(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119173243 A
(43)申请公布日 2024.12.20

(21)申请号 202380039618.6
(22)申请日 2023.04.12
(30)优先权数据
22168580.3 2022.04.14 EP
2205594.1 2022.04.14 GB
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.11.11
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2023/059570 2023.04.12
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/198783 EN 2023.10.19
(71)申请人 赫力昂英国知识产权有限公司
地址 英国萨里
(72)发明人 A·S·海沃德 R·卢卡斯
(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
专利代理师 许斐斐
(51)Int.Cl.
A61K 8/36(2006.01)
A61K 8/368(2006.01)
A61K 8/38(2006.01)
A61Q 11/02(2006.01)
A61K 8/02(2006.01)
C09F 1/00(2006.01)
C09G 1/00(2006.01)

权利要求书1页 说明书19页 附图1页

(54)发明名称

牙科器械清洁剂

(57)摘要

本发明涉及用于清洁牙科器械的改进组合物,其包含过氧化氢和至少一种选自水杨酸、呋喃甲酸和甲酸的酸。

CN 119173243 A

1.水性储存稳定的牙科器械清洁剂组合物,其包含:(a)约0.05重量%至约4重量%的过氧化氢,(b)约0.01重量%至约0.25重量%的至少一种选自水杨酸、呋喃甲酸和甲酸的酸,(c)约0.05重量%至约2.00重量%的阴离子表面活性剂。

2.权利要求1所述的牙科器械清洁剂组合物,其中所述组合物的pH为2.8至3.5。

3.权利要求1或2所述的牙科器械清洁剂组合物,其中所述组合物进一步包含(d)用于调节或维持所述组合物的pH的手段。

4.权利要求3所述的牙科器械清洁剂组合物,其中用于调节或维持所述组合物的pH的手段是pH缓冲液。

5.权利要求4所述的牙科器械清洁剂组合物,其包含约0.01重量%至约0.08重量%的所述pH缓冲液。

6.权利要求4或5所述的牙科器械清洁剂组合物,其中所述pH缓冲液是柠檬酸钠缓冲液。

7.权利要求1至6中任一项所述的牙科器械清洁剂组合物,其中所述酸是水杨酸。

8.权利要求1至7中任一项所述的牙科器械清洁剂组合物,其包含约0.1重量%至约2重量%的过氧化氢,特别是约0.25重量%至1重量%的过氧化氢。

9.权利要求7或8所述的牙科器械清洁剂组合物,其中所述阴离子表面活性剂是烷基硫酸钠。

10.权利要求9所述的牙科器械清洁剂组合物,其中所述烷基硫酸钠选自月桂基硫酸钠、月桂基磺酸钠和十二烷基醚硫酸钠。

11.权利要求1所述的牙科器械清洁剂组合物,其基本上由以下组成:(a)约0.1重量%至约2重量%的过氧化氢,(b)约0.01重量%至约0.25重量%的水杨酸,(c)约0.05重量%至约2.00重量%的选自月桂基硫酸钠、月桂基磺酸钠和十二烷基醚硫酸钠的阴离子表面活性剂,和(d)pH缓冲液,其中所述组合物具有2.8至3.5的pH,并且其中所述组合物包含至少90重量%、优选95重量%的水。

12.根据前述权利要求中任一项所述的牙科器械清洁剂组合物,其进一步包含(e)感官组分,特别是调味剂和/或着色剂。

13.根据前述权利要求中任一项所述的牙科器械清洁剂组合物,其用于清洁假牙的方法。

14.根据权利要求1至12中任一项所述的牙科器械清洁剂组合物,其用于杀灭牙科器械的表面上的微生物例如白色念珠菌的方法,所述方法包括将所述牙科器械的表面上的所述微生物与所述组合物接触持续足以杀灭所述微生物的一段时间。

15.分配器,其包括以下或基本上由以下组成:(i)限定储库的容器和(ii)与所述储库流体连通的分配器头,其中所述储库包含根据权利要求1至12中任一项的牙科器械清洁剂组合物,并且其中所述分配器头被配置为以喷雾和/或泡沫的形式从所述储库中分配所述水性牙科器械清洁剂组合物。

牙科器械清洁剂

技术领域

[0001] 本发明涉及用于清洁牙科器械的改进组合物。该组合物既是水性的又是储存稳定的,包含至少一种选自水杨酸、呋喃甲酸和甲酸的酸和低水平的过氧化氢。具体地,该组合物以充气泡沫的形式应用于牙科器械(在佩戴者口的外部)。

背景技术

[0002] 全口假牙或局部假牙是旨在佩戴在口中作为替代品充当口腔中通常存在的一些或全部牙齿的替代的牙科器械的形式。

[0003] 为了美容的原因和维持良好的口腔健康,与牙齿一样,假牙和其他牙科器械也应定期清洗。众所周知,假牙和其他牙科器械上的微生物沉积和增殖会对患者造成许多问题,例如在口腔内的气味、假牙引起的口腔炎、染色和令人不快的味道。然而,与牙齿不同,假牙和其他牙科器械可以取下进行清洗。通常,牙科器械通过将其浸泡在清洁浴中或通过用牙膏或特别配制的清洁剂刷洗来进行清洗。

[0004] 虽然浸泡提供的优点是到达牙科器械的每个部分,但通常使用的清洁剂以固体形式出售,如假牙清洁剂粉末或片剂,或以浓缩液体形式出售。这些固体形式需要溶解在水中以形成清洁浴,随后需要浸泡一段时间(例如过夜)以允许清洁剂溶液发挥作用的时间。这样的方式非常不方便,并且可导致患者较长时间没有它们的假体。相比之下,机械刷洗或用乳剂和牙粉擦洗并不总是能有效去除细菌,并且可能会划伤或损坏牙科器械的表面。

[0005] 因此,仍然存在具有优异安全性和兼容性特性的进一步牙科器械清洁剂的需要,但其也要是使用方便、快速作用以及与假牙材料兼容。

发明内容

[0006] 本发明人已开发出具有期望的清洁性能的组合物,尤其是用于牙科器械例如假牙。

[0007] 在第一方面,提供了水性牙科器械清洁剂组合物,其包含(a)过氧化氢,(b)至少一种选自水杨酸、呋喃甲酸和甲酸的酸,和(c)阴离子表面活性剂。

[0008] 更具体地,本发明的水性组合物包含(a)约0.05重量%至约4重量%的过氧化氢,(b)约0.01重量%至约0.25重量%的至少一种选自水杨酸、呋喃甲酸和甲酸的酸,和(c)约0.05重量%至约2.00重量%的阴离子表面活性剂。

[0009] 在一些实施方案中,本发明的组合物基本上由以下组成:(a)约0.05重量%至约4重量%的过氧化氢,(b)约0.01重量%至约0.25重量%的至少一种选自水杨酸、呋喃甲酸和甲酸的酸,和(c)约0.05重量%至约2.00重量%的阴离子表面活性剂。

[0010] 水性牙科器械清洁剂组合物的剩余部分或平衡部分是水。更具体地,组合物包含至少80重量%的水,例如至少85重量%或90重量%的水。更具体地,组合物可包含至少91重量%、至少92重量%、至少93重量%、至少94重量%、至少95重量%、至少96重量%或至少97重量%的水。

[0011] 将白色念珠菌或肺炎克雷伯菌的测试悬浮液(1-5x 108cfu/ml)暴露于本发明的组合物中,导致菌落形成单位的数量在60秒内减少至少log 2.5,优选减少至少log 3,更优选减少至少log 4,最优选减少至少log 5。

[0012] 本发明的组合物在商业上合理的一段时间是储存稳定的。更具体地,本发明的组合物在储存期间是稳定的,并且在制备后3个月测量时能够实现上面提到的菌落形成单位的数量的减少。更优选地,在制备后6个月测量时,仍更优选地在制备后12个月测量时,仍还更优选地在制备后长达24个月测量时,组合物能够在60秒内使菌落形成单位的数量减少至少log 2.5,优选减少至少log 3,更优选减少至少log 4,最优选减少至少log 5。

[0013] 本发明的组合物优选具有在2.8至3.5范围内的pH。

[0014] 在一些实施方案中,本发明的组合物基本上由以下组成:(a)约0.05重量%至约4重量%的过氧化氢,(b)约0.01重量%至约0.25重量%的至少一种选自水杨酸、呋喃甲酸和甲酸的酸,和(c)约0.05重量%至约2.00重量%的阴离子表面活性剂,其中组合物的pH在2.8至3.5的范围内。

[0015] 本发明的组合物可进一步包含(d)用于调节或维持组合物的pH的手段。在某些实施方案中,本发明的组合物包含用于调节或维持组合物的pH在2.8至3.5的范围内的手段。

[0016] 在一些实施方案中,本发明的组合物基本上由以下组成:(a)约0.05重量%至约4重量%的过氧化氢、(b)约0.01重量%至约0.25重量%的至少一种选自水杨酸、呋喃甲酸和甲酸的酸、(c)约0.05重量%至约2.00重量%的阴离子表面活性剂、和(d)用于调节或维持组合物的pH的手段,其中组合物的pH在2.8至3.5的范围内。

[0017] 组合物可包含约0.01重量%至约0.09重量%的用于调节或维持组合物的pH的手段。用于调节或维持组合物的pH的手段可以是酸或缓冲液。组合物可包含约0.02重量%至约0.08重量%的用于调节或维持组合物的pH的手段。具体地,用于调节或维持组合物pH的手段是缓冲液。更具体地,用于调节或维持组合物pH的手段是缓冲液,并且组合物包含约0.01重量%至约0.09重量%的缓冲液。还更具体地,用于调节或维持组合物pH的手段是缓冲液,并且组合物包含约0.02重量%至约0.08重量%的缓冲液。在一些实施方案中,用于调节或维持组合物pH的手段是包含柠檬酸钠的缓冲液,更具体地是柠檬酸钠缓冲液。

[0018] 因此,在另一个实施方案中,提供了水性储存稳定的牙科器械清洁剂组合物,其基本上由以下组成:约0.05重量%至约4重量%的过氧化氢、约0.01重量%至约0.25重量%的至少一种选自水杨酸、呋喃甲酸和甲酸的酸、约0.05重量%至约2.00重量%的阴离子表面活性剂、约0.01重量%至约0.08重量%的缓冲液(特别是柠檬酸钠缓冲液),其中该组合物的pH在2.8至3.5的范围内。

[0019] 本发明的组合物可进一步包含感官组分。在某些实施方案中,感官组分是调味剂和/或着色剂和/或芳香剂。

[0020] 在进一步的实施方案中,提供了水性储存稳定的牙科器械清洁剂组合物,其基本上由以下组成:约0.05重量%至约4重量%的过氧化氢、约0.01重量%至约0.25重量%的至少一种选自水杨酸、呋喃甲酸和甲酸的酸、约0.05重量%至约2.00重量%的阴离子表面活性剂、约0.01重量%至约0.08重量%的缓冲液(特别是柠檬酸钠缓冲液),其中该组合物的pH在2.8至3.5的范围内,并且其中该组合物进一步包含约0.01重量%至约0.5重量%的感官组分。

[0021] 在一些实施方案中,阴离子表面活性剂是烷基硫酸钠。在某些实施方案中,阴离子表面活性剂是选自月桂基硫酸钠、月桂基磺酸钠和十二烷基醚硫酸钠的烷基硫酸钠。

[0022] 因此,还提供了水性储存稳定的牙科器械清洁剂组合物,其基本上由以下组成:约0.05重量%至约4重量%的过氧化氢、约0.01重量%至约0.25重量%的至少一种选自水杨酸、呋喃甲酸和甲酸的酸、约0.05重量%至约2.00重量%的选自月桂基硫酸钠、月桂基磺酸钠和十二烷基醚硫酸钠的阴离子表面活性剂、约0.01重量%至约0.08重量%的缓冲液(特别是柠檬酸钠缓冲液),其中该组合物的pH在2.8至3.5的范围内,并且其中该组合物进一步包含约0.01重量%至约0.5重量%的感官组分。

[0023] 进一步的实施方案提供了水性储存稳定的牙科器械清洁剂组合物,其基本上由以下组成:约0.05重量%至约4重量%的过氧化氢、约0.01重量%至约0.25重量%的至少一种选自水杨酸、呋喃甲酸和甲酸的酸、约0.05重量%至约2.00重量%的阴离子表面活性剂(特别是选自月桂基硫酸钠、月桂基磺酸钠和十二烷基醚硫酸钠的阴离子表面活性剂)、约0.01重量%至约0.08重量%的缓冲液(特别是柠檬酸钠缓冲液),其中该组合物的pH值在2.8至3.5的范围内,并且其中该组合物进一步包含约0.01重量%至约0.5重量%的感官组分。

[0024] 在一些实施方案中,本发明的组合物包含约0.1重量%至约2重量%的过氧化氢,特别是约0.25重量%至1重量%的过氧化氢。

[0025] 优选地,至少一种酸是一种酸。优选地,该酸是水杨酸。在一些实施方案中,本发明的组合物包含约0.01重量%至0.25重量%的水杨酸,特别是约0.1重量%至0.2重量%的水杨酸。

[0026] 在一些实施方案中,本发明的组合物包含约0.25重量%至约1重量%的阴离子表面活性剂。在一些实施方案中,本发明的组合物包含约0.25重量%至约1.00重量%的选自月桂基硫酸钠、月桂基磺酸钠和十二烷基醚硫酸钠的阴离子表面活性剂。

[0027] 本发明的组合物可直接使用,并且不需要稀释或重构。组合物是可发泡的,并可以以充气泡沫的形式应用到表面上。本发明的组合物基本上不含醇或不含醇。本发明的组合物不包含乙二胺四乙酸盐(EDTA)。

[0028] 在本发明的第二方面,提供了容器,该容器含有第一方面的组合物。具体地,该容器是分配器。具体地,该分配器包括以下或基本上由以下组成:限定储库的容器和与储库流体连通的应用器头,其中储库包含本发明的组合物,并且其中应用器头被配置成从储库分配组合物,具体地以喷雾和/或泡沫的形式。

[0029] 在某些实施方案中,分配器包括以下或基本上由以下组成:限定储库的容器和与储库流体连通的发泡应用器头,其中储库包含根据第一方面的组合物,并且其中发泡应用器头被配置为以泡沫的形式从储库中分配组合物。通过非限制性示例的方式,容器包括高密度聚乙烯(HDPE)和/或聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)。在一些实施方案中,容器包括高密度聚乙烯(HDPE)和聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)。在一些实施方案中,容器是高密度聚乙烯(HDPE)容器。在一些实施方案中,容器是聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)容器。

[0030] 在本发明的第三方面,提供了根据第一方面的组合物,其用于清洁假牙的方法。还提供了清洁口腔外的牙科器械的方法,其包括使牙科器械与根据第一方面的组合物保持接触一段时间。还提供了根据第一方面的水性牙科器械清洁剂,其用于杀灭牙科器械的表面上的微生物(例如白色念珠菌)的方法。具体地,该方法包括使牙科器械的表面上的微生物

与牙科器械清洁剂接触持续足以杀灭微生物的一段时间。

[0031] 具体地,微生物是细菌、真菌或病毒。在一些实施方案中,微生物是细菌,特别是革兰氏阴性细菌,例如肺炎克雷伯菌。在一些实施方案中,微生物是真菌,特别是酵母,例如白色念珠菌。在一些实施方案中,微生物是病毒,例如包膜病毒或无包膜病毒,例如流感病毒或冠状病毒。在某些实施方案中,病毒是流感病毒H1N1。在某些实施方案中,病毒是冠状病毒,例如SARS-CoV、SARS-CoV-1或SARS-CoV-2。

附图说明

[0032] 图1:显示了两块被茶弄脏的陶瓷瓷砖,比较了未处理的部分(UT)与用(a)本发明的组合物或(b)市售牙膏处理的部分(T)。

[0033] 发明详述

[0034] 本发明涉及牙科器械清洁组合物,其包含至少一种选自水杨酸、呋喃甲酸或甲酸的酸与过氧化氢和阴离子表面活性剂的组合。

[0035] 令人惊讶的是,发明人发现此类组合物不仅快速作用,还表现出优异的抗菌功效。不受理论的束缚,当微生物暴露于过氧化氢和酸组分(选自水杨酸、甲酸和呋喃甲酸)的组合时,似乎存在协同抗菌作用,即使在过氧化氢水平较低的情况下,60秒内菌落形成单位的数量也能达到log 2.5甚至更高的减少(在杀灭试验中)。应当注意的是,其他酸(例如磷酸或柠檬酸)不表现出这种协同抗菌功效,并且该效果与例如pKa无关。

[0036] 有利地,此类组合物具有改善的皮肤耐受性(与市场上现有的制剂相比),使其特别适合用于清洁在口的外部清洗的牙齿假体,其中产品可能与手和手指的皮肤接触。这些组合物还在去除污渍方面是有效的,并且具有高度的表面兼容性,使得它们不会使塑料(例如丙烯酸树脂)、尼龙、瓷器、树脂、金属或全口或局部牙齿假体和其他牙科器械中常见的其他材料腐蚀或失去光泽。此外,该制剂对环境的影响很小,主要分解成氧气和水。

[0037] 如本文所使用的,术语“牙科器械”是指假牙或局部假牙、人造牙齿、可拆卸的正畸桥和假牙板(上型和下型)、正畸保持器和器械、保护性护牙托、防止磨牙症和/或颞下颌关节(TMJ)障碍的夜间护齿器等。术语“牙科器械清洁剂”是指用于在口的外部清洗牙科器械、清洗牙科器械的表面和孔内(例如杀灭细菌并去除食物颗粒、污渍和其他口腔残渣)的组合物。

[0038] 为避免疑问,提及“重量%”是指按总组合物的重量计,每种成分的量被选择为使得组合物中的总成分之和为100重量百分比。虽然并不总是被明确列为成分,但应理解,对于本发明的水性溶液,组合物的剩余部分或平衡部分是水。

[0039] 术语“水性溶液”是指其中溶剂是水并且组合物的其他成分分散、混合和/或溶解在其中的溶液。具体地,组合物包含至少80重量%的水,例如至少85重量%或90重量%的水。更具体地,组合物可以包含至少91重量%、至少92重量%、至少93重量%、至少94重量%、至少95重量%、至少96重量%、至少97重量%、至少98重量%或至少99重量%的水。因此,组合物可包含80重量%至99重量%的水,例如85重量%至99重量%、90重量%至99重量%或95重量%至99重量%的水。具体地,水是唯一的溶剂,并且不使用另外的有机溶剂,例如醇。

[0040] 本发明的组合物包含过氧化氢,也称为H_2O_2(其具有CAS号:7722-84-1)。具体地,本

发明的组合物包含约0.05重量％至约4重量％的过氧化氢,例如约0.05重量％至约4重量％、约0.1重量％至约4重量％或约0.25重量％至约4重量％的过氧化氢。更具体地,约0.05重量％至约2重量％、约0.1重量％至约2重量％或约0.25重量％至约2重量％的过氧化氢。再更具体地,约0.05重量％至约1重量％、约0.1重量％至约1重量％或约0.25重量％至约1重量％的过氧化氢。还再更具体地,约0.1重量％至约0.75重量％或约0.25重量％至约0.75重量％,例如约0.25重量％、约0.3重量％、约0.4重量％、约0.5重量％、约0.6重量％、约0.7重量％或约0.75重量％的过氧化氢。

[0041] 本发明的组合物包含至少一种选自水杨酸、呋喃甲酸和甲酸的酸。水杨酸(CAS号:69-72-7)也可称为2-羟基苯甲酸。甲酸(CAS号:64-18-6)也可称为蚁酸(methanoic acid)。呋喃甲酸是指2-呋喃甲酸(CAS号:88-14-2),也称为呋喃-2-甲酸,和3-呋喃甲酸(CAS号:488-93-7),也称为呋喃-3-甲酸。该组合物可包含2-呋喃甲酸和/或3-呋喃甲酸。在一些实施方案中,酸为2-呋喃甲酸。在其他实施方案中,酸为3-呋喃甲酸。

[0042] 虽然优选使用一种选自水杨酸、呋喃甲酸和甲酸的酸,但本领域技术人员将理解,也可以使用这些酸的组合。例如,本发明的组合物进一步包含至少两种选自水杨酸、呋喃甲酸和甲酸的酸,例如这些酸中的两种或这些酸中的三种。因此,在某些实施方案中,组合物可以包含水杨酸、呋喃甲酸和甲酸的组合,例如以任何合适的摩尔比,例如1:1:1至2:1:1、1:2:1或1:1:2。在其它实施方案中,组合物可包含水杨酸和呋喃甲酸的组合、水杨酸和甲酸的组合或呋喃甲酸和甲酸的组合,例如以任何合适的摩尔比,例如1:1至3:1、1:1至1:1,如1:1、1:2、1:3、3:1或2:1。

[0043] 具体地,本发明的组合物包含选自水杨酸、呋喃甲酸和甲酸的酸。在本发明的优选实施方案中,酸是水杨酸。

[0044] 本发明的组合物可包含约0.01重量％至约0.25重量％的至少一种酸、约0.1重量％至约0.25重量％的至少一种酸或约0.15重量％至约0.2重量％的至少一种酸,例如约0.15重量％、0.16重量％、0.17重量％、0.18重量％、0.19重量％或约0.2重量％的至少一种酸。

[0045] 本发明的组合物包含表面活性剂,更具体地是阴离子表面活性剂。合适的阴离子表面活性剂是本领域已知的。具体地,阴离子表面活性剂是烷基硫酸钠,例如具有烷基基团的硫酸钠,该烷基基团具有8至20个碳原子。这些的非限制性实例包括癸基硫酸钠、月桂基硫酸钠(也称为SLS或十二烷基硫酸钠(SDS))、十四烷基硫酸钠、十六烷基硫酸钠和十八烷基硫酸钠。在某些实施方案中,阴离子表面活性剂是选自月桂基硫酸钠、月桂基磺酸钠和十二烷基醚硫酸钠的烷基硫酸钠。具体地,阴离子表面活性剂是月桂基硫酸钠。

[0046] 组合物可包含约0.05重量％至约2.00重量％的阴离子表面活性剂,特别是约0.1重量％至约2重量％,更特别是约0.25重量％至约1重量％,或再更特别是约0.3重量％至约0.8重量％的阴离子表面活性剂。例如,约0.3重量％、0.4重量％、0.5重量％、0.6重量％、0.7重量％或约0.8重量％的阴离子表面活性剂。

[0047] 本发明的组合物优选具有在2.8至3.5范围内的pH,例如在2.8至3.2范围内的pH,例如pH为约3.0或约3.1。为了实现这一点,本发明的组合物可以包含用于调节或维持组合物的pH在该范围内的手段。组合物可以包含约0.01重量％至约0.09重量％,例如约0.02重量％至0.08重量％的用于调节或维持组合物的pH的手段。组合物可以包含约0.02重量％、

0.03重量%、0.04重量%、0.05重量%、0.06重量%、0.07重量%或约0.08重量%的用于调节或维持组合物的pH的手段。

[0048] 用于调节或维持组合物的pH的手段可以是酸或pH缓冲液(也称为缓冲液)。具体地,用于调节或维持组合物的pH的手段是pH缓冲液。更具体地,用于调节或维持组合物的pH的手段是包含柠檬酸钠的pH缓冲液。再更具体地,用于调节或维持组合物的pH的手段是柠檬酸钠缓冲液。柠檬酸钠缓冲液是本领域已知的,并且可以通过混合柠檬酸(一水合物)和柠檬酸三钠(脱水物)(例如,通过非限制性示例的方式,分别以82:18至73:27的比例混合)来制备并调节至期望的pH。

[0049] 具体地,本发明的组合物表现出皮肤耐受性评分为至少10%平均细胞活力、至少11%、至少12%、至少13%、至少14%或至少15%平均细胞活力,如通过体外皮肤耐受性测定测量的,更具体地,如通过体外EPIDERM皮肤刺激测试(EPI-200-SIT,MatTek Corporation)测量的。具体地,当与FRESHDENT假牙泡沫(EverSmile)相比时,本发明的组合物表现出改进的皮肤耐受性评分(例如,平均细胞活力为至少10%或更高)。

[0050] 优选地,本发明的组合物不含醇。术语"不含醇"是指不存在醇(0重量%)。为避免疑问,该术语可包括存在醇,但其量低于分析方法的检测限,以及量太低而无法检测或准确测量。

[0051] 或者,由于一些感官组分(下文讨论)包含醇,因此在包含感官组分的情况下,本发明的组合物可以基本上不含醇。本文所用的"基本上不含醇"是指组合物含有少于0.5%的醇,例如0.4%或更少、0.3%或更少、0.25%或更少、0.2%或更少、0.1%或更少、0.05%或更少或少于0.01%的醇。

[0052] 本发明的组合物是可发泡制剂。"可发泡制剂"是指能够形成泡沫的组合物,特别是具有小气泡尺寸的泡沫,以呈现出密集、丰富的泡沫的外观。该泡沫能够轻易地刷洗整个器械。

[0053] 本发明的组合物形成稳定的泡沫,其具有期望的物理化学性质,例如体积、密度和扩散,这些性质在一段时间内不会显著变化,使得泡沫在使用期间不会立即破裂。更具体地,由本发明的组合物形成的泡沫不会"快速破裂",并且当从容器中分配时将是稳定的,并且不会在与表面(例如牙科器械的表面)接触时立即破裂。虽然由本发明的组合物形成的泡沫不会快速破裂,但它们将是"可破裂的",换句话说,能够在应用轻微剪切力的情况下轻松地扩散到表面上。可以使用本领域中已知的测试来测量泡沫的特性,例如通过进行泡沫形成(泡沫高度相对于时间)和泡沫塌陷性实验。优选地,泡沫保持其结构,使得其与表面保持接触持续足以清洁和/或杀灭微生物。具体地,使用的持续时间为3分钟或更短,更具体地为2分钟或更短,还更具体地为60秒或更短,例如在约30至60秒之间。

[0054] 本发明的组合物在没有推进剂的情况下是可发泡的。具体地,本发明的组合物从容器中分配而不使用推进剂。具体地,组合物通过手动充气(例如其中通过手动启动分配头,大气空气通过制剂以产生泡沫)而发泡。具体地,本发明的组合物可从具有合适分配头(例如发泡应用器头)的容器中分配。泡沫可直接应用到牙科器械的表面上,任选地伴随刷洗。清洁后,牙科器械可用水冲洗以去除制剂,然后将其放入佩戴者的口中。

[0055] 对于用于在将器械放入口中之前对其进行清洗的牙科器械清洁组合物,可期望包含至少一种感官组分。"感官组分"是指可用于为组合物赋予风味、香味、颜色和/或感觉(例

如凉爽、变暖或刺痛)的组分。除了赋予组合物消费者所期望的感官特性外,感官组分通常不是活性组分,换句话说,它在清洁或杀灭细菌中不起活性作用。具体地,感官组分是至少一种风味、香味和/或着色剂。感官组分是本领域已知的,并且可以是天然的或人工的(合成的)。

[0056] 本发明的组合物可包含约0.01重量%至约0.5重量%的感官组分,特别是约0.1重量%至约0.3重量%的感官组分,更特别是约0.2重量%至约0.3重量%的感官组分,例如约0.1重量%、0.15重量%、0.2重量%、0.25重量%、0.3重量%、0.35重量%、0.4重量%、0.45重量%或约0.5重量%的感官组分。

[0057] 感官组分必须与组合物的成分相容,并且不会改变或降解,例如,与过氧化氢或酸接触时。因此,在某些实施方案中,本发明的组合物包含至少一种选自(+)-薄荷醇、(-)-薄荷醇、(+)-异薄荷醇、(+)-新薄荷醇、(-)-新薄荷醇和(-)-新异薄荷醇的风味组分。合适的感官组分是市售的,例如,以名称OPTAMINT销售的,例如Symrise AG的OPTAMINT 999529GlacierFresh。在某些实施方案中,本发明的组合物不包含(-)-异薄荷醇或(+)-新异薄荷醇。

[0058] 通常,本发明的组合物在20℃的室温持续至少3个月是稳定的,特别是在20℃的室温持续至少6个月是稳定的,更特别是在20℃的室温持续至少12个月是稳定的,甚至更特别是在20℃的室温持续至少24个月是稳定的。

[0059] 如本文所使用的,术语“稳定”是指组合物在生产后在特定储存温度持续一段时间以维持某些物理或化学性质(例如抗微生物功效)的能力。

[0060] 本发明组合物的稳定性可使用抗微生物效力作为指标来评估,例如,任何随时间推移表明降解的降低。因此,稳定性可通过使用测量暴露于该组合物后样品中存在的活微生物的数量的减少的合适的杀灭试验比较组合物在储存前和储存后的抗微生物功效来评估。

[0061] 如本文所用,术语“微生物”是指细菌、真菌(例如酵母或霉菌)和病毒。本发明的组合物杀灭和/或抑制细菌、真菌和病毒的生长,并可称为“抗微生物”或“杀微生物”。因此,本发明的组合物可以是“杀生物”组合物,杀灭和/或抑制细菌的生长和/或“杀真菌”组合物,杀灭和/或抑制真菌的生长和/或“杀病毒”组合物,使病毒颗粒失活,使得病毒颗粒无法感染宿主细胞。

[0062] 如本文所用,术语“杀灭”是指导致微生物死亡。对于微生物群体,术语“杀死(kill)”或“杀灭(killing)”是指通过导致群体中一些或所有微生物死亡来减少微生物的总量或水平。对于病毒,杀死或杀灭是指使病毒无法感染宿主细胞和/或无法在宿主细胞中复制,例如通过灭活或破坏。

[0063] 为避免疑问,在涉及微生物(例如细菌、真菌和病毒)时使用术语“一个(a)”或“一个(an)”应理解为指一个或多个该实体,例如在表面上生长的细菌群落,例如以生物膜的形式。

[0064] 杀灭试验可以是细菌杀灭试验、真菌杀灭试验或者病毒杀灭或病毒灭活试验。

[0065] 在一些实施方案中,组合物是能够杀灭流感病毒或冠状病毒的杀病毒组合物。在某些实施方案中,该病毒是流感病毒H1N1。在某些实施方案中,该病毒是冠状病毒,例如SARS-CoV、SARS-CoV-1或SARS-CoV-2。

[0066] 口咽念珠菌病(OPC)可能是由机会性酵母种类(例如白色念珠菌)引起的。它通常与口腔假体器械(例如导致假牙诱发的口腔炎(口腔粘膜的炎症)的假牙)的佩戴有关。白色念珠菌被认为是假牙诱发的口腔炎的主要致病微生物。因此,可以通过使用合适的杀灭试验(例如实施例中描述的试验)测量和比较在储存之前和之后组合物对抗白色念珠菌的抗菌功效来确定本发明组合物的稳定性。

[0067] 杀灭的水平也可以定义为比例,例如百分比,或通过参考微生物的总量或水平的log减少。log减少在本领域中用于指被杀灭的活微生物的数量,例如在微生物与本发明的水性牙科器械组合物接触后。术语"log X减少"和"xlog减少"可互换使用,是指活微生物数量减少10^x。例如,log 4减少意味着在微生物的种群与水性牙科器械清洁剂接触后,种群中剩余微生物的数量减少10,000倍,即为与水性牙科器械清洁剂接触前种群的$1/10^4$或更少。

[0068] 特别是,当在制备组合物后至少3个月测量时,将白色念珠菌的悬浮液(10^8cfu/ml)暴露于本发明的组合物,在暴露的60秒内,白色念珠菌菌落形成单位的数量产生至少log 2.5减少,特别是至少log 3减少,更特别是至少log4减少,再更特别是至少log 5减少。特别是,当在制备组合物后至少6个月测量时,将白色念珠菌的悬浮液(10^8cfu/ml)暴露于本发明的组合物,在暴露的60秒内,白色念珠菌菌落形成单位的数量产生至少log 2.5减少,特别是至少log 3减少,更特别是至少log 4减少,再更特别是至少log 5减少。特别是,当在制备组合物后至少12个月测量时,将白色念珠菌的悬浮液(10^8cfu/ml)暴露于本发明的组合物,在暴露的60秒内,白色念珠菌菌落形成单位的数量产生至少log 2.5减少,特别是至少log 3减少,更特别是至少log 4减少,再更特别是至少log 5减少。特别是,当在制备组合物后至少24个月测量时,将白色念珠菌的悬浮液(10^8cfu/ml)暴露于本发明的组合物,在暴露的60秒内,白色念珠菌菌落形成单位的数量产生至少log 2.5减少,特别是至少log 3减少,更特别是至少log 4减少,再更特别是至少log 5减少。

[0069] 肺炎克雷伯菌是革兰氏阴性细菌,其引起多种医疗相关感染。因此,本发明的组合物的稳定性也可以通过使用合适的细菌杀灭试验(例如实施例中描述的试验)测量对肺炎克雷伯菌的抗菌功效来确定。

[0070] 特别是,当在制备组合物后至少3个月测量时,将肺炎克雷伯菌的悬浮液(10^8cfu/ml)暴露于本发明的组合物中,在暴露的60秒内,肺炎克雷伯菌菌落形成单位的数量产生至少log 2.5减少,特别是至少log 3减少,更特别是至少log 4减少,再更特别是至少log 5减少。特别是,当在制备组合物后至少6个月测量时,将肺炎克雷伯菌的悬浮液(10^8cfu/ml)暴露于本发明的组合物中,在暴露的60秒内,肺炎克雷伯菌菌落形成单位的数量产生至少log 2.5减少,特别是至少log 3减少,更特别是至少log 4减少,再更特别是至少log5减少。特别是,当在制备组合物后至少12个月测量时,将肺炎克雷伯菌的悬浮液(10^8cfu/ml)暴露于本发明的组合物中,在暴露的60秒内,肺炎克雷伯菌菌落形成单位的数量产生至少log 2.5减少,特别是至少log 3减少,更特别是至少log 4减少,再更特别是至少log 5减少。特别是,当在制备组合物后至少24个月测量时,将肺炎克雷伯菌的悬浮液(10^8cfu/ml)暴露于本发明的组合物中,在暴露的60秒内,肺炎克雷伯菌菌落形成单位的数量产生至少log 2.5减少,特别是至少log 3减少,更特别是至少log 4减少,再更特别是至少log 5减少。

[0071] 本发明的组合物在室温(20℃)在至少三个月后、在至少六个月后、在至少十二个月后或在至少二十四个月后保留至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少

93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％或至少99％的其活性成分含量。

[0072] 还提供了包含本发明的水性牙科器械清洁剂组合物的容器。还提供了分配器，其包括(i)包含本发明的水性牙科器械清洁剂组合物的容器和(ii)发泡应用器头。更具体地，提供了分配器，其基本上由以下组成：(i)包含本发明的水性牙科器械清洁剂组合物的容器和(ii)被配置成以泡沫的形式分配水性牙科器械清洁剂组合物的发泡应用器头。再更具体地，提供了分配器，其包括以下或基本上由以下组成：限定储库的容器和与储库流体连通的发泡应用器头，其中储库包含本发明的清洁剂组合物，并且其中发泡应用器头被配置成以泡沫的形式从储库分配水性牙科器械清洁剂组合物。

[0073] 容器可以由任何合适的材料制成。合适的材料是那些不会降解、不会与牙科器械清洁剂组合物的组分相互作用或反应的材料。具体地，合适的材料在与过氧化氢接触时不会相互作用、反应或降解，更具体地，在与0.05重量％至约4重量％的过氧化氢接触时，例如长时间接触时。具体地，合适的材料不会与水杨酸、呋喃甲酸或甲酸(更具体地，0.01重量％至约0.25重量％的水杨酸、呋喃酸或甲酸)相互作用、反应或在接触时(例如长时间接触)降解。具体地，合适的材料不会与阴离子表面活性剂(更具体地，0.05重量％至约2.00重量％的阴离子表面活性剂)相互作用、反应或在接触时(例如长时间接触)降解。

[0074] 通过非限制性示例的方式，容器可以包括高密度聚乙烯(HDPE)和/或聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)。在一些实施方案中，容器包括高密度聚乙烯(HDPE)和聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)。在一些实施方案中，容器是高密度聚乙烯(HDPE)容器。在一些实施方案中，容器是聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)容器。

[0075] 在对储存在由高密度聚乙烯(HDPE)或聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)和其他塑料和金属部件制成的容器中的本发明组合物进行加速稳定性测试后，未发现容器发现腐蚀或其他损坏的迹象。因此，还提供了包含本发明的水性牙科器械清洁剂组合物的容器，其中该容器由聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)或高密度聚乙烯(HDPE)制成。还提供了分配器，其包括(i)包含本发明的水性牙科器械清洁剂组合物的容器和(ii)发泡应用器头，其中该容器由聚丙烯(PP)制成。更具体地，分配器基本上由以下组成：(i)包含本发明的水性牙科器械清洁剂组合物的聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)或高密度聚乙烯(HDPE)容器和(ii)被配置成以泡沫的形式分配水性牙科器械清洁剂组合物的发泡应用器头。再更具体地，提供了分配器，其包括或基本上由以下组成：限定了储库的聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)或高密度聚乙烯(HDPE)容器和与储库流体连通的发泡应用器头，其中储库包含本发明的清洁剂组合物，并且其中发泡应用器头被配置为以泡沫的形式从储库分配水性牙科器械清洁剂组合物。

[0076] 用于清洁的组合物

[0077] 本发明还涉及用于清洁假牙的方法的上述组合物。这些方法包括将组合物应用到牙科器械的表面上，并使牙科器械与组合物保持接触一段时间。

[0078] 优选地，组合物以喷雾和/或泡沫的形式应用。因此，该方法可以包括以泡沫的形式从容器中分配组合物。具体地，在分配时，组合物通过发泡应用器头被激活为泡沫。泡沫直接应用到牙科器械的表面上，任选地伴随刷洗。或者，组合物可以以喷雾的形式应用并通过手动方式(例如刷洗)搅动以形成泡沫。

[0079] 具体地，组合物保持与牙科器械的表面接触持续一段时间。具体地，组合物保持与牙科器械的表面接触持续足以杀灭牙科器械的表面上存在的至少80％，例如至少85％、至

少90％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％或至少99.9％的微生物的一段时间。

[0080] 具体地，存在于牙科器械的表面上的微生物包括白色念珠菌和/或肺炎克雷伯菌，更具体地为白色念珠菌。具体地，组合物保持与牙科器械的表面接触持续足以使表面上的白色念珠菌和/或肺炎克雷伯菌菌落形成单位的数量实现至少log 2.5减少，优选至少log 3减少，更优选至少log 4减少，最优选至少log 5减少的一段时间。优选地，该一段时间不超过3分钟、3分钟或更短、不超过2分钟、2分钟或更短、不超过60秒、60秒或更短，特别是30秒至60秒。在该一段时间之后，牙科器械用水冲洗以去除残留组合物，并将其放入佩戴者的口中。本发明的组合物特别适合用于清洁被清洗然后放入口中的牙齿假体，因为这通常涉及对牙科器械的一些手动操作。本发明的组合物具有改进的皮肤耐受性(例如，与某些其他清洁剂相比)，并且特别适合用于清洁牙科器械，在此期间清洁组合物可能会意外地或在手动操作步骤期间与手或手指的皮肤接触。具体地，本发明的组合物具有至少10％平均细胞活力、至少11％、至少12％、至少13％、至少14％或至少15％平均细胞活力的皮肤耐受性评分，如通过体外皮肤耐受性测定所测量的。

[0081] 本发明的清洁方法是在口腔外进行的。因此，这些方法可以称为在口腔外清洁牙科器械的方法。

[0082] 在某些实施方案中，提供了用于清洁假牙的方法的本发明的组合物，该方法包括：将组合物从容器中以泡沫的形式分配到牙科器械的表面上，保持牙科器械与泡沫接触一段时间，特别是30至60秒，任选地用水刷洗和/或冲洗牙科器械以去除泡沫，并任选地将牙科器械放入受试者的口中。

[0083] 在某些实施方案中，提供了用于清洁假牙的方法的本发明的组合物，该方法包括：从受试者的口中取出牙科器械，从容器中以泡沫的形式分配牙科器械清洁剂，将泡沫施加到牙科器械的表面上，保持牙科器械与泡沫接触一段时间，特别是30至60秒，任选地用水刷洗和/或冲洗牙科器械以去除泡沫，并将牙科器械放回受试者的口中。

[0084] 用于杀灭微生物的组合物

[0085] 还提供了用于杀灭牙科器械的表面上的微生物(例如白色念珠菌)的方法的本发明的组合物。在一些实施方案中，提供了用于杀灭牙科器械的表面上的细菌(例如肺炎克雷伯菌)的方法的本发明的组合物。在一些实施方案中，提供了用于杀灭牙科器械的表面上的真菌(例如酵母菌，例如白色念珠菌)的方法的本发明的组合物。在一些实施方案中，提供了用于灭活(例如杀灭)牙科器械的表面上的病毒的方法的本发明的组合物。

[0086] 这些方法包括将本发明的组合物应用到牙科器械的表面上，所述表面包含至少一种微生物，并保持牙科器械与组合物接触持续足以杀灭至少一种微生物的一段时间。本领域技术人员将认识到，当将组合物应用到包含微生物的牙科器械的表面时，该组合物也将接触牙科器械的表面上的微生物。

[0087] 具体地，该组合物保持与牙科器械的表面接触持续足以杀灭牙科器械的表面上存在的至少80％，例如至少85％、至少90％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％或至少99.9％的微生物的一段时间。

[0088] 因此，该方法可包括将本发明的组合物应用到牙科器械的表面，所述表面包含微生物的种群，并且保持牙科器械与组合物接触持续足以杀灭至少80％的微生物的种群的一

段时间。

[0089] 具体地,微生物为白色念珠菌和/或肺炎克雷伯菌,更具体地为白色念珠菌。

[0090] 具体地,将组合物保持与牙科器械的表面接触持续足以使表面上的白色念珠菌和/或肺炎克雷伯菌菌落形成单位的数量实现至少log 2.5的减少,优选至少log 3的减少,更优选至少log 4的减少,最优选至少log 5的减少的一段时间。

[0091] 对于病毒,特别是本发明的组合物能够将病毒株的病毒滴度(对应于细胞培养裂解物中每单位体积存在的传染性病毒的含量)降低至少log 4。log 4减少对应于测试的病毒株减少10^4倍或99.99%。病毒可以是包膜病毒或非包膜病毒。病毒可以是流感病毒、冠状病毒或鼻病毒。在某些实施方案中,病毒是呼吸道合胞病毒。在某些实施方案中,病毒是流感病毒H1N1。在某些实施方案中,病毒是冠状病毒,例如SARS-CoV、SARS-CoV-1或SARS-CoV-2。

[0092] 因此,该方法可包括将本发明的组合物应用到牙科器械的表面,所述表面包含细菌和/或真菌的种群,包括例如白色念珠菌和/或肺炎克雷伯菌,并且保持牙科器械与组合物接触持续足以使细菌和/或真菌(例如白色念珠菌和/或肺炎克雷伯菌)的菌落形成单位的数量实现至少80%或相当于至少log 2.5的减少的一段时间。

[0093] 优选地,该一段时间为约30秒至不超过3分钟、3分钟或更短、不超过2分钟、2分钟或更短、不超过60秒、60秒或更短,特别是约30秒至约3分钟、约30秒至约2分钟,优选约30秒至约60秒。在该一段时间之后,用水冲洗牙科器械以去除残留组合物,并将其放入佩戴者的口中。

[0094] 具体地,本发明的组合物具有如通过体外皮肤耐受性测定测量的至少10%平均细胞活力、至少11%、至少12%、至少13%、至少14%或至少15%的平均细胞活力的皮肤耐受性评分。

[0095] 在某些实施方案中,提供了用于杀灭牙科器械的表面上的微生物(例如白色念珠菌)的方法的本发明的组合物,该方法包括:从容器中以泡沫的形式分配组合物,将泡沫应用到牙科器械的表面上,所述表面包含微生物,保持牙科器械与泡沫接触持续足以杀灭微生物的一段时间,特别是30至60秒,任选地用水刷洗和/或冲洗牙科器械以去除泡沫,并任选地将牙科器械放入受试者的口中。

[0096] 具体地,牙科器械的表面包含微生物的种群,例如白色念珠菌。更具体地,牙科器械保持与泡沫接触持续足以杀灭牙科器械的表面上存在的至少80%,例如至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或至少99.9%的微生物的一段时间。再更具体地,在30至60秒内杀灭牙科器械的表面上存在的至少80%,例如至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或至少99.9%的微生物。仍再更具体地,在30至60秒内杀灭牙科器械的表面上存在的至少80%,例如至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或至少99.9%的白色念珠菌CFU。

[0097] 在某些实施方案中,提供了用于杀灭牙科器械的表面上的微生物(例如白色念珠菌)的方法的本发明的组合物,该方法包括:从受试者的口中取出牙科器械,将来自容器中的组合物以泡沫的形式分配到牙科器械的表面上,所述表面包含微生物,保持牙科器械与泡沫接触持续足以杀灭微生物的一段时间,特别是30至60秒,用水冲洗牙科器械,任选地伴随刷洗,以去除泡沫,并将牙科器械放回受试者的口中。

[0098] 组合物在清洁方法中的用途

[0099] 本发明进一步包括使用上述组合物清洁牙科器械(例如局部或全口假牙)的方法。

[0100] 例如,提供了清洁假牙的方法,该方法包括:将本发明的组合物从容器中以喷雾和/或泡沫的形式分配到牙科器械的表面上,保持牙科器械与泡沫接触一段时间,特别是30至60秒,用水冲洗牙科器械,任选地伴随刷洗,以去除残留组合物,并任选地将牙科器械放入受试者的口中。

[0101] 在一些实施方案中,提供了清洁假牙的方法,该方法包括:从受试者的口中取出牙科器械,将本发明的组合物从容器中以泡沫的形式分配到牙科器械的表面上,保持牙科器械与泡沫接触一段时间,特别是30至60秒,用水冲洗牙科器械,任选地伴随刷洗,以去除残留的组合物,并将牙科器械放回受试者的口中。

[0102] 组合物在杀灭微生物的方法中的用途

[0103] 还提供了使用本发明的组合物杀灭牙科器械的表面上的微生物(例如白色念珠菌)的方法。

[0104] 进一步提供了杀灭牙科器械的表面上的微生物(例如白色念珠菌)的方法,该方法包括:将根据本发明的组合物从容器中以泡沫的形式分配到牙科器械的表面上,所述表面包含微生物,保持牙科器械与泡沫接触持续足以杀灭微生物的一段时间,特别是30至60秒,用水冲洗牙科器械,任选地伴随刷洗,以去除泡沫,并任选地将牙科器械放入受试者的口中。

[0105] 还提供了杀灭牙科器械的表面上的微生物(例如白色念珠菌)的方法,该方法包括:从受试者的口中取出牙科器械,将根据本发明的组合物从容器中以泡沫的形式分配,将泡沫应用到牙科器械的表面上,所述表面包含微生物,保持牙科器械与泡沫接触持续足以杀灭细菌的一段时间,特别是30至60秒,用水冲洗牙科器械,任选地伴随刷洗,以去除泡沫,并将牙科器械放回受试者的口中。

[0106] 通用

[0107] 术语“包含(comprising)”涵盖“包括(including)”,例如“包含”X的组合物可包含一些另外的,例如X+Y。在一些实施方案中,术语“包含”指包含指示的活性剂,例如所记载的化合物,以及包含消费者健康产业已知且通常认为是安全的(GRAS)的其他活性剂、和载体、赋形剂、润肤剂、稳定剂等。使用过渡短语“基本上由...组成”意味着权利要求的范围应解释为涵盖权利要求中所记载的指定材料或步骤,以及不会对所要求保护的发明的基本和新颖特征产生实质性影响的那些材料或步骤。参见In re Herz,537F.2d 549,551-52,190USPQ 461,463(CCPA 1976)(原文中强调);另参见MPEP§2111.03。因此,当在本发明的权利要求中使用时,术语“基本上由...组成”不应将其解释为等同于“包含”。术语“由...组成”及其变体是指包括并限于(例如,具体所记载的成分或步骤)。在某些地区,术语“包含由...组成的活性成分”可用于代替“基本上由...组成”。与数值x相关的术语“约”是任选的,并且是指例如数值可包含围绕所述数字的一些方差,以允许常规实验波动、测量方差或涵盖可实现与所述数字基本上相同结果的微小偏差,例如x±10%、x±5%、x±4%、x±3%、x±2%或x±1%。单词“基本上”不排除“完全”,例如“基本上不含”Y的组合物可完全不含Y。必要时,可以从本发明的定义中省略单词“基本上”。除非另有说明,本文使用的所有百分比和比率均按总组合物的重量计。

[0108] 本专利说明书中引用的所有参考文献或专利申请均通过引用并入本文。

[0109] 本发明的实施方案

[0110] 以下条款描述了本发明的某些实施方案:

[0111] E1)水性储存稳定的牙科器械清洁剂组合物,其包含:约0.05重量%至约4重量%的过氧化氢、约0.01重量%至约0.25重量%的至少一种选自水杨酸、呋喃甲酸和甲酸的酸、约0.05重量%至约2.00重量%的阴离子表面活性剂。

[0112] E2)水性储存稳定的牙科器械清洁剂组合物,其包含以下或基本上由以下组成:约0.05重量%至约4重量%的过氧化氢、约0.01重量%至约0.25重量%的至少一种选自水杨酸、呋喃甲酸和甲酸的酸、约0.05重量%至约2.00重量%的阴离子表面活性剂,其中组合物的pH在2.8至3.5的范围内。

[0113] E3)水性储存稳定的牙科器械清洁剂组合物,其包含以下或基本上由以下组成:约0.05重量%至约4重量%的过氧化氢、约0.01重量%至约0.25重量%的至少一种选自水杨酸、呋喃甲酸和甲酸的酸、约0.05重量%至约2.00重量%的阴离子表面活性剂、约0.01重量%至约0.08重量%的缓冲液,特别是柠檬酸钠缓冲液,其中组合物的pH在2.8至3.5的范围内。

[0114] E4)水性储存稳定的牙科器械清洁剂组合物,其包含以下或基本上由以下组成:约0.05重量%至约4重量%的过氧化氢、约0.01重量%至约0.25重量%的至少一种选自水杨酸、呋喃甲酸和甲酸的酸、约0.05重量%至约2.00重量%的阴离子表面活性剂、约0.01重量%至约0.08重量%的缓冲液,特别是柠檬酸钠缓冲液,其中组合物的pH在2.8至3.5的范围内,并且其中组合物进一步包含约0.01重量%至约0.5重量%的感官组分。

[0115] E5)水性储存稳定的牙科器械清洁剂组合物,其包含以下或基本上由以下组成:约0.05重量%至约4重量%的过氧化氢、约0.01重量%至约0.25重量%的2-呋喃甲酸和/或3-呋喃甲酸、约0.05重量%至约2.00重量%的阴离子表面活性剂,其中组合物的pH在2.8至3.5的范围内。

[0116] E6)水性储存稳定的牙科器械清洁剂组合物,其包含以下或基本上由以下组成:约0.05重量%至约4重量%的过氧化氢、约0.01重量%至约0.25重量%的甲酸、约0.05重量%至约2.00重量%的阴离子表面活性剂,其中组合物的pH在2.8至3.5的范围内。

[0117] E7)水性储存稳定的牙科器械清洁剂组合物,其包含以下或基本上由以下组成:约0.05重量%至约4重量%的过氧化氢、约0.01重量%至约0.25重量%的水杨酸、约0.05重量%至约2.00重量%的阴离子表面活性剂,其中组合物的pH在2.8至3.5的范围内。

[0118] E8)水性储存稳定的牙科器械清洁剂组合物,其包含以下或基本上由以下组成:约0.1重量%至约2重量%的过氧化氢、约0.01重量%至约0.25重量%的水杨酸、约0.05重量%至约2.00重量%的阴离子表面活性剂,其中组合物的pH在2.8至3.5的范围内。

[0119] E9)水性储存稳定的牙科器械清洁剂组合物,其包含以下或基本上由以下组成:约0.1重量%至约2重量%的过氧化氢、约0.01重量%至约0.25重量%的水杨酸、约0.25重量%至约1.00重量%的阴离子表面活性剂,其中组合物的pH在2.8至3.5的范围内。

[0120] E10)水性储存稳定的牙科器械清洁剂组合物,其包含以下或基本上由以下组成:约0.1重量%至约2重量%的过氧化氢、约0.1重量%至约0.2重量%的水杨酸、约0.25重量%至约1.00重量%的阴离子表面活性剂,其中组合物的pH在2.8至3.5的范围内。

[0121] E11)水性储存稳定的牙科器械清洁剂组合物,其包含以下或基本上由以下组成:约0.25重量%至约1重量%的过氧化氢、约0.01重量%至约0.25重量%的水杨酸、约0.05重量%至约2.00重量%的阴离子表面活性剂,其中组合物的pH在2.8至3.5的范围内。

[0122] E12)水性储存稳定的牙科器械清洁剂组合物,其包含以下或基本上由以下组成:约0.25重量%至约1重量%的过氧化氢、约0.1重量%至约0.2重量%的水杨酸、约0.25重量%至约1.00重量%的阴离子表面活性剂,其中组合物的pH在2.8至3.5的范围内。

[0123] E13)水性储存稳定的牙科器械清洁剂组合物,其包含以下或基本上由以下组成:约0.05重量%至约4重量%的过氧化氢、约0.01重量%至约0.25重量%的水杨酸、约0.05重量%至约2.00重量%的阴离子表面活性剂、约0.01重量%至约0.08重量%的缓冲液,特别是柠檬酸钠缓冲液,其中组合物的pH在2.8至3.5的范围内。

[0124] E14)水性储存稳定的牙科器械清洁剂组合物,其包含以下或基本上由以下组成:约0.1重量%至约2重量%的过氧化氢、约0.1重量%至约0.2重量%的水杨酸、约0.25重量%至约1.00重量%的阴离子表面活性剂、约0.01重量%至约0.08重量%的缓冲液,特别是柠檬酸钠缓冲液,其中组合物的pH在2.8至3.5的范围内。

[0125] E15)水性储存稳定的牙科器械清洁剂组合物,其包含以下或基本上由以下组成:约0.1重量%至约2重量%的过氧化氢、约0.1重量%至约0.2重量%的水杨酸、约0.25重量%至约1.00重量%的阴离子表面活性剂、约0.02%至约0.06重量%的缓冲液,特别是柠檬酸钠缓冲液,其中组合物的pH在2.8至3.5的范围内。

[0126] E16)水性储存稳定的牙科器械清洁剂组合物,其包含以下或基本上由以下组成:约0.1重量%至约2重量%的过氧化氢、约0.1重量%至约0.2重量%的水杨酸、约0.25重量%至约1.00重量%的阴离子表面活性剂、约0.02重量%至约0.08重量%的柠檬酸钠缓冲液,其中组合物的pH在2.8至3.5的范围内。

[0127] E17)水性储存稳定的牙科器械清洁剂组合物,其包含以下或基本上由以下组成:约0.25重量%至约1重量%的过氧化氢、约0.1重量%至约0.2重量%的水杨酸、约0.25重量%至约1.00重量%的阴离子表面活性剂、约0.01重量%至约0.08重量%的缓冲液,特别是柠檬酸钠缓冲液,其中组合物的pH在2.8至3.5的范围内。

[0128] E18)水性储存稳定的牙科器械清洁剂组合物,其包含以下或基本上由以下组成:约0.25重量%至约1重量%的过氧化氢、约0.1重量%至约0.2重量%的水杨酸、约0.25重量%至约1.00重量%的阴离子表面活性剂、约0.02重量%至约0.08重量%的缓冲液,特别是柠檬酸钠缓冲液,其中组合物的pH在2.8至3.5的范围内。

[0129] E19)水性储存稳定的牙科器械清洁剂组合物,其包含以下或基本上由以下组成:约0.25重量%至约1重量%的过氧化氢、约0.1重量%至约0.2重量%的水杨酸、约0.25重量%至约1.00重量%的阴离子表面活性剂、约0.02重量%至约0.08重量%的柠檬酸钠缓冲液,其中组合物的pH在2.8至3.5的范围内。

[0130] E20)水性储存稳定的牙科器械清洁剂组合物,其包含以下或基本上由以下组成:约0.05重量%至约4重量%的过氧化氢、约0.01重量%至约0.25重量%的水杨酸、约0.05重量%至约2.00重量%的阴离子表面活性剂、约0.01重量%至约0.08重量%的缓冲液,特别是柠檬酸钠缓冲液,其中组合物的pH在2.8至3.5的范围内,并且其中组合物进一步包含约0.01重量%至约0.5重量%的感官组分。

[0131] E21)水性储存稳定的牙科器械清洁剂组合物,其包含以下或基本上由以下组成:约0.1重量%至约2重量%的过氧化氢、约0.1重量%至约0.2重量%的水杨酸、约0.25重量%至约1.00重量%的阴离子表面活性剂、约0.02重量%至约0.08重量%的柠檬酸钠缓冲液,其中组合物的pH在2.8至3.5的范围内,并且其中组合物进一步包含约0.01重量%至约0.5重量%的感官组分。

[0132] E22)水性储存稳定的牙科器械清洁剂组合物,其包含以下或基本上由以下组成:约0.1重量%至约2重量%的过氧化氢、约0.1重量%至约0.2重量%的水杨酸、约0.25重量%至约1.00重量%的阴离子表面活性剂、约0.02重量%至约0.08重量%的柠檬酸钠缓冲液,其中组合物的pH在2.8至3.5的范围内,并且其中组合物进一步包含约0.1重量%至约0.3重量%的感官组分。

[0133] E23)水性储存稳定的牙科器械清洁剂组合物,其包含以下或基本上由以下组成:约0.25重量%至约1重量%的过氧化氢、约0.1重量%至约0.2重量%的水杨酸、约0.25重量%至约1.00重量%的阴离子表面活性剂、约0.02重量%至约0.08重量%的柠檬酸钠缓冲液,其中组合物的pH在2.8至3.5的范围内,并且其中组合物进一步包含约0.01重量%至约0.5重量%的感官组分。

[0134] E24)水性储存稳定的牙科器械清洁剂组合物,其包含以下或基本上由以下组成:约0.25重量%至约1重量%的过氧化氢、约0.1重量%至约0.2重量%的水杨酸、约0.25重量%至约1.00重量%的阴离子表面活性剂、约0.02重量%至约0.08重量%的柠檬酸钠缓冲液,其中组合物的pH在2.8至3.5的范围内,并且其中组合物进一步包含约0.1重量%至约0.3重量%的感官组分。

[0135] E25)水性储存稳定的牙科器械清洁剂组合物,其包含以下或基本上由以下组成:约0.25重量%至约1重量%的过氧化氢、约0.1重量%至约0.2重量%的水杨酸、约0.25重量%至约1.00重量%的月桂基硫酸钠、约0.02重量%至约0.08重量%的柠檬酸钠缓冲液,其中组合物的pH在2.8至3.5的范围内,并且其中组合物进一步包含约0.1重量%至约0.3重量%的感官组分。

[0136] E26)水性储存稳定的牙科器械清洁剂组合物,其包含以下或基本上由以下组成:约0.25重量%至约1重量%的过氧化氢、约0.01重量%至约0.25重量%的2-呋喃甲酸和/或3-呋喃甲酸、约0.25重量%至约1.00重量%的阴离子表面活性剂、约0.02重量%至约0.08重量%的柠檬酸钠缓冲液,其中组合物的pH在2.8至3.5的范围内,并且其中组合物进一步包含约0.1重量%至约0.3重量%的感官组分。

[0137] E27)水性储存稳定的牙科器械清洁剂组合物,其包含以下或基本上由以下组成:约0.25重量%至约1重量%的过氧化氢、约0.01重量%至约0.25重量%的2-呋喃甲酸和/或3-呋喃甲酸、约0.25重量%至约1.00重量%的月桂基硫酸钠、约0.02重量%至约0.08重量%的柠檬酸钠缓冲液,其中组合物的pH在2.8至3.5的范围内,并且其中组合物进一步包含约0.1重量%至约0.3重量%的感官组分。

[0138] E28)水性储存稳定的牙科器械清洁剂组合物,其包含以下或基本上由以下组成:约0.25重量%至约1重量%的过氧化氢、约0.01重量%至约0.25重量%的甲酸、约0.25重量%至约1.00重量%的阴离子表面活性剂、约0.02重量%至约0.08重量%的柠檬酸钠缓冲液,其中组合物的pH在2.8至3.5的范围内,并且其中组合物进一步包含约0.1重量%至约

0.3重量%的感官组分。

[0139] E29)水性储存稳定的牙科器械清洁剂组合物,其包含以下或基本上由以下组成:约0.25重量%至约1重量%的过氧化氢、约0.01重量%至约0.25重量%的甲酸、约0.25重量%至约1.00重量%的月桂基硫酸钠、约0.02重量%至约0.08重量%的柠檬酸钠缓冲液,其中组合物的pH在2.8至3.5的范围内,并且其中组合物进一步包含约0.1重量%至约0.3重量%的感官组分。

[0140] E30)分配器,其包括以下或基本由以下组成:限定储库的容器和与储库流体连通的分配器头,其中储库包含根据实施方案E1至E29中任一项的组合物,并且其中分配器头被配置为以喷雾和/或泡沫的形式从储库中分配组合物。

[0141] E31)实施方案E30的分配器,其中分配器头是被配置成以泡沫的形式分配组合物的发泡应用器头。

[0142] 为了更好地理解本发明,下面列举实施例。这些实施例仅用于说明目的,并且不应解释为以任何方式限制本发明的范围。

实施例

[0143] 实施例1

[0144] 制备了含有0.5%过氧化氢、0.5%月桂基硫酸钠、酸(含量参见表1)和水(平衡至100%)的水性组合物,并测试了对白色念珠菌(机会性致病酵母菌)的体外抗菌功效。

[0145] 测试通过将组合物添加到白色念珠菌的浮游悬浮液中($1-5x10^8$ cfu/ml),然后在60秒接触时间后进行中和。然后计算每个组合物的白色念珠菌的log减少,性能目标是>log 5减少(杀灭99.999%)。

[0146] 表1:含有水、0.5%过氧化氢、0.5%月桂基硫酸钠和不同酸的组合物在pH 2.8-3.2的抗真菌功效

[0147]

酸	酸 w/w%	酸 pKa	制剂 pH*	在 60s 内的 Log 减少，相对于白色念珠菌
磷酸	0.10	2.16	2.8	<1.05

[0148]

柠檬酸	1.00	2.79	3.1	<1.06
水杨酸	0.18	2.97	3.0	>5.64
呋喃甲酸	0.24	3.12	3.1	2.70
甲酸	0.08	3.74	3.0	2.50
草酸	0.20	3.81	2.8	<1.05
乳酸	0.24	3.86	3.1	<1.05
琥珀酸	0.24	4.21	3.2	<1.10

[0149] *在适当时使用柠檬酸钠缓冲以达到期望的pH范围

[0150] 在这些组合物中,只有包含水杨酸、呋喃甲酸或甲酸的那些组合物能够使白色念珠菌的菌落形成单位实现log 2.50或更多的减少。令人惊讶的是,包含0.18%水杨酸的组合物产生了>log 5的减少(相当于杀灭99.99%)。其他测试的酸(磷酸、柠檬酸、草酸、乳酸

和琥珀酸)实现了<1.10log的减少,表明较低水平的抗菌功效。酸pKa与抗菌功效之间没有相关性。

[0151] 实施例2

[0152] 然后对含有水杨酸的组合物进行了针对肺炎克雷伯菌(引起多种医疗相关感染的革兰氏阴性菌)的测试。

[0153] 表2:含0.5%过氧化氢、0.5%月桂基硫酸钠、0.18%水杨酸和98.82%水的组合物(pH 2.8-3.2)的抗菌功效

[0154]

酸	酸 w/w%	酸 pKa	制剂 pH*	在 60s 内的 Log 减少，相对于肺炎克雷伯菌
水杨酸	0.18	2.97	3.0	>6.44

[0155] 这些结果证实了包含水杨酸的组合物具有令人惊讶的强抗菌功效。

[0156] 实施例3

[0157] 制备在不同的pH的含有水、0.5%过氧化氢、0.5%月桂基硫酸钠和水杨酸的组合物,并置于40℃储存3个月,以确定用于配方稳定性的适合的pH范围。

[0158] 对老化组合物进行了针对白色念珠菌的体外抗菌功效的测试(如上所述60s接触时间),以及通过泡沫泵包装分配液体组合物后的泡沫外观的测试。

[0159] 表3:含有水、0.5%过氧化氢、0.5%月桂基硫酸钠和水杨酸的组合物在不同制剂pH范围的制剂稳定性

[0160]

制剂 pH 范围	在 60s 内的 Log 减少，相对于白色念珠菌		分配的泡沫外观	
	初始	老化	初始	老化
< 2.8	>5.64	>5.37	丰富、紧凑的泡沫	无泡沫(朦胧的液体，hazy liquid)
2.8 – 3.5	>5.64	>5.64	丰富、紧凑的泡沫	丰富、紧凑的泡沫
> 3.5	3.76	2.45	丰富、紧凑的泡沫	丰富、紧凑的泡沫

[0161] 观察到,制剂pH低于2.8会影响起泡,导致样品老化后起泡性丧失。不希望受理论的束缚,我们认为pH低于2.8时月桂基硫酸钠会降解为不溶性月桂醇,导致起泡性随时间逐渐丧失。

[0162] 还观察到,pH高于3.5的制剂具有较低的初始抗菌功效(60s内3.76log减少,相对于白色念珠菌),并且在储存期间下降。同样,不希望受理论的束缚,我们认为过氧化氢在较少酸性的pH开始降解,导致功效随时间逐渐丧失。

[0163] 因此,确定稳定性和抗菌功效的最佳pH在pH 2.8至pH 3.5的范围内。

[0164] 实施例4

[0165] 制备了含有0.5%过氧化氢、0.5%月桂基硫酸钠、0.18%水杨酸和98.82%水的组

合物(pH 2.8-3.2),并与现有的牙科器械清洁剂产品(FRESHDENT假牙泡沫,EverSmile)进行了比较。FRESHDENT含有以下成分:水、3.75%过氧化氢、甘油、PVP、PEG、月桂基硫酸钠、三氯蔗糖、柠檬酸钠、苯甲酸钠、依替膦酸、野薄荷(薄荷)油。

[0166] 体外皮肤耐受性使用商业体外EPIDERM皮肤刺激试验(EPI-200-SIT,MatTek Corporation)进行测量,也描述于Kandarova等人(Pre-validation of an in vitro skin irritation test for medical devices using the reconstructed human tissue model EpiDerm™Toxicol.In Vitro.2018;50:407-417)中。简而言之,培养正常人源表皮角质形成细胞(NHEK)的3D组织模型,并使用众所周知的细胞活力测定法测量细胞活力。然后将培养物局部暴露于清洁剂溶液持续60秒的时期,并重新测量细胞活力以确定产品暴露后的平均细胞活力%。目标剩余细胞活力设定为2.71%,因为根据GSK不良事件跟踪,这代表了具有优异的实际皮肤耐受性特性的对照GSK产品(该产品已上市超过10年)的体外性能。因此,任何高于2.71%的活力都被期望具有类似或更好的上市皮肤耐受性特性。

[0167] 对广泛范围的假牙材料进行了材料兼容性研究,包括聚甲基丙烯酸甲酯、聚酰胺、不锈钢、银焊料、乙烯醋酸乙烯共聚物、热塑性聚氨酯、钴铬合金和聚丙烯。材料反复暴露在组合物中60秒,刷洗然后冲洗,经多次循环,以表示模拟2年的日常使用情况。然后使用光学显微镜和电子显微镜评估材料的表面损伤。暴露后的材料完整性在视觉上分级为结构损坏(兼容性差)、轻微表面损坏(中等/良好兼容性)或无损坏(兼容性优异)。

[0168] 表4:抗菌杀灭时间、皮肤耐受性和材料兼容性特性的比较。

[0169]

假牙清洁剂产品	声称的抗菌杀灭时间	体外皮肤耐受性(平均细胞活力%)**	假牙材料兼容性*
Eversmile® 假牙泡沫(US)	60 秒	1.88	未测试
本发明的组合物	60 秒	15.26	优异

[0170] *基于在模拟的产品使用2年后对常见假牙材料的表面分析。优异=材料表面无变化或变化极小

[0171] **使用EPIDERM人体表皮模型(MatTek,Inc.)

[0172] 令人惊讶的是,尽管与FRESHDENT产品相比,本发明的组合物具有较低水平的过氧化氢(0.5%相对于3.75%),但本发明的组合物在60秒内就提供了快速抗微生物功效(方便性)。与FRESHDENT产品相比,本发明的组合物还提供了改善的皮肤耐受性(安全性),同时还具有出色的假牙材料兼容性。

[0173] 实施例5

[0174] 在模拟去除污渍试验中,与市售牙膏(通常用于清洗牙科器械)相比,对该组合物的去除污渍性能进行了评估。用浓茶溶液弄脏陶瓷瓷砖。一半瓷砖用(a)组合物或(b)牙膏处理,并刷洗、冲洗和干燥弄脏区域(图1)。本发明的组合物比市售牙膏在去除污渍方面更好。

[0175] 鉴于此指导,本领域技术人员将能够调整实施例中提供的参数以在权利要求的范

围内实现类似的结果。

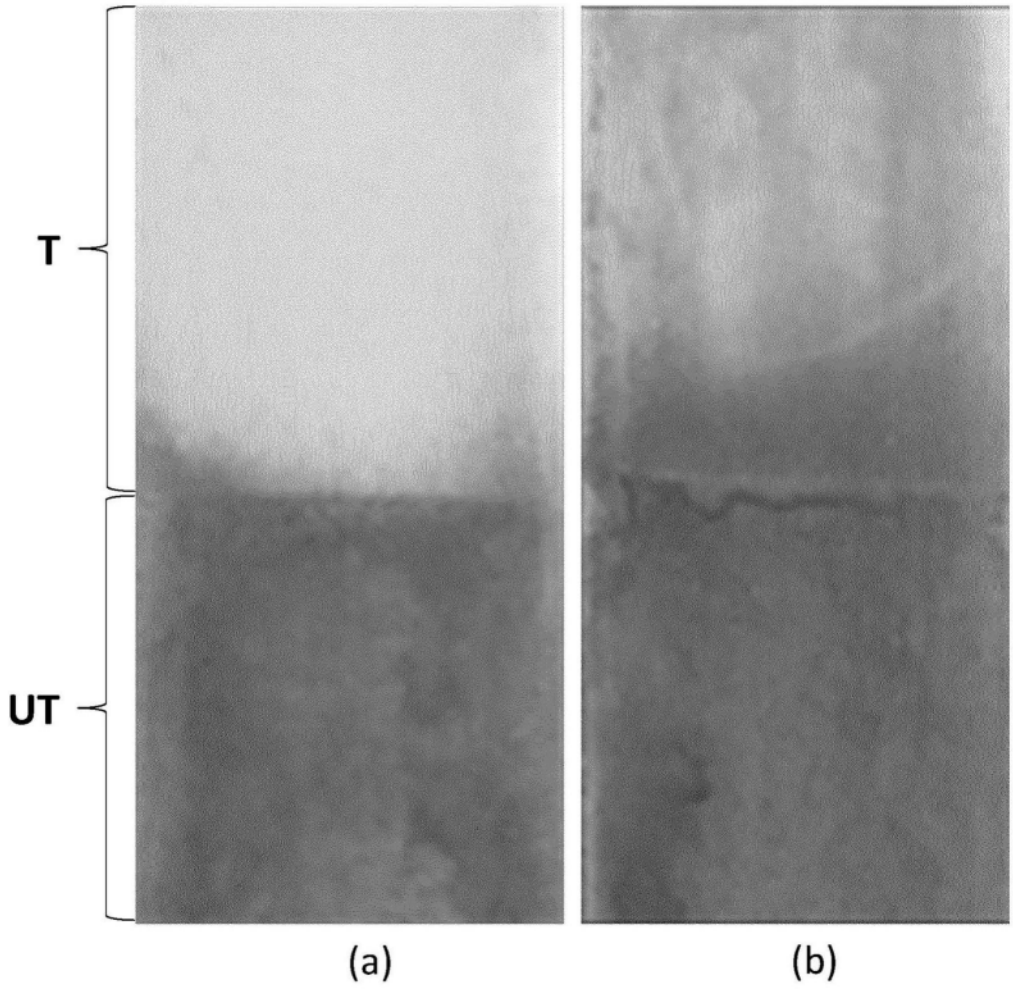


图1