



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0027284

(51)⁷ A61K 8/27; A61Q 11/00; A61K 8/43; (13) B
A61K 8/44; A61K 8/27; A61K 8/36

(21) 1-2016-02237

(22) 10/12/2014

(86) PCT/US2014/069486 10/12/2014

(87) WO 2015/094849 25/06/2015

(30) 201310703017.9 19/12/2013 CN

(45) 25/02/2021 395

(43) 26/09/2016 342A

(73) Colgate-Palmolive Company (US)

300 Park Avenue, New York, New York 10022, United States of America

(72) PRENCIPE, Michael (US); XU, Yun (US); HUANG, Xiao Yi (CN).

(74) Văn phòng Luật sư Ân Nam (ANNAM IP & LAW)

(54) CHẾ PHẨM CHĂM SÓC RĂNG MIỆNG

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm chăm sóc răng miệng chứa: (a) arginin, ở dạng tự do hoặc dạng muối; và (b) kẽm oxit và kẽm xitrat. Chế phẩm chăm sóc răng miệng này có thể làm giảm hoặc ức chế hiện tượng tạo màng sinh học trong khoang miệng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm chăm sóc răng miệng chứa: (a) arginin, ở dạng tự do hoặc dạng muối; và (b) kẽm oxit và kẽm xitrat. Chế phẩm chăm sóc răng miệng này có thể làm giảm hoặc ức chế hiện tượng tạo màng sinh học trong khoang miệng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Mảng bám răng là màng sinh học bám vào răng và các bề mặt răng miệng khác, cụ thể là ở đường viền lợi, và có liên quan đến sự xuất hiện của bệnh viêm lợi, bệnh viêm nha chu, bệnh sâu răng và các dạng bệnh nha chu khác. Mảng bám răng là dính liền và có độ chống chịu cao đối với việc loại bỏ khỏi răng và/hoặc các bề mặt răng miệng. Mảng bám răng bao gồm glucan, chất này là polysacarit không tan được mà làm cho mảng bám có các thuộc tính dính liền của nó. Enzym vi khuẩn glucosyltransferaza chuyển hóa đường trong chế độ ăn thành glucan. Mảng bám khoáng hóa để tạo chất lắng cứng được gọi là cao răng (hoặc vôi răng), chất này trở thành chất gây kích ứng cục bộ đối với lợi, gây ra bệnh viêm lợi.

Các chất chống vi khuẩn khác nhau có thể làm chậm sự tăng trưởng của vi khuẩn và vì vậy, làm giảm hiện tượng hình thành màng sinh học trên các bề mặt răng miệng.

Kẽm và các muối/hợp chất kim loại khác đã được sử dụng trước đây làm chất chống vi khuẩn. Không bị ràng buộc bởi lý thuyết bất kỳ, các ion kẽm tự do được cho là đem lại độ hiệu quả chống vi khuẩn bằng quá trình ức chế hiện tượng chuyển hóa glucoza và/hoặc hiện tượng tương tác với thành tế bào vi khuẩn, làm giảm sự xâm chiếm của vi khuẩn đối với khoang miệng (như đã nêu trong tài liệu: Cummins D., *J Clin Periodontol* 1991; 18; 455-461). Một hợp chất kẽm không tan được, kẽm oxit, cũng có thể đem lại độ hiệu quả chống vi khuẩn mạnh trong suốt quá trình chải răng.

Điều này là thích hợp khi tạo ra chế phẩm chăm sóc răng miệng mà biểu hiện độ hiệu quả thậm chí là lớn hơn các chế phẩm đã biết trước đây trong việc làm giảm màng sinh học của nó.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm chăm sóc răng miệng chứa: (a) arginin, ở dạng tự do hoặc dạng muối; và (b) từ hai muối kẽm trở lên, trong đó ít nhất một muối trong số các muối kẽm đã nêu là kẽm oxit và ít nhất một muối trong số các muối kẽm đã nêu là kẽm xitrat.

Tùy ý, tỷ lệ trọng lượng giữa kẽm oxit và kẽm xitrat là nằm trong khoảng từ 1,5:1 đến 4,5:1, 1,5:1 đến 4:1, 1,7:1 đến 2,3:1, 1,9:1 đến 2,1:1, hoặc 2:1. Đồng thời, các tỷ lệ mol tương ứng trên cơ sở các tỷ lệ trọng lượng này có thể được sử dụng.

Tùy ý, arginin có mặt với lượng là từ 0,5% trọng lượng đến 10% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm này. Ngoài ra, tùy ý, arginin có mặt với lượng là từ 0,5% trọng lượng đến 3% trọng lượng hoặc từ 1% trọng lượng đến 2,85% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm này. Hơn nữa, tùy ý, arginin có mặt với lượng là từ 1,17% trọng lượng đến 2,25% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm này. Hơn nữa, tùy ý, arginin có mặt với lượng là từ 1,4% trọng lượng đến 1,6% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm này. Ngoài ra, tùy ý, arginin có mặt với lượng là 1,5% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm này.

Tùy ý, tổng nồng độ của các muối kẽm trong chế phẩm là từ 0,2% trọng lượng đến 5% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm này.

Tùy ý, tỷ lệ mol giữa arginin và tổng các muối kẽm là từ 0,05:1 đến 10:1.

Tùy ý, chế phẩm này chứa kẽm oxit với lượng là từ 0,5% trọng lượng đến 1,5% trọng lượng và kẽm xitrat với lượng là từ 0,25% trọng lượng đến 0,75% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm này. Ngoài ra, tùy ý, chế phẩm này chứa kẽm oxit với lượng là 1% trọng lượng và kẽm xitrat với lượng là 0,5% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm này.

Tùy ý, chế phẩm này còn chứa một hoặc nhiều chất mài mòn. Ngoài ra, tùy ý, ít nhất một chất mài mòn trong số một hoặc nhiều chất mài mòn đã nêu là silic oxit.

Tùy ý, chế phẩm chăm sóc răng miệng này còn chứa chất chống cao răng. Ngoài ra, tùy ý, chất chống cao răng có mặt với lượng là từ 0,2% trọng lượng đến 0,8% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm này. Hơn nữa, tùy ý, chất

chống cao răng này ít nhất là một chất trong số tetranatri pyrophosphat và tetrakali pyrophosphat.

Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm chăm sóc răng miệng để sử dụng trong việc làm giảm hoặc ức chế hiện tượng tạo mảng sinh học trong khoang miệng.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp làm giảm hoặc ức chế hiện tượng tạo mảng sinh học trong khoang miệng, phương pháp này bao gồm việc cho khoang miệng tiếp xúc với chế phẩm chăm sóc răng miệng.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng, trong chế phẩm chăm sóc răng miệng, một dạng kết hợp của: (a) arginin, ở dạng tự do hoặc dạng muối; và (b) từ hai muối kẽm trở lên, trong đó ít nhất một muối trong số các muối kẽm đã nêu là kẽm oxit và ít nhất một muối trong số các muối kẽm đã nêu là kẽm xitrat; để làm giảm hoặc ức chế hiện tượng tạo mảng sinh học trong khoang miệng.

Tùy ý, tỷ lệ trọng lượng giữa kẽm oxit và kẽm xitrat là 1,5:1 đến 4,5:1, 1,5:1 đến 4:1, 1,7:1 đến 2,3:1, 1,9:1 đến 2,1:1, hoặc 2:1. Đồng thời, các tỷ lệ mol tương ứng trên cơ sở các tỷ lệ trọng lượng này có thể được sử dụng.

Tùy ý, arginin có mặt trong chế phẩm chăm sóc răng miệng với lượng là từ 0,5% trọng lượng đến 10% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm này. Ngoài ra, tùy ý, arginin có mặt trong chế phẩm chăm sóc răng miệng với lượng là từ 0,5% trọng lượng đến 3% trọng lượng hoặc 1% trọng lượng đến 2,85% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm này. Hơn nữa, tùy ý, arginin có mặt trong chế phẩm chăm sóc răng miệng với lượng là từ 1,17% trọng lượng đến 2,25% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm này. Ngoài ra, tùy ý, arginin có mặt trong chế phẩm chăm sóc răng miệng với lượng là từ 1,4% trọng lượng đến 1,6% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm này. Hơn nữa, tùy ý, arginin có mặt trong chế phẩm chăm sóc răng miệng với lượng là 1,5% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm này.

Tùy ý, tổng nồng độ của các muối kẽm trong chế phẩm chăm sóc răng miệng là từ 0,2% trọng lượng đến 5% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm này.

Tùy ý, tỷ lệ mol giữa arginin và tổng các muối kẽm trong chế phẩm chăm sóc răng miệng là từ 0,05:1 đến 10:1. Đồng thời, các tỷ lệ mol tương ứng trên cơ sở các tỷ lệ trọng lượng này có thể được sử dụng.

Tùy ý, kẽm oxit có mặt trong chế phẩm chăm sóc răng miệng với lượng là từ 0,5% trọng lượng đến 1,5% trọng lượng và kẽm xitrat có mặt trong chế phẩm chăm sóc răng miệng với lượng là từ 0,25% trọng lượng đến 0,75% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm này. Ngoài ra, tùy ý, kẽm oxit có mặt trong chế phẩm chăm sóc răng miệng với lượng là 1% trọng lượng và kẽm xitrat có mặt trong chế phẩm chăm sóc răng miệng với lượng là 0,5% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm này.

Các lĩnh vực có khả năng áp dụng khác nữa của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng nhờ phần mô tả chi tiết sáng chế được đưa ra dưới đây. Cần phải hiểu rằng phần mô tả chi tiết sáng chế và các ví dụ cụ thể, trong khi thể hiện phương án được ưu tiên của sáng chế, thì chỉ có mục đích minh họa và không có ý làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Phần mô tả dưới đây về (các) phương án được ưu tiên về bản chất chỉ là ví dụ và hoàn toàn không có ý làm giới hạn sáng chế, ứng dụng hoặc cách sử dụng của nó.

Như được sử dụng rộng rãi, các khoảng được sử dụng làm cách ghi nhanh để mô tả mỗi và mọi trị số mà nằm trong phạm vi khoảng này. Trị số bất kỳ trong phạm vi khoảng này có thể được chọn làm trị số cuối của khoảng này. Ngoài ra, tất cả các tài liệu tham chiếu được trích dẫn trong bản mô tả này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Trong trường hợp có sự xung đột về một định nghĩa nào đó trong sáng chế này và định nghĩa của tài liệu tham chiếu được trích dẫn, thì sáng chế này sẽ quyết định.

Trừ khi có quy định khác, tất cả các tỷ lệ phần trăm và các lượng được biểu đạt ở đây và nơi khác trong bản mô tả này cần phải được hiểu là chỉ các tỷ lệ phần trăm theo trọng lượng. Các lượng được đưa ra là trên cơ sở trọng lượng có hoạt tính của chất liệu.

Như được sử dụng rộng rãi, cụm từ “arginin ở dạng tự do hoặc dạng muối” có nghĩa là arginin có thể có mặt ở dạng axit amin tự do, hoặc ở dạng muối của axit amin. Các ví dụ về muối arginin thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, arginin bicarbonat, arginin phosphat và arginin hydroclorua.

Đáng ngạc nhiên là, các tác giả sáng chế này đã phát hiện ra rằng việc bổ sung arginin vào chế phẩm chăm sóc răng miệng chứa muối kẽm cải thiện độ hiệu quả của

chế phẩm chăm sóc răng miệng trong việc làm giảm mảng sinh học. Các tác giả sáng chế này cũng đã khám phá ra một cách bất ngờ rằng có nồng độ tối ưu của arginin mà ở đó, độ hiệu quả làm giảm mảng sinh học của chế phẩm chăm sóc răng miệng chứa muối kẽm được tối ưu hóa.

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất chế phẩm chăm sóc răng miệng chứa: (a) arginin, ở dạng tự do hoặc dạng muối; và (b) từ hai muối kẽm trở lên, trong đó ít nhất một muối trong số các muối kẽm đã nêu là kẽm oxit và ít nhất một muối trong số các muối kẽm đã nêu là kẽm xitrat.

Theo một số phương án, arginin có mặt trong chế phẩm chăm sóc răng miệng với lượng là từ 0,5% trọng lượng đến 3% trọng lượng; từ 0,75% trọng lượng đến 2,9% trọng lượng; từ 1% trọng lượng đến 2,85% trọng lượng; từ 1,17% trọng lượng đến 2,25% trọng lượng; từ 1,3% trọng lượng đến 2% trọng lượng; từ 1,4% trọng lượng đến 1,6% trọng lượng; hoặc 1,5% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm này.

Theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, tỷ lệ mol của arginin:tổng các muối kẽm trong chế phẩm chăm sóc răng miệng có thể là từ 0,05:1 đến 10:1; từ 0,08:1 đến 5:1; từ 0,1:1 đến 1:1; từ 0,4:1 đến 0,8:1; hoặc 0,65:1.

Các ví dụ về các muối kẽm thích hợp mà có thể được sử dụng trong các chế phẩm theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh trên đây bao gồm (nhưng không chỉ giới hạn ở): kẽm oxit, kẽm xitrat, kẽm lactat, kẽm clorua, kẽm axetat, kẽm gluconat, kẽm glyxinat, kẽm sulphat, natri kẽm xitrat, và các hỗn hợp của chúng. Theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh trên đây, ít nhất một muối trong số một hoặc nhiều muối kẽm có thể là kẽm oxit. Trong các chế phẩm này, ít nhất một muối trong số các muối kẽm đã nêu là kẽm oxit và ít nhất một muối trong số các muối kẽm đã nêu là kẽm xitrat. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, tổng nồng độ của các muối kẽm trong chế phẩm này có thể là từ 0,2% trọng lượng đến 5% trọng lượng; từ 0,5% trọng lượng đến 2,5% trọng lượng; từ 0,8% trọng lượng đến 2% trọng lượng; hoặc 1,5% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm này.

Theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, chế phẩm này có thể chứa kẽm oxit với lượng là từ 0,5% trọng lượng đến 1,5% trọng lượng và kẽm xitrat với lượng là từ 0,25% trọng lượng đến 0,75% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm này. Theo cách khác, các chế phẩm này có thể chứa kẽm oxit với lượng

là từ 0,75% trọng lượng đến 1,25% trọng lượng và kẽm xitrat với lượng là 0,4% trọng lượng đến 0,6% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm này. Theo cách khác, các chế phẩm này có thể chứa kẽm oxit với lượng là 1% trọng lượng và kẽm xitrat với lượng là 0,5% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm này.

Theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, chế phẩm chăm sóc răng miệng có thể còn chứa một hoặc nhiều chất mài mòn. Các chất mài mòn thích hợp mà có thể được lấy vào trong các chế phẩm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: các chất mài mòn silic oxit, nhôm oxit, nhôm silicat, nhôm oxit được nung kết, bentonit, các chất liệu chứa silic oxit khác, phosphat không tan được, canxi cacbonat tự nhiên (natural calcium carbonate-NCC), canxi cacbonat được làm kết tủa (precipitated calcium carbonate-PCC), và các hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, ít nhất một chất mài mòn trong số một hoặc nhiều chất mài mòn là chất mài mòn silic oxit. Các ví dụ về các chất mài mòn silic oxit bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, silic oxit được làm kết tủa hoặc silic oxit được hydrat hóa có cỡ hạt trung bình là lên đến 20micron (như Zeodent 105 và Zeodent 114 được đưa ra thị trường bởi J.M. Huber Chemicals Division, Havre de Grace, Md. 21078); Sylodent 783 (được đưa ra thị trường bởi Davison Chemical Division của W.R. Grace & Company); hoặc Sorbosil AC 43 (từ PQ Corporation). Theo một số phương án, ít nhất một chất mài mòn trong số một hoặc nhiều chất mài mòn là chất mài mòn canxi cacbonat, như canxi cacbonat được làm kết tủa (PCC) hoặc canxi cacbonat tự nhiên (NCC).

Theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, các chế phẩm này có thể còn chứa chất chống cao răng (kiểm soát vôi răng). Các chất chống cao răng thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: phosphat và polyphosphat, axit polyaminpropansulfonic (AMPS), polyolefin sulfonat, polyolefin phosphat, các diphosphonat như azaxycloalkan-2,2-diphosphonat (ví dụ, axit azaxycloheptan-2,2-diphosphonic), axit N-metyl azaxyclopentan-2,3-diphosphonic, axit etan-1-hydroxy-1,1-diphosphonic (EHDP) và etan-1-amin-1,1-diphosphonat, axit phosphonoalkan carboxylic. Các muối phosphat và polyphosphat vô cơ hữu ích bao gồm natri phosphat, tetranatri pyrophosphat (TSPP), tetrakali pyrophosphat, natri tripolyphosphat, tetrapolyphosphat, natri trimetaphosphat, natri hexametaphosphat một bazơ, hai bazơ và ba bazơ và các hỗn hợp của chúng. Các chất kiểm soát vôi răng hữu ích khác bao gồm các polyme polycarboxylat và các copolyme polyvinyl metyl

ete/maleic anhydrit (PVM/MA), như GANTREZ®. Theo một số phương án, chất chống cao răng này ít nhất là một chất trong số tetranatri pyrophosphat và tetrakali pyrophosphat. Theo một số phương án, chất chống cao răng có mặt trong chế phẩm với lượng là từ 0,2% trọng lượng đến 0,8% trọng lượng; 0,3% trọng lượng đến 0,7% trọng lượng; 0,4% trọng lượng đến 0,6% trọng lượng; hoặc 0,5% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm này.

Theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, chế phẩm chăm sóc răng miệng này có thể là thuốc đánh răng, kem đánh răng, gel, bột đánh răng, dung dịch súc miệng, nước súc miệng, viên thuốc hình thoi, viên nén, thuốc xịt, gôm, hoặc màng. Theo các phương án nhất định, chế phẩm chăm sóc răng miệng này là kem đánh răng, gel, hoặc bột đánh răng.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất chế phẩm chăm sóc răng miệng theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, để sử dụng trong việc làm giảm hoặc ức chế hiện tượng tạo màng sinh học trong khoang miệng.

Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế mô tả phương pháp làm giảm hoặc ức chế hiện tượng tạo màng sinh học trong khoang miệng, phương pháp này bao gồm việc cho khoang miệng tiếp xúc với chế phẩm chăm sóc răng miệng theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây.

Theo khía cạnh thứ tư, sáng chế mô tả việc sử dụng, trong chế phẩm chăm sóc răng miệng, một dạng kết hợp của: (a) arginin, ở dạng tự do hoặc dạng muối; và (b) từ hai muối kẽm trở lên, trong đó ít nhất một muối trong số các muối kẽm đã nêu là kẽm oxit và ít nhất một muối trong số các muối kẽm đã nêu là kẽm xitrat; để làm giảm hoặc ức chế hiện tượng tạo màng sinh học trong khoang miệng.

Theo khía cạnh thứ tư, chế phẩm chăm sóc răng miệng có thể là chế phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án như được mô tả trên đây đối với khía cạnh thứ nhất.

Các chế phẩm chăm sóc răng miệng có thể còn chứa các thành phần bổ sung. Các thành phần bổ sung này có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất pha loãng, muối bicarbonat, chất cải biến độ pH, chất hoạt động bề mặt, chất điều biến bọt, chất làm đặc, chất giữ ẩm, chất làm ngọt, chất tạo hương vị, sắc tố, chất chống vi khuẩn bổ sung, chất chống bệnh sâu răng, và các hỗn hợp của chúng.

Theo một số phương án, các chế phẩm chăm sóc răng miệng chứa ít nhất một muối bicacbonat hữu ích, ví dụ, để truyền “cảm giác sạch” vào răng và lợi do hiện tượng sủi bọt và giải phóng cacbon đioxit. Có thể sử dụng bicacbonat có thể chấp nhận dùng cho răng miệng được bao gồm bất kỳ, mà không chỉ giới hạn ở, kim loại kiềm bicacbonat như natri và kali bicacbonat, amoni bicacbonat và các chất tương tự. Một hoặc nhiều muối bicacbonat bổ sung tùy ý có mặt với tổng lượng là 0,1% trọng lượng đến 50% trọng lượng, ví dụ, 1% trọng lượng đến 20% trọng lượng, theo tổng trọng lượng của chế phẩm này.

Theo một số phương án, các chế phẩm chăm sóc răng miệng chứa ít nhất một chất cải biến độ pH. Các chất như vậy bao gồm các chất axit hóa để hạ thấp độ pH, các chất bazơ hóa để nâng cao độ pH, và các chất đệm để kiểm soát độ pH trong phạm vi khoảng mong muốn. Ví dụ, một hoặc nhiều hợp chất được chọn từ chất axit hóa, chất bazơ hóa và chất đệm có thể được lấy vào để đem lại độ pH là từ 2 đến 10, hoặc theo các phương án minh họa khác nhau, 2 đến 8, 3 đến 9, 4 đến 8, 5 đến 7, 6 đến 10, 7 đến 9, v.v.. Có thể sử dụng chất cải biến độ pH có thể chấp nhận dùng cho răng miệng được bao gồm bất kỳ, mà không chỉ giới hạn ở, axit carboxylic, axit phosphoric và axit sulfonic, các muối axit (ví dụ, mononatri xitrat, đinatri xitrat, mononatri malat, v.v.), kim loại kiềm hydroxit như natri hydroxit, các cacbonat như natri cacbonat, bicacbonat, sesquicacbonat, borat, silicat, phosphat (ví dụ, mononatri phosphat, trinatri phosphat), imidazol và các chất tương tự. Một hoặc nhiều chất cải biến độ pH tùy ý có mặt với tổng lượng hữu hiệu để duy trì chế phẩm trong khoảng pH có thể chấp nhận dùng cho răng miệng được.

Các chế phẩm chăm sóc răng miệng còn có thể chứa ít nhất một chất hoạt động bề mặt. Có thể sử dụng chất hoạt động bề mặt có thể chấp nhận dùng cho răng miệng được bất kỳ, hầu hết trong số chúng là anion, không ion hoặc lưỡng tính. Các chất hoạt động bề mặt anion thích hợp bao gồm, mà không chỉ giới hạn ở, các muối tan được trong nước của alkyl C₈₋₂₀ sulfat, monoglyxerit được sulfonat hóa của các axit béo C₈₋₂₀, sarcosinat, taurat và các chất tương tự. Các ví dụ minh họa về các nhóm này và các nhóm khác bao gồm natri lauryl sulfat, natri monoglyxerit sulfonat dừa, natri lauryl sarcosinat, natri lauryl isoethionat, natri laureth carboxylat và natri dodecyl benzenesulfonat. Các chất hoạt động bề mặt không ion thích hợp bao gồm, mà không chỉ giới hạn ở, poloxame, polyoxyetylen sorbitan este, etoxylat rượu béo, alkylphenol

etoxylat, oxit amin bậc ba, oxit phosphin bậc ba, đialkyl sulfoxit và các chất tương tự. Các chất hoạt động bề mặt lưỡng tính thích hợp bao gồm, mà không chỉ giới hạn ở, các chất dẫn xuất của các amin bậc hai và bậc ba béo C_{8-20} có nhóm anion như carboxylat, sulfat, sulfonat, phosphat hoặc phosphonat. Cũng có thể sử dụng các betain, một ví dụ thích hợp về chất này là cocoamitpropyl betain. Một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt tùy ý có mặt với tổng lượng là 0,01% trọng lượng đến 10% trọng lượng, ví dụ, từ 0,05% trọng lượng đến 5% trọng lượng, hoặc từ 0,1% trọng lượng đến 2% trọng lượng theo tổng trọng lượng của chế phẩm này.

Các chế phẩm chăm sóc răng miệng có thể chứa ít nhất một chất điều biến bọt, hữu ích, ví dụ, để làm tăng lượng, độ đặc hoặc độ ổn định của bọt do chế phẩm này tạo ra khi khuấy. Có thể sử dụng chất điều biến bọt có thể chấp nhận dùng cho răng miệng được bao gồm bất kỳ, mà không chỉ giới hạn ở, polyetylen glycol (PEG), còn được gọi là polyoxyetylen. Các PEG có trọng lượng phân tử cao là thích hợp, bao gồm các loại có trọng lượng phân tử trung bình là 200.000 đến 7.000.000, ví dụ 500.000 đến 5.000.000, hoặc 1.000.000 đến 2.500.000. Một hoặc nhiều PEG tùy ý có mặt với tổng lượng là 0,1% trọng lượng đến 10% trọng lượng, ví dụ, từ 0,2% trọng lượng đến 5% trọng lượng, hoặc từ 0,25% trọng lượng đến 2% trọng lượng, theo tổng trọng lượng của chế phẩm này.

Các chế phẩm chăm sóc răng miệng có thể chứa ít nhất một chất làm đặc, hữu ích, ví dụ, để truyền độ quán tính và/hoặc cảm giác miệng mong muốn vào chế phẩm này. Có thể sử dụng chất làm đặc có thể chấp nhận dùng cho răng miệng được bao gồm bất kỳ, mà không chỉ giới hạn ở, carbome, còn được gọi là polyme carboxyvinyl, caragenan, còn được gọi là rong biển Ai-len và cụ thể hơn là ι-caragenan (iota-caragenan), các polyme xenluloza như hydroxyetylxenluloza, carboxymetylxenluloza (CMC) và các muối của chúng, ví dụ, natri CMC, các gồm tự nhiên như karaya, xanthan, gồm arabic và tragacan, magie nhôm silicat dạng keo, silic oxit dạng keo và các chất tương tự. Một nhóm gồm chất tạo gel hoặc chất làm đặc được ưu tiên bao gồm một nhóm gồm các homopolyme của axit acrylic được liên kết chéo với ete alkyl của pentaerytritol hoặc ete alkyl của sucroza, hoặc carbome. Carbome thì có bán trên thị trường từ B. F. Goodrich ở dạng dây nối tiếp carbopol®. Cụ thể là các Carbopol được ưu tiên bao gồm Carbopol 934, 940, 941, 956, 974P, và các hỗn hợp của chúng. Các chất làm đặc silic oxit như DT 267 (từ PPG Industries) cũng có thể được sử dụng.

Một hoặc nhiều chất làm đặc tùy ý có mặt với tổng lượng là từ 0,01% trọng lượng đến 15% trọng lượng, ví dụ, từ 0,1% trọng lượng đến 10% trọng lượng, hoặc từ 0,2% trọng lượng đến 5% trọng lượng, theo tổng trọng lượng của chế phẩm này.

Các chế phẩm này có thể chứa ít nhất một chất cải biến độ nhớt, hữu ích, ví dụ, để giúp ức chế hiện tượng lắng đọng hoặc hiện tượng tách các thành phần hoặc để thúc đẩy khả năng tái phân tán khi khuấy của chế phẩm lỏng. Có thể sử dụng chất cải biến độ nhớt có thể chấp nhận dùng cho răng miệng được bao gồm bất kỳ, mà không chỉ giới hạn ở, dầu khoáng, mỡ khoáng, đất sét và đất sét được cải biến hữu cơ, silic oxit và các chất tương tự. Một hoặc nhiều chất cải biến độ nhớt tùy ý có mặt với tổng lượng là từ 0,01% trọng lượng đến 10% trọng lượng, ví dụ, từ 0,1% trọng lượng đến 5% trọng lượng, theo tổng trọng lượng của chế phẩm này.

Các chế phẩm này còn có thể chứa ít nhất một chất giữ ẩm. Có thể sử dụng chất giữ ẩm có thể chấp nhận dùng cho răng miệng được bao gồm bất kỳ, mà không chỉ giới hạn ở, các rượu polyhydric như glycerin, sorbitol (tùy ý ở dạng dung dịch 70% trọng lượng trong nước), xylitol hoặc polyetylen glycol (PEG) có trọng lượng phân tử thấp. Hầu hết các chất giữ ẩm có thể hoạt động như là chất làm ngọt. Một hoặc nhiều chất giữ ẩm tùy ý có mặt với tổng lượng là từ 1% trọng lượng đến 70% trọng lượng, ví dụ, từ 1% trọng lượng đến 50% trọng lượng, từ 2% trọng lượng đến 25% trọng lượng, hoặc từ 5% trọng lượng đến 15% trọng lượng, theo tổng trọng lượng của chế phẩm này.

Các chế phẩm chăm sóc răng miệng có thể chứa ít nhất một chất làm ngọt, hữu ích, ví dụ, để nâng cao vị của chế phẩm này. Một hoặc nhiều chất làm ngọt tùy ý có mặt với tổng lượng tùy thuộc nhiều vào (các) chất làm ngọt cụ thể được chọn, nhưng thông thường là 0,005% trọng lượng đến 5% trọng lượng, theo tổng trọng lượng của chế phẩm, tùy ý là 0,005% trọng lượng đến 0,2% trọng lượng, ngoài ra, tùy ý là 0,05% trọng lượng đến 0,1% trọng lượng theo tổng trọng lượng của chế phẩm này.

Các chế phẩm còn có thể chứa ít nhất một chất tạo hương vị, hữu ích, ví dụ, để nâng cao vị của chế phẩm này. Có thể sử dụng chất tạo hương vị tự nhiên hoặc tổng hợp có thể chấp nhận dùng cho răng miệng được bao gồm bất kỳ, mà không chỉ giới hạn ở, các chất tạo hương vị trà, vani, xô thơm, kinh giới, dầu mùi tây, dầu bạc hà lục, dầu quế, dầu của cây lộc đề (metylsalixylat), dầu bạc hà cay, dầu đinh hương, dầu nguyệt quế, dầu hồi, dầu khuynh diệp, dầu của chi cam chanh, dầu quả và các tinh chất

trong đó có các loại được dẫn xuất từ chanh, cam, chanh vỏ xanh, bưởi, mơ, chuối, nho, táo, dâu tây, anh đào, dứa, v.v., chất tạo hương vị được dẫn xuất từ đậu và chất tạo hương vị được dẫn xuất từ quả hạch như cà phê, cacao, cola, lạc, hạnh nhân, v.v., các chất tạo hương vị được bao nang và được hấp phụ và các chất tương tự. Cũng được bao gồm trong phạm vi các chất tạo hương vị trong bản mô tả này là các thành phần mà đem lại hương vị và/hoặc tác dụng cảm giác khác trong miệng, trong đó có tác dụng làm mát hoặc tác dụng làm ấm. Các thành phần theo kiểu minh họa này bao gồm menthol, menthyl axetat, menthyl lactat, long não, dầu khuynh diệp, eucalyptol, anethol, eugenol, muông, oxanon, α -irison, propenyl guaithol, thymol, linalool, benzaldehyt, aldehyt xinamic, N-ethyl-*p*-menthan-3-carboxamin, N,2,3-trimetyl-2-isopropylbutanamit, 3-(1-menthoxy)-propan-1,2-diol, aldehyt xinamic glyxerol axetal (CGA), menthon glyxerol axetal (MGA) và các chất tương tự. Một hoặc nhiều chất tạo hương vị tùy ý có mặt với tổng lượng là từ 0,01% trọng lượng đến 5% trọng lượng, ví dụ, từ 0,03% trọng lượng đến 2,5% trọng lượng, tùy ý, từ 0,05% trọng lượng đến 1,5% trọng lượng, ngoài ra, tùy ý, từ 0,1% trọng lượng đến 0,3% trọng lượng theo tổng trọng lượng của chế phẩm này.

Các chế phẩm này có thể chứa ít nhất một chất tạo màu. Các chất tạo màu trong bản mô tả này bao gồm các sắc tố, thuốc nhuộm, các chất màu hỗn hợp và các chất truyền mật độ bóng hoặc độ phản chiếu cụ thể như chất tạo màu ngọc trai. Có thể sử dụng chất tạo màu có thể chấp nhận dùng cho răng miệng được bao gồm bất kỳ, mà không chỉ giới hạn ở, talc, mica, magie cacbonat, magie silicat, magie nhôm silicat, titan đioxit, oxit sắt đỏ, oxit sắt vàng, oxit sắt nâu và oxit sắt đen, amoni sắt (III) feroxyanua, phẩm tím mangan, phẩm màu xanh biển đậm, mica được titan hóa, bismut oxyclorua, và các chất tương tự. Một hoặc nhiều chất tạo màu tùy ý có mặt với tổng lượng là từ 0,001% trọng lượng đến 20% trọng lượng, ví dụ, từ 0,01% trọng lượng đến 10% trọng lượng, hoặc từ 0,1% trọng lượng đến 5% trọng lượng, theo tổng trọng lượng của chế phẩm này.

Các chế phẩm này còn có thể chứa chất chống vi khuẩn hoặc chất bảo quản bổ sung, như clohexidin, triclosan, các hợp chất amoni bậc bốn (ví dụ, benzalkoni clorua) hoặc paraben như metylparaben hoặc propylparaben. Một hoặc nhiều chất chống vi khuẩn hoặc chất bảo quản bổ sung có thể tùy ý có mặt trong chế phẩm với tổng lượng

là từ 0,01% trọng lượng đến 0,5% trọng lượng, tùy ý, từ 0,05% trọng lượng đến 0,1% trọng lượng theo tổng trọng lượng của chế phẩm này.

Các chế phẩm chăm sóc răng miệng còn có thể chứa nguồn ion florua. Các nguồn ion florua bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: thiếc (II) florua, natri florua, kali florua, kali monoflophosphat, natri monoflophosphat, amoni monoflophosphat, natri flosilicat, amoni flosilicat, amin florua như olaflur (N'-octadexyltrimetylendi-amin-N,N,N'-tris(2-etanol)-đihydroflorua), amoni florua, và các dạng kết hợp của chúng. Theo các phương án nhất định, nguồn ion florua bao gồm thiếc (II) florua, natri florua, amin florua, natri monoflophosphat, cũng như các hỗn hợp của chúng. Theo các phương án nhất định, chế phẩm chăm sóc răng miệng còn có thể chứa nguồn của ion florua hoặc thành phần cung cấp flo với lượng đủ để cung cấp 50ppm đến 5000ppm ion florua, ví dụ, từ 100ppm đến 1000ppm, từ 200ppm đến 500ppm, hoặc 250ppm ion florua. Các nguồn ion florua có thể được bổ sung vào chế phẩm ở mức là 0,001% trọng lượng đến 10% trọng lượng, ví dụ, từ 0,003% trọng lượng đến 5% trọng lượng, 0,01% trọng lượng đến 1% trọng lượng, hoặc 0,05% trọng lượng. Tuy nhiên, cần phải hiểu rằng trọng lượng của muối florua để cung cấp mức ion florua thích hợp rõ ràng sẽ thay đổi trên cơ sở trọng lượng của ion đối trong muối, và người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể dễ dàng xác định được các lượng như vậy. Một muối florua được ưu tiên có thể là natri florua.

Các chế phẩm này có thể chứa chất kích thích nước bọt hữu ích, ví dụ, trong việc làm giảm tình trạng miệng khô. Có thể sử dụng chất kích thích nước bọt có thể chấp nhận dùng cho răng miệng được bao gồm bất kỳ, mà không chỉ giới hạn ở, các axit thực phẩm như axit xitric, axit lactic, axit malic, axit suxinic, axit ascorbic, axit adipic, axit fumaric và axit tartaric, và các hỗn hợp của chúng. Một hoặc nhiều chất kích thích nước bọt tùy ý có mặt với tổng lượng hữu hiệu kích thích nước bọt.

Các chế phẩm này có thể chứa chất chống tính nhạy cảm, ví dụ, các muối kali như kali nitrat, kali bicacbonat, kali clorua, kali xitrat, và kali oxalat; capsaixin; eugenol; các muối stronti; các muối clorua và các dạng kết hợp của chúng. Các chất như vậy có thể được bổ sung với lượng hữu hiệu, ví dụ, từ 1% trọng lượng đến 20% trọng lượng theo trọng lượng tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm, tùy thuộc vào chất được chọn.

Chế phẩm có thể còn chứa chất chống oxy hóa. Có thể sử dụng chất chống oxy hóa có thể chấp nhận dùng cho răng miệng được bất kỳ, trong đó có hydroxyanisol được butyl hóa (butylated hydroxyanisole-BHA), hydroxytoluen được butyl hóa (butylated hydroxytoluene-BHT), vitamin A, carotenoid, vitamin E, flavonoid, polyphenol, axit ascorbic, chất chống oxy hóa thảo dược, chlorophyll, melatonin, và các hỗn hợp của chúng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các thử nghiệm được thực hiện để đánh giá độ hiệu quả làm giảm màng sinh học của chế phẩm chứa các nồng độ khác nhau của arginin.

Ở tất cả các ví dụ dưới đây, hệ phương pháp thử nghiệm được sử dụng là mô hình đại học Manchester về ức chế phát triển màng sinh học (Biofilm Growth Inhibition University of Manchester Model). Cách thức dùng cho mô hình này là như sau:

- (1) Mảng bám răng được thu gom từ bốn người tình nguyện khỏe mạnh và được kết hợp lại ở dạng chất tiêm chủng. Mật độ quang của chất tiêm chủng được so khớp với hệ số hấp thụ 0,3 ở 610nm
- (2) Các đĩa hydroxyapatit (HAP) vô trùng được ủ trong điều kiện kỵ khí ở 37°C trong 24 giờ với 1ml nước bọt nhân tạo vô trùng (có sucroza 0,01% trọng lượng) và 1ml nước bọt được kết hợp trong vi đĩa 24 lỗ.
- (3) Đối với mỗi thuốc đánh răng thử nghiệm (và đối với mỗi đối chứng), dung dịch điều trị gồm 1 phần thuốc đánh răng: 2 phần nước cất vô trùng theo trọng lượng được tạo ra. Mỗi dung dịch điều trị mới được điều chế được bổ sung vào ba lỗ và được phép tiếp xúc với đĩa HAP trong đó trong 10 phút.
- (4) Sau đó, pha lỏng của mỗi lỗ được loại ra và được thay bằng 2ml nước bọt nhân tạo vô trùng.
- (5) Sau đó, các đĩa này được duy trì ở 37°C trong điều kiện kỵ khí trong 8 ngày.
- (6) Ở các khoảng thời gian gián cách là 2, 4 và 8 ngày, các đĩa này được thu gom một cách vô trùng và được chuyển sang môi trường thioglycolat đã được khử trước một nửa độ mạnh (4,5ml cho mỗi đĩa).
- (7) 100µl dung dịch pha loãng 10⁻⁴, 10⁻⁵ và 10⁻⁶ được dàn mỏng hai lần giống hệt nhau đối với mỗi đĩa trên thạch Neomycin/Vancomycin (NV) dùng cho tổng số sinh vật kỵ khí gam âm.

(8) Các đĩa này được làm lan ra bề mặt bằng cách sử dụng thiết bị làm lan ra vô trùng và được ủ theo kiểu kỵ khí ở 37°C trong 72 giờ, sau thời gian này, con số khuẩn lạc trên mỗi đĩa được đếm.

Logarit cơ số 10 của CFU/ml (trong đó CFU = đơn vị tạo khuẩn lạc) của mỗi thuốc đánh răng thử nghiệm hoặc đối chứng được tính. Logarit cơ số 10 của CFU/ml thấp hơn biểu đạt rằng thuốc đánh răng được thử nghiệm có độ hiệu quả lớn hơn trong việc ức chế sự tăng trưởng màng sinh học.

Các kết quả của các thử nghiệm này được thể hiện ở ví dụ 1 dưới đây.

Ví dụ 1

Ở vòng thứ nhất của các thử nghiệm làm giảm màng sinh học, dạng chế phẩm như được liệt kê ở bảng 1 được đánh giá về khả năng của chúng trong việc làm giảm sự tăng trưởng màng sinh học. Các kết quả đạt được bằng cách sử dụng hệ phương pháp mô hình đại học Manchester về ức chế phát triển màng sinh học (trên đây) được thể hiện ở bảng 1, có logarit cơ số 10 của CFU/ml trung bình đạt được từ đĩa được ủ trong 8 ngày ở bước 6 của phương pháp này. Ở các kết quả dưới đây, các công thức có chung cùng một chữ cái dùng cho “mức ý nghĩa thống kê” không thể hiện sự khác biệt đáng kể về độ hiệu quả làm giảm màng sinh học của chúng.

Bảng 1

Số	Công thức	Logarit cơ số 10 của CFU/ml trung bình	Mức ý nghĩa thống kê
1	Không có kẽm, không có arginin	6,28	A
2	1% trọng lượng ZnO, 0,5% trọng lượng ZnXit, không có arginin	4,91	D
3	1% trọng lượng ZnO, 0,5% trọng lượng ZnXit, 0,5% trọng lượng arginin	4,82	DE
4	1% trọng lượng ZnO, 0,5% trọng lượng ZnXit, 3% trọng lượng arginin	4,80	DE
5	1% trọng lượng ZnO, 0,5% trọng lượng ZnXit, 1% trọng lượng arginin	4,75	E
6	1% trọng lượng ZnO, 0,5% trọng lượng ZnXit, 1,5% trọng lượng arginin	4,41	F

Các kết quả như được thể hiện ở bảng 1 đã thể hiện rằng các công thức chứa arginin có độ hiệu quả được cải thiện trong việc làm giảm màng sinh học. Như được

thể hiện ở bảng 1 trên đây, công thức chứa 1,5% trọng lượng arginin vượt trội tất cả các công thức khác được thử nghiệm, như được biểu đạt bằng trị số thấp hơn một cách đáng kể của logarit cơ số 10 của CFU/ml trung bình. Sau phần này là công thức có 1,0% trọng lượng arginin, và sau đó, là các công thức chứa 0,5% trọng lượng và 3,0% trọng lượng arginin.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm chăm sóc răng miệng chứa:
 - a. arginin, ở dạng tự do hoặc dạng muối; và
 - b. kẽm oxit và kẽm xitrat,trong đó tỷ lệ mol của arginin so với tổng các muối kẽm là từ 0,4:1 đến 0,8:1 và trong đó tỷ lệ trọng lượng giữa kẽm oxit và kẽm xitrat nằm trong khoảng từ 1,7:1 đến 2,3:1 và trong đó arginin có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1,4% trọng lượng đến 1,6% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm này.
2. Chế phẩm chăm sóc răng miệng theo điểm 1, trong đó arginin có mặt với lượng là 1,5% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm này.
3. Chế phẩm chăm sóc răng miệng theo điểm 1, trong đó tổng nồng độ của các muối kẽm trong chế phẩm nằm trong khoảng từ 0,2% trọng lượng đến 5% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm này.
4. Chế phẩm chăm sóc răng miệng theo điểm 1, trong đó chế phẩm này chứa kẽm oxit với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% trọng lượng đến 1,5% trọng lượng và kẽm xitrat với lượng nằm trong khoảng từ 0,25% trọng lượng đến 0,75% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm này.
5. Chế phẩm chăm sóc răng miệng theo điểm 4, trong đó chế phẩm này chứa kẽm oxit với lượng là 1% trọng lượng và kẽm xitrat với lượng là 0,5% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm này.
6. Chế phẩm chăm sóc răng miệng theo điểm 4, trong đó tỷ lệ trọng lượng giữa kẽm oxit và kẽm xitrat là nằm trong khoảng từ 1,9:1 đến 2,1:1, hoặc là 2:1.
7. Chế phẩm chăm sóc răng miệng theo điểm 1, trong đó tỷ lệ mol của arginin so với tổng các muối kẽm là 0,65:1 và trong đó tỷ lệ trọng lượng giữa kẽm oxit và kẽm xitrat là 2:1.