



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106714729 A

(43)申请公布日 2017.05.24

(21)申请号 201580052947.X

(22)申请日 2015.09.23

(30)优先权数据

14187155.8 2014.09.30 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.03.29

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2015/071810 2015.09.23

(87)PCT国际申请的公布数据

WO2016/050573 EN 2016.04.07

(71)申请人 皇家飞利浦有限公司

地址 荷兰艾恩德霍芬市

(72)发明人 B·戈藤伯斯 A·H·耳麦勒

M·K·J·德加格 C·格拉斯

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所
11256

代理人 郑立柱

(51)Int.Cl.

A61C 19/06(2006.01)

A61C 17/02(2006.01)

A61C 17/36(2006.01)

A61C 15/04(2006.01)

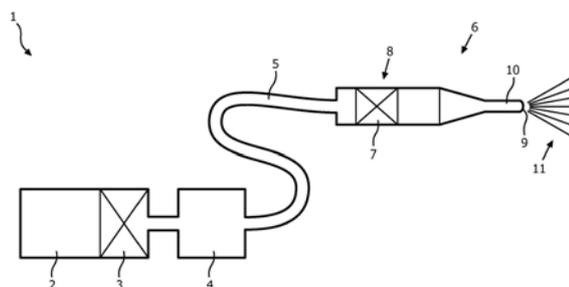
权利要求书1页 说明书9页 附图4页

(54)发明名称

用于口腔护理颗粒的配给的方法和系统

(57)摘要

公开了用于将包括至少一种口腔护理剂的颗粒输送到口腔以便具体使得能够输送到邻间空间中的新方法和系统。方法涉及提供包括颗粒的液体、以及以流体射流的形式将液体引入到口腔中,所述射流具有从0.5m/s至5m/s的速度。流体射流可以由适当适配的口腔冲洗器来生成,但也可以使用其他设备。本发明特别适于输送包括一种或多种口腔护理剂的粘附凝胶颗粒,优选地适于输送用于这种试剂的受控和/或缓慢释放的颗粒。



1. 一种用于向对象的牙齿的邻间空间配给包括至少一种口腔护理剂的颗粒的系统,所述系统包括适于容纳所述颗粒的容器单元和包括流体射流发生器单元的口腔冲洗器,其中,所述容器单元与液体源流体连通,并且其中,所述系统适于允许所述流体射流发生器单元一次一个地生成到所述邻间空间的、从0.5m/s到5m/s的射流速度下的、包括所述颗粒的流体射流的单个发射。

2. 根据权利要求1所述的系统,其中,所述容器单元容纳分散在所述液体中的所述颗粒。

3. 根据权利要求1或2所述的系统,其中,存在包括液体源的第二容器。

4. 根据前述权利要求中任一项所述的系统,其中,所述流体射流发生器与外部液体源流体连通。

5. 根据前述权利要求中任一项所述的系统,其中,所述颗粒是粘膜粘附的。

6. 根据前述权利要求中任一项所述的系统,其中,所述颗粒包括凝胶,优选地包括凝胶化壳聚糖。

7. 根据前述权利要求中任一项所述的系统,其中,所述口腔护理剂从由以下各项构成的组选择:洁牙剂、抗菌斑组合物、抗牙垢组合物、抗牙龈炎组合物、抗龋齿组合物、抗菌组合物、用于牙周处理的组合物及其组合。

8. 根据前述权利要求中任一项所述的系统,还包括用于清洁牙齿的牙齿器具,所述牙齿器具从由以下各项构成的组选择:电动牙刷、电动牙线洁牙设备、口腔冲洗器及其组合。

9. 一种用于将包括至少一种口腔护理剂的颗粒配给到口腔中的方法,所述方法包括借助于口腔冲洗器将所述颗粒引入到所述口腔中,所述口腔冲洗器一次生成单个流体射流,所述射流具有从0.5m/s到5m/s的速度。

10. 根据权利要求9所述的方法,其中,所述射流速度为1m/s至3m/s,优选地为1m/s至2m/s。

11. 根据权利要求9或10所述的方法,其中,所述流体射流由适于生成所限定的射流速度的口腔冲洗器来提供。

12. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中,所述颗粒是粘膜粘附的,优选地包括凝胶化壳聚糖。

13. 一种口腔冲洗器的用于包括口腔护理剂的颗粒的配给的用途,所述配给包括允许所述口腔冲洗器一次生成单个流体射流,所述射流包括所述颗粒且具有从0.5m/s到5m/s的速度。

14. 根据权利要求13所述的用途,其中,所述射流速度为1m/s至3m/s,优选地为1m/s至2m/s。

15. 根据权利要求13或14所述的用途,其中,所述颗粒是粘膜粘附的,优选地包括凝胶化壳聚糖。

用于口腔护理颗粒的配给的方法和系统

技术领域

[0001] 本发明属于口腔护理领域,并且涉及用于颗粒形式的口腔护理剂的配给的方法和系统。特别地,本发明涉及粘附凝胶颗粒的邻间输送。

背景技术

[0002] 人类口腔(特别是牙齿和牙龈)通常需要口腔护理剂。可以想到的有,例如抗菌斑剂、抗牙垢剂、抗牙龈炎剂、抗菌剂等。

[0003] 这种试剂通常从牙膏和/或口腔冲洗液体来配给。因为口腔的典型环境(例如有唾液的存在),本领域的通常难题是来自牙膏和口腔洗剂的活性剂的浓度在其应用之后迅速减少。因此,它们不能长时间保护嘴,并且它们因此需要每天被应用若干次。

[0004] W02008/135957公开了用于从牙齿清洁牙菌斑生物膜的方法,其中向牙齿应用了液体可胶凝组合物。从该组合物产生凝胶层,其中相比于生物膜对牙齿的粘附,该凝胶层对牙菌斑生物膜的粘附更强。最终,将凝胶层从牙齿去除,并且由于牙菌斑生物膜粘附至凝胶层,牙菌斑生物膜随之去除。

[0005] 凝胶的原位形成可以通过如下方式来实现:首先配给(例如,基于壳聚糖的)可胶凝液体,并且接着配给用于引起凝胶化的第二液体(例如,氢氧化钠溶液)。在W02008/135957中还公开了其它方法,这些方法都包括凝胶的原位形成。这样做的某些缺点在于,不是每个用户将能够正确地进行凝胶形成。因此将期望提供容易使用的凝胶组合物。然而,这引起了另一挑战。

[0006] 将感兴趣的是提供颗粒形式的口腔护理剂。这些口腔护理剂例如可以是固体颗粒、凝胶颗粒、囊泡,而且还设想其他三维结构。这种颗粒将特别用来提供来自颗粒的口腔护理活性剂的受控释放(例如,持续释放)。这将为维持口腔护理剂浓度更长时间或减缓口腔护理剂浓度降低的、具有吸引力的解决方案。颗粒(特别是凝胶颗粒)通常具有少量固体(通常为1%-2%),并且因此可以包含大量的活性制剂。

[0007] 然而,由于这种颗粒将停留在嘴中的短时间段,而且由于短应用时间(例如,刷牙的2分钟,用空气牙线(AirFloss)1分钟,冲洗30秒),来自被配给到口腔中的颗粒的活性剂的实际输送非常具有挑战性。这关于邻间空间(牙齿之间的间隙)是甚至更严重的问题。

[0008] 因为细菌可能容易地累积在邻间空间中引起疾病,所以这些空间是嘴中最易发生口腔疾病的区域。像牙龈炎和龋齿的常见疾病在邻间区域中最普遍。缓慢释放抗菌斑剂在邻间区域中的输送可以能够防止或减轻这种疾病。

[0009] 因为该区域隐蔽,所以在该区域中保持受控释放系统较容易(假如它们首先可以被适当输送)。因为在另选牙齿表面(例如,颊舌)上,所配给的颗粒易于例如通过进食而容易去除,所以将期望实现这种输送。另一个优点是用户通常感觉不到位于邻间空间中的颗粒。

[0010] 像在使用常见抗微生物嘴洗剂时的当前实践,还用于受控释放(诸如持续释放)的口腔护理颗粒传统上将从以20至30ml制剂通过30s冲洗简单应用的悬浮液输送。然而,对于

邻间空间中的输送,这远不是最佳的。具体地,当冲洗时,大多数制剂将被吐出,并且大多数颗粒将粘附到邻间区域外部的其他口腔表面。更紧密的邻间区域甚至可能根本未被处理。唯一可用且仅有的轻微改进可以通过应用过量的缓慢释放颗粒。然而,如果不只是微不足道,则结果仍然不是最佳。而且,因为缓慢释放系统通常比常见的嘴冲洗成分更昂贵,所以出于经济原因将不期望应用过量的缓慢释放颗粒。

[0011] W02013/093798描述了用于输送颗粒(诸如胶囊化美白剂)的设备和方法,其中,当从设备喷射时,采用加压流体来携带包括牙齿护理剂的颗粒。然而,因为随之颗粒在邻间区域中的沉积受限,所以不能仅使用射流设备。

[0012] 期望提供一种以以下这种方式来配给颗粒形式的口腔护理剂的方式:口腔护理剂优选地通过被沉积并保持在邻间空间中比自然给予更不易于被吐出或吞下,特别是以更好的直染性(即,在口腔中更长的停留时间)来提供。注意,直染性(诸如邻间空间中的保持)鉴于口腔护理剂配给的非侵入性特性而发挥特定作用。这不同于将药物注入到体内,以便使药物在循环中被吸收且全身(而不是局部)起作用。

发明内容

[0013] 为了更好的满足上述期望,本发明在一个方面中涉及一种用于向对象牙齿的邻间空间配给包括至少一种口腔护理剂的颗粒的系统,该系统包括适于容纳所述颗粒的容器单元和包括流体射流发生器单元的口腔冲洗器,其中,容器单元与液体源流体连通,并且其中,系统适于允许流体射流发生器单元生成从0.5m/s到5m/s的射流速度下的、包括颗粒的单个流体射流。

[0014] 在另一个方面中,本发明提出了一种用于向对象牙齿的邻间空间配给包括至少一种口腔护理剂的颗粒的方法,该方法包括借助于单个流体射流将颗粒引入到口腔中,所述射流具有从0.5m/s到5m/s的速度。

[0015] 在另外的方面中,本发明提供了一种口腔冲洗器的用于包括至少一种口腔护理剂的颗粒的配给的用途,配给包括允许口腔冲洗器生成包括颗粒的流体射流,所述射流具有从0.5m/s到5m/s的速度。

附图说明

[0016] 图1至图7是因用于邻间空间中的颗粒沉积的测试而产生的宏观图。

[0017] 图8示意性示出了用于向对象的牙齿的邻间空间配给颗粒的系统的一个实施例。

具体实施方式

[0018] 从一般意义上来说,本发明基于以下合理洞察:诸如以口腔冲洗器形式可用的射流技术可以用于基于在从0.5m/s至5m/s范围内的射流速率(射流速度)向邻间空间运输颗粒口腔护理组合物。

[0019] 本领域中已经为了诸如牙间清洁(牙线洁牙)的目的而应用诸如口腔冲洗器的射流发生设备。为了该目的,还被称为牙间清洁器的这些设备证明是大大有效的。牙齿邻间空间的有效清洁通常与向所述空间输送物质有矛盾。相反,牙间清洁服务去除邻间空间中含有的物质(特别是牙菌斑)的目的。根据前述内容,W02013/093798描述了从10m/s至300m/s

(例如,50m/s)运行的喷射速度。

[0020] 现在发现,射流发生设备可以令人惊奇地用于输送要保持在邻间空间中的物质的十分相反的目的。如上面说明的,这使得非立即释放(例如,缓慢释放)口腔护理剂能够输送到口腔中对于实现这些试剂的保留将最佳的最合适位置。根据本发明,射流速度从而适于在从0.5m/s至5m/s的范围内。优选地,射流速度低于1m/s至3m/s,更优选地在从1.5m/s至2.5m/s的范围内。最优的射流速度大致为2m/s。

[0021] 本发明由此涉及一种口腔冲洗器(诸如牙间清洁器)对于配给包括至少一种口腔护理剂的颗粒的新型用途。从而,颗粒被包括在液体中,或能够以其他方式经由射流来运输。虽然本发明可应用于将任意液体引入到口腔中,但其益处将在缓慢释放或持续释放类型的口腔护理剂或其他形式的非立即释放的口腔护理剂(诸如受控释放类型的试剂)的情况下最大程度地表达。这包括缓慢释放或持续释放,但还可以涉及触发释放,诸如由外部触发(例如,pH下降或升温)控制的释放,以及峰值释放。

[0022] 口腔护理剂本身可以为颗粒的形式,或者它可以包含在颗粒中(例如,在颗粒具有聚合物凝胶基质、微纳胶囊、脂质体或其他囊泡等的情况下)。在受控释放剂的情况下最优颗粒中或作为颗粒的口腔护理剂的该呈现。将理解,在要输送到口腔的颗粒物质的情况下,与输送到其他口腔内表面(从该表面,颗粒物质将最强烈地易于通过进食或通过冲洗由唾液去除)相比,保持在邻间空间中的益处最佳。还将理解,对于受控释放剂,最大程度地表达保持的益处。

[0023] 本发明现在允许颗粒在牙间输送,并且优选地保持在邻间空间中。为了使颗粒口腔护理剂作为流体射流来配给,颗粒口腔护理剂优选地将作为悬浮液来(预先或原位地在口腔冲洗器中)提供。通常,这将是水悬浮液,但不排除其他牙齿可接受液体(诸如乙醇)。

[0024] 进一步关于本发明的新型用途,还提供了一种新型的配给方法。因此,本发明提出了一种用于通过借助于流体射流(所述射流具有如上面提及的速度)将颗粒引入到口腔中来配给包括至少一种口腔护理剂的颗粒的方法。

[0025] 包括口腔护理剂的颗粒作为流体射流的引入可以借助于能够生成流体射流的任意设备或单元来进行。例如,在一个实施例中,这可以为在足以生成期望射流速率的压力下被馈给有液体的喷嘴。在本发明的方法中,喷嘴指向嘴,以便将流体射流引入到口腔中。优选地,设备适于使得能够直接到达邻间空间。为此,喷嘴可以采取具有顶端的柔性或刚性管的形式,该顶端的尺寸在将从顶端排出的流体射流引导到口腔内的期望位置时允许足够的精度,优选地使得直接定位到邻间空间中是可能的。另选地,可以应用注射器。因为设备旨在用于口腔中的独立位置(诸如邻间空间)的单独且精确清洁,所以口腔冲洗器通常具有单个喷嘴。

[0026] 在感兴趣的实施例中,通过例如由预加载弹簧驱动的柱塞泵来提供大致0.1ml的脉冲式射流输送。与诸如飞利浦空气牙线的现有设备相比,优选更长的到喷嘴的馈给管,以便优化它到达嘴内部。在各发射之后,注射器可以在加载弹簧的同时从更大的悬浮液储存器(作为容器单元)再填充。

[0027] 技术人员将知道适于前述目的的设备 and 喷嘴。特别合适类型的设备是上述口腔冲洗器,该口腔冲洗器包括牙间清洁器和液体辅助牙线洁牙设备。

[0028] 诸如牙间清洁器的口腔冲洗器通常包括:液体源;系统,该系统用于将来自其源的

所选量的液体移动至液体路径中；驱动单元，诸如泵或加压气体源或其组合；以及控制布置，该控制布置用于将所选量的气体释放为与液体接触，这导致液体被推出清洁器的喷嘴部分。尤其在WO 2010/055433、WO 2010/055434、WO 2008/012707、WO 2014/068431中描述了合适的设备。

[0029] 本发明应用于的口腔冲洗器具体地在一次性使用的单个喷嘴的基础上起作用。这些设备适于用于将液体射流单独应用于每个独立邻间空间。同样，要理解，口腔冲洗器是在使用时在被保持在嘴外部或至少不触碰牙齿的同时被保持在手中的设备。这与必需置于牙齿上且在其使用期间保持在嘴中的设备（诸如嘴具）相反。本领域中已知这种设备之间的根本区别（参见例如US2013/236851中的背景部分）。

[0030] 适于用于本发明中的流体射流发生设备可以适于提供连续射流或射流的单独发射或这两者。对于本发明的用途和方法，如果可以提供单个发射，则是优选的。这将在一次一个地向各种邻间空间配给试剂时允许更大的精度。本领域中熟知这种优选设备。

[0031] 根据本发明，设备应能够生成具有在从0.5m/s至5m/s范围内的速度的流体射流。这通常低于由口腔冲洗器、牙间清洁器等提供的射流速度（该射流速度远高于10m/s（例如，高达如在W02013/093798中讨论的300m/s或如在W02010/055435中的10m/s至100m/s（例如，50m/s））。射流速度可以通过使用适当的更低压来容易地调节。

[0032] 在感兴趣的实施例中，用于本发明中的口腔冲洗器被提供有可调节射流速度。这允许设备的多用途使用（即，用于牙间清洁以及用于试剂的输送）。在其实施例中，系统适于颗粒的输送，更具体地适于颗粒的脉冲式输送。为此，向口腔冲洗器设备添加颗粒输送设置，该口腔冲洗器设备提供比如上面讨论的传统口腔冲洗器中低得多的速率（即，0.5m/s至5m/s的射流速度）。

[0033] 对于脉冲式输送，设置提供给予颗粒悬浮液的单个脉冲，在这之后它停止，以便使得用户能够选择再次瞄准相同邻间空间，或例如移动系统，以便向下一邻间空间输送。在感兴趣的实施例中，这可以被自动化，具体地可以与口腔冲洗组合。例如，在设备被合适定位时，系统被调节为允许用户推动按钮，此时，设备然后将首先为了清洁目的而生成高速发射（例如，20至30m/s）（或者，如果期望，生成多个脉冲式发射），然后生成具有待沉积颗粒的低速发射（例如，0.5m/s至5m/s，优选地为1m/s至2m/s）。在一个实施例中，本发明的系统具有单个喷嘴。在另一个实施例中，本发明的系统包括双喷嘴设备，其中，两个喷嘴都可以用于瞄准相同邻间空间。从而，每个独立喷嘴优选地具有清洁或沉积颗粒的单个任务，借此，顺序操作喷嘴。

[0034] 因为技术人员将意识到，在加压气体射流设备中，速率与生成射流所施加的压力的平方根有关，因此所需的十分之一速率意指百分之一压力。因此，如果例如清洁发射（20m/s）需要4巴脉冲，则2m/s下的沉积发射需要40毫巴脉冲。在活塞泵（诸如注射器）的情况下，所生成的速率与活塞的移动速率（该移动速率与体积流率线性相关）有关，因此活塞在前述示例中对于颗粒沉积发射比对于平常的清洁发射必须以十分之一的速度移动。当然，这可以用驱动马达来编程，或者在另选实施例中，可以对于两个不同类型的发射提供两个驱动马达，或者可以将两个不同的流体输送系统内置于单个设备中。

[0035] 如上面提及的，口腔冲洗器将通常链接到一个或多个液体源。这可以涉及单个液体源或包括液体的单个容器，或涉及多个液体源或容器。例如，可以提供单独的源或容器以

用于清洁(例如,普通水)且用于输送(即,包括一种或多种口腔护理剂的液体,或可以与射流水原位组合的口腔护理颗粒源)。

[0036] 在这一点上,本发明还涉及用于配给包括至少一种口腔护理剂的颗粒的系统。本发明的系统包括:容器单元,该容器单元适于容纳所述颗粒,其中,容器单元与液体源流体连通;和流体射流发生器单元。系统适于允许流体射流发生器单元生成包括颗粒的流体射流,该流体射流在从0.5m/s至5m/s(优选地从1m/s至3m/s,更优选地从1.5m/s至2.5m/s,以及最优选地从1m/s至2m/s)的射流速度下。

[0037] 流体射流发生器将如上面关于口腔冲洗器(诸如牙间清洁器)讨论的。容器单元可以为流体射流发生设备的一部分,但它还可以为单独的单元,借此,在容器的出口与射流发生器的入口之间提供流体连通。这种流体连通可以由具有一个到另一个的合适固定的合适的管或流线来提供。同样,射流发生器单元可以被提供有用于盒的保持器,借此,盒充当用于液体的容器。容器单元与其流体连通的液体源可以存在于容器本身中(即,作为包括颗粒的悬浮液)。液体源还可以从一个容器提供,并且颗粒来自另一个容器。液体源还可以为外部源,本发明的系统可以钩住该外部源,或本发明的系统可以与该外部源连接,以便提供所需的用于颗粒的容器单元与液体源之间的流体连通。

[0038] 本发明的系统优选地还包括用于清洁牙齿的牙齿器具,该牙齿器具从由电动牙刷、电动牙线洁牙设备及其组合构成的组选择。这种牙齿器具可以对于各种功能而提供。这通常涉及牙刷,优选地电动牙刷,更优选地具有振动刷头的声波电动牙刷。

[0039] 如果尚未由本发明的射流系统本身提供,则如可能被包括在本发明的系统中的电动牙线洁牙设备涉及如下这种设备,该设备通常用来通过喷射空气、通过喷射液体或其组合来清洁牙间空间。

[0040] 用于本发明系统中的典型口腔护理组合物将包括作为载体的凝胶颗粒、珠子或胶囊、以及一种或多种口腔护理剂。组合物可以致力于具体用途,诸如专用抗菌组合物、专用抗炎剂,或者它可以包括诸如存在于例如牙膏或漱口水中的活性剂的组合。具体地,用于本发明的系统中的组合物可以包括悬浮在平常漱口水中的漱口水颗粒。

[0041] 要理解,系统可以将其各种部分包括为未一起包装或提供的单独部件。

[0042] 具体地,保持包括至少一种口腔护理剂的颗粒的容器可以被良好地提供为单独的实体,例如,以保持组合物的瓶或管的形式(与漱口水瓶或牙膏管可比较)。容器还可以附接到具体作为适于这种附接的、具有输送泵的盒的输送设备,例如,附接到电动牙刷(该电动牙刷被设计有单独的流体输送系统)、牙线洁牙设备或口腔冲洗器(诸如飞利浦Sonicare空气牙线或飞利浦Sonicare牙刷)。

[0043] 在感兴趣的另外实施例中,根据本发明的系统包括功率模块和可以可去除地附接到所述功率模块的一个或多个牙齿器具头。这通常涉及具有电动牙刷和/或电动牙线洁牙设备,这两者优选地被提供为牙齿器具头形式的功能模块。

[0044] 包括至少一种口腔护理剂的颗粒优选地包括能够形成固体颗粒、凝胶颗粒或胶囊的聚合物组合物。合适的聚合物包括聚甲基丙烯酸甲酯珠或甲基丙烯酸甲酯共聚物珠。这些聚合物例如从特别如用于髌部感染处理中的抗生素领域已知。优选的聚合物组合物是由多聚糖(具体为壳聚糖)制成的凝胶。壳聚糖已知是粘膜粘附的。因为它加强试剂的保持,所以这对于本发明是优点。

[0045] 例如在Fini等人、Pharmaceutics 2011,3,665-679中描述了合适的粘膜粘附凝胶。还可以使用其他粘附性组合物。例如参照US2007/258916,其中描述了被给予用于到牙齿的更好粘附的高粘度的牙齿组合物。同样,描述了用来进一步改进牙质表面上的保持的磷酸凝胶载体。将理解,技术人员良好意识到被设计为向牙齿局部输送活性剂的各种不同口腔护理组合物,并且其将受益于本发明将其输送向邻间空间的可能性。

[0046] 一种或多种口腔护理剂可以存在于颗粒中,但一种或多种另外的口腔护理剂还可以单独存在。这种另外的口腔护理剂可以以颗粒的形式存在,或者被包括在颗粒中,并且可以分散在液体中,但另外的口腔护理剂还可以为本发明中所应用的液体的溶解组合物。

[0047] 与本发明一起应用的口腔护理剂优选地从由抗炎剂、抗菌斑剂、抗牙垢剂、抗牙龈炎剂、抗菌剂、抗龋齿剂及其组合构成的组选择。

[0048] 优选地抗龋齿剂是氟化物。合适的氟化物源包括氟化钠、氟化亚锡、单氟磷酸钠、氟化锌铵、氟化锡铵、氟化钙、氟化钴铵、氟化钾、氟化锂、氟化铵、氟化锌铵、氟化锡铵、氟化钙、氟化钴铵、水溶性氢氟化胺、或其混合物。按应用于口腔中的总液体的重量,氟化物优选地以至少0.001% (更优选地从0.01%至12%,并且最优选地从0.1%至5%) 的量存在。

[0049] 可以被包括在颗粒和液体中二者之一或这两者中的其他可能的口腔保健活性剂例如是抗菌剂。这些活性剂例如包括酚类和水杨酰胺、以及例如盐形式(诸如锌、铜以及锡氯化物、和硝酸银)的特定金属离子(诸如锌、铜、银以及锡离子)的源。这些活性剂在使用时以本领域中已知的少量存在。一般用途中的典型口腔护理剂是氯己定二葡糖酸盐、氯化十六烷基吡啶、氟化亚锡、氟化钠、过氧化氢、柠檬酸锌、苜蓿素氯铵、乳酸锌、酚类化合物(例如,百里香酚、薄荷醇、桉油精)、三氯生、草本提取物(例如,血根碱)。

[0050] 颗粒例如可以是固体颗粒、凝胶颗粒、囊泡,而且还设想其他三维结构。如何制作这种颗粒通常为技术人员已知。优选颗粒是受控释放颗粒。这些颗粒经常由聚合物制成。具体地可生物降解(天然或合成)和非可生物降解聚合物广泛用于受控释放应用。最常见的聚合物类型是:

[0051] • 丙烯基和乙烯基聚合物:由于可离子化官能团的存在,在水溶液中存在可膨胀行为的交联的基于丙烯酸的聚合物。在特定pH下,它们获得电荷,并且这些基团之间的静电排斥有助于水的摄入和试剂的排出。该特征使得它们在特定场所成为用于pH触发的受控释放的合适候选。这些聚合物中的一些在名称**Carbopol®**下商品化。

[0052] • 基于乳酸和乙醇酸的聚合物示出优良的生物相容性和亲水性质,这使得它们成为用于受控释放和药物输送的良好选择。

[0053] • 诸如壳聚糖的多聚糖及其派生物是水溶性的、无毒的、生物相容且可生物降解的。它们及其与聚丙烯酸或聚甲基丙烯酸甲酯的组合主要用于产生用于蛋白质、疫苗、药类化合物以及农药的受控释放的交联微纳颗粒。

[0054] • 呈现不同亲水性、膨胀和降解行为的纤维素衍生聚合物也提供用于受控释放的灵活且可调谐的另选方案。这些材料的商业示例是**ETHOCEL™**、**METHOCEL™**以及**POLYOX™**。

[0055] • 聚β氨基酯聚合物也用于设计pH响应聚合物微球。这种系统在pH 7.4下缓慢降解,但在酸性条件下使得能够快速定量释放(高达胶囊化试剂的90%),这对生物医学应用中实现具体场所的生理pH内的具体不同释放率有意义。

[0056] • 混合无机-有机聚合物:硅酮。

[0057] 虽然已经在附图和前面描述中详细图示和描述了本发明,但这种图示和描述要被认为说明性或示例性的,而非限制性的;本发明不限于所公开的实施例。

[0058] 例如,可能在其中经由单个悬浮液配给多个不同试剂的实施例中操作本发明。

[0059] 本领域技术人员在实践所要求保护的发明时,从附图、公开内容以及所附权利要求的研究,可以理解并实施对所公开实施例的其他变更。在权利要求中,词语“包括”不排除其他元件或步骤,并且不定冠词“一”或“一个”不排除多个。在彼此不同的从属权利要求中记载本发明的特定特征的简单事实,不指示不可以有利地使用这些特征的组合。权利要求中的任意附图标记不应被解释为限制范围。

[0060] 总之,我们据此公开了用于将包括口腔护理剂的颗粒输送到口腔以便具体使得能够输送到邻间空间中的新方法和系统。方法涉及提供包括颗粒的液体、以及以流体射流的形式将液体引入到口腔中,所述射流具有从0.5m/s至5m/s的速度。流体射流可以由适当适配的口腔冲洗器来生成,但也可以使用其他设备。本发明特别适于输送包括一种或多种口腔护理剂的粘附凝胶颗粒,优选地适于输送用于这种试剂的受控和/或缓慢释放的颗粒。

[0061] 下文中将参照示例和附图来进一步说明本发明。这些图示了本发明,但不限制本发明。

[0062] 示例1

[0063] 作为口腔护理剂,使用带正电荷的壳聚糖凝胶颗粒,因为表膜涂覆的牙齿和粘液这两者具有负表面电荷,所以壳聚糖凝胶颗粒通过静电相互作用强力地结合到所有口腔表面。壳聚糖凝胶颗粒通过将2m%高粘度壳聚糖粉末添加到去矿物质水中的50mM HCl来制造。另外,作为着色剂,添加5m%二氧化钛,以使得颗粒成为白色。使壳聚糖溶解至少24h。随后,将2%壳聚糖溶液滴入去矿物质水中的50mM NaOH溶液中,直到40v%壳聚糖溶液(即,40v%的2%壳聚糖溶液和60v%的50mM NaOH溶液)。使滴剂凝胶至少30min。然后以25000rpm使用UltraTurrax搅拌机1min,将壳聚糖凝胶球搅拌成小颗粒。所获得的凝胶颗粒在从20至200微米的范围内,并且悬浮液具有12的pH。在pH 6.5的4mM磷酸盐缓冲剂中,将40v%壳聚糖颗粒悬浮液稀释10倍,使之成为pH 7.5的4v%颗粒悬浮液。

[0064] 示例2

[0065] 在由黑色尼龙制作的邻间空间的剖析模型中,测试颗粒的邻间输送。

[0066] 在出口喷嘴靠着具有两个清洁但湿润邻近表面的模型邻间空间的情况下,定位具有1.12mm直径的孔口的0.25ml玻璃注射器(美国哈密尔顿的气密(Gastight) #1725)。平行于邻近表面对齐注射器(0度冲击角)。用0.15ml颗粒悬浮液填充注射器,并且用线性致动器推动注射器柱塞,以产生具有0.1ml总分配体积的射流。气动地驱动线性致动器,并且由输入气体压力确定速率。表1示出了所测试的不同射流速率设置。还测试了手动上非常慢的速率(大约5cm/s)。使用高速照相机测量射流时间。在输送发射之后,从模型取出样品,并且通过浸泡入去矿物质水的大烧杯中冲洗样品。在成像之后,用来自洗瓶的高速射流(5至10m/s)冲洗样品,并且再次对样品成像以查看保持性。

[0067] 表1:测试的不同射流速度。从射流时间、体积以及喷嘴直径计算。

[0068]

总射流时间 (ms)	平均射流速度 (m/s)
166	0.59

61	1.63
52	1.91

[0069] 非常缓慢的手动速率 (5cm/s) 未将任何颗粒输送到邻间空间内部。相反, 流体往下流到牙齿外部处。图1a和图1b至图3a和图3b示出了在以不同致动器驱动速率进行颗粒输送后邻近表面的示例图像。最低的速度将更小数量的大颗粒主要输送到邻间空间的底部处。最高的速度将大量小颗粒沉积在整个牙齿表面上。在用洗瓶冲洗后, 从以最低速率输送的颗粒丢失一些颗粒, 而在高速输送的表面上留下得最多。

[0070] 图1涉及0.59m/s, 图2涉及1.63m/s, 并且图3涉及1.91m/s。对于每个附图, (a) 指示左表面, 并且 (b) 指示右表面。

[0071] 大约2m/s的更高射流速率对于更小颗粒 (20至50微米直径) 的邻间输送最佳。良好可用的速度范围是1m/s至5m/s。为了沉积更大的颗粒 (50至200微米), 更佳范围是0.5至1m/s。

[0072] 示例3 (比较例)

[0073] 传统口腔冲洗器 (即, 飞利浦空气牙线) 用于输送类似于示例2的4v%壳聚糖凝胶颗粒悬浮液。使用空气牙线 (体积0.15ml/发射) 的当前生产模型, 并且从两侧 (颊侧) 进行输送。射流速度高于15m/s。

[0074] 图4中示出了结果, 再次其中 (a) 示出由黑色尼龙制作的邻间空间的解剖模型的左表面, 并且 (b) 指示该解剖模型的右表面。如示出的, 由于缺乏白斑, 所以非常少的颗粒被沉积在邻间区域内部。

[0075] 示例4 (比较例)

[0076] 另一个传统口腔冲洗器 (即, **Waterpik®**100) 用于输送200微升/发射4%壳聚糖颗粒 (4%壳聚糖-TiO₂珠 (2%HV壳聚糖+4mM P04缓冲剂中的5%TiO₂, pH 7.4)。应用于射流速度 (从6m/s至超过15m/s) 的各种设备设置, 并且将设置与手动射流速度1.5m/s下的输送进行比较。图5至图7示出了颗粒输送的结果的相应图。在每个附图中, 图 (a) 示出了由黑色尼龙制作的邻间空间的解剖模型的左表面, 并且图 (b) 示出该解剖模型的右表面。图5涉及15.1m/s的射流速度, 图6涉及6m/s的射流速度 (用于 **Waterpik®**100的最低设置), 并且图7涉及1.5m/s下的根据本发明的输送。可以看到, 在所示出的两个 **Waterpik®** 设置下, 没有或几乎没有到邻间空间的颗粒输送可见。这同样适用于若干中间设置 (未示出)。1.5m/s射流速度的输送根据本发明产生颗粒的广泛输送 (在图中作为白斑可见)。

[0077] 图8示意性示出了用于向对象牙齿的邻间空间配给包括口腔护理剂的颗粒的系统1的实施例。系统1包括适于容纳颗粒的容器单元2, 该容器与包括液体源的第二容器4流体连通。系统还包括经由柔性管5连接到第二容器4的口腔冲洗器6。容器单元优选地包括向第二容器输送至少包括口腔护理剂的颗粒的输送系统3。将颗粒输送到液体可以以本领域技术人员已知的若干方式来进行。例如, 可以使用管道系统中的收缩, 且经由所谓的文丘里效应来吸入颗粒。另选地使用活塞和气缸、以及气缸出口处提供的阀。在一些实施例中, 容器单元和第二容器集成在一个容器中, 其中, 颗粒分散在液体中。这种集成容器还包括向口腔冲洗器输送颗粒和流体的输送机构。在其他实施例中, 容器单元和第二容器集成在口腔冲洗器6中。口腔冲洗器6包括流体射流发生器单元8, 流体射流发生器单元8优选地包括泵7

(诸如柱塞泵)。射流发生器单元8被布置为基于来自容器单元2和第二容器4的液体和颗粒的输送,来生成包括颗粒的流体射流11的单个发射。口腔冲洗器6还包括喷嘴10,该喷嘴优选地被提供有锥形顶端9,以具有较窄外流开口。在优选实施例中,喷嘴具有曲线部。柔性管5优选地足够长,以使用口腔冲洗器6或至少其喷嘴10容易地到达对象口腔的内部。

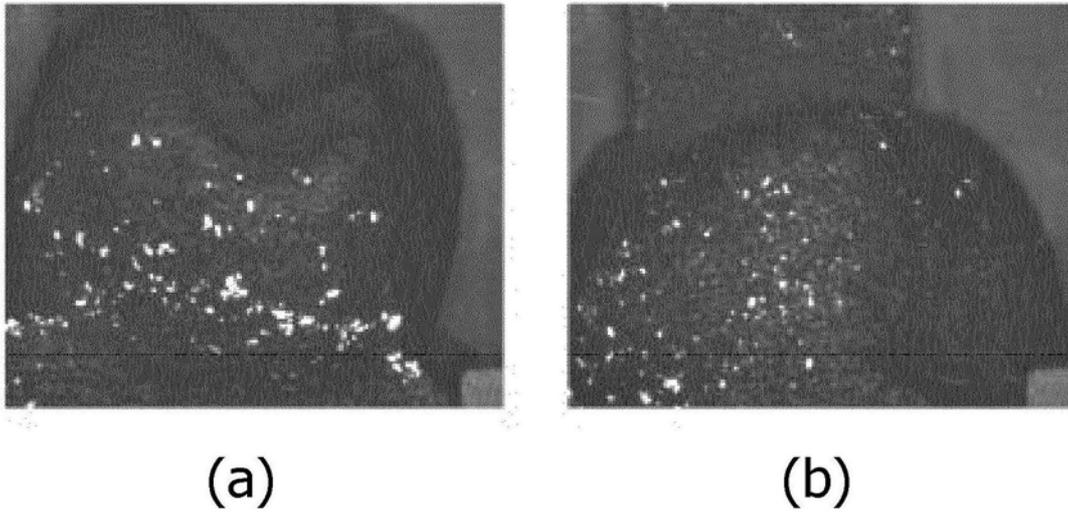


图1

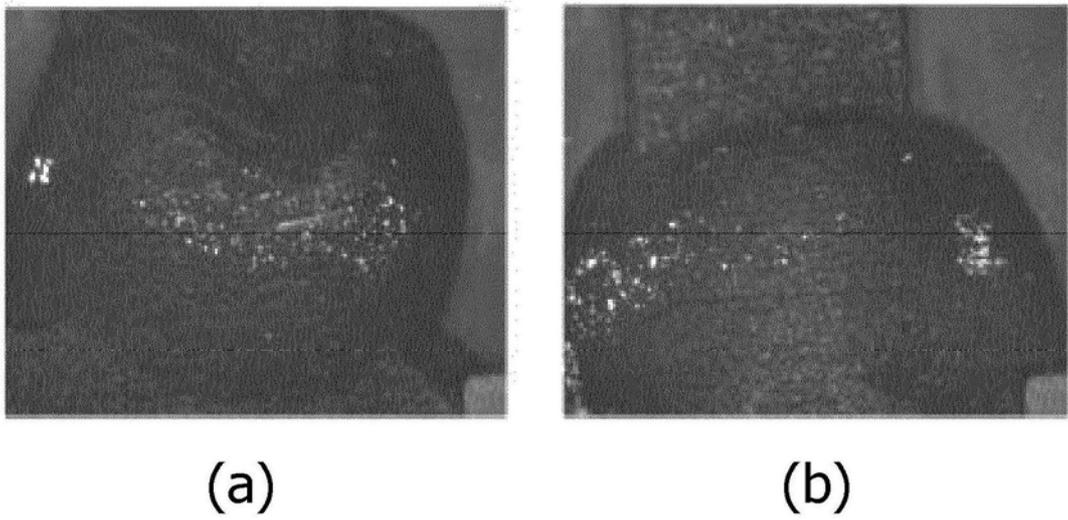
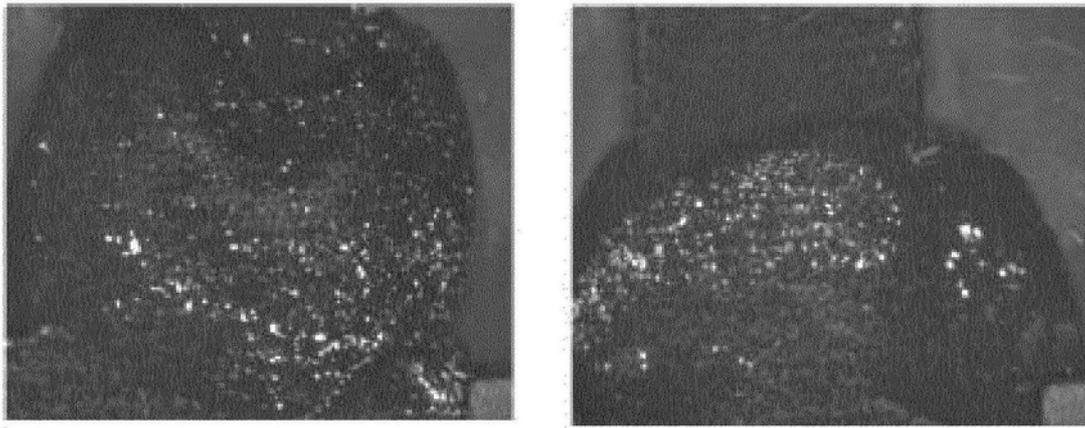


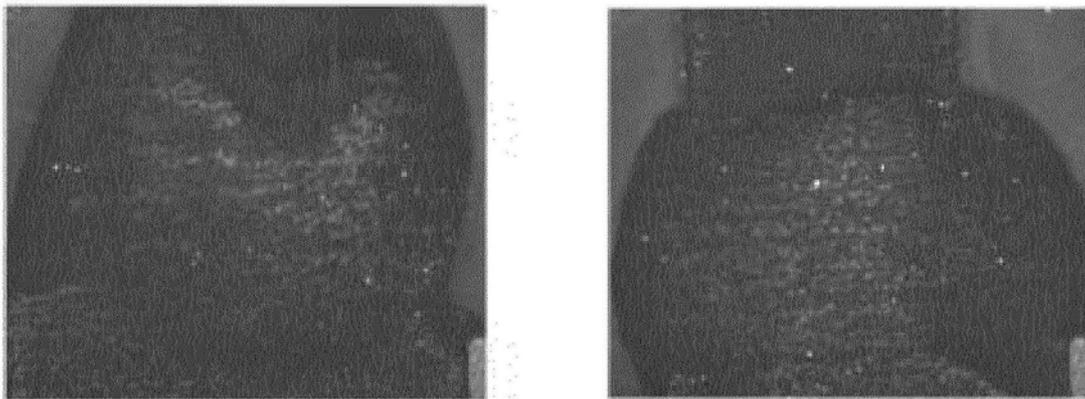
图2



(a)

(b)

图3



(a)

(b)

图4

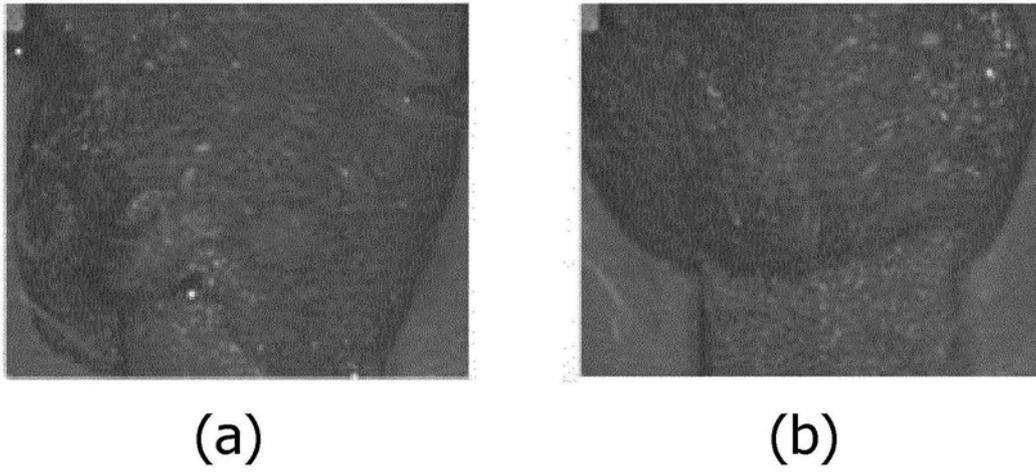


图5

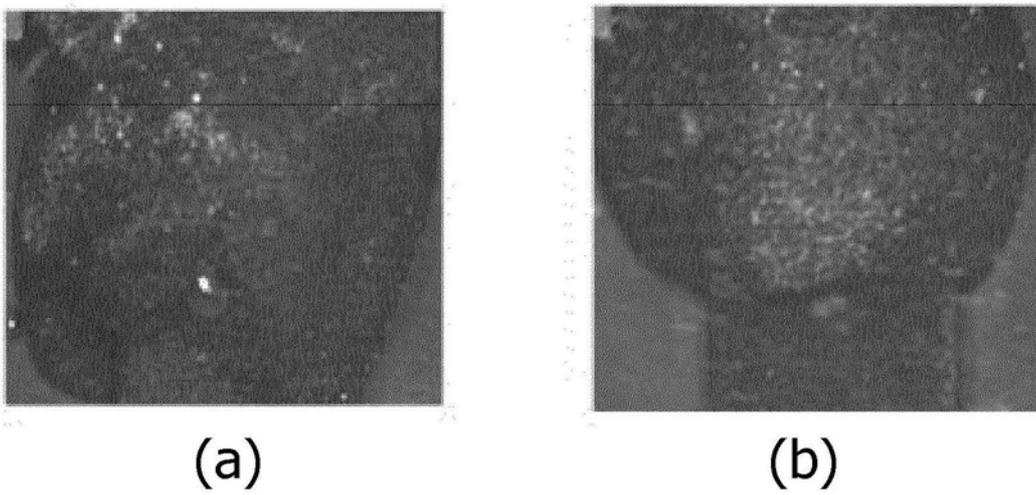


图6

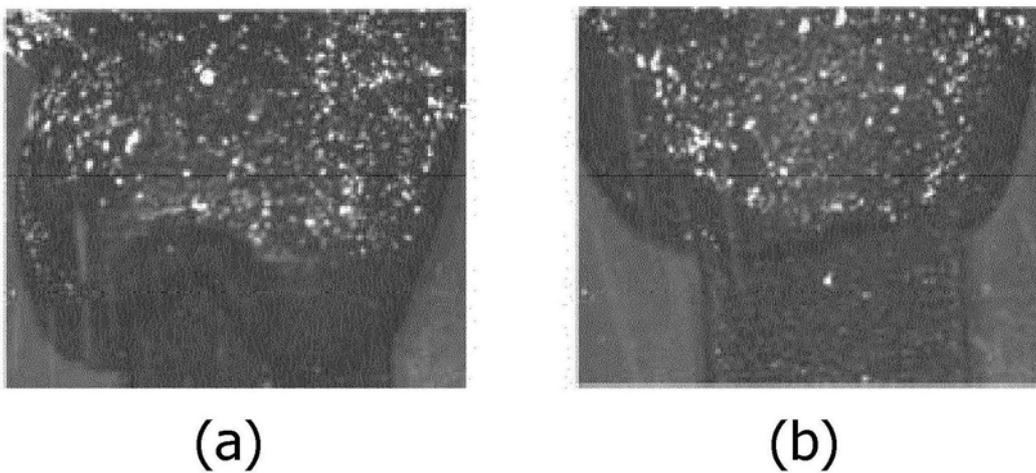


图7

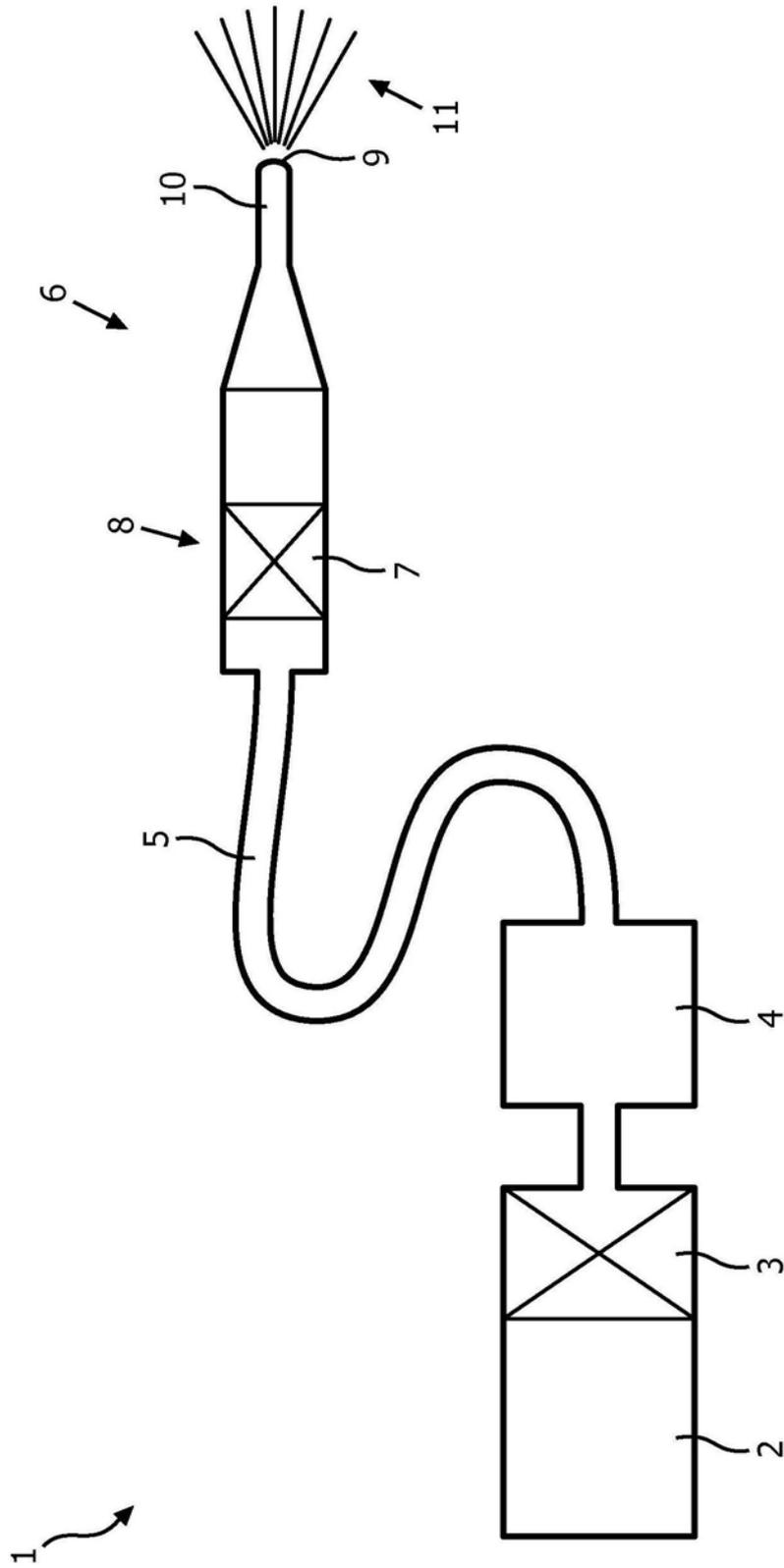


图8