



(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)



1-0028006

(51)⁷ A61Q 11/00; A61K 8/02; A61K 8/19

(13) B

(21) 1-2015-00476

(22) 20/06/2013

(86) PCT/EP2013/062836 20/06/2013

(87) WO 2014/023466 A1 13/02/2014

(30) 12179882.1 09/08/2012 EP

(45) 25/04/2021 397

(43) 25/06/2015 327A

(73) UNILEVER N.V. (NL)

Weena 455, 3013 AL Rotterdam, The Netherlands

(72) ASHCROFT, Alexander Thomas (GB).

(74) Công ty TNHH Trần Hữu Nam và Đồng sự (TRAN H.N & ASS.)

(54) CHẾ PHẨM CHỨA HẠT CANXI CACBONAT ĐỂ ĐIỀU TRỊ RĂNG NHẠY CẢM

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa hạt canxi cacbonat bao gồm các hạt sơ cấp hình lăng trụ và có kích thước trung bình là 2 micron hoặc nhỏ hơn; để điều trị tình trạng nhạy cảm trong răng thật của người bằng cách dùng chế phẩm. Các hạt canxi cacbonat hình lăng trụ có hiệu quả làm tác nhân bịt kín ống ngà. Hơn nữa, chúng có thể tạo cảm giác nhẹ nhàng và dễ chịu trong miệng khi ở trong các sản phẩm như kem đánh răng. Chúng cũng có thể đóng hai vai trò là chất gây tê và chất làm trắng răng nhẹ, khi được tạo thành sản phẩm kem đánh răng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm để điều trị răng nhạy cảm chứa hạt canxi cacbonat cụ thể.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Răng nhạy cảm là tình trạng phổ biến nhưng gây đau đớn ảnh hưởng tới 20% số người trưởng thành. Răng nhạy cảm có thể bị nhạy cảm với lạnh, nóng, không khí hay các loại thực phẩm có đường.

Tỷ lệ mắc răng nhạy cảm tăng theo độ tuổi. Răng nhạy cảm được cho là liên quan đến sự gia tăng nói chung của bề mặt bị hở của chân răng do hậu quả của bệnh nha chu, mài mòn răng do bàn chải, hoặc mỏi độ bền tải theo chu kỳ của lớp men mỏng gần phần tiếp giáp men răng. Khi bề mặt chân răng bị hở, ống ngà cũng bị hở. Ống ngà có mặt tự nhiên trong lớp ngà răng và chúng cung cấp một dòng chảy thẩm thấu giữa các vùng tủy bên trong của răng và các bề mặt chân răng bên ngoài.

Các lý thuyết được công nhận hiện nay về răng nhạy cảm là lý thuyết thủy động lực học, dựa trên việc cho rằng hở ống ngà cho phép chất lỏng chảy qua các ống. Dòng chảy này kích thích các đầu dây thần kinh trong tủy răng. Mẫu sao lâm sàng của răng nhạy cảm được xem xét dưới kính hiển vi điện tử (SEM) cho thấy nhiều ống ngà mở hoặc một phần bị bịt kín.

Có hai phương pháp điều trị răng nhạy cảm dựa trên hai phương thức tác động. Phương pháp đầu tiên, tác nhân chống phân cực thần kinh, là tác nhân được như kali nitrat, mà tác động bằng cách can thiệp vào việc dẫn truyền thần kinh của tác nhân kích thích đau.

Phương pháp thứ hai, được biết đến là tác nhân bịt ống, tác động bằng cách ngăn chặn các đầu bị hở của các ống ngà một cách vật lý, do đó làm giảm sự di

chuyển động của dòng ngà răng và giảm sự kích thích liên kết với áp suất trượt được mô tả bởi các lý thuyết thủy động lực học.

Một ví dụ của tác nhân bịt ống được tìm thấy trong patent Mỹ số US 5.270.031, trong đó mô tả một chất gây tê bịt ống gồm một axit polyacrylic như vật liệu polyme Cacbopol®. Chế phẩm bịt ống tiểu quản khác được bộc lộ trong US 5.374.417 trong đó bộc lộ một muối kali của polyme anion tổng hợp, chẳng hạn như polycarboxylat.

Do đó, người ta có nhu cầu liên tục đối với các tác nhân làm giảm sự nhạy cảm mà có thể điều trị và giảm sự mất cảm trong khi duy trì "cảm giác miệng" dễ chịu đối với các sản phẩm mà tác nhân làm giảm sự nhạy cảm có mặt trong đó.

Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng vấn đề này có thể được giải quyết bằng cách sử dụng một số hạt canxi cacbonat có kích thước hạt và hình dạng cụ thể.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất chế phẩm chứa hạt canxi cacbonat bao gồm các hạt sơ cấp là hình lăng trụ và có kích thước trung bình là 2 micron hoặc nhỏ hơn; để điều trị tình trạng nhạy cảm ở trong răng thật của người bằng chế phẩm.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị tình trạng nhạy cảm ở trong răng thật của người, phương pháp này gồm việc sử dụng lượng hiệu quả của chế phẩm được mô tả ở trên.

Sáng chế cũng đề xuất các hạt canxi cacbonat gồm các hạt sơ cấp là hình lăng trụ và có kích thước trung bình là 2 micron hoặc nhỏ hơn; để điều trị tình trạng nhạy cảm ở trong răng thật của người.

Các hạt canxi cacbonat hình lăng trụ như được định nghĩa ở trên có hiệu quả làm tác nhân bịt kín ống ngà. Hơn nữa, chúng có thể đem lại một cảm giác miệng nhẹ nhàng và dễ chịu khi có mặt trong các sản phẩm như thuốc đánh răng. Ngoài ra, do phản ứng với phosphat (chẳng hạn như những chất tự nhiên trong nước bọt), các hạt canxi cacbonat hình lăng trụ theo như được xác định ở trên có thể giúp tăng

cường hoặc tái khoáng hóa men hoặc ngà răng, và có thể giúp hình thành các nút trong tiểu quản mà sau đó làm giảm độ nhạy cảm.

Canxi cacbonat hình lăng trụ đã được đề xuất trong tài liệu kỹ thuật như là thành phần kem đánh răng. Tuy nhiên, kem đánh răng nêu trên dự định để làm cầu nối, răng giả và các dạng khác của răng nhân tạo mà tạo thành từ polyme. Không có gợi ý rằng canxi cacbonat hình lăng trụ sẽ có hiệu quả trong bối cảnh được mô tả ở đây, cụ thể là điều trị răng nhạy cảm phát sinh trong răng thật của người, và cụ thể là bịt kín ống ngà.

Mô tả chi tiết sáng chế

Hạt canxi cacbonat

Chế phẩm để sử dụng trong sáng chế chứa, hạt canxi cacbonat bao gồm các hạt sơ cấp trong đó có một hình dạng và kích thước cụ thể, như được định nghĩa ở trên.

"Các hạt sơ cấp" có nghĩa là các hạt riêng lẻ, được định nghĩa là các hạt rời rạc nhỏ nhất có thể được nhìn thấy bằng cách phân tích hiển vi điện tử (ví dụ như, ví dụ, tinh thể). Đối với các mục đích của sáng chế này, các hạt sơ cấp của canxi cacbonat là hạt hình lăng trụ và có kích thước trung bình 2 micron hoặc nhỏ hơn.

Các hạt sơ cấp có thể kết hợp trong các điều kiện nhất định để tạo thành các cấu trúc thứ cấp lớn hơn như các chất kết tụ hoặc các khối kết tụ.

Cho mục đích của sáng chế, một nguồn thích hợp của các hạt canxi cacbonat như định nghĩa ở trên gồm canxi cacbonat tinh thể trong đó các tinh thể đều có một hình thái dạng lăng trụ và kích thước trung bình là 2 micron hoặc nhỏ hơn.

Thuật ngữ "kết tinh" (trong bối cảnh của các hạt canxi cacbonat) thường có nghĩa là hạt canxi cacbonat mà trong đó có ít nhất 50% trọng lượng, tốt hơn là ít nhất là 75% trọng lượng, tốt hơn nữa là ít nhất 90% trọng lượng, tốt nhất là hơn 95% trọng lượng và lý tưởng là hơn 99% trọng lượng của các hạt canxi cacbonat ở dạng tinh thể.

Thuật ngữ "tinh thể" nghĩa là chất rắn về cơ bản là hoàn toàn đặc gồm có các nguyên tử được sắp xếp trong một chuỗi lặp đi lặp lại có thứ tự được liên kết bởi các bề mặt phẳng là những biểu hiện bên ngoài của cấu trúc bên trong. Tinh thể có thể được xác định và được đặc trưng bởi kỹ thuật thông thường được biết đến với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này như nhiễu xạ tia X.

Dạng tinh thể canxi cacbonat có sẵn trong tự nhiên, hoặc có thể được sản xuất tổng hợp trong ba hình thái tinh thể cụ thể, canxit, aragonit, và hiếm hơn, vaterit. Dạng vaterit của canxi cacbonat là siêu bền và biến đổi không thể đảo ngược thành canxit và aragonit. Có rất nhiều chất đa hình khác nhau (dạng tinh thể) cho từng dạng tinh thể này. Hình thái tinh thể canxit là dạng tinh thể phổ biến nhất của canxi cacbonat. Hơn 300 dạng tinh thể canxit đã được báo cáo trong tài liệu kỹ thuật.

Liên quan đến "hình thái tinh thể hình lăng trụ" (trong bối cảnh của canxi cacbonat tinh thể) thường để chỉ canxi cacbonat kết tinh trong đó có ít nhất 50% trọng lượng, tốt hơn là ít nhất là 75% trọng lượng, tốt hơn là ít nhất 90% trọng lượng, nhất tốt là hơn 95% trọng lượng và lý tưởng là hơn 99% trọng lượng của các tinh thể là hình lăng trụ. Hình lăng trụ có một bộ các mặt với các mép song song mà song song với chiều dọc hoặc chiều trục "c". Có ba, bốn, sáu, tám hoặc thậm chí là mười hai mặt tạo thành lăng trụ. Đối với mục đích của sáng chế này, hình lăng trụ được ưu tiên thường có dạng đồng nhất, thường có dạng mặt cắt ngang có sáu cạnh. Hình dạng tinh thể có thể được xác định bằng các kỹ thuật thông thường đã biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này như quét kính hiển vi điện tử (SEM). SEM là kỹ thuật hình ảnh và phân tích dựa trên việc phát hiện của các electron và tia X được phát ra từ vật liệu khi được chiếu xạ bằng chùm điện tử quét. Hình ảnh cho phép người sử dụng để phân biệt giữa các hạt sơ cấp và khối hoặc kết tụ.

Thông thường, các tinh thể phát triển theo ba chiều, chiều dài, chiều rộng và chiều cao. Tuy nhiên, một số tinh thể có một hoặc hai chiều phát triển được ưu tiên. Đối với mục đích của sáng chế này, các tinh thể canxi cacbonat hình lăng trụ được

ưu tiên có tỷ lệ giữa chiều dài và chiều rộng của các tinh thể (còn gọi là tỷ lệ hình thể) nằm trong khoảng 1:1 lên đến khoảng 3:1 (chiều dài: chiều rộng). Các tỉ lệ hình thể của một hạt (ví dụ như một tinh thể) thường có thể thu được từ ảnh SEM bằng trung bình tỷ lệ giữa chiều dài và chiều rộng của các hạt, đo trên ít nhất 10 hạt trong 1 bức ảnh.

Đối với mục đích của sáng chế này, các tinh thể canxi cacbonat hình lăng trụ được ưu tiên có kích cỡ trung bình mà thường là trong khoảng từ 0,1 đến 2 micron, với một kích thước ưa thích từ khoảng 0,2 đến khoảng 1,5 micron, tốt hơn nữa là từ khoảng 0,3 đến khoảng 1, tốt nhất là từ khoảng 0,5 đến 0,9 micron. Kích cỡ hạt (ví dụ tinh thể) có thể được đo bằng các kỹ thuật tiêu chuẩn được biết đến đối với người có trình độ trong lĩnh vực kỹ thuật như kỹ thuật sa lắng. Trị số kích cỡ của hạt thu được từ kỹ thuật sa lắng thường được thể hiện bằng thuật ngữ đường kính đường hình cầu tương đương (ESD), ví dụ, đường kính của hình cầu tương đương có cùng thể tích với hạt. Trị số ESD được tính toán dựa trên tốc độ sa lắng của hạt cần đo như được định nghĩa bởi Stokes' Law (Micromeritics SediGraph® 5100 Particle Size Analysis System Operator's Manual, V2.03, 1990). Tốc độ sa lắng được đo bằng cách sử dụng một chùm tia chuẩn trực tinh của năng lượng tia X thấp mà đi qua các ô mẫu để phát hiện. Đối với một mẫu quần thể của các hạt, sự phân bố khối lượng của hạt tại các điểm khác nhau trong ô ảnh hưởng đến số lượng các xung tia X đến bộ phát hiện. Đếm xung tia X này được sử dụng để lấy được sự phân bố kích thước hạt được thể hiện như khối lượng phần trăm đường kính hạt được cung cấp. Các giá trị trung bình của ESD có thể bắt nguồn từ sự phân bố này (tức là giá trị ESD cụ thể trên các đường cong phân bố khối lượng tích lũy ở đó 50 phần trăm khối lượng của quần thể có ESD cao hơn và 50 phần trăm khối lượng của quần thể ESD thấp hơn) là thường được trích dẫn như kích thước hạt trung bình của quần thể mẫu.

Đối với mục đích của sáng chế này, các tinh thể canxi cacbonat hình lăng trụ được ưu tiên thường có diện tích bề mặt riêng BET cao hơn hoặc bằng $0,1 \text{ m}^2/\text{g}$, tốt hơn là cao hơn hoặc bằng $1 \text{ m}^2/\text{g}$, tốt hơn nữa cao hơn hoặc bằng $3 \text{ m}^2/\text{g}$ và tốt nhất cao hơn hoặc bằng $4 \text{ m}^2/\text{g}$. Các hạt canxi cacbonat theo sáng chế thường có diện tích bề mặt riêng BET thấp hơn hoặc bằng $30 \text{ m}^2/\text{g}$, tốt hơn là thấp hơn hoặc bằng $25 \text{ m}^2/\text{g}$, tốt hơn nữa là thấp hơn hoặc bằng $20 \text{ m}^2/\text{g}$, và tốt nhất là thấp hơn hoặc bằng $15 \text{ m}^2/\text{g}$. Diện tích bề mặt riêng BET thường được đo theo tiêu chuẩn ISO 9277 trong đó quy định cụ thể việc xác định toàn bộ diện tích bề mặt bên ngoài và bên trong cụ thể của chất rắn phân tán hoặc xóp bằng cách đo lượng chất khí hấp phụ theo phương pháp Brunauer, Emmett và Teller (BET).

Dạng tinh thể canxi cacbonat có hình thái tinh thể dạng lăng trụ (như mô tả ở trên) và phù hợp để sử dụng trong sáng chế là có sẵn trong tự nhiên, hoặc có thể được sản xuất bởi công nghệ sản xuất chất kết tủa. Thông thường, canxi cacbonat đã kết tủa được điều chế bằng cách cho huyền phù canxi hydroxit vào phản ứng cacbonat. Kiểm soát môi trường dung dịch cụ thể trong quá trình tạo thành hạt nhân và tăng trưởng của canxi cacbonat chỉnh kích thước và hình dạng của tinh thể trong sản phẩm kết tủa canxi cacbonat thu được.

Đối với mục đích của sáng chế, lớp được được ưu tiên cụ thể của các hạt canxi cacbonat bao gồm canxi cacbonat tinh thể trong đó các tinh thể đều có hình thái dạng lăng trụ và kích thước trung bình là 2 micron hoặc nhỏ hơn, và cũng trong đó có ít nhất 50% trọng lượng, tốt nhất là ít nhất là 80% trọng lượng của các tinh thể là tinh thể canxit hình lăng trụ ngắn với kích thước trung bình của chiều dài khoảng 1 micron và chiều rộng khoảng 0,5 đến 0,75 micron, và tỷ lệ hình thể là từ 1:1 đến 3:1. Những nguyên liệu như vậy được mô tả ví dụ trong patent Mỹ số US 3.320.026. Tinh thể được đặc trưng bởi hình dạng là “tinh thể canxi của lăng trụ ngắn, dạng hai đầu mà trong đó mỗi đầu chứa ba mặt của hình hộp sáu mặt thoi, tất cả sáu mặt trong một đơn vị canxit hình hộp sáu mặt thoi với góc giao nhau 75° , phần hình lăng trụ được đặc trưng bởi sáu mặt có kiến trúc lõi cong nhẹ về cơ bản

là song song với chiều dài lăng trụ và tạo thành lăng trụ về cơ bản là thẳng đứng". Tinh thể thì còn đặc trưng về tỉ lệ hình thể: chiều dài lăng trụ là gấp một đến ba lần chiều rộng mặt cắt ngang lăng trụ, trung bình gấp khoảng 1,5 lần chiều rộng mặt cắt ngang lăng trụ. Tinh thể thì còn đặc trưng hơn nữa ở các chiều: thông thường chiều dài trung bình khoảng 1 micron với chiều rộng khoảng 0,5 đến 0,75. US 3,320,026 mô tả quy trình điều chế canxit như vậy, trong đó cacbon dioxit được cho vào huyền phù nước của canxi hydroxit thô (ít nhất khoảng 50 phần trăm trọng lượng của hydroxit chứa hạt thô hơn 10 micron) trong khi giữ nhiệt độ dưới khoảng 20°C ít nhất đến khi canxit trong quy trình tinh thể hóa. Cacbon dioxit sau đó được tiếp tục cho vào, và nhiệt độ có thể được phép tăng lên, trong khi sự tinh thể hóa canxit tiếp tục hoàn thiện.

Nguồn sẵn có trên thị trường của hạt canxi cacbonat phù hợp để sử dụng trong các sáng chế là ViCALity® ALBAFIL® Canxi Carbonate Kết tủa (PCC), ex Specialty Minerals Inc., Bethlehem, Pa. 18017.

Các hỗn hợp của bất cứ vật liệu nào đã mô tả ở trên cũng có thể được sử dụng.

Để điều trị tình trạng nhạy cảm ở trong răng thật của người, canxi cacbonat dạng hạt như định nghĩa ở trên (sau đây gọi là "canxi cacbonat hình lăng trụ") thông thường sẽ được đưa vào chế phẩm chăm sóc răng miệng. Ví dụ về các chế phẩm chăm sóc răng miệng như vậy bao gồm kem đánh răng, nước súc miệng, bột răng, kẹo cao su, viên hình thoi hoặc dạng sản phẩm chăm sóc răng miệng khác phù hợp cho việc điều trị tại chỗ cho răng.

Lượng tương đối của canxi cacbonat hình lăng trụ được đưa vào chế phẩm như vậy sẽ phụ thuộc ở mức độ nào đó vào loại chế phẩm được sử dụng và cách sử dụng thông thường của nó (ví dụ liều sản phẩm thông thường và khoảng thời gian nó tiếp xúc với vị trí bị ảnh hưởng).

Trong thuốc đánh răng để sử dụng theo sáng chế, ví dụ, lượng canxi cacbonat hình lăng trụ có thể thường nằm trong khoảng từ 1 đến 50%, tốt hơn là từ

10 đến 40%, tốt hơn là từ 30 đến 40%, tính theo tổng trọng lượng canxi cacbonat hình lắng trụ trên tổng trọng lượng của kem đánh răng.

Kem đánh răng là loại chế phẩm chăm sóc răng miệng được ưu tiên trong bối cảnh của sáng chế này. Thuật ngữ "kem đánh răng" để chỉ chế phẩm được sử dụng để làm sạch các bề mặt của khoang miệng. Kem đánh răng là chế phẩm răng miệng mà không được cố ý nuốt vì mục đích dùng toàn thân đối với tác nhân để chữa bệnh, nhưng được giữ lại ở khoang miệng trong khoảng thời gian đủ để tiếp xúc đáng kể với tất cả các bề mặt của răng và/hoặc các mô niêm mạc vì mục đích phạm vi hoạt động trong miệng. Tốt hơn là kem đánh răng phù hợp cho việc sử dụng bằng bàn chải và rửa sạch sau khi sử dụng. Tốt hơn là kem đánh răng ở dạng bán rắn có thể ép ra như dạng kem, bột nhão hoặc gel (hoặc hỗn hợp của chúng).

Kem đánh răng sử dụng trong sáng chế thường chứa một pha chất lỏng liên tục với lượng từ 40 đến 99% trọng lượng dựa trên tổng trọng lượng của kem đánh răng. Pha dạng lỏng liên tục như vậy thường sẽ bao gồm một hỗn hợp nước và rượu polyhydric theo lượng tương đối khác nhau, với lượng nước thường từ 10 đến 45% trọng lượng (dựa trên tổng trọng lượng của kem đánh răng) và lượng rượu polyhydric nói chung là từ 30 đến 70% trọng lượng (dựa trên tổng trọng lượng của kem đánh răng). Các loại rượu polyhydric điển hình bao gồm các chất giữ ẩm như glyxerol, sorbitol, polyetylen glycol, polypropylen glycol, propylen glycol, xylitol (và các loại rượu polyhydric ăn được khác), hydro hóa một phần đã thủy phân polysacarit được thủy phân hydro hóa một phần và hỗn hợp của nó.

Kem đánh răng để sử dụng trong sáng chế cũng thường chứa thêm các thành phần khác để nâng cao hiệu quả và/hoặc sự chấp nhận của người tiêu dùng.

Ví dụ, kem đánh răng thường chứa chất kết dính hoặc chất làm đặc với lượng từ 0,5 đến 10% trọng lượng dựa trên tổng trọng lượng của kem đánh răng. Chất kết dính thích hợp hoặc tác nhân làm đặc bao gồm polyme carboxyvinyl (chẳng hạn như axit polyacrylic liên kết ngang với polyalyl sucroza hoặc polyalyl pentaerythritol), hydroxyetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, muối hòa tan

trong nước của các ête xenluloza (chẳng hạn như natri carboxymetyl xenluloza và natri carboxymetyl hydroxyethyl xenluloza), các loại gôm tự nhiên (như carrageenan, gôm karaya, gôm guar, gôm xanthan, gôm arabic, và gôm tragacan), silic oxit được nghiền mịn, hectorit, magiê nhôm silic oxit dạng keo và hỗn hợp của chúng.

Các kem đánh răng cũng thường chứa một chất hoạt động bề mặt với lượng từ 0,2 đến 5% trọng lượng dựa trên tổng trọng lượng của kem đánh răng. Chất hoạt động bề mặt phù hợp bao gồm chất hoạt động bề mặt anion, chẳng hạn như natri, magiê, amoni hoặc muối etanolamin của C_8 đến C_{18} alkyl sulfat (ví dụ natri lauryl sulfat), C_8 đến C_{18} sulphosuccinat alkyl (ví dụ dioctyl natri sulphosuccinat), C_8 đến C_{18} sulphoacetat alkyl (như natri lauryl sulphoacetat), C_8 đến C_{18} alkyl sarcosinat (như natri lauryl sarcosinat), C_8 đến C_{18} alkyl phosphat (có thể tùy chọn bao gồm lên đến 10 đơn vị etylen oxit và/hoặc propylen oxit) và monoglyxerit được sulfat hóa. Các chất hoạt động bề mặt thích hợp khác bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion, chẳng hạn như sorbitan este của axit béo tùy ý được polyetoxylat hóa, axit béo được etoxylat hóa, các este của polyetylen glycol, các etoxylat của monoglyxerit và diglyxerit của axit béo, và các polyme khối etylen oxit / propylen oxit. Các chất hoạt động bề mặt thích hợp khác bao gồm các chất hoạt động bề mặt lưỡng tính, chẳng hạn như betain hoặc sulphobetain. Hỗn hợp của bất cứ nguyên liệu nào đã mô tả ở trên cũng có thể được sử dụng.

Một lợi thế nữa của canxi cacbonat hình lăng trụ theo sáng chế là nó có thể đem đến cảm giác miệng nhẹ nhàng và dễ chịu khi được đưa vào dạng sản phẩm kem đánh răng, như mô tả ở trên. Đây là lợi thế đặc biệt trong bối cảnh điều trị răng nhạy cảm vì nó khuyến khích người tiêu dùng sử dụng sản phẩm thường xuyên và lặp đi lặp lại, mà củng cố lợi ích chống nhạy cảm đã đạt được.

Một lợi thế nữa của canxi cacbonat hình lăng trụ theo sáng chế là nó có thể đóng một vai trò kép làm chất gây tê và chất làm trắng răng nhẹ nhàng, khi được đưa vào dạng sản phẩm kem đánh răng, như mô tả ở trên.

Theo đó, kem đánh răng được ưu tiên để sử dụng trong sáng chế cho thấy mức độ hài lòng về làm sạch, nhưng không phải là mài mòn và gây hại cho răng, khi được đo ví dụ như mô tả dưới đây.

Một kem đánh răng như vậy để sử dụng trong các sáng chế có thể bao gồm các nguyên liệu mài mòn được lựa chọn từ silic oxit mài mòn, canxi cacbonat (loại này khác với canxi cacbonat hình lăng trụ mô tả ở trên), dicanxi phosphat, tricanxi phosphat, nhôm nung, natri và kali metaphosphat, natri và kali pyrophosphat, natri trimetaphosphat, natri hexametaphosphat, hydroxyapatit dạng hạt và hỗn hợp của chúng. Tuy nhiên, tổng lượng của các nguyên liệu mài mòn nhỏ hơn 5%, tốt hơn là nhỏ hơn 1%, và tốt nhất là nhỏ hơn 0,1% trọng lượng trên tổng trọng lượng của kem đánh răng, là được ưu tiên.

Mức độ khả năng làm sạch của kem đánh răng để sử dụng trong sáng chế có thể được đo bằng cách đánh giá hiệu quả của nó trên màng mỏng được tích lũy, ví dụ bằng cách sử dụng một phương pháp như mô tả bởi Pickles và cộng sự (International Dental Journal 55 (2005), trang 197 đến 202). Mô hình này sử dụng những tấm men cắt từ răng cửa trung tâm của bò nhúng trong nhựa metacrylat. Các bề mặt men được làm nhẵn bằng tay sử dụng một hỗn hợp bột nhão alumin trên một khối thủy tinh và khắc ăn mòn axit nhẹ để tạo điều kiện tích tụ vết bẩn và dính. Các khối men được đặt trong một máy ủ ở một nhiệt độ ổn định là 50°C và từ từ xoay để luân phiên giữa ngâm trong một loại nước canh tạo màu (gồm trà, cà phê và mucin) và làm khô bằng không khí. Nước canh được thay đổi hàng ngày và sau năm ngày các tấm được loại bỏ và rửa sạch bằng nước cất để loại bỏ bất kỳ mảnh vỡ rời ra. Sau đó, các tấm được nhuộm màu này được chải trong một máy quét cơ học với nước cất để loại bỏ bất kỳ vết bẩn nào dính vào một cách lỏng lẻo. Sau đó chúng được sấy khô và các trị số L^* (L^* vết bẩn) từ hệ thống màu CIE $L^*a^*b^*$

được đo bằng máy đo màu sắc ở chế độ $L^*a^*b^*$. Để đánh giá hiệu quả làm sạch, sau đó các mẫu màu này được lắp vào máy chải cơ học và tải trọng yêu cầu áp dụng cho từng loại bàn chải. Chế phẩm thử nghiệm được phân tán trong một chất pha loãng có nước để tạo thành huyền phù đặc (38,5g chế phẩm thử nghiệm thông thường và 61,5g nước cất) và các mẫu vật có màu được chải với số lần chải được cài đặt với 10ml huyền phù đặc. Sau khi chải, các tấm men được rửa bằng nước cất, sấy khô và các trị số L^* (L^* được chải) được đo lại. Trong giai đoạn cuối cùng, tất cả các dấu vết của màu được xóa khỏi các tấm men bằng cách sử dụng bột đá bột, trên một miếng vải mềm sử dụng một máy mài/ đánh bóng. Sau đó, các tấm men được rửa sạch bằng nước cất, sấy khô và các trị số L^* (L^* được đánh bóng bằng đá bột) được đo và ghi lại. Tỷ lệ phần trăm của các vết bẩn bị loại bỏ bởi chế phẩm thử nghiệm so với loại bỏ hoàn toàn bằng đá bột (sau đây nhắc tới tỷ lệ làm sạch màng mỏng hoặc PCR) có thể được tính bằng công thức sau:

$$PCR = [(L^* \text{ được chải}) - (L^* \text{ vết bẩn}) / (L^* \text{ được đánh bóng}) - (L^* \text{ vết bẩn})] \times 100$$

Kem đánh răng để sử dụng trong sáng chế tốt nhất là có một giá trị PCR ít nhất 30%, tốt hơn là ít nhất 40%, tốt nhất là ít nhất 45%.

Mức độ mài mòn của kem đánh răng để sử dụng theo sáng chế có thể được đo bằng cách đánh giá giá trị thử nghiệm mài mòn ngà răng phóng xạ (RDA) của nó. Phương pháp thí nghiệm thông thường để đo các giá trị này theo sau phương pháp đánh giá tính mài mòn của kem đánh răng được khuyến cáo bởi Hiệp hội răng Hoa Kỳ 9 American Dental Association) (Journal of Dental Research 55(4) 563, 1976). Theo phương pháp này, răng của người nhô ra được chiếu xạ với một dòng neutron và phải chịu chế độ chải thông thường. Phospho phóng xạ 32 được loại bỏ khỏi ngà răng trong các chân răng được sử dụng như là chỉ số mài mòn của chế phẩm được thử nghiệm. Một huyền phù đối chứng có chứa 10g canxi pyrophosphat trong 50 cm³ dung dịch natri carboxymetyl xenluloza 0,5% có chứa nước cũng được đo và RDA của hỗn hợp này được cho là 100. Để đo RDA cho chế phẩm thử

nghiệm, 25g huyền phù của chế phẩm thử nghiệm trong 40 cm³ nước được điều chế và đưa ra xem xét với chế độ chải giống nhau.

Kem đánh răng để sử dụng trong sáng chế tốt hơn là có giá trị RDA không quá 100, tốt hơn nữa là không quá 80, tốt nhất là không quá 60.

Kem đánh răng để sử dụng trong sáng chế tốt hơn là có tỷ lệ PCR: RDA ít nhất là 0,5, tốt hơn là ít nhất là 0,6, tốt hơn nữa là ít nhất 0,8.

Chế phẩm sử dụng trong sáng chế (chẳng hạn như trong thuốc đánh răng cụ thể) cũng có thể chứa các thành phần thêm vào tùy chọn thông dụng trong lĩnh vực kỹ thuật này như nguồn ion florua, tác nhân chống sỏi thận, chất đệm, tác nhân tạo mùi, chất làm ngọt, chất tạo màu, chất cản quang, chất bảo quản, chất chống nhạy cảm và các tác nhân kháng khuẩn.

Sáng chế được minh họa thêm với ví dụ không hạn chế sau đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Chế phẩm kem đánh răng theo sáng chế (ví dụ 1) được chuẩn bị. Các thành phần này được thể hiện trong Bảng 1 dưới đây.

Tất cả các thành phần được thể hiện bằng phần trăm trọng lượng tổng chế phẩm, và là lượng của thành phần hoạt tính.

BẢNG 1

Thành phần	Ví dụ 1
Nước	Đến 100
Sorbitol	21
Silic oxit làm đặc	2,4
Natri lauryl sulfat	1,6
Hương liệu	1,2
Natri monoflophosphat	1,09
Trinatri phosphat	1,07

Titan dioxit (anataza)	1
Natri carboxymetyl xenluloza	0,7
Natri sacarin	0,27
Metyl paraben	0,15
Propyl paraben	0,05
SOCAL® S2E ⁽¹⁾	40

⁽¹⁾ Canxi cacbonat kết tủa của Speciality Minerals Inc., bao gồm các tinh thể canxit hình lăng trụ. Các tinh thể này có kích thước hạt trung bình 0,7 micron (đường kính hình cầu tương đương).

Đo lưu lượng tiểu quản

Chế phẩm của ví dụ 1, chế phẩm so sánh A (là chế phẩm kem đánh răng đang có bán trên thị trường để điều trị răng nhạy cảm) và dung dịch 10% axit oxalic (đối chứng dương) được thử nghiệm về khả năng của chúng để giảm lưu lượng chất lỏng thủy động lực học trong đo lường độ dẫn thủy lực.

Tất cả các chế phẩm này được đưa vào quy trình dẫn thủy lực tiêu chuẩn và đo thủy động lực học dòng chảy.

Quy trình

Răng hàm nguyên vẹn không bị sâu của người được cắt với một cưa mỏng và đĩa ngà răng được lấy từ giữa vòm và khoang miệng. Các đĩa này dày khoảng 800 micron sau khi cắt. Các đĩa được đánh bóng phẳng với giấy 800 grit đến độ dày 500 micron và cuối cùng đã được đánh bóng với giấy 2500 grit để tạo bề mặt ngà răng đánh bóng phẳng trên cả hai mặt của đĩa. Các đĩa sau đó được đặt vào 6% (thể tích) axit citric và nghiền bằng sóng âm trong năm phút.

Các thiết bị dẫn thủy lực được kết nối với một nguồn cung cấp khí nén và buồng dung môi được điều áp đến 1,0 PSI. Một đĩa ngà răng được đặt vào buồng giữ và dung dịch muối cân bằng EBSS Earles (của Sigma-Aldrich) đi qua hệ thống.

Một bong bóng khí được đưa vào các ống mao dẫn thông qua các cổng đầu vào và được phép tiến hành dọc theo ống mao dẫn một vài giây trước khi được tính thời gian từ điểm khởi đầu được xác định. Sau đó, bản ghi được thực hiện từ vị trí bắt đầu của bong bóng và quá trình của nó được tính trong vòng năm phút và quãng đường đi được đo tại khoảng thời gian một phút.

Chế phẩm thử nghiệm được dùng cho các đĩa ngà sử dụng bàn chải Benda trong 10 giây và sau đó để ngâm trong chế phẩm này trong hai phút. Các đĩa sau đó được rửa bằng nước khử ion thu được bằng cách thẩm thấu ngược. Bong bóng khí thứ hai được đưa vào các ống mao dẫn, và sau khi dùng một lúc ngắn, khoảng cách di chuyển được đo trong vòng năm phút với khoảng cách di chuyển được ghi nhận ở khoảng thời gian một phút.

Kết quả dẫn thủy lực

Tốc độ dòng chảy được tính toán từ việc di chuyển chất lỏng từ ống mao dẫn hơn năm phút. Độ tuyến tính của tốc độ dòng chảy được xác định bằng cách tính toán r^2 của khoảng cách theo thời gian. Mỗi giá trị bị kết là kết quả của mười lần đo riêng biệt. Phần trăm bị trung bình cho mỗi phương pháp điều trị được thể hiện trong Bảng 2 dưới đây.

Bảng 2

Sản phẩm thử nghiệm	% bị kết (SD)
Mẫu 1	32(8)
Mẫu so sánh A ⁽²⁾	13(5)
Axit oxalic	95(4)

⁽²⁾ ORAL-B® nhạy vượt trội + làm trắng nhẹ

Đánh giá thống kê của các bộ dữ liệu được thực hiện bằng cách sử dụng một phương pháp so sánh ANOVA và Tukey. Bộ dữ liệu đầu tiên được thử nghiệm đối với phân phối thông thường sử dụng kiểm tra thông thường Shapiro-Wilks. Tất cả

các bộ dữ liệu đã có một yếu tố xác suất lớn hơn 0,05 cho thấy chúng được phân phối bình thường.

Kết luận

Sử dụng phương pháp dẫn thủy lực thông thường, thấy rằng dung dịch axit oxalic 10% (đối chứng dương) đem lại sự bịt kín lớn nhất trong tất cả các phương pháp điều trị và kết quả là 94,5% bịt kín. Ví dụ 1 theo các sáng chế đã bịt kín tiểu quản đáng kể hơn Ví dụ so sánh A.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm chứa hạt canxi cacbonat gồm các hạt sơ cấp hình lăng trụ và có kích thước trung bình là 2 micron hoặc nhỏ hơn, ở dạng kem đánh răng và có chứa pha chất lỏng liên tục với lượng từ 40 đến 99% trọng lượng tính theo tổng trọng lượng của kem đánh răng, pha chất lỏng liên tục này chứa hỗn hợp của nước và rượu polyhydric, để điều trị tình trạng nhạy cảm ở răng thật của người bằng cách dùng chế phẩm này.
2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó các hạt canxi cacbonat được chọn từ canxi cacbonat kết tinh, trong đó các tinh thể này hình lăng trụ và có kích thước trung bình là 2 micron hoặc nhỏ hơn.
3. Chế phẩm theo điểm 2, trong đó có ít nhất 50% trọng lượng, tốt hơn là ít nhất 80% trọng lượng các tinh thể là tinh thể canxit hình lăng trụ ngắn với kích thước trung bình chiều dài khoảng 1 micron với chiều rộng khoảng 0,5 đến 0,75 micron, và tỷ lệ chiều dài và chiều rộng nằm trong khoảng từ 1:1 đến 3:1.
4. Chế phẩm theo điểm bất kỳ từ điểm 1 đến 3, trong đó hàm lượng của hạt canxi cacbonat là từ 30 đến 40%, tính theo tổng trọng lượng của các hạt canxi cacbonat so với tổng trọng lượng của chế phẩm.