙二醇或树胶，组份 (iv) 是纤维素材料，而组份 (v) 是糖醇。

6、如权利要求 4 或 5 所述的组合制剂，其中，组份 (iii) 是甘油，组份 (iv) 是羧甲基纤维素钠，而组份 (v) 是山梨糖醇。

7、如权利要求 4—6 所述的组合制剂，其中，(a) 是根据以下步骤制备的：

- 1、混合组份 (iii) 和组份 (iv) ，
- 2、混合在步骤 1)中得到的混合物与组份 (v) ，然后
- 3、混合在步骤 2)中得到的混合物与组份 (i) 。

8、如权利要求 4—6 所述的组合制剂，其中，(b) 是根据以下步骤制备的：

- 1、混合组份 (iii) 和组份 (iv) ，
- 2、混合在步骤 1)中得到的混合物与组份 (v) ，然后
- 3、混合在步骤 2)中得到的混合物与组份 (ii) 。

9、如权利要求 1—8 所述的组合制剂，其中，(a) 包括 5—95 重量%的组份 (i) ，而 (b) 包括 5—95 重量%的组份 (ii) 。

10. 如权利要求 9 所述的组合制剂，其中，(a) 包括 1—50 重量%的组份 (i) ，而 (b) 包括 1—50 重量%的组份 (ii) 。

11、如权利要求 1—10 之一所述的组合制剂在制备灭菌牙膏、喷雾带、皮肤病用香波、肥皂、软膏或凝胶中的应用。

12、制备如权利要求 1—10 之一所述的组合制剂的方法，其中混合 (a) 和 (b) 。

## 用于漂白牙齿或治疗皮肤病症及粘膜疾病 的组合物及其制备方法

本发明涉及用于漂白牙齿或治疗皮肤病症及粘膜疾病之组合物的制备方法。

在整容牙科学中，已使用各种产品和技术来漂白死牙和活牙。死牙就是不再包含神经或者所包含的神经例如经过所谓的牙根管处理后不再起作用的牙齿。活牙是还活着的并且仍包含起作用之神经的牙齿。

牙齿的漂白例如可以通过使用 Shofu Dental Corporation 销售的产品 Hi-Lite 来进行。该产品包含浓过氧化氢（35%）作为活性成分，将其涂覆在待漂白的牙齿上，然后使之作用 8 - 10 分钟。由于所谓的化学活化作用的结果，在此期间即可进行牙齿的漂白。

光的作用可以加速漂白。如果使用特殊的灯照射已涂覆有该产品的牙齿，其结果是，漂白所需的时间缩短到 2 - 3 分钟。有关后一种漂白牙齿的方法的更为具体的内容见 F.N. Hanosh 和 G.S. Hanosh 在 *J. Esthet. Dent.* 4 (1992) 90 - 95 中的文章。

产品 Hi-Lite 的明显缺点是，其含有侵蚀性化学物质过氧化氢，而且过氧化氢在产品中的浓度还非常高（35%）。因此必须要小心处理该产品。在使用该产品时，一定要避免与皮肤的接触，而且更要注意的是在使用该产品时佩戴保护手套和眼镜。另外，发现该产品不具有长久的漂白作用，也就是说，在几个月后，治疗效果（耐久性）明显下降。

其他的产品，如由 New Smile Care-Zahnkosmetik GmbH 销售的

Nite-White，包含 carba-imide 过氧化物 ( $\text{CO}(\text{NH}_2)\cdot\text{H}_2\text{O}_2$ ) 作为活性组份。但是根据现有技术发现，在治疗待漂白的牙齿后，虽然颜色的确发生明显的变化，但仅一周后颜色的变化就已基本上完全地消失。

对于治疗皮肤病症和粘膜疾病，特别是损伤，在现有技术中还未有有效的药物公开。

本发明的目的是提供一种通过使用用于牙齿漂白的组合物来解决上述问题的方法，该组合物不含有侵蚀性化学物质。本发明的另一个目的是提供一种治疗皮肤病症和粘膜疾病，特别是损伤的有效药物。

因此本发明涉及用于漂白牙齿或治疗皮肤病症及粘膜疾病之组合物的制备方法，在该方法中至少混合以下物质：

(a) 一种凝胶或膏剂，其中含有组份 (i)，组份 (i) 至少由阳离子  $\text{A}^{n+}$  和阴离子  $\text{O}_m\text{X}^-$  组成，其中 A 是 1 族或周期系 2 的金属， $n = 1$  或 2，X 是卤素原子， $m = 1 - 4$ ，以及

(b) 一种凝胶或膏剂，其中含有组份 (ii)，组份 (ii) 至少由阳离子  $\text{A}^{n+}$  和阴离子  $[\text{B}_p\text{O}_q]^{r-}$  组成，其中 A 是 1 族或周期系 2 的金属， $p = 1 - 4$ ， $q = 1 - 8$ ，而  $r = 1 - 3$ 。

术语凝胶或膏剂用于限定物质，即该物质具有比拟于粘稠的、触变的液体的粘度和流动特性。此类物质的例子有花生酱、牙膏、软膏和乳油。在本发明中，凝胶和膏剂两个术语可相互一起使用，也就是说这两个术语相互是同义词。在式  $\text{O}_m\text{X}^-$  中，X 可以是氟、氯、溴或碘。 $\text{O}_m\text{X}^-$  阴离子的例子有次氯酸盐、次碘酸盐、亚氯酸盐、亚碘酸盐、氯酸盐、溴酸盐、碘酸盐、高氯酸盐和过碘酸盐阴离子。

阴离子  $[\text{B}_p\text{O}_q]^{r-}$  的例子有过硼酸盐 ( $\text{BO}_3^-$ )、偏硼酸盐 ( $\text{BO}_2^-$ )、硼酸盐 ( $\text{BO}_3^-$ )、次硼酸盐 ( $\text{B}_2\text{O}_4^-$ ) 和焦硼酸盐或四硼酸盐 ( $\text{B}_4\text{O}_7^-$ )

阴离子。

根据本发明的组合物可通过混合组成 ( a ) 和 ( b ) 来获得, 组成 ( a ) 和 ( b ) 优选在例如使用组合物之前或之时的前 5 分钟到 1 小时开始混合。相反地, 也可以提前更长的时间制备组合物, 例如事前的 1 小时到 7 天, 但是在此情况下, 建议将组合物贮存在低温之下, 优选在  $0 - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$  之间, 直至到使用该组合物时。

组成 ( a ) 和 ( b ) 还可包含其他的常用于牙用组合物和产品中的化学或药物学物质或化合物, 如香料、芳香物和调味剂。

根据本发明, 用于漂白牙齿或治疗粘膜疾病的组合物优选通过混合组成 ( a ) 和 ( b ) 来制备, 组份 ( i ) 至少由阳离子  $A^{n+}$  和阴离子  $O_mX^-$  组成, 其中 A 是锂、钠或钾,  $n = 1$ , X 是卤素原子, 且  $m = 1$ , 而组份 ( ii ) 至少由阳离子  $A^{n+}$  和阴离子  $[B_pO_q]^{r-}$  组成, 其中 A 是锂、钠或钾,  $p = 1$ ,  $q = 2$  或  $3$ , 且  $r = 1$ 。因此根据本发明, 次卤酸盐用作组份 ( i ), 而硼酸盐用作组份 ( ii )。次卤酸盐的例子有次氯酸锂、次氯酸钠、次碘酸钾和次氯酸钾。合适的硼酸盐的例子有钠、钾和锂的过硼酸盐和偏硼酸盐。

根据本发明, A 特别是钠, X 是氯, 而  $q = 3$ ,  $r = 1$ 。因此根据本发明, 组份 ( i ) 优选为次氯酸盐, 特别是次氯酸钠, 而组份 ( ii ) 是过硼酸盐, 特别是过硼酸钠。

组份 ( i ) 可包含一分子或更多分子的水作为结晶水。优选的是, 使用组份 ( i ) 的水溶液, 例如次氯酸钠的水溶液。此类溶液称为“漂白水”。组份 ( ii ) 也可包含一分子或更多分子的水作为结晶水, 例如三水合过硼酸钠和四水合过硼酸钠。根据本发明, 可以使用组份 ( i ) 和组份 ( ii ) 的所有水合物, 因而所有的这些水合物都落入本发明的范

围之内。

有利的是，组成（a）和（b）还可包含一种或更多种的添加剂，这些添加剂优选为以下组份的一种或多种：（iii）粘合剂，（iv）凝胶增稠剂和（v）具有防止水量丢失作用的试剂。

合适的粘合剂是甘油、丙二醇和某些树胶，如金合欢胶、阿拉伯胶、caraya 胶、黄耆胶和黄单胞菌胶。根据本发明组份（iii）特别是甘油。

合适的凝胶增稠剂是纤维素物质，如纤维素、羧甲基纤维素钠、（羟）丙基纤维素、甲基纤维素和乙基纤维素。根据本发明，组份（iv）特别是羧甲基纤维素钠。

合适的具有防止水量丢失的试剂是 alditol，例如赤藓醇、阿拉伯糖醇（alabinitol）、木糖醇、半乳糖醇、山梨糖醇、艾杜糖醇、甘露糖醇、庚糖醇和辛糖醇（octitol）。根据本发明，组份（v）特别是山梨糖醇。

根据本发明，为得到均匀的凝胶或膏剂形式的组合物，组份（i）-（v）的添加顺序是非常重要的。根据本发明，因而重要的是制备均匀的组成（a）和（b）。组成（a）优选根据以下步骤来制备：

- 1、混合组份（iii）和组份（iv），
- 2、混合在步骤1中得到的混合物与组份（v），然后
- 3、混合在步骤2中得到的混合物与组份（i）。

组成（b）优选根据以下步骤来制备：

- 1、混合组份（iii）和组份（iv），
- 2、混合在步骤1中得到的混合物与组份（v），然后
- 3、混合在步骤2中得到的混合物与组份（ii）。

根据本发明，还可使用其他具有漂白作用的无机化合物代替组份（ii）。此类化合物的例子有过碳酸钠、亚氯酸钠、过氧水合

( peroxyhydrate ) 碳酸钠和过氧水合焦磷酸钠。

组合物优选由组成 ( a ) 和 ( b ) 制成, 其中组成 ( a ) 包括至少 0.1 - 95 ( 重量 ) %、优选 1 - 50 ( 重量 ) % 的组份 ( i ), 组成 ( b ) 包括至少 0.1 - 95 ( 重量 ) %、优选 1 - 50 ( 重量 ) % 的组份 ( ii )。

更优选的是, 组合物由如下组成 ( a ) 和 ( b ) 制成, 其中组成 ( a ) 至少包括:

0.1 - 95 ( 重量 ) %、优选 1 - 50 ( 重量 ) % 的组份 ( i ),  
0.1 - 95 ( 重量 ) %、优选 1 - 50 ( 重量 ) % 的组份 ( iii ),  
0.01 - 20 ( 重量 ) %、优选 0.1 - 10 ( 重量 ) % 的组份 ( iv ),  
0.1 - 95 ( 重量 ) %、优选 1 - 50 ( 重量 ) % 的组份 ( v ),  
而组成 ( b ) 至少包括:

0.1 - 95 ( 重量 ) %、优选 1 - 50 ( 重量 ) % 的组份 ( ii ),  
0.1 - 95 ( 重量 ) %、优选 1 - 50 ( 重量 ) % 的组份 ( iii ),  
0.01 - 20 ( 重量 ) %、优选 0.1 - 10 ( 重量 ) % 的组份 ( iv ),  
0.1 - 95 ( 重量 ) %、优选 1 - 50 ( 重量 ) % 的组份 ( v )。

特别地, 组合物由如下组成 ( a ) 和 ( b ) 制成, 其中组成 ( a ) 至少包括:

0.1 - 95 ( 重量 ) %、优选 1 - 50 ( 重量 ) % 的组份 ( i ),  
0.1 - 95 ( 重量 ) %、优选 1 - 50 ( 重量 ) % 的组份 ( iii ),  
0.01 - 20 ( 重量 ) %、优选 0.1 - 10 ( 重量 ) % 的组份 ( iv ),  
0.1 - 95 ( 重量 ) %、优选 1 - 50 ( 重量 ) % 的组份 ( v ), 以及任选的

0.1 - 20 ( 重量 ) %、优选 1 - 15 ( 重量 ) % 的柠檬酸钠, 和  
0.01 - 5 ( 重量 ) %、优选 0.1 - 0.4 ( 重量 ) % 的氟化钠;



而组成 ( b ) 至少包括:

- 0.1 - 95 (重量) %、优选 1 - 50 (重量) % 的组份 ( ii ),
- 0.1 - 95 (重量) %、优选 1 - 50 (重量) % 的组份 ( iii ),
- 0.01 - 20 (重量) %、优选 0.1 - 10 (重量) % 的组份 ( iv ), 和
- 0.1 - 95 (重量) %、优选 1 - 50 (重量) % 的组份 ( v ), 以及任  
选的
- 0.1 - 50 (重量) %、优选 1 - 20 (重量) % 的柠檬酸钠,
- 0.1 - 50 (重量) %、优选 1 - 20 (重量) % 的硫酸镁, 和
- 0.1 - 50 (重量) %、优选 1 - 20 (重量) % 的硫酸钠。

本发明之特别特殊的实施方案涉及上述组成的组合物, 其中, 组份 ( iii ) 是甘油, 组份 ( iv ) 是羧甲基纤维素钠, 而组份 ( v ) 是山梨糖醇。

如果需要, 组成 ( a ) 和 ( b ) 还可包含其他常用于牙用产品如牙膏中的化学或药物学物质, 例如香料、芳香物和调味剂, 如天冬甜精。

固体形式的化合物的粒径不是重要的, 但是如果它们是细分的, 这些化合物就更为容易地加工成均匀的凝胶或膏剂。合适的平均粒径为 0.0001 - 1mm, 特别是 0.01 - 0.1mm。在混合上述组成时, 为得到均匀的凝胶或膏剂, 所述组成的混合物可短暂地加热到 50 - 150 °C, 优选不超过 100 °C。

除组份 ( ii ) 外或代替组份 ( ii ), 组成 ( b ) 还可包含其他具有漂白作用的无机化合物, 例如过碳酸钠、亚氯酸钠、过氧水合碳酸钠和过氧水合焦磷酸钠。优选的是, 此类化合物的使用量为 0.1 - 50 (重量) %, 优选为 1 - 20 (重量) %, 特别是 5 - 10 (重量) %。如果组成 ( b ) 包含除组份 ( ii ) 的化合物, 如过碳酸钠, 发现此类型的组成比

只包含组份 ( ii ) 的组成 ( b ) 具有更强的侵蚀性。因此, 优选使用只包含组份 ( ii ) 的组成 ( b ) 。

根据本发明方法得到的组合物一方面可以用于漂白牙齿, 而另一方面可用于治疗皮肤病症和粘膜疾病。

在漂白活牙时, 可按以下方法实施漂白。首先, 制造一个套管或帽盖, 所述套管或帽盖的形状与待漂白牙齿的可见部分的形状互补。在本发明中, 互补的形状理解为, 所述形状的内表面基本上或完全地与待漂白牙齿的外表面相同, 而且在空间上大约或精确地处于相同的位置, 这样在将套管或帽盖安装在牙齿上时, 可得到一个实际上相邻的整体, 套管或帽盖的内侧与牙齿之间的空间或间隙大约为 0.01 - 5mm, 优选为 0.1 - 1mm, 而且帽盖或套管至少将待漂白牙齿的可见部分与周围基本上或完全地隔开。在本发明中, 所形成的间隙使组合物不能或几乎不能自由地落在口腔中。将组合物涂覆在套管或帽盖的内侧, 然后将填有组合物的套管或帽盖装设在牙齿的外侧。套管或帽盖在原地保持至少 6 小时, 优选为 9 小时。在此期间结束时, 将覆盖物除去, 并用足量的水冲洗口腔几次。然后通过刷洗并用牙刷和/或牙签和/或刷型牙齿清洁器将牙齿彻底清洗干净。

漂白活牙的方法包括以下步骤:

- I ) 制造形状至少与待漂白牙齿之可见部分的形状互补的帽盖,
- II ) 将组合物涂覆在帽盖的内侧,
- III ) 将内侧涂覆有组合物的帽盖固定在牙齿的外侧, 帽盖在原地保持至少 6 小时, 优选为 9 小时, 然后
- IV ) 将帽盖从牙齿上除去。

对于本领域技术人员来说, 上述方法也明显地可按以下方式进行:

- I ) 制造形状与待漂白牙齿之可见部分的形状互补的帽盖,
- II ) 将组合物涂覆在待漂白牙齿的外侧,
- III ) 将帽盖固定在牙齿的外侧, 如果需要的话, 帽盖内侧也可涂覆一定量的组合物, 帽盖在原地保持至少 6 小时, 优选为 9 小时, 然后
- IV ) 将帽盖从牙齿上除去。

如果组合物已经涂覆在待漂白的牙齿上, 那么将不必或者在任何情况下都不必在套管或帽盖的内侧涂覆一定量的组合物, 这对本领域技术人员也是明显的。但上述两种方法都可得到所需的结果, 因而也可认为是本发明的一部分:

如果需要进一步漂白牙齿, 可重复进行上述方法, 而不会产生副作用。即使是在漂白活牙时, 已漂白的牙齿在正常情况下都会保持通过漂白而得到的颜色至较长到非常长的时间。

在上述方法中所用的套管或帽盖是由加热后可变形的材料制成的, 例如热塑性材料。优选的是, 使用如非毒性的聚硅氧烷之类的材料, 该材料在浸入热水中一段时间后可制成所希望的形状。这种类型的材料在现有技术中是已知的, 而且已经被广泛应用于制造例如在运动时通常使用的护齿 ( gum shield ) 。因此, 帽盖可形成为或调节成如下形状: 帽盖基本上或完全地使待漂白牙齿的可见部分与其周围隔开。

牙齿的外侧在经过本发明的组合物处理后, 从其电子显微图上可以看到, 该组合物对已处理的牙齿的釉质没有有害作用。而且还发现, 该组合物对牙龈也没有有害作用, 但是组合物的杀病毒和杀菌作用对牙龈却是有益处的。

根据本发明, 上述组合物也可用于治疗特定的皮肤病症和粘膜疾病, 特别是损伤。

就目前所知，对例如由单纯性疱疹病毒引起的损伤，尚没有完全有效的药物。但是令人惊奇的是，发现本发明的组合物可以完全治愈单纯性疱疹损伤。为此目的，例如在损伤处每日涂覆大约 5 次等份的组成 (a) 和组成 (b) 构成的混合物。如果是初期的单纯性疱疹损伤，在大约 5 天后发现这些损伤消失，而如果损伤超过 3 天，所述损伤在大约 2 天后基本上消失。在治愈后未见伤疤。所述组合物的进一步作用是，损伤不扩散，或几乎不扩散，而且几乎不复发。

如果是口腔中的口疮（白色溃疡），发现等份的组成 (a) 和组成 (b) 构成的混合物具有治愈效果。例如，如果将等份的组成 (a) 和组成 (b) 构成的混合物每日大约 6 次涂覆在口疮上，2 天后即完全治愈，而未形成可见的疤痕。对于皮肤来说，如果是粉刺的话，例如在待治疗的区域上涂覆 5 次等份的组成 (a) 和组成 (b) 构成的混合物，也可达到治愈的效果，而且不留疤痕。另外发现例如等份的组成 (a) 和组成 (b) 构成的混合物对皮肤和粘膜上的霉菌以及疣有有效的治疗作用。因此根据本发明的组合物可用于治疗单纯性疱疹损伤、口疮、粉刺、湿疹、皮肤和粘膜上的霉菌、疣、嘴角和唇角处的裂口、水痘或其他由微生物引起的损伤。

在漂白死牙时，将包括组份 (i) 的组成 (a) 和包括组份 (ii) 的组成 (b) 交替地、一层一层地涂覆在牙腔中。包括组份 (ii) 的组成 (b) 是通过将组份 (ii) 略微润湿而制成的。包括组份 (i) 的组成 (a) 是通过将组份 (i) 溶解在水中而制成的。因为两个组成是单独地且一层一层地涂覆的，而且包括组份 (ii) 的组合物是略微润湿的，所以，涂覆通过组合两个组成而得到的漂白剂具有延迟作用。

在漂白死牙时，首先将待处理牙齿上的修补物除去。然后将由此得

单独地、一层一层地涂覆在空腔内。最后使空腔与其周围隔开。

漂白死牙的方法包括以下步骤：

- a ) 用蚀刻剂处理牙齿内的空腔，
- b ) 用清洁剂处理空腔，
- c ) 单独地、一层一层地涂覆至少一层包括组份 ( i ) 的组成和至少一层包括组份 ( ii ) 的组成，然后
- d ) 用装置将空腔与其周围隔开。

上述方法可同时用在一个或多个牙齿上。当按上述方法使用组合物时，漂白疗程可在 3 - 6 周内完成。如果需要进一步漂白牙齿，可重复上述方法，而不会产生副作用。在正常情况下，已漂白的牙齿会保持通过漂白而得到的颜色至较长到非常长的时间。

根据本发明的组合物还可应用在兽医和工业漂白过程中，例如纸的漂白。

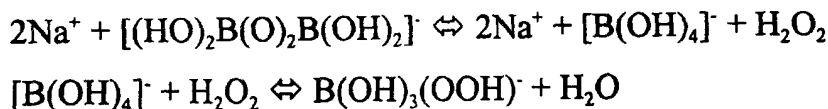
根据本发明的组合物也可用在灭菌牙膏中，其中，组份 ( i ) 和 ( ii ) 的浓度较低，例如 5 ( 重量 ) %。所述牙膏具有灭菌作用和漂白或固色作用。根据本发明，该组合物还可用于喷雾带 ( spray bandage )、皮肤病用香波、肥皂、软膏和凝胶中。

本发明还涉及用于漂白牙齿以及治疗皮肤病症和粘膜疾病，特别是损伤的反应产物，该产物是通过混合组份 ( i ) 和组份 ( ii ) 而得到的。根据本发明的优选组合物的令人惊奇的良好的且持久的漂白作用是通过组份 ( i ) 和组份 ( ii ) 的协同作用而达到的。发现组份 ( i ) 或组份 ( ii ) 单独使用时对处理牙齿几乎没有或没有漂白作用，而且所述化

合物单独时对损伤也不能有效治疗。相反的是，根据本发明的方法使用组份 ( i ) 和组份 ( ii ) 的混合物，比使用单一化合物时所得到的结果要更好且更持久。这表明两个化合物以令人惊奇的方式相互增强作用。

虽然上述协同作用的机理尚不清楚，但可假设（绝无限于某些理论之意）过硼酸盐（或过氧化硼酸盐）的复杂化学对此起一定作用。这些化合物性质的详细描述见 Gmelin “无机化学手册（ Handbuch der Anorganischen Chemie ）”（ 1975 ）第 28 卷，第 7 部分， 221 - 237 页。因此，已知过硼酸钠四水合物的结构用式  $\text{NaBO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  要比通常所用的式  $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  更好。另一方面，过硼酸钠四水合物的晶体结构表明，化合物由双核阴离子组成，硼离子由两个过氧桥连接（ M.A. Carrondo, A.C. Skapsi, Acta Cryst. B34 (1978) 3551 ）。在此情况下，更好的化学式为  $\text{Na}_2[(\text{HO})_2\text{B}(\text{O})_2\text{B}(\text{OH})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 。

过硼酸钠四水合物的水溶液的 Raman 光谱表明可能达到以下平衡（ C.J. Adams 和 I.E. Clark in Polyhedron 2 (1983) 673-675 ）：



这些平衡的状态发现主要取决于 pH 值。而且，在浓溶液中， $[\text{B}(\text{OH})_4]^-$  可进一步反应，生成聚硼酸盐，其结果是这些平衡的描述将变得更为复杂。

但是，已发现  $\text{H}_2\text{O}_2$  对上述应用只有中等的作用而且作用时间较短。因为根据本发明的组合物特别地具有优异的而且持久的作用，所以可看出该效果不是基于和/或由于形成  $\text{H}_2\text{O}_2$ 。

已知的是，取决于不同情况，过硼酸钠四水合物分解成四硼酸钠（ $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ ）和氧（Gmelin “无机化学手册（Handbuch der Anorganischen Chemie）”（1975）第28卷，第7部分，221 - 237页）。虽然牙齿内（死牙处理）和口腔内（活牙处理）的主要情况尚不知晓，但可以假设氧是漂白剂的活性组份。而且发现，如果在口腔中使用根据本发明的组合物，病人没有由 $\text{H}_2\text{O}_2$ 导致的刺痛或灼烧感。这可解释为 $\text{H}_2\text{O}_2$ 非常缓慢或延迟形成和/或 $\text{H}_2\text{O}_2$ 形成的量非常小。由于根据本发明的组合物只含有少量的水，上述理论还是有一定道理的。

根据 Kirk-Othmer 的“化学技术百科全书（Encyclopedia of Chemical Technology）”，Part 13 (1981), 第 15 页， $\text{H}_2\text{O}_2$  能够还原相对较强的氧化剂如次氯酸盐。因为根据本发明的组合物可例如包含次氯酸钠，所以后者在此情况下可被还原成氯化物和氢氧根离子，过氧化氢分解为氧和水。因此看来，根据本发明的组合物的漂白作用基本上是由氧产生的。

根据本发明之组合物的令人惊奇地良好的且持久的作用看来并不取决于组份（i）和（ii）各自正常漂白机理的组合，虽然还未确定这些机理绝对没有明显的作用。组份（ii）如四硼酸钠的漂白作用通常是通过不饱和碳-碳键的环氧化来进行的。因此可假设到，组份（i）如次氯酸钠的漂白作用正常情况下是通过所谓的次卤酸盐反应来进行的，其中，例如在不饱和碳-碳键上加成 $\text{HOCl}$ ，然后如果是 $\text{HOCl}$ ，形成所谓的氯乙醇。但是，看来更可能的是氧在本发明之组合物的漂白作用中起主要作用，但不可降低上述其他化合物对漂白作用的贡献。

以下将借助实施例对本发明作更为详细的描述，这些实施例中有两个是分别漂白死牙和活牙的，一个是治疗由单纯性疱疹病毒引起的损

伤，而其他几个实施例是制备包含本发明之组合物的牙用和化妆品的方法。

### **实施例 I**

此实施例描述的是漂白死牙的方法。

首先拍摄 X 线照片，确定待漂白牙齿是否已经过牙髓处理。然后必须估计牙根管是否正确封闭，至少是从照片中估计。如果没有，在此点处再进行牙髓处理。

将牙髓腔中的腭和咬合处的填料，以及牙根管填料的一部分连续地去除。用袖珍探针测量以确定牙根管填料是否已被除至颊侧龈水平以下至少 2mm。使用例如薄的牙髓锉进行检测，以确定牙根管填料是否已被适当地封闭在牙根管中。

用 37 % 的磷酸浸蚀所形成牙洞中的釉质和牙质 10 - 60 秒。然后用水清洗牙洞 10 秒，以除去蚀刻剂。牙齿内的牙质用 20 % 的 EDTA 水溶液处理 10 - 60 秒，然后再用水清洗牙洞 10 秒。将牙齿吹干。按以下方式将漂白剂逐层地涂覆。在牙腔的最深处涂覆一层过硼酸钠和水的组合物。用棉毛球将粉末压实一些。然后制备带有次氯酸钠和水的棉毛球。将该棉毛球压在过硼酸钠和水的组合物之上。后面的步骤可以重复几次，以便产生层状的漂白组合物。空腔中的最后一层必须是带有次氯酸钠的棉毛球。然后用暂时的修补材料密封该空腔。为了咬合和连接，此暂时之修补必须经过精细加工。

### **实施例 II**

此实施例描述的是漂白活牙的方法。



制备具有以下组份的组成 ( a ) 和 ( b ) :

组成 ( a ) :

- 5ml 4 % 次氯酸钠水溶液
- 2mg 柠檬酸钠
- 4mg 氟化钠 ( 0.4 % 水溶液 )
- 4mg 羧甲基纤维素钠
- 2.5ml 甘油
- 2.5ml 70 % 山梨糖醇水溶液

组成 ( b ) :

- 3g 过硼酸钠四水合物
- 2mg 柠檬酸钠
- 4mg 羧甲基纤维素钠
- 5ml 甘油
- 5ml 70 % 山梨糖醇水溶液
- 2mg 硫酸镁或硫酸钠

组成 ( a ) 和 ( b ) 优选按以下方法混合。甘油和羧甲基纤维素钠先混合, 然后混入山梨糖醇。其他组份可以按任何顺序添加。如果需要的话, 在混合期间可短时间加热到约 100 °C, 其结果是可以得到均匀的混合物。为简化加工, 可以将组成 ( a ) 和 ( b ) 引入到所谓的双注射器 ( duo syringe ) 中。

在漂白之前, 通过刷洗并用牙刷和/或牙签和/或刷型牙齿清洁器将牙齿彻底清洗干净。将等量的组成 ( a ) 和 ( b ) 放在混合盘中, 然后

借助搅拌棒将两个组成混合 10 秒，由此制备组合物。所得的混合物涂覆在硅氧烷套管的内侧，该套管的形状已预先制成并使待漂白牙齿的面颊侧在将硅氧烷套管安装在牙齿上时与组合物相接触。将多余的组合物去除。硅氧烷套管优选必须在原地保持至少 8 小时。然后，将硅氧烷套管取下，用足量的水将口腔彻底清洗干净。最后，再通过刷洗并用牙刷和/或牙签和/或刷型牙齿清洁器将牙齿彻底清洗干净。

### **实施例 III**

制备包含等量之组成 (a) 和 (b) 的组合物。通过涂抹将组合物涂覆在初期单纯性疱疹损伤患者的受损组织上。每日重复约 4 次涂覆。受损组织在 5 天之内痊愈，而且损伤通常在 2 - 3 周后消失。

组合物中组成 (a) 和 (b) 的比例为 10: 1 - 1: 10 时，得到相同的结果。

### **实施例 IV**

按以下方法制备灭菌牙膏。首先制备包含等量之组成 (a) 和 (b) 的组合物。然后制备包含 0.1 - 50 (重量) % 所述组合物和 50 - 99.9 (重量) % 用于牙膏中之组份的灭菌牙膏，所述的用于牙膏中的组份包括常用组份如甘油、水、硅石干凝胶、十二烷基硫酸钠、羟乙基纤维素、山梨糖醇、氟化钠、调味剂和色素。

### **实施例 V**

按以下方法制备皮肤病用香波。首先制备包含等量之组成 (a) 和 (b) 的组合物。然后制备包含 0.1 - 75 (重量) % 所述组合物和 25

- 99.9 (重量) % 用于香波中之组份的皮肤病用香波, 所述的用于香波中的组份包括常用组份如十二烷基硫酸钠、十二烷醇、氯化钠、脂肪酸的链烷醇酰胺、EDTA、调理剂和去头皮屑剂。

### **实施例 VI**

按以下方法制备喷雾带。首先制备包含等量之组成 ( a ) 和 ( b ) 的组合物。然后制备包含 0.1 - 75 (重量) % 所述组合物和 25 - 99.9 (重量) % 用于喷雾带中之组份的喷雾带, 所述的用于喷雾带中的组份包括常用组份如丙烯酸酯和/或甲基丙烯酸酯、溶剂如丙酮、乙醇或乙酸乙酯、纤维素衍生物、推进剂如戊烷和/或丁烷以及任选的一种或多种抗菌剂或防腐剂。

### **实施例 VII**

按以下方法制备皮肤病用肥皂。首先制备包含等量之组成 ( a ) 和 ( b ) 的组合物。然后制备包含 0.1 - 75 (重量) % 所述组合物和 25 - 99.9 (重量) % 用于肥皂中之组份的皮肤病用肥皂, 所述的用于肥皂中的组份包括常用组份如用于软肥皂中的十二烷基硫酸钠、或液态或固态的脂肪酸基肥皂。