



(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)



1-0031785

(51)⁸ A61K 9/14; A61Q 11/00; A61K 8/25

(13) B

(21) 1-2018-01207

(22) 26/09/2016

(86) PCT/US2016/053756 26/09/2016

(87) WO 2017/058725 06/04/2017

(30) 62/233,513 28/09/2015 US

(45) 25/05/2022 410

(43) 27/08/2018 365A

(73) Evonik Operations GmbH (DE)

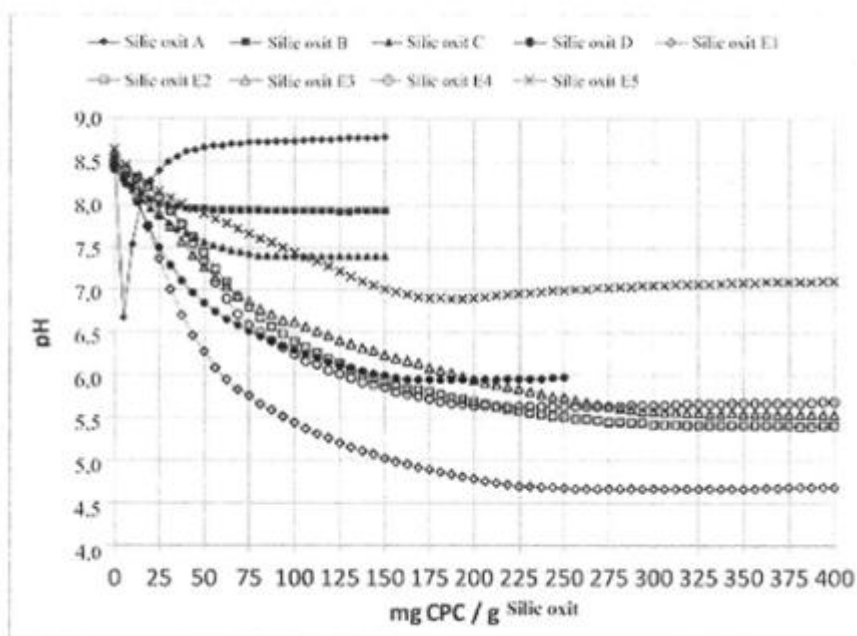
Rellinghauser Straße 1-11, 45128 Essen, Germany

(72) NASSIVERA, Terry (US); GALLIS, Karl (US); LUNDQUIST, Eric (US);
MAULLER, Linda (US).

(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) CHẾ PHẨM DIỆT KHUẨN DÙNG QUA ĐƯỜNG MIỆNG TRÊN CƠ SỞ SILIC OXIT

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng qua đường miệng chứa chất mang, hợp chất kháng khuẩn cation, và nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat. Các chế phẩm này có thể có khả năng giải phóng có kiểm soát hợp chất diệt khuẩn.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng qua đường miệng chứa hợp chất diệt khuẩn cation và nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Đã biết rằng một vài muối amoni bậc bốn có tác dụng diệt khuẩn được chấp nhận để dùng trong môi trường miệng, ví dụ, xetylpyridini clorua (CPC), benzalkoni clorua (BAC), domiphen clorua, và clohexidin. Tuy nhiên, để các chất có tác dụng điều trị bệnh, chúng cần phải hiện diện trong nước bọt với nồng độ lớn hơn nồng độ ức chế tối thiểu (minimum inhibitory concentration - MIC). Thông thường, đã biết rằng nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat không tương hợp ở mức cao, khiến cho nồng độ nước bọt là không thích hợp để tạo ra tác dụng diệt khuẩn hữu hiệu. Điều này chủ yếu là do sự tương tác bền vững giữa nhóm silanol bề mặt và gốc amin bậc bốn. Với lý do đó, trước đây đã có nhiều nỗ lực trong việc cải thiện tác dụng kháng khuẩn của các chất này với hệ silic oxit/silicat nhờ tạo ra silic oxit/silicat có tính tương hợp hơn bằng cách làm giảm diện tích bề mặt và/hoặc gốc silanol (tức là giảm diện tích bề mặt) hiện diện, do đó làm giảm khả năng hấp phụ toàn phần đối với chất diệt khuẩn đã được chọn. Nhược điểm của phương cách này là nồng độ tương hợp có thể đạt được bị hạn chế và silic oxit thu được rất đậm đặc và bị mài mòn. Hơn nữa, khi các chất diệt khuẩn nhất định có mặt ở nồng độ cao, chúng có thể tạo ra mùi vị khó chịu, xuất hiện các phản ứng phụ có hại với các mô mềm, và có thể gây ra hiện tượng làm biến màu men răng.

Do đó, có thể có lợi nếu tạo ra được hệ silic oxit/silicat cải tiến để giải phóng có kiểm soát các chất diệt khuẩn vào khoang miệng. Do đó, sáng chế được tạo ra.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Phần bản chất kỹ thuật này được đưa ra nhằm lựa chọn các khái niệm ở dạng đơn giản sẽ được mô tả tiếp trong phần mô tả chi tiết sáng chế dưới đây. Phần bản chất kỹ thuật này không được dự định để xác định các dấu hiệu cần và đủ của đối tượng sáng chế. Phần bản chất kỹ thuật này không được dự định được dùng để giới hạn phạm vi của đối tượng sáng chế.

Chế phẩm dùng qua đường miệng được bộc lộ và được nêu trong bản mô tả này. Theo một khía cạnh của sáng chế, chế phẩm dùng qua đường miệng này có thể chứa (i) chất mang, (ii) hợp chất kháng khuẩn cation với lượng nằm trong khoảng từ 0,02 đến 2% khối lượng, và (iii) nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 4,5% khối lượng. Nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat có thể khác biệt ở chỗ, có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 0,1 đến 20 μm , và diện tích bề mặt CTAB nằm trong khoảng từ 145 đến 550 m^2/g . Hơn nữa, nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat có thể có khả năng hấp thụ hợp chất kháng khuẩn cation nằm trong khoảng từ 200 đến 400 mg hợp chất kháng khuẩn cation/g nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, chế phẩm dùng qua đường miệng có thể chứa (a) chất mang và (b) hạt đã được xử lý chứa (I) nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat và (II) hợp chất kháng khuẩn cation với lượng nằm trong khoảng từ 0,15 đến 7% khối lượng. Theo khía cạnh này và khía cạnh khác, nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat có thể có khả năng hấp thụ hợp chất kháng khuẩn cation nằm trong khoảng từ 200 đến 400 mg hợp chất kháng khuẩn cation/g nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat, và hạt đã được xử lý này có thể chứa hợp chất kháng khuẩn cation với lượng nằm trong khoảng từ 50% đến 200% khả năng hấp thụ. Khả năng hấp thụ nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm chuẩn độ pH, như được nêu trong bản mô tả này.

Sáng chế cũng đề cập đến quy trình sản xuất chế phẩm dùng qua đường miệng. Quy trình đại diện có thể chứa các bước: (A) cho huyền phù đặc nước chứa nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat tiếp xúc với hợp chất kháng khuẩn cation để tạo ra

hạt đã được xử lý, và (B) cho hạt đã được xử lý tiếp xúc với chất mang để tạo ra chế phẩm dùng qua đường miệng.

Có lợi, nếu chế phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế có thể được sử dụng để làm giảm hoặc ức chế sự phát triển của vi khuẩn. Do đó, phương pháp làm giảm hoặc ức chế sự phát triển của vi khuẩn trong khoang miệng của đối tượng theo sáng chế có thể chứa việc đưa (hoặc phân phối) lượng hữu hiệu của chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm dùng qua đường miệng nêu trong bản mô tả này vào trong khoang miệng của đối tượng.

Cả phần bản chất kỹ thuật nêu trên lẫn phần mô tả chi tiết sáng chế dưới đây đều đưa ra các ví dụ và chỉ nhằm mục đích minh họa. Do đó, phần bản chất kỹ thuật nêu trên và phần mô tả chi tiết sáng chế dưới đây không được coi là nhằm mục đích giới hạn phạm vi của sáng chế. Hơn nữa, các dấu hiệu hoặc các thay đổi có thể cũng được đưa ra ngoài các dấu hiệu và các biến đổi nêu trong bản mô tả này. Ví dụ, các khía cạnh nhất định có thể đề cập đến các dấu hiệu kết hợp khác nhau được mô tả trong phần mô tả chi tiết của sáng chế.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 thể hiện đồ thị minh họa độ pH theo mg xetylpýridini clorua (CPC)/g silic oxit/silicat đối với các nguyên liệu nêu theo Ví dụ 3-11 (các silic oxit so sánh A-D và silic oxit/silicat thử nghiệm E1-E5).

Fig. 2 thể hiện đường cong giải phóng kéo dài minh họa nồng độ tính theo ppm (theo khối lượng) của CPC theo khối lượng của nước chiết (gam) đối với nguyên liệu silic oxit nêu theo Ví dụ 12-17 (các silic oxit so sánh A-D và các silic oxit thử nghiệm E1-E2) ở nồng độ 10% khối lượng silic oxit).

Fig. 3 thể hiện đường cong giải phóng kéo dài minh họa nồng độ tính theo ppm (theo khối lượng) của CPC theo khối lượng của nước chiết (gam) đối với nguyên liệu silic oxit nêu theo Ví dụ 18-23 (các silic oxit so sánh A-D và các silic oxit thử nghiệm E1-E2) ở nồng độ 2% khối lượng silic oxit).

Fig. 4 thể hiện đường cong giải phóng kéo dài minh họa nồng độ tính theo ppm (theo khối lượng) của CPC theo khối lượng của nước chiết (gam) đối với nguyên liệu silic oxit/silicat nêu theo Ví dụ 24-27 (nguyên liệu silic oxit/silicat thử nghiệm E3-E5 với 2% khối lượng silic oxit/silicat, và silic oxit E3 mà không có CPC).

Fig. 5 thể hiện đường cong giải phóng kéo dài minh họa nồng độ tính theo ppm (theo khối lượng) của CPC theo khối lượng của nước chiết (gam) đối với nguyên liệu silic oxit/silicat nêu theo Ví dụ 28-32 (2% khối lượng silic oxit E3, silic oxit E3 với h silic oxit A, silic oxit E3 với silic oxit B, silic oxit E3 với silic oxit C, và silic oxit E3 mà không có CPC).

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa

Để xác định một cách rõ ràng hơn các thuật ngữ nêu trong bản mô tả này, các định nghĩa sau được đưa ra. Trừ khi có chỉ dẫn khác, các định nghĩa sau có thể được dùng cho sáng chế này. Nếu một thuật ngữ được sử dụng cho sáng chế này mà không được xác định cụ thể trong bản mô tả này, thì định nghĩa theo Bản tóm tắt danh pháp hóa học (the IUPAC Compendium of Chemical Terminology), 2nd Ed (1997), có thể được áp dụng, với điều kiện định nghĩa này không xung đột với phần bộc lộ hoặc định nghĩa khác bất kỳ được dùng trong bản mô tả này, hoặc đưa ra một cách không rõ ràng hoặc không được phép mà định nghĩa đó có thể được dùng. Ở mức độ sao cho định nghĩa hoặc việc sử dụng bất kỳ đã được đưa ra bởi tài liệu bất kỳ được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn xung đột với định nghĩa hoặc việc sử dụng nêu trong bản mô tả này, thì định nghĩa hoặc việc sử dụng nêu trong bản mô tả này được ưu tiên.

Trong bản mô tả này, các dấu hiệu của đối tượng được mô tả sao cho, theo các khía cạnh cụ thể, việc kết hợp các dấu hiệu khác nhau có thể được dự định. Đối với mỗi khía cạnh và từng khía cạnh và mỗi dấu hiệu và từng dấu hiệu nêu trong bản mô tả này, tất cả các dạng kết hợp mà không ảnh hưởng một cách bất lợi tới dạng bào chế, chế phẩm, quy trình, hoặc phương pháp nêu trong bản mô tả này được bao hàm và có thể được dùng thay thế cho nhau, có hoặc không mô tả rõ ràng dạng kết hợp cụ thể. Do

đó, nếu không được đề cập cụ thể theo cách khác, khía cạnh hoặc dấu hiệu bất kỳ nêu trong bản mô tả này có thể được kết hợp để mô tả các dạng bào chế, chế phẩm, quy trình, hoặc phương pháp mới theo sáng chế.

Trong khi các chế phẩm và phương pháp nêu trong bản mô tả này được mô tả bằng thuật ngữ “chứa” các hợp phần hoặc bước khác nhau, thì chế phẩm và phương pháp có thể cũng “về cơ bản được cấu thành bởi” hoặc “cấu thành bởi” các hợp phần hoặc bước khác nhau, trừ khi có chỉ dẫn khác. Ví dụ, chế phẩm dùng qua đường miệng theo các khía cạnh của sáng chế có thể chứa; theo cách khác, có thể về cơ bản được cấu thành bởi; hoặc theo cách khác, có thể cấu thành bởi; (i) chất mang, (ii) hợp chất kháng khuẩn cation, và (iii) nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat.

Thuật ngữ “một” được dự định để bao gồm cả các biến đổi dạng số nhiều, ví dụ, ít nhất một, trừ khi có quy định khác.

Nói chung, nhóm các nguyên tố được chỉ ra bằng cách sử dụng sơ đồ đánh số được chỉ ra trong bảng tuần hoàn các nguyên tố hóa học đã được công bố trong *Chemical and Engineering News*, 63(5), 27, 1985. Trong một số trường hợp, nhóm các nguyên tố có thể được chỉ ra bằng cách sử dụng tên gọi thông thường được gán cho nhóm đó; ví dụ, các kim loại kiềm là các nguyên tố thuộc nhóm 1, kim loại kiềm thổ là các nguyên tố thuộc nhóm 2, và v.v..

Thuật ngữ “tiếp xúc” được sử dụng trong bản mô tả này được dùng để chỉ nguyên liệu hoặc các hợp phần mà có thể được trộn, được phối trộn, được tạo huyền phù đặc, được hòa tan, được cho phản ứng, được xử lý, hoặc được cho tiếp xúc hoặc kết hợp bằng cách khác theo một số cách khác hoặc bằng phương pháp thích hợp bất kỳ. Nguyên liệu hoặc hợp phần có thể được cho tiếp xúc với nhau theo trình tự bất kỳ, theo cách bất kỳ, và trong khoảng thời gian bất kỳ, trừ khi có quy định khác.

Mặc dù phương pháp và nguyên liệu bất kỳ tương tự hoặc tương đương với phương pháp và nguyên liệu nêu trong bản mô tả này có thể được sử dụng trong thực tế hoặc trong thử nghiệm theo sáng chế, nhưng các phương pháp và nguyên liệu thông thường được nêu trong bản mô tả này.

Tất cả các công bố đơn yêu cầu cấp patent và patent nêu trong bản mô tả này được đưa vào trong bản mô tả này bằng cách viện dẫn nhằm mục đích mô tả và bộc lộ, ví dụ, cấu trúc và phương pháp mà được mô tả trong công bố đơn yêu cầu cấp patent, mà có thể được sử dụng có liên quan đến sáng chế.

Một vài khoảng được bộc lộ trong bản mô tả sáng chế. Khi khoảng bất kỳ được bộc lộ hoặc được yêu cầu bảo hộ, thì mục đích của nó là nhằm bộc lộ hoặc yêu cầu bảo hộ một cách riêng rẽ từng số lượng cụ thể mà khoảng đó có thể bao hàm một cách thích hợp, chứa đầu mút của khoảng cũng như khoảng con bất kỳ và kết hợp các khoảng con nêu trong bản mô tả này. Ví dụ đại diện về diện tích bề mặt CTAB của nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat có thể nằm trong các khoảng nhất định theo các khía cạnh khác nhau của sáng chế. Bằng cách bộc lộ rằng diện tích bề mặt CTAB có thể nằm trong khoảng từ 200 đến 450 m²/g, mục đích cần được đề cập là diện tích bề mặt này có thể là diện tích bề mặt bất kỳ nằm trong khoảng và, ví dụ, có thể là khoảng 200, khoảng 250, khoảng 300, khoảng 350, khoảng 400, hoặc khoảng 450 m²/g. Ngoài ra, diện tích bề mặt này có thể nằm trong khoảng bất kỳ từ 200 đến 450 m²/g (ví dụ, nằm trong khoảng từ 250 đến 350 m²/g), và khoảng này cũng chứa việc kết hợp bất kỳ của các khoảng từ 200 đến 450 m²/g (ví dụ, diện tích bề mặt có thể nằm trong khoảng từ 200 đến 300 m²/g hoặc nằm trong khoảng từ 350 đến 450 m²/g). Tương tự, tất cả các khoảng khác nêu trong bản mô tả này cần được giải thích theo cách tương tự với ví dụ này.

Trong bản mô tả này, sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng qua đường miệng chứa nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat, phương pháp sản xuất chế phẩm dùng qua đường miệng, và các phương pháp sử dụng chế phẩm dùng qua đường miệng để làm giảm sự phát triển của vi khuẩn trong khoang miệng của đối tượng. Sáng chế cũng đề cập đến chế phẩm dùng qua đường miệng chứa nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat cụ thể, và phương pháp sử dụng có liên quan, sao cho nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat này có thể hấp thụ được chất diệt khuẩn, giữ được chất diệt khuẩn này trong chế phẩm ổn định dùng qua đường miệng (ví dụ, kem đánh răng, nước súc miệng, gôm nhai, và dạng tương tự), mà vẫn có khả năng giải phóng có kiểm soát hiệu quả (lớn hơn nồng độ ức chế tối thiểu, MIC) khi được đưa vào môi trường động, như khoang

miệng của đối tượng trong đó các điều kiện về dòng nước bọt ổn định có mặt. Điều bất ngờ là, và trái với sự hiểu biết thông thường, đã phát hiện ra rằng nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat thông thường được sử dụng trong chế phẩm dùng qua đường miệng chứa các chất diệt khuẩn không tạo ra profin giải phóng có kiểm soát mong muốn. Hơn nữa, và cũng đã bất ngờ phát hiện ra rằng nồng độ mang của nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat trong chế phẩm dùng qua đường miệng cần đủ nhỏ để tạo ra profin giải phóng mong muốn.

Chế phẩm dùng qua đường miệng

Theo một khía cạnh của sáng chế, chế phẩm dùng qua đường miệng có thể chứa (i) chất mang, (ii) hợp chất kháng khuẩn cation với lượng nằm trong khoảng từ 0,02 đến 2% khối lượng, và (iii) nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat nằm trong khoảng từ 0,1 đến 4,5% khối lượng, khác biệt ở chỗ, có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 0,1 đến 20 μm , và diện tích bề mặt CTAB nằm trong khoảng từ 145 đến 550 m^2/g . Theo một khía cạnh của sáng chế, nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat này (khác biệt ở chỗ, có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 0,1 đến 20 μm , và diện tích bề mặt CTAB nằm trong khoảng từ 145 đến 550 m^2/g) có thể chứa nguyên liệu silic oxit (một hoặc nhiều hơn một), trong khi đó theo một khía cạnh khác, nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat có thể chứa nguyên liệu silicat (một hoặc nhiều hơn một). Vẫn theo một khía cạnh khác, nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat có thể chứa hỗn hợp hoặc dạng kết hợp của nguyên liệu silic oxit và nguyên liệu silicat. Do đó, hỗn hợp hoặc dạng kết hợp của hai hoặc nhiều nguyên liệu silic oxit khác nhau, hai hoặc nhiều nguyên liệu silic oxit khác nhau, hoặc nguyên liệu silic oxit và nguyên liệu silicat (mỗi nguyên liệu được đặc trưng bởi cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 0,1 đến 20 μm , và với diện tích bề mặt CTAB nằm trong khoảng từ 145 đến 550 m^2/g) có thể được sử dụng theo các khía cạnh của sáng chế.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, chế phẩm dùng qua đường miệng có thể chứa (a) chất mang và (b) hạt đã được xử lý nằm trong khoảng từ 0,15 đến 7% khối lượng chứa (I) nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat và (II) hợp chất kháng khuẩn cation. Nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat có thể có khả năng hấp thụ hợp chất

kháng khuẩn cation nằm trong khoảng từ 200 đến 400 mg hợp chất kháng khuẩn cation/g nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat, và hạt đã được xử lý có thể chứa hợp chất kháng khuẩn cation với lượng nằm trong khoảng từ 50% đến 200% khả năng hấp thụ. Theo một khía cạnh của sáng chế, nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat (khác biệt ở chỗ, có khả năng hấp thụ hợp chất kháng khuẩn cation nằm trong khoảng từ 200 đến 400 mg hợp chất kháng khuẩn cation/g nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat) có thể chứa nguyên liệu silic oxit (một hoặc nhiều hơn một), trong khi đó theo một khía cạnh khác, nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat có thể chứa nguyên liệu silicat (một hoặc nhiều hơn một). Vẫn theo một khía cạnh khác, nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat có thể chứa hỗn hợp hoặc dạng kết hợp của nguyên liệu silic oxit và nguyên liệu silicat. Do đó, hỗn hợp hoặc dạng kết hợp của hai hoặc nhiều nguyên liệu silic oxit khác nhau, hai hoặc nhiều nguyên liệu silic oxit khác nhau, hoặc nguyên liệu silic oxit và nguyên liệu silicat (mỗi nguyên liệu này được đặc trưng bởi khả năng hấp thụ hợp chất kháng khuẩn cation nằm trong khoảng từ 200 đến 400 mg hợp chất kháng khuẩn cation/g nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat) có thể được sử dụng theo các khía cạnh của sáng chế.

Nói chung, lượng hạt đã được xử lý có mặt trong chế phẩm dùng qua đường miệng có thể nằm trong khoảng từ 0,15 đến 10% khối lượng, tính theo tổng khối lượng của chế phẩm dùng qua đường miệng. Theo một khía cạnh, lượng hạt đã được xử lý có thể nằm trong khoảng từ 0,15 đến 7% khối lượng, hoặc nằm trong khoảng từ 0,5 đến 7% khối lượng. Theo một khía cạnh khác, lượng hạt đã được xử lý có thể nằm trong khoảng từ 0,5 đến 4,5% khối lượng, hoặc nằm trong khoảng từ 0,5 đến 4% khối lượng. Theo một khía cạnh khác nữa, lượng hạt đã được xử lý có thể nằm trong khoảng từ 0,75 đến 6% khối lượng, hoặc nằm trong khoảng từ 1 đến 4% khối lượng. Vẫn theo khía cạnh khác, lượng hạt đã được xử lý có thể nằm trong khoảng từ 0,25 đến 3% khối lượng, hoặc nằm trong khoảng từ 1 đến 3,5% khối lượng. Khoảng thích hợp khác đối với khối lượng của hạt đã được xử lý, tính theo tổng khối lượng của chế phẩm dùng qua đường miệng, được hiểu một cách dễ dàng từ bản mô tả này.

Theo các khía cạnh của sáng chế, nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat thích hợp có thể được xác định bởi khả năng hấp thụ của nó với hợp chất kháng khuẩn

cation. Ví dụ, nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat có thể có khả năng hấp thụ hợp chất kháng khuẩn cation nằm trong khoảng từ 200 đến 400 mg hợp chất kháng khuẩn cation/g nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat. Như được nêu trong bản mô tả này, mức độ hấp thụ (tính theo mg hợp chất kháng khuẩn cation/g nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat) là điểm mà tại đó huyền phù chứa nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat đạt tới điểm bão hòa của nó đối với hợp chất kháng khuẩn cation cụ thể. Hợp chất kháng khuẩn cation được bổ sung lần lượt vào huyền phù chứa nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat và profin độ pH được kiểm tra cho tới khi sự thay đổi về tỷ lệ phần trăm độ pH lớn hơn -0,25%, chứng tỏ độ pH giảm xuống, hoặc độ pH dịch chuyển theo hướng dương. Điều này chứng tỏ rằng việc bổ sung chất diệt khuẩn khác bất kỳ không tạo ra các proton mang điện từ bề mặt silic oxit/silicat.

Việc hiệu chỉnh được áp dụng để bù cho hàm lượng ẩm của nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat trên cơ sở sự hao hụt trong quá trình làm khô (LOD) nguyên liệu ở 105°C trong 2 giờ. Ví dụ, nếu 100 g huyền phù silic oxit 1% khối lượng được điều chế với silic oxit có LOD là 6% khối lượng, thì 1,06 g silic oxit như được nhận có thể được pha loãng tới 100 g bằng nước khử ion. Tương tự, việc hiệu chỉnh lượng nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat được sử dụng trong huyền phù được điều chỉnh đến bù cho lượng natri sulfat có mặt.

Theo một khía cạnh của sáng chế, nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat có thể có khả năng hấp thụ hợp chất kháng khuẩn cation nằm trong khoảng từ 175 đến 400 mg hợp chất kháng khuẩn cation/g nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat. Theo một khía cạnh khác, khả năng hấp thụ có thể nằm trong khoảng từ 175 đến 350 mg/g, hoặc nằm trong khoảng từ 175 đến 300 mg/g. Vẫn theo một khía cạnh khác, khả năng hấp thụ có thể nằm trong khoảng từ 200 đến 400 mg/g, hoặc nằm trong khoảng từ 200 đến 350 mg/g. Vẫn theo khía cạnh khác, khả năng hấp thụ có thể nằm trong khoảng từ 200 đến 325 mg/g, hoặc nằm trong khoảng từ 210 đến 325 mg/g. Khoảng thích hợp khác để hấp thụ nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat được hiểu một cách dễ dàng từ bản mô tả này.

Hạt đã được xử lý có mặt trong chế phẩm dùng qua đường miệng thường có thể có mặt trong khoảng lượng hợp chất kháng khuẩn cation rộng. Thông thường, hạt đã được xử lý có thể chứa hợp chất kháng khuẩn cation với lượng nằm trong khoảng từ 50% đến 200% khả năng hấp thụ. Do đó, hạt đã được xử lý có thể chứa nguyên liệu silic oxit và/silicat mà mang được toàn bộ hợp chất kháng khuẩn cation (khả năng hấp thụ 100%), nhỏ hơn so với khả năng mang toàn bộ hợp chất kháng khuẩn cation (ví dụ, khả năng hấp thụ 50-85%), hoặc mang quá mức hợp chất kháng khuẩn cation (ví dụ, khả năng hấp thụ 110-175%). Trong trường hợp sau, hợp chất kháng khuẩn cation dư (>100%) có thể được gắn kết lỏng lẻo với bề mặt của, hoặc liên kết với, silic oxit và/hoặc silicat trong quá trình điều chế và làm khô hạt đã được xử lý, nhưng ngay khi hạt xử lý đã được mang quá mức này được tiếp xúc với chất mang, thì thiếc rằng trong nhiều trường hợp, hợp chất kháng khuẩn cation dư sẽ rời khỏi nguyên liệu silic oxit và/silicat một cách nhanh chóng.

Theo các khía cạnh nhất định, hạt đã được xử lý có thể chứa hợp chất kháng khuẩn cation với lượng nằm trong khoảng từ 50% đến 200% khả năng hấp thụ. Tuy nhiên, theo các khía cạnh khác, hạt đã được xử lý chứa lượng nguyên liệu diệt khuẩn cation trong các khoảng khác, tính theo khả năng hấp thụ, như nằm trong khoảng từ 50% đến 150%, nằm trong khoảng từ 50% đến 125%, nằm trong khoảng từ 50% đến 100%, nằm trong khoảng từ 50% đến 95%, nằm trong khoảng từ 60% đến 100%, nằm trong khoảng từ 75% đến 150%, nằm trong khoảng từ 75% đến 100%, hoặc nằm trong khoảng từ 75% đến 95%, và khoảng tương tự. Khoảng thích hợp khác đối với lượng hợp chất kháng khuẩn cation có mặt cùng với hạt đã được xử lý, tính theo khả năng hấp thụ nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat, được hiểu một cách dễ dàng từ bản mô tả này.

Thông thường, lượng hợp chất kháng khuẩn cation trong chế phẩm bất kỳ trong số chế phẩm dùng qua đường miệng nêu trong bản mô tả này có thể nằm trong khoảng từ 0,02 đến 2% khối lượng, tính theo tổng khối lượng của chế phẩm dùng qua đường miệng. Theo một vài khía cạnh, lượng hợp chất kháng khuẩn cation có thể nằm trong khoảng từ 0,05 đến 2% khối lượng; Theo cách khác, nằm trong khoảng từ 0,02 đến 1% khối lượng; Theo cách khác, nằm trong khoảng từ 0,05 đến 1% khối lượng;

Theo cách khác, nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1% khối lượng; Theo cách khác, nằm trong khoảng từ 0,2 đến 1% khối lượng; hoặc Theo cách khác, nằm trong khoảng từ 0,2 đến 0,6% khối lượng. Khoảng thích hợp khác đối với khối lượng của hợp chất kháng khuẩn cation, tính theo tổng khối lượng của chế phẩm dùng qua đường miệng, được hiểu một cách dễ dàng từ bản mô tả này.

Lượng nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat (tổng lượng, nếu nhiều hơn một nguyên liệu) trong chế phẩm dùng qua đường miệng thông thường nằm trong khoảng từ 0,1 đến 4,5% khối lượng, hoặc nằm trong khoảng từ 0,5 đến 8% khối lượng, như, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,5 đến 4,5% khối lượng, nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3% khối lượng, nằm trong khoảng từ 1 đến 6% khối lượng, nằm trong khoảng từ 1 đến 3% khối lượng, nằm trong khoảng từ 0,5 đến 2,5% khối lượng, nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2% khối lượng, hoặc nằm trong khoảng từ 1 đến 2% khối lượng. Khoảng thích hợp khác đối với khối lượng của nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat, tính theo tổng khối lượng của chế phẩm dùng qua đường miệng, được hiểu một cách dễ dàng từ bản mô tả này. Cần lưu ý rằng nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat này là (#1), khác biệt ở chỗ cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 0,1 đến 20 μm , và với diện tích bề mặt CTAB nằm trong khoảng từ 145 đến 550 m^2/g , và/hoặc (#2), khác biệt ở chỗ khả năng hấp thụ hợp chất kháng khuẩn cation nằm trong khoảng từ 200 đến 400 mg hợp chất kháng khuẩn cation/g nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể nhận ra một cách dễ dàng rằng, trong một số trường hợp, chỉ có nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat trong chế phẩm dùng qua đường miệng là được xác định bởi ít nhất một trong số (#1) các dấu hiệu về cỡ hạt và diện tích bề mặt CTAB nêu trên và (#2) khả năng hấp thụ hợp chất kháng khuẩn cation nêu trên. Do đó, theo một vài khía cạnh theo sáng chế, chỉ có nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat trong chế phẩm dùng qua đường miệng là nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat với các tính chất được xác định này.

Tuy nhiên, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cũng có thể nhận ra một cách dễ dàng rằng, trong một số trường hợp, có thể có lợi đối với chế phẩm dùng qua đường miệng chứa nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat khác, các nguyên

liệu này là khác so với các nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat có các tính chất nêu trên (kích thước hạt và diện tích bề mặt CTAB, khả năng hấp thụ hợp chất kháng khuẩn cation). Do đó, theo một vài khía cạnh theo sáng chế, chế phẩm dùng qua đường miệng có thể còn chứa nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat là khác với nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat, khác biệt ở chỗ có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 0,1 đến 20 μm và diện tích bề mặt CTAB nằm trong khoảng từ 145 đến 550 m^2/g , và/hoặc là khác so với nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat, khác biệt ở chỗ, khả năng hấp thụ của hợp chất kháng khuẩn cation nằm trong khoảng từ 200 đến 400 mg hợp chất kháng khuẩn cation/g nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat.

Ví dụ, chế phẩm dùng qua đường miệng theo các khía cạnh nhất định theo sáng chế có thể còn chứa khoảng từ 1 đến 35% khối lượng, nằm trong khoảng từ 5 đến 25% khối lượng, hoặc nằm trong khoảng từ 5 đến 15% khối lượng nguyên liệu silic oxit mài mòn, khác biệt ở chỗ, diện tích bề mặt CTAB nằm trong khoảng từ 1 đến 60 m^2/g , nằm trong khoảng từ 1 đến 50 m^2/g , nằm trong khoảng từ 1 đến 35 m^2/g , hoặc nằm trong khoảng từ 2 đến 50 m^2/g . Theo cách bổ sung hoặc theo cách khác, nguyên liệu silic oxit mài mòn có thể khác biệt ở chỗ, khả năng hấp thụ hợp chất kháng khuẩn cation tương đối thấp, thường nằm trong khoảng từ 2 đến 100 mg, nằm trong khoảng từ 3 đến 50 mg, hoặc nằm trong khoảng từ 5 đến 40 mg của hợp chất kháng khuẩn cation/g nguyên liệu silic oxit mài mòn. Nguyên liệu silic oxit mài mòn có thể có cỡ hạt trung bình thích hợp bất kỳ (d_{50}), ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,1 đến 20, nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10, hoặc nằm trong khoảng từ 1,5 đến 7 μm .

Một thành phần của chế phẩm dùng qua đường miệng là hợp chất kháng khuẩn cation. Hợp chất kháng khuẩn cation thích hợp bất kỳ có thể được sử dụng, ví dụ minh họa và không giới hạn về hợp chất này chứa xetylpyridini clorua (CPC), benzalkoni clorua (BAC), domiphen bromua, clorhexidin, và hợp chất tương tự, cũng như hỗn hợp hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng. Theo một vài khía cạnh theo sáng chế, hợp chất kháng khuẩn cation có thể chứa xetylpyridini clorua (CPC); Theo cách khác, benzalkoni clorua (BAC); Theo cách khác, domiphen bromua; hoặc Theo cách khác, clorhexidin. Theo các khía cạnh khác theo sáng chế, hợp chất kháng khuẩn cation có thể chứa hợp chất amoni bậc bốn kháng khuẩn thích hợp bất kỳ, ví dụ minh

họa và không giới hạn chứa xetylpýridini clorua (CPC), benzalkoni clorua (BAC), và tương tự, cũng như hỗn hợp của chúng.

Hợp phần khác của chế phẩm dùng qua đường miệng là nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat. Nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat nêu trong bản mô tả này có thể chứa nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat thích hợp bất kỳ, ví dụ không giới hạn về hợp chất này có thể chứa silicagel, silic oxit được hun, silic oxit kết tủa, silic dioxit keo, silicat, nhôm silicat của kim loại kiềm, nhôm silicat của kim loại kiềm được cải biến bởi kim loại kiềm thổ, và hợp chất tương tự, cũng như các hỗn hợp hoặc hỗn hợp của chúng.

Nguyên liệu silicagel đại diện chứa các nguyên liệu được sản xuất bởi Grace (ví dụ, SYLOID, SYLODENT) và PQ Corporation (ví dụ, GASIL, SILCRON, SORBSIL), trong số các nguyên liệu khác. Nguyên liệu silic oxit được hun đại diện chứa các nguyên liệu được sản xuất bởi Cabot Corporation (ví dụ, CABOSIL) và Evonik Industries (ví dụ, AEROSIL), trong số các nguyên liệu khác. Nguyên liệu silic oxit kết tủa đại diện chứa các nguyên liệu được sản xuất bởi J.M. Huber Corporation (ví dụ, ZEODENT, ZEOFREE, ZEOTHIX), Grace (ví dụ, SYLODENT), PQ Corporation (ví dụ, SORBOSIL), Solvay (ví dụ, TIXOSIL, ZEOSIL), và Evonik Industries (ví dụ, SIDENT, SIPERNAT), trong số các nguyên liệu khác. Nguyên liệu silic dioxit keo đại diện chứa các nguyên liệu được sản xuất bởi W.R. Grace & Co. (ví dụ, LUDOX), trong số các nguyên liệu khác. Nhôm silicat của kim loại kiềm và nguyên liệu nhôm silicat của kim loại kiềm được cải biến bởi kim loại kiềm thổ đại diện chứa các nguyên liệu được sản xuất bởi J.M Huber Corporation (ví dụ, ZEOLEX, HYDREX, HUBERSORB), trong số các nguyên liệu khác.

Theo một vài khía cạnh, nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat có thể chứa silicat thích hợp bất kỳ, ví dụ không giới hạn về nguyên liệu này có thể chứa canxi silicat các hạt, magie silicat các hạt, và tương tự, cũng như hỗn hợp của chúng. Theo các khía cạnh khác, nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat có thể chứa nhôm silicat thích hợp bất kỳ, ví dụ không giới hạn về nguyên liệu này có thể chứa nhôm silicat của kim loại kiềm (ví dụ, natri nhôm silicat), nhôm silicat của kim loại kiềm được cải biến bởi

kim loại kiềm thổ (ví dụ, natri magie nhôm silicat), và nguyên liệu tương tự, cũng như hỗn hợp của chúng.

Theo khía cạnh này và khía cạnh khác, nguyên liệu bất kỳ trong số nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat thích hợp, độc lập, có thể là nguyên liệu vô định hình, có thể là tổng hợp, hoặc có thể là ở cả dạng vô định hình và tổng hợp.

Theo các khía cạnh khác, nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat – ví dụ, khác biệt ở chỗ khả năng hấp thụ hợp chất kháng khuẩn cation nằm trong khoảng từ 200 mg đến 400 mg hợp chất kháng khuẩn cation/g nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat – cũng có thể có các tính chất bất kỳ trong số các tính chất hoặc các đặc tính nêu trong phần dưới đây, và ở dạng kết hợp bất kỳ.

Thông thường, nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat có thể có cỡ hạt trung bình tương đối nhỏ. Ví dụ, nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat có thể có cỡ hạt trung bình (d₅₀) thường nằm trong khoảng từ 0,1 đến 20 μm , như, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10, nằm trong khoảng từ 1 đến 20, nằm trong khoảng từ 0,5 đến 20, nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10, nằm trong khoảng từ 1 đến 10, nằm trong khoảng từ 2 đến 10, nằm trong khoảng từ 0,5 đến 6, nằm trong khoảng từ 1,5 đến 7, nằm trong khoảng từ 1,5 đến 6, hoặc nằm trong khoảng từ 2 đến 6 μm , và tương tự. Khoảng cỡ hạt trung bình thích hợp khác được hiểu một cách dễ dàng từ bản mô tả này.

Nói chung, nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat có thể có diện tích bề mặt CTAB tương đối cao. Theo một khía cạnh, ví dụ, diện tích bề mặt CTAB có thể nằm trong khoảng từ 130 đến 650 m^2/g , hoặc nằm trong khoảng từ 225 đến 650 m^2/g . Theo một khía cạnh khác, diện tích bề mặt CTAB có thể nằm trong khoảng từ 145 đến 550 m^2/g , hoặc nằm trong khoảng từ 175 đến 550 m^2/g . Theo một khía cạnh khác nữa, diện tích bề mặt CTAB có thể nằm trong khoảng từ 250 đến 550 m^2/g , nằm trong khoảng từ 250 đến 450 m^2/g , hoặc nằm trong khoảng từ 250 đến 350 m^2/g . Vẫn theo khía cạnh khác, diện tích bề mặt CTAB có thể nằm trong khoảng từ 200 đến 450 m^2/g , hoặc nằm trong khoảng từ 200 m^2/g đến 400 m^2/g . Khoảng diện tích bề mặt CTAB thích hợp khác được hiểu một cách dễ dàng từ bản mô tả này.

Tương tự, nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat có thể có diện tích bề mặt BET tương đối cao. Diện tích bề mặt BET của nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat thường nằm trong khoảng từ 130 đến 800 m²/g, nằm trong khoảng từ 200 đến 800 m²/g, nằm trong khoảng từ 300 đến 800 m²/g, hoặc nằm trong khoảng từ 300 đến 750 m²/g. Theo một vài khía cạnh, diện tích bề mặt BET có thể nằm trong khoảng từ 250 đến 700 m²/g, nằm trong khoảng từ 300 đến 650 m²/g, nằm trong khoảng từ 350 đến 700 m²/g, hoặc nằm trong khoảng từ 375 đến 675 m²/g, và tương tự. Khoảng diện tích bề mặt BET thích hợp khác được hiểu một cách dễ dàng từ bản mô tả này.

Theo khía cạnh cụ thể của sáng chế, nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat (và chế phẩm dùng qua đường miệng) được nêu trong bản mô tả này không yêu cầu sản phẩm cộng kim loại hoặc kim loại, chứa ví dụ, nhôm, kẽm, thiếc, stronti, sắt, bạc, hoặc đồng, và tương tự. Ngoài ra, theo các khía cạnh của sáng chế, nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat (và chế phẩm dùng qua đường miệng) được nêu trong bản mô tả này không được cải biến (cộng hóa trị) với nhóm chức hữu cơ hoặc với nhóm chức bề mặt khác.

Hợp phần khác của chế phẩm dùng qua đường miệng là chất mang. Nói chung, chất mang này có thể chứa chất mang rắn hoặc lỏng thích hợp để dùng qua đường miệng bất kỳ. Ví dụ, chất mang có thể chứa nước, chất mang có thể chứa chế phẩm đánh răng, và v.v.. Nếu cần hoặc có lợi đối với ứng dụng sử dụng đến cùng cụ thể, chế phẩm dùng qua đường miệng có thể chứa chất bổ trợ hoặc chất phụ gia thích hợp bất kỳ, ví dụ không giới hạn về các chất này có thể chứa chất giữ ẩm, chất kết dính, chất tạo hương, chất bảo vệ khoang miệng, chất màu, chất làm ngọt, chất hoạt động bề mặt, chất làm đặc, hoặc chất bảo quản, và chất tương tự, cũng như hỗn hợp bất kỳ của chúng.

Dạng chế phẩm dùng qua đường miệng không được giới hạn cụ thể, với điều kiện dạng này là thích hợp để dùng trong khoang miệng của người hoặc động vật có vú khác. Ví dụ minh họa về dạng hoặc các sản phẩm sử dụng đến tận cùng đối với chế phẩm dùng qua đường miệng có thể chứa, nhưng không chỉ giới hạn ở, nước súc miệng, nước rửa miệng, chế phẩm xịt miệng, gôm nhai, miếng ngậm thơm miệng, viên

hình thoi, kẹo, viên nén, chế phẩm mùi bạc hà, kem đánh răng, gel, màng ăn được, hoặc miếng dán làm trắng răng, và dạng tương tự. Việc sử dụng hoặc ứng dụng khác đối với chế phẩm dùng qua đường miệng được nêu trong bản mô tả này được hiểu một cách dễ dàng từ bản mô tả này.

Theo các khía cạnh của sáng chế, chế phẩm dùng qua đường miệng được nêu trong bản mô tả này có thể là chế phẩm dùng qua đường miệng được cấu tạo đối với, được thiết kế đối với, tạo ra đối với, hoặc được sử dụng trong, quá trình giải phóng kéo dài hoặc có kiểm soát hợp chất kháng khuẩn cation, ví dụ, trong khoang miệng của đối tượng.

Quy trình điều chế chế phẩm dùng qua đường miệng

Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế chế phẩm dùng qua đường miệng và được nêu trong bản mô tả này. Các quy trình điều chế chế phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế có thể chứa các bước: (A) cho huyền phù đặc nước gồm nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat tiếp xúc với hợp chất kháng khuẩn cation để tạo ra hạt đã được xử lý, và (B) cho hạt đã được xử lý tiếp xúc với chất mang để tạo ra chế phẩm dùng qua đường miệng.

Nói chung, dấu hiệu của các quy trình (ví dụ, các tính chất của chế phẩm dùng qua đường miệng, các tính chất của nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat, hợp chất kháng khuẩn cation, các điều kiện trong đó toàn bộ các hợp phần được tiếp xúc với nhau và chế phẩm dùng qua đường miệng được tạo ra, trong số các tính chất khác) được nêu một cách độc lập trong bản mô tả này và các dấu hiệu này có thể được kết hợp ở dạng kết hợp bất kỳ để mô tả tiếp các quy trình đã được bộc lộ. Ví dụ, nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat có thể khác biệt ở chỗ, cỡ hạt trung bình bất kỳ nêu trong bản mô tả này, diện tích bề mặt BET bất kỳ nêu trong bản mô tả này, diện tích bề mặt CTAB bất kỳ nêu trong bản mô tả này, và khả năng hấp thụ bất kỳ nêu trong bản mô tả này. Các quy trình nêu trong bản mô tả này có thể được tiến hành trong thiết bị thích hợp bất kỳ, như đồ chứa hoặc bình cùng với thiết bị trộn, hoặc thùng khuấy.

Hơn nữa, khác quy trình bước có thể được tiến hành trước, trong, và/hoặc sau bước bất kỳ trong số các bước đã nêu trong các quy trình đã được bộc lộ, trừ khi có chỉ dẫn khác. Ngoài ra, chế phẩm dùng qua đường miệng đã được tạo ra theo quy trình bất kỳ trong số các quy trình đã được bộc lộ là nằm trong phạm vi của bản mô tả này và được bao hàm trong bản mô tả này.

Hợp chất kháng khuẩn cation có thể được tiếp xúc với nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat ở nhiều khoảng nhiệt độ và khoảng thời gian. Ví dụ, nhiệt độ có thể nằm trong khoảng từ 10°C đến 80°C; Theo cách khác, nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 70°C; theo cách khác, nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 60°C; theo cách khác, nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 80°C; Theo cách khác, nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 60°C; Theo cách khác, nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 50°C; hoặc Theo cách khác, nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến 75°C. Theo khía cạnh này và khía cạnh khác, khoảng nhiệt độ này cũng có nghĩa là bao hàm các trường hợp trong đó quy trình được tiến hành ở dãy các nhiệt độ khác nhau (ví dụ, nhiệt độ ban đầu, nhiệt độ cuối), thay vì ở một nhiệt độ cố định, nằm trong khoảng tương ứng. Ví dụ, hợp chất kháng khuẩn cation và nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat có thể được cho tiếp xúc với nhau vào lúc đầu ở nhiệt độ thấp, và sau đó, nhiệt độ này có thể được tăng lên tới nhiệt độ cuối cao hơn.

Thời gian của bước tiếp xúc hợp chất kháng khuẩn cation với ít nhất một trong số nguyên liệu silic oxit và nguyên liệu silicat không chỉ giới hạn ở khoảng thời gian cụ thể bất kỳ. Do đó, bước này có thể được tiến hành, ví dụ, trong khoảng thời gian ít nhất có thể từ 15-30 giây cho tới 24-48 giờ, hoặc trong khoảng thời gian dài hơn. Thời gian tiếp xúc thích hợp có thể phụ thuộc vào, ví dụ, nhiệt độ ban đầu/nhiệt độ cuối, và phần trăm chất rắn trong huyền phù đặc nước, trong số các biến đổi khác. Tuy nhiên, nói chung, bước tiếp xúc có thể được tiến hành trong khoảng thời gian có thể nằm trong khoảng từ 15 giây đến 48 giờ, như, ví dụ, nằm trong khoảng từ 1 phút đến 24 giờ, nằm trong khoảng từ 1 phút đến 8 giờ, nằm trong khoảng từ 15 phút đến 6 giờ, nằm trong khoảng từ 5 phút đến 2 giờ, hoặc nằm trong khoảng từ 30 phút đến 2 giờ. Các điều kiện khác đủ để tiến hành các quy trình nêu trong bản mô tả này được hiểu một cách dễ dàng từ bản mô tả này.

Sau khi các hạt đã được xử lý được tạo ra ở bước (A), hạt đã được xử lý có thể được làm khô bằng cách sử dụng kỹ thuật thích hợp bất kỳ, ví dụ đại diện về kỹ thuật này là kỹ thuật phun khô. Theo cách bổ sung hoặc theo cách khác, các quy trình tạo ra chế phẩm dùng qua đường miệng có thể còn chứa bước nghiền ướt hạt đã được xử lý, nếu muốn. quy trình nghiền có thể được sử dụng, mặc dù bước nghiền ướt là không bị giới hạn ở quy trình này. Theo cách bổ sung hoặc theo cách khác, các quy trình tạo ra chế phẩm dùng qua đường miệng có thể còn chứa bước nghiền khô hạt đã được xử lý, nếu muốn. Quy trình nghiền búa có thể được sử dụng, mặc dù bước nghiền khô là không bị giới hạn ở quy trình này.

Ở bước (B), hạt đã được xử lý có thể được tiếp xúc với chất mang để tạo ra chế phẩm dùng qua đường miệng. Ví dụ, huyền phù đặc nước gồm hạt đã được xử lý có thể được tiếp xúc với chất mang ở bước (B), hoặc theo cách khác, hạt đã được xử lý đã được làm khô có thể được tiếp xúc với chất mang ở bước (B). Không kể tới những cái khác, hạt đã được xử lý có thể được tiếp xúc với chất mang ở nhiều nhiệt độ và khoảng thời gian, như được nêu trong bản mô tả này đối với bước (A).

Làm giảm hoặc ức chế sự phát triển của vi khuẩn

Theo các khía cạnh, sáng chế đề cập đến phương pháp làm giảm hoặc ức chế sự phát triển của vi khuẩn trong khoang miệng của đối tượng cần điều trị. Phương pháp này có thể chứa việc đưa (hoặc phân phối) lượng hữu hiệu trị liệu của chế phẩm bất kỳ trong số chế phẩm dùng qua đường miệng nêu trong bản mô tả này vào khoang miệng của đối tượng.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “đối tượng” thường được dùng để chỉ loài động vật có vú bất kỳ. Động vật có vú chứa động vật linh trưởng, người, loài gặm nhấm, chó, mèo, bò, cừu, ngựa, lợn, dê, và loài tương tự, nhưng không chỉ giới hạn ở các loài này. Thông thường, “đối tượng” là người.

Cụm từ “lượng hữu hiệu” hoặc “lượng hữu hiệu trị liệu” của chế phẩm dùng qua đường miệng được dùng để chỉ lượng của chế phẩm cần dùng cho đối tượng cần điều trị. Lượng hữu hiệu có thể thay đổi trên cơ sở dạng liều cụ thể của chế phẩm (ví

dụ, nước súc miệng so với kem đánh răng so với gôm nhai), lượng của nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat trong chế phẩm, lượng của hợp chất diệt khuẩn trong chế phẩm này, và liều tương tự, trong số nhiều yếu tố khác. Trong khi đó lượng hữu hiệu thích hợp có thể thay đổi như được thảo luận, thông thường lượng hữu hiệu của chế phẩm dùng qua đường miệng có thể nằm trong khoảng từ 0,25 đến 25 g; Theo cách khác, nằm trong khoảng từ 0,25 đến 2 g; Theo cách khác, nằm trong khoảng từ 0,5 đến 5 g; Theo cách khác, nằm trong khoảng từ 10 đến 20 g; hoặc theo cách khác, nằm trong khoảng từ 5 đến 15 g. Khoảng lượng hữu hiệu thích hợp khác của chế phẩm dùng qua đường miệng được hiểu một cách dễ dàng từ bản mô tả này.

Theo một vài khía cạnh theo sáng chế, lượng hữu hiệu có thể là lượng đủ để giải phóng có kiểm soát ít nhất 1ppm hợp chất kháng khuẩn cation (ppm tính theo khối lượng của các thành phần trong khoang miệng, như nước bọt) trong thời gian giải phóng có kiểm soát thích hợp. Khoảng thời gian giải phóng có kiểm soát thường có thể ít nhất khoảng 15 phút, ít nhất khoảng 30 phút, ít nhất khoảng 1 giờ, hoặc ít nhất khoảng 2 giờ, và khoảng thời gian giải phóng có kiểm soát thông thường có thể chứa, nhưng không chỉ giới hạn ở, nằm trong khoảng từ 15 phút đến 12 giờ, nằm trong khoảng từ 30 phút đến 8 giờ, nằm trong khoảng từ 30 phút đến 3 giờ, nằm trong khoảng từ 2 giờ đến 15 giờ, và khoảng thời gian tương tự.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế còn được minh họa tiếp trong các ví dụ sau, mà không được hiểu theo cách bất kỳ là làm giới hạn phạm vi của sáng chế. Theo các khía cạnh khác nhau, các phương án, cải biến, và dạng tương đương của nó, sau khi đọc bản mô tả này, có thể cho người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này mà không nằm ngoài phạm vi theo sáng chế hoặc phạm vi của yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Cỡ hạt trung bình, hoặc d₅₀ hoặc cỡ hạt tính trung bình, được dùng để chỉ cỡ hạt mà 50% mẫu có kích thước nhỏ hơn và 50% mẫu có kích thước lớn hơn. Cỡ hạt trung bình được xác định bằng phương pháp nhiễu xạ lase bằng cách sử dụng thiết bị Horiba LA 300.

Diện tích bề mặt BET nêu trong bản mô tả này được xác định theo phương pháp hấp thụ BET nitơ của Brunaur et al., J. Am. Chem. Soc., 60, 309 (1938), đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Diện tích bề mặt CTAB nêu trong bản mô tả này được xác định bởi mức độ hấp thụ của CTAB (xetyltrimetylamonium bromua) trên bề mặt silic oxit/silicat, lượng dự đã được tách bằng cách ly tâm và lượng được xác định bằng cách chuẩn độ với natri lauryl sulfat bằng cách sử dụng điện cực hoạt động bề mặt. Đặc biệt, khoảng 0,5 g nguyên liệu silic oxit/silicat được cho vào cốc nhỏ dung tích 250mL với 100mL dung dịch CTAB (5,5 g/L), được trộn trên đĩa khuấy điện tử trong 1 giờ, sau đó được ly tâm trong 30 phút với tốc độ 10.000 vòng/phút. 1mL Triton X-100 10% được bổ sung vào 5mL dịch nổi trong suốt trên bề mặt trong cốc nhỏ dung tích 100mL. Độ pH được điều chỉnh đến 3-3,5 bằng HCl 0,1N và mẫu này được chuẩn độ bằng 0,01 M natri lauryl sulfat bằng cách sử dụng điện cực hoạt động bề mặt (Brinkmann SUR1501-DL) để xác định điểm cuối.

Ví dụ 1-2

Nghiên cứu khả năng lưu giữ hạt

Do khả năng lưu giữ hạt là thông số quan trọng để tạo ra khả năng giải phóng có kiểm soát hiệu quả trong các ứng dụng trong đó khả năng lưu giữ hạt là không sẵn có, nên các nghiên cứu được tiến hành để xác định lượng silic oxit thường có thể được giữ lại trong khoang miệng. Mặc dù mức độ lưu giữ này có thể được thay đổi bằng cách thay đổi ái lực của hạt đối với các mô cứng, các mô mềm và màng sinh học của khoang miệng thông qua việc cải biến bề mặt bằng của các ion kim loại, các loại amoni bậc bốn, polyme kết dính sinh học, v.v., nhưng các thử nghiệm này được xem xét là nghiên cứu con bản ổn định đối với các nồng độ cần để tạo ra khả năng giải phóng hiệu quả chất diệt khuẩn đã được hấp thụ.

Trong nghiên cứu này, 20% khối lượng huyền phù đặc nước gốc của silic oxit mong muốn được tạo ra bằng cách sử dụng nước khử ion và một gam phần nước được phân phối vào sạch ống dung tích 15ml đã cân sẵn (200 mg silic oxit). Bảy đối tượng

(thay đổi theo tuổi và giới tính, 6 đối tượng nam và 1 đối tượng nữ), mỗi đối tượng cho dùng một gam huyền phù này được khuấy để đảm bảo tạo ra được huyền phù đồng nhất, đổ vào miệng đối tượng, và đánh răng liên tục trong một phút, cẩn thận để đối tượng không uống thành phần bất kỳ trong số các thành phần này. Sau đó, ông rồng được cân lại để xác định khối lượng của huyền phù đặc thực tế đã dùng bởi mỗi đối tượng tham gia nghiên cứu đối với mỗi mẫu silic oxit. Sau đó, các đối tượng nhổ các chất trong miệng vào chén nung khô và đã cân sẵn. Sau đó, các đối tượng này cho dùng 5mL nước khử ion để súc miệng, và nhổ nước súc miệng này vào chén nung tương tự. Các chén nung này và ba mẫu đối chứng, chứa 1g huyền phù đặc ban đầu và 5mL nước súc miệng, được đặt vào lò nung và được nung ở 700°C qua đêm để loại bỏ chất hữu cơ bất kỳ đã được đưa vào. Sau đó lò này được tắt nguồn và ngay khi đã nguội, các chén nung được lấy ra và được cho vào lò 100°C cho tới khi chúng được dùng sẵn để cân lại. Sự chênh lệch trung bình về khối lượng đối với ba mẫu đối chứng được xác định và được dùng để xác định lượng silic oxit/g huyền phù đặc. Sau đó, trị số này được dùng cùng với lượng huyền phù đặc đã dùng bởi mỗi đối tượng tham gia nghiên cứu để xác định lượng lý thuyết của silic oxit đã dùng trong các thử nghiệm của chúng. Sự chênh lệch về khối lượng đối với các chén nung của bảy đối tượng tham gia nghiên cứu sau đó được so sánh với lượng lý thuyết này để tính toán lượng silic oxit được giữ lại ở dạng tỷ lệ phần trăm. Sau đó, bảy trị số này được dùng để xác định lượng trung bình của mỗi mẫu silic oxit mà được giữ lại trong miệng sau khi đánh răng.

Quy trình thử nghiệm này được thực hiện đối với silic oxit tiêu chuẩn dùng qua đường miệng có cỡ hạt trung bình khoảng 8 μm (Ví dụ 1, Bảng I), và cỡ hạt nhỏ hơn khoảng 3,1 μm (Ví dụ 2, Bảng II). Như được thể hiện trong Bảng I và Bảng II, cỡ hạt silic oxit 8 μm nêu theo Ví dụ 1 có khả năng lưu giữ trung bình khoảng 6,27% (11 mg), trong khi đó cỡ hạt silic oxit nhỏ hơn nêu theo Ví dụ 2 có tỷ lệ phần trăm lưu giữ khoảng 10,45% (17 mg). Do đó, kết luận được rằng 10-20 mg silic oxit có thể được giữ lại trong khoang miệng, và hơn 20 mg silic oxit có thể được giữ lại trong khoang miệng nếu cỡ hạt nhỏ hơn so với cỡ hạt trong Ví dụ 2 được sử dụng.

Ví dụ 3-11

Khả năng hấp thụ nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat

Khả năng hấp thụ của các nguyên liệu silic oxit/silicat khác nhau và tạo ra khả năng giải phóng có kiểm soát chất diệt khuẩn cation ở nồng độ lớn hơn MIC của chất đó được đánh giá. Đối với các Ví dụ này, CPC được chọn, do nó đã biết và là chất diệt khuẩn hữu hiệu, trong đó một số tài liệu đã chỉ ra rằng nó là hữu hiệu hơn so với clorhexidin in-vitro, nhưng lại có khả năng lưu giữ trong khoang miệng tương đối thấp, ít có hiệu quả in-vivo.

Bảng III tóm tắt các tính chất của nguyên liệu silic oxit/silicat được đánh giá. Nhiều loại silic oxit/silicat được thể hiện trong Bảng III, từ loại tương hợp cao với CPC (Silic oxit A), một số loại silic oxit đang có trên thị trường thường được sử dụng trong các chế phẩm đánh răng (Silic oxit B, silic oxit C, silic oxit D), và nguyên liệu thử nghiệm (Silic oxit E1, silic oxit E2, silic oxit E3, silic oxit E4, silicat E5) thường được xem là loại không tương hợp cao với CPC và chất diệt khuẩn cation khác hoặc chất diệt khuẩn amoni bậc bốn.

Độ pH thu được từ việc chuẩn độ bằng CPC được sử dụng để xác định khả năng hấp thụ mỗi nguyên liệu silic oxit/silicat cụ thể được thể hiện trong Bảng III, tính theo đơn vị mg CPC/g silic oxit/silicat. Độ pH được tạo ra bằng cách chuẩn độ nhờ sử dụng dung dịch CPC 4% khối lượng. Tất cả các huyền phù silic oxit/silicat được điều chỉnh đến độ pH ~8,5 bằng NaOH 0,5M hoặc HCl 0,5M, để phù hợp với hóa bề mặt ban đầu và để so sánh trực tiếp. Liên quan tới khả năng thu nhận nguyên liệu thấp, 5% khối lượng huyền phù được sử dụng để rửa giải tốt hơn điểm cuối, trong khi đó 1% khối lượng huyền phù được sử dụng để tạo ra khả năng thu nhận nguyên liệu cao hơn cho phép tạo ra đường cong về độ pH hoàn chỉnh. Để đạt tới gần với % khối lượng silic oxit/silicat thực trong huyền phù, lượng như silic oxit/silicat đã nhận đã được dùng được điều chỉnh đến bù cho lượng ẩm tự do (hao hụt trong quá trình làm khô) và lượng natri sulfat có mặt. Thành phần của huyền phù đã được sử dụng được tóm tắt trong bảng IV (Ví dụ 3-11).

Độ pH đối với mỗi nguyên liệu silic oxit trong các ví dụ 3-11 được minh họa trên Fig. 1, trong đó độ pH được chỉ ra là hàm số của khả năng mang CPC tính theo

mg/g, vì điều này thể hiện sự chênh lệch về lượng silic oxit/silicat được sử dụng đối với mỗi thử nghiệm. Khả năng hấp thụ của mỗi silic oxit/silicat được xác định bằng đường cong về độ pH riêng rẽ, và Bảng V tóm tắt dữ liệu về khả năng hấp thụ. Khả năng hấp thụ (hoặc điểm bão hòa) từ độ pH được xác định là điểm trong đó % thay đổi từ điểm nêu trên sẽ lớn hơn -0,25% (dừng lại, hoặc chuyển sang hướng dương). Điều này chỉ ra rằng chất diệt khuẩn bổ sung bất kỳ không tạo ra các proton mang điện từ bề mặt silic oxit/silicat hoặc vùng bao quanh nó tức thì. Như được thể hiện trong Bảng V, khả năng hấp thụ của silic oxit E1, silic oxit E2, silic oxit E3, và silic oxit E4 nằm trong khoảng từ 200 đến 300 mg CPC/g nguyên liệu silic oxit.

Bảng V cũng đưa ra lượng của mỗi silic oxit/silicat có thể là cần thiết để giữ lượng CPC có thể có mặt trong 1 gam dải kem đánh răng với khả năng mang CPC là 0,3% khối lượng (3 mg CPC toàn phần), tính theo khả năng hấp thụ đã được thiết lập bằng cách sử dụng profin độ pH. Dữ liệu này chỉ ra rằng nguyên liệu silic oxit/silicat nêu theo Ví dụ 6-11 (Silic oxit D, silic oxit E1, silic oxit E2, silic oxit E3, silic oxit E4, và silicat E5) có thể giữ được toàn bộ CPC có mặt trong 20 mg mẫu mà có thể được giữ lại trong khoang miệng (xem Ví dụ 1-2).

Ví dụ 12-32

Khả năng giải phóng kéo dài của hợp chất kháng khuẩn cation ra khỏi nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat

Các nghiên cứu được tiến hành để xem xét khả năng giải phóng CPC ra khỏi nguyên liệu silic oxit/silicat theo thời gian. Dựa vào tài liệu liên quan đến hiệu lực của CPC đóng vai trò làm chất diệt khuẩn, MIC với nồng độ 1ppm được thiết lập làm chất đích. Do đó, mong muốn tạo ra được chế phẩm có thể duy trì được profin giải phóng lớn hơn MIC này ở nồng độ 1ppm để tạo ra hiệu quả diệt khuẩn kéo dài.

Lượng silic oxit mong muốn (tính theo khối lượng khô) được cho vào lọ nhỏ, và 0,75g dung dịch CPC 4% khối lượng được bổ sung. Sau khi bổ sung dung dịch CPC này vào, nước khử ion được bổ sung vào để làm cho tổng khối lượng của huyền phù lên đến 10g. Một dãy sử dụng khối lượng silic oxit để tạo ra 10% khối lượng trong

huyền phù (tính theo khối lượng khô) để mô phỏng khả năng silic oxit cụ thể trong kem đánh răng (Ví dụ 12-17, lần lượt sử dụng silic oxit A, silic oxit B, silic oxit C, silic oxit D, silic oxit E1, và silic oxit E2), trong khi đó các loại khác đã dùng là đủ để tạo ra 2% khối lượng, có thể mô phỏng xem loại nào có thể được giữ lại về mặt lý thuyết trong miệng (Ví dụ 18-23, lần lượt sử dụng silic oxit A, silic oxit B, silic oxit C, silic oxit D, silic oxit E1, và silic oxit E2). Mỗi huyền phù được trộn trong mười lăm phút trước khi sử dụng, sau đó 1g huyền phù (lượng của dải kem đánh răng cụ thể) được lấy ra trong khi đó được trộn và được cho vào ống ly tâm dung tích 45mL bằng hồ phách. 3mL nước khử ion ban đầu được bổ sung vào để mô phỏng việc sử dụng sản phẩm ban đầu và sau đó ống này được ủ trên giá quay ở 37°C trong 30 phút, sau đó được ly tâm ở 3900 vòng/phút trong máy ly tâm cánh treo. Dịch nổi trên bề mặt được thu gom và để sang một bên và 30mL nước khử ion khác được bổ sung vào ống ly tâm. Các viên tròn được tạo huyền phù và quy trình này được tiến hành lặp lại. Quy trình này được tiến hành nhiều hơn 5 lần để tạo ra lượng nước rửa là 180mL sau khi pha loãng ban đầu.

Để xác định nồng độ của CPC được giải phóng trong mỗi lần rửa, quang phổ kế LAMBDA 35 UV-VIS được dùng ở bước sóng 259 nm và bề rộng khe là 0,5 mm và độ dài bước là 1 cm. Đường cong của độ hấp phụ ban đầu với việc hiệu chuẩn nồng độ được tạo ra bằng cách sử dụng khoảng dung dịch CPC nằm trong khoảng từ 0 đến 200ppm theo khối lượng. Mỗi dịch lỏng trong số dịch nổi trên bề mặt thu gom hoặc nước rửa trước tiên được chạy qua thiết bị lọc PTEE 0,22 μ m để loại bỏ cặn nhỏ hoặc vẩn đục bất kỳ. Sau đó, dịch nổi trên bề mặt sạch được xác định về độ hấp phụ của nó và nồng độ của CPC được tính toán. Fig. 2 minh họa đường cong giải phóng kéo dài trong các ví dụ 12-17 (ở 10% khối lượng silic oxit) nếu toàn bộ 100 mg silic oxit được giữ lại, và Fig. 3 minh họa đường cong giải phóng kéo dài trong các ví dụ 18-23 (ở 2% khối lượng silic oxit) nếu toàn bộ 20 mg silic oxit được giữ lại.

Fig. 2 chỉ ra rằng ở nồng độ mang thông thường và nếu tất cả 100 mg có thể được giữ lại, thì silic oxit E1 và silic oxit E2 thử nghiệm (Ví dụ 16-17) có khả năng giải phóng kém nhất, ngoại trừ silic oxit A (Ví dụ 12). Silic oxit A có thể không tạo ra khả năng kéo dài giải phóng ngay ở nồng độ không thực của silic oxit đã được giữ lại

do nó có khả năng hấp thụ CPC thấp và không thể có tác dụng làm bể hấp thụ hữu hiệu. Do đó, tất cả CPC có sẵn và được rửa trôi trong lần rửa đầu tiên. Mặt khác, silic oxit E2 có khả năng hấp thụ CPC cao nhất, và do nó được sử dụng ở nồng độ mang cao, nên về cơ bản là không cần chất CPC và không giải phóng nó vào dung dịch bao quanh ở nồng độ đủ. Các nguyên liệu tốt nhất ở nồng độ silic oxit cao không có thực sự là các nguyên liệu có nồng độ hấp thụ trung bình, do nó đủ khối lượng để duy trì số lượng đủ và khả năng hấp thụ đủ thấp để cho phép quá trình giải phóng hiệu quả.

Fig. 3 minh họa hiệu quả của nguyên liệu silic oxit khi lượng silic oxit được giữ lại là lượng thực tế bằng 20 mg. Silic oxit A (Ví dụ 18) có profin giải phóng kém nhất, do khả năng hấp thụ CPC của nó kém. Nguyên liệu silic oxit so sánh khác (Ví dụ 19-21; Silic oxit B, silic oxit C, silic oxit D) không có tác dụng tốt hơn, và chỉ có thể giữ được nồng độ đủ lớn hơn 1ppm CPC trong hai hoặc ba lần rửa. Bất ngờ rằng, khả năng hấp thụ nguyên liệu tốt hơn (Ví dụ 22-23; Silic oxit E1, silic oxit E2) được tiến hành cẩn thận, trong đó nồng độ CPC lớn hơn từ hai đến bốn lần nồng độ MIC 1ppm thu được trong tất cả sáu lần rửa. Ở tốc độ tiết nước bột thông thường là 0,5-1,0mL/phút, thì lượng này có thể tương đương với lượng nước bột tạo ra trong thời gian từ ba đến sáu giờ.

Ngoài các nguyên liệu thử nghiệm ban đầu này, ba nguyên liệu silic oxit/silicat tiềm năng khác được đánh giá để khả năng giải phóng CPC hiệu quả. Silic oxit E3 là silic oxit có khả năng hấp thụ CPC rất cao, silic oxit E4 cũng là silic oxit was có khả năng hấp thụ CPC tương đối cao (được tạo ra bằng các quy trình được mô tả trong các Patent Mỹ số 8,945,517 và 8,609,068, được đưa vào trong bản mô tả này bằng cách viện dẫn), và silicat E5 là nhôm silicat có khả năng hấp thụ CPC tương đối cao được sử dụng để nghiên cứu khả năng của silicat kim loại để tạo ra tính chất tương tự silic oxit. Ba nguyên liệu này được nghiên cứu theo cách tương tự như silic oxit E1 và silic oxit E2, nhưng một vài thay đổi cơ bản đối với quy trình này là cần thiết do sự thay đổi về thiết bị, mong muốn quy trình này được thực hiện ở độ pH = 7,0, và tính không tương hợp không mong muốn của mẻ mới của các bộ vi lọc.

Do đó, trong nghiên cứu này, lượng mong muốn của silic oxit/silicat (tính theo khối lượng khô) được nạp vào ống ly tâm dung tích 45mL, và 3g dung dịch CPC 4% khối lượng được bổ sung vào. Sau khi bổ sung dung dịch CPC, dung dịch đệm phosphat có độ pH=7,0 đã được tạo ra bằng nước siêu tinh khiết được bổ sung vào để thu được tổng khối lượng của huyền phù lên đến 40g. Dãy này đã dùng silic oxit/silicat để tạo ra 2% khối lượng trong huyền phù (0,8 g tính theo khối lượng khô) để mô phỏng xem có thể được giữ lại trong miệng theo lý thuyết (Ví dụ 24-26, lần lượt sử dụng silic oxit E3, silic oxit E4, và silicat E5). Ngoài ra, để đóng vai trò làm chất đối chứng âm tính, huyền phù 2% khối lượng chứa silic oxit E3 được tạo ra mà không sử dụng CPC (Ví dụ 27), và huyền phù này được phân tích giống như huyền phù chứa CPC.

Mỗi huyền phù này được trộn trong ít nhất mười lăm phút trước khi sử dụng, sau đó 1g huyền phù này (lượng của dải kem đánh răng cụ thể) được lấy ra trong lúc khuấy trộn và được cho vào ống ly tâm dung tích 45mL để tiến hành nghiên cứu lặp lại. Huyền phù này được ly tâm ở 5000 vòng/phút trong 15 phút và dịch nổi trên bề mặt được thu gom và được ly tâm tiếp ở 5000 vòng/phút trong 15 phút để loại bỏ các hạt nhỏ còn lại bất kỳ. Dịch nổi trên bề mặt tạo ra được thu gom để đóng vai trò làm điểm sử dụng ban đầu sản phẩm. Ống này chứa 1 g dịch nổi được ly tâm ở 5000 vòng/phút trong 15 phút và dịch nổi trên bề mặt này được bỏ đi. Sau đó, các viên tròn tạo ra này được tạo huyền phù bằng cách sử dụng 30mL dung dịch đệm phosphat có độ pH=7,0 và được ủ trên giá quay ở 40°C trong 15 phút, sau đó được ly tâm ở 5000 vòng/phút trong 15 phút và dịch nổi trên bề mặt được thu gom và được ly tâm tiếp ở 5000 vòng/phút trong 15 phút để loại bỏ hạt mịn bất kỳ. Dịch nổi trên bề mặt được thu gom và đổ dọc thành ống và 30mL dung dịch đệm phosphat nữa có độ pH=7,0 được bổ sung vào ống ly tâm này. Viên tròn được tạo huyền phù và quy trình này được lặp lại. Quy trình này được tiến hành trong tổng số 18 lần để thu được tổng lượng nước rửa là 570mL sau lần pha loãng đầu tiên.

Để xác định nồng độ của CPC được giải phóng trong mỗi lần rửa, quang phổ kế CARY 100 UV-VIS được dùng ở bước sóng 259 nm và bề rộng khe của 0,5 mm và độ dài bước của 1 cm. Đường cong độ hấp phụ ban đầu với việc hiệu chuẩn nồng độ

được tạo ra bằng cách sử dụng các dung dịch CPC nằm trong khoảng từ 0 đến 150ppm khối lượng. Sau đó, mỗi dịch nổi trên bề mặt trong suốt được thu gom được xác định về độ hấp phụ của chúng và nồng độ của CPC được tính toán từ đường cong hiệu chuẩn này. Fig. 4 minh họa đường cong giải phóng kéo dài trong các ví dụ 24-27 (ở 2% khối lượng silic oxit/silicat) nếu toàn bộ 20 mg silic oxit/silicat được giữ lại.

Fig. 4 minh họa cách thức nguyên liệu silic oxit/silicat được dùng khi lượng silic oxit được giữ lại là lượng thực bằng 20 mg. Silic oxit E3 (Ví dụ 24) có khả năng hấp thụ cao nhất, được tiến hành cẩn thận, trong đó nồng độ CPC lớn hơn hoặc bằng hai lần so với nồng độ MIC là 1ppm thu được trong tất cả 19 lần rửa. Silic oxit E4 (Ví dụ 25) có khả năng duy trì được nồng độ hữu hiệu lớn hơn nồng độ MIC trong 16 lần rửa, nhưng dường như không là nguyên liệu có khả năng giải phóng hiệu quả hơn so với silic oxit E3. Silicat E5 (Ví dụ 26), mặc dù không có khả năng duy trì nồng độ CPC một cách hiệu quả như silic oxit E3 và silic oxit E4, chứng tỏ rằng nguyên liệu silic oxit có các đặc tính nêu trong bản mô tả này có thể có profin giải phóng tương tự với silic oxit. Ở tốc độ tiết nước bọt thông thường 0,5-1,0mL/phút, silic oxit E3 và silic oxit E4 có thể giữ được nồng độ hữu hiệu trong khoảng thời gian từ tám đến mười sáu giờ.

Như được thể hiện thông qua quá trình chuẩn độ CPC, tất cả các nguyên liệu silic oxit và silic oxit có khả năng hấp thụ các chất amoni bậc bốn này, do đó việc bổ sung silic oxit khác vào hệ thống có thể cạnh tranh về mặt lý thuyết đối với các chất có sẵn và có khả năng giải phóng silic oxit. Cụ thể, các hạt bóng và sạch trên cơ sở silic oxit (silic oxit “mài mòn”) mà có thể mong muốn có mặt trong nhiều chế phẩm dùng qua đường miệng có thể làm giảm hiệu quả giải phóng silic oxit. Do đó, ngoài các nghiên cứu ban đầu này, quy trình được tiến hành để hiểu rõ hơn ảnh hưởng của nguyên liệu silic oxit/silicat bổ sung trong chế phẩm đối với profin giải phóng này.

Do đó, trong nghiên cứu này, khả năng tương đối đối với CPC trong quá trình giải phóng silic oxit và các silic oxit mài mòn khác được xác định. Khả năng tương đối này được dựa trên khả năng CPC tương ứng và nồng độ mang của silic oxit. Khả năng CPC được thiết lập theo phương pháp chuẩn độ nêu trên và nồng độ sử dụng có thể

được áp dụng được thiết lập ở 2% khối lượng đối với silic oxit giải phóng và nồng độ cụ thể dựa trên khả năng làm sạch tương đối của silic oxit mài mòn. Ví dụ, silic oxit C thường có thể được dùng ở nồng độ 20% khối lượng, nhưng silic oxit A và silic oxit B thường có thể tạo ra khả năng làm sạch tương đương ở nồng độ 10% khối lượng, do đó các nồng độ này được dùng. Sau đó, khả năng CPC tương đối này trong chế phẩm được dùng để xác định bao nhiêu tỷ lệ phần trăm của CPC sẵn có có thể có mặt trên silic oxit giải phóng và bao nhiêu tỷ lệ phần trăm có thể có mặt trên silic oxit mài mòn. Sau đó, thông tin này được dùng để tạo ra huyền phù chứa silic oxit giải phóng có nồng độ CPC thấp. Tất cả các thông tin này được tóm tắt trong bảng VI, chứa lượng dung dịch CPC 4% cần cho 40 g huyền phù.

Lượng mong muốn của silic oxit giải phóng (tính theo khối lượng khô) được nạp vào ống ly tâm dung tích 45mL, và lượng được xác định của dung dịch CPC 4% khối lượng được bổ sung vào. Sau khi bổ sung dung dịch CPC này, dung dịch đệm phosphat có độ pH=7,0 tạo ra với nước siêu tinh khiết được bổ sung vào để tổng khối lượng của huyền phù lên tới 40 g. Dãy này đã dùng khối lượng silic oxit giải phóng để tạo ra 2% khối lượng trong huyền phù (0,8 g tính theo khối lượng khô) để mô phỏng xem nó có thể được giữ lại trong miệng về mặt lý thuyết hay không (Ví dụ 28-31, sử dụng silic oxit E3, và silic oxit E3 có nồng độ CPC thấp lần lượt do silic oxit A, silic oxit B, và silic oxit C). Ngoài ra, với vai trò làm chất đối chứng âm tính, huyền phù 2% khối lượng chứa silic oxit E3 được tạo ra mà không sử dụng CPC (Ví dụ 32), và huyền phù này được phân tích theo cách giống với huyền phù chứa CPC.

Mỗi huyền phù được trộn trong ít nhất mười lăm phút trước khi sử dụng. Sau đó 1g huyền phù này (lượng của dải kem đánh răng cụ thể) được lấy ra trong khi phối trộn và được cho vào ống ly tâm dung tích 45mL để tiến hành nghiên cứu lặp lại. Huyền phù còn lại được ly tâm ở 5000 vòng/phút trong 15 phút và dịch nổi trên bề mặt được thu gom và được ly tâm tiếp ở 5000 vòng/phút trong 15 phút để loại bỏ các hạt mịn bất kỳ. Dịch nổi trên bề mặt tạo ra được thu gom để đóng vai trò làm điểm bắt đầu sử dụng sản phẩm. Các ống chứa 1g huyền phù này được ly tâm ở 5000 vòng/phút trong 15 phút và dịch nổi trên bề mặt được loại bỏ. Sau đó, các viên tròn được tạo huyền phù lại bằng cách sử dụng 30mL dung dịch đệm phosphat có độ pH=7,0 và

được ủ trên giá quay ở 40°C trong 15 phút, sau đó được ly tâm ở 5000 vòng/phút trong 15 phút và dịch nổi trên bề mặt được thu gom và được ly tâm tiếp ở 5000 vòng/phút trong 15 phút để loại bỏ các hạt mịn. Dịch nổi trên bề mặt được thu gom và đổ vào cạnh ống và 30mL dung dịch đệm phosphat có độ pH=7,0 được bổ sung vào ống ly tâm. Các viên tròn được tạo huyền phù và quy trình này được tiến hành lặp lại. Quy trình này được tiến hành trong tổng số 18 lần để tạo ra tổng lượng nước rửa là 570mL sau lần pha loãng ban đầu.

Để xác định nồng độ của CPC mà được giải phóng trong mỗi lần rửa, quang phổ kế CARY 100 UV-VIS được dùng ở bước sóng 259 nm và bề rộng khe là 0,5 mm. Đường cong của độ hấp phụ ban đầu với việc hiệu chuẩn nồng độ được tạo ra bằng cách sử dụng các dung dịch CPC nằm trong khoảng từ 0 đến 150ppm khối lượng. Sau đó, mỗi dịch nổi trên bề mặt trong suốt được thu gom được xác định về độ hấp phụ của chúng và nồng độ của CPC được tính toán từ đường cong hiệu chuẩn này. Fig. 5 minh họa đường cong giải phóng kéo dài trong các ví dụ 28-32 (ở nồng độ 2% khối lượng silic oxit/silicat) nếu tất cả 20 mg silic oxit được giữ lại.

Fig. 5 minh họa cách sử dụng nguyên liệu silic oxit giải phóng khi lượng silic oxit được giữ lại là lượng thực là 20 mg và khi nguyên liệu oxit silic khác có thể làm giảm CPC đã được hấp thụ. Nếu muốn, silic oxit giải phóng không bị làm giảm (Ví dụ 28) có hiệu quả tốt nhất, trong đó nồng độ CPC lớn hơn hoặc bằng hai lần nồng độ của MIC là 1ppm đạt được trong tất cả 19 lần rửa. Khi silic oxit giải phóng được làm giảm tiếp, thì nồng độ giải phóng sẽ giảm xuống và nhỏ hơn nồng độ MIC rất nhanh chóng. Khả năng hấp thụ CPC cao hơn của silic oxit C sạch làm giảm đáng kể CPC ra khỏi silic oxit giải phóng, từ đó làm giảm nồng độ xuống dưới nồng độ MIC sau 9 lần rửa (Ví dụ 31). Dữ liệu trên Fig. 5 đã đưa ra được kết luận rằng việc kết hợp (i) nguyên liệu silic oxit/silicat giải phóng đã được bộc lộ kết hợp với (ii) silic oxit mài mòn có khả năng hấp thụ CPC thấp nhất sẽ cho hiệu quả tốt nhất (ví dụ, Ví dụ 29). Cũng nhận thấy rằng khả năng tương đối trong việc sử dụng bằng hoặc thấp hơn khả năng của silic oxit B có thể là cần thiết để duy trì quá trình giải phóng kéo dài trong thời gian dài.

Trái với hiểu biết thông thường, trong đó khả năng hấp thụ nguyên liệu cao được coi là không thích hợp để dùng trong chế phẩm đánh răng có tác dụng diệt khuẩn do tính không tương hợp của chúng với các chất khác, các kết quả này đã bất ngờ chỉ ra rằng silic oxit E1, silic oxit E2, silic oxit E3, và silic oxit E4 (có khả năng hấp thụ cao, diện tích bề mặt CTAB cao, v.v.) là nguyên liệu thích hợp để giải phóng kéo dài CPC một cách hữu hiệu, nếu việc xem xét được đưa ra đối với lượng thực của các hạt mà có thể được giữ lại trong khoang miệng. Ngoài ra, silicat E5 (mặc dù không có khả năng hấp thụ CPC hiệu quả để tạo ra profin giải phóng so với nguyên liệu silic oxit), đã chỉ ra rằng khác nguyên liệu silic oxit kim loại có khả năng hấp thụ CPC hữu hiệu và/hoặc diện tích bề mặt CTAB cũng có thể có chức năng tương tự. Hơn nữa, trong các ứng dụng trong đó chế phẩm dùng qua đường miệng được giữ lại trong khoang miệng trong khoảng thời gian dài, như gôm nhai, tin rằng ngay cả lượng nhỏ của các hạt silic oxit/silicat đã được xử lý có thể được sử dụng và vẫn tạo ra đặc tính giải phóng diệt khuẩn hữu hiệu.

Bảng I. Dữ liệu của nghiên cứu về khả năng lưu giữ hạt trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng silic oxit có cỡ hạt 8 µm

C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9
Số tượng đối	Khối lượng của huyền phù đặc silic oxit đã dùng (g)	Khối lượng chén nung rỗng trung bình (g)	Khối lượng chén sau chải trung bình (g)	Khối lượng của silic oxit trong trung chén nung (g) (C3 – C2)	Khối lượng của silic oxit trong huyền đặc (g) (C5/C2)	Khối lượng thuyết của silic oxit trong huyền phù đặc được sử dụng (g) (C2 • 0,17727)	Khối lượng của silic oxit được giữ lại (g) (C7 – C5)	Tỷ lệ phần trăm của silic oxit được giữ lại (%) (C8/C7) • 100
1	1,0033	41,56615	41,74032	0,17417	-	0,17786	0,00368	2,07
2	1,0036	44,19611	44,36632	0,17021	-	0,17791	0,00770	4,33
3	0,9827	76,77168	76,93341	0,16173	-	0,17421	0,01248	7,16
4	0,9976	42,94832	43,11102	0,16269	-	0,17685	0,01415	8,00
5	0,8799	41,02345	41,15632	0,13287	-	0,15598	0,02311	14,82
6	0,9878	69,62275	69,79492	0,17216	-	0,17511	0,00295	1,68
7	0,9879	77,21415	77,37913	0,16499	-	0,17513	0,01014	5,79
Đôi chứng 1	0,9920	39,95841	40,13213	0,17373	0,17513	-	-	-
Đôi chứng 2	0,9956	76,48821	76,66500	0,17678	0,17756	-	-	-
Đôi chứng 3	0,9805	41,40095	41,57659	0,17563	0,17913	-	-	-
Trung bình					0,17727		0,01060	6,27

Bảng II. Dữ liệu của nghiên cứu về khả năng lưu giữ hạt ví dụ 2 bằng cách sử dụng silic oxit có cỡ hạt 3,1µm

C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9
	Khối lượng của huyền phù đặc silic oxit đã dùng (g)	Khối lượng chén nung trống bình (g)	Khối lượng chén nung khô trung bình (g)	Khối lượng trung bình của oxit chén (g) (C3 – C2)	Khối lượng của silic oxit trong 1 gam huyền phù đặc (g) (C5/C2)	Khối lượng thuyết của silic oxit trong huyền phù đặc used (g) (C2 • 0,17386)	Khối lượng của oxit giữ lại (g) (C7 – C5)	Tỷ lệ phần trăm silic oxit được giữ lại (%) (C8/C7) • 100
1	0,95	39,92587	40,06636	0,14049	-	0,16516	0,02467	14,94
2	1,00	43,13518	43,29871	0,16354	-	0,17386	0,01032	5,94
3	0,96	42,59649	42,73910	0,14261	-	0,16690	0,02429	14,55
4	0,93	41,01426	41,16309	0,14882	-	0,16169	0,01286	7,96
5	0,90	46,74067	46,87676	0,13609	-	0,15647	0,02038	13,03
6	0,84	69,61910	69,75269	0,13359	-	0,14604	0,01245	8,53
7	0,98	44,61803	44,77445	0,15641	-	0,17038	0,01397	8,20
Đối chứng 1	0,97	40,66691	40,83653	0,16963	0,17487	-	-	-
Đối chứng 2	0,99	45,75301	45,92550	0,17249	0,17423	-	-	-
Đối chứng 3	1,00	41,47334	41,64581	0,17247	0,17247	-	-	-
Trung bình					0,17386		0,01699	10,45

Bảng III. Các tính chất của nguyên liệu silic oxit/silicat

Silic oxit/Silicat	A	B	C	D	E1	E2	E3	E4	E5
Hao hụt trong quá trình làm khô (%)	5,95	7,15	7,25	6,55	8,20	6,20	2,25	8,05	5,45
cặn cỡ 325 (%)	5,05	0,40	0,66	0,06	0,02	-	0,10	-	-
Diện tích bề mặt BET (m^2/g)	1,4	35	56	135	430	614	342	381	380
Diện tích bề mặt CTAB (m^2/g)	3	29	50	114	293	276	287	151	123
Cỡ hạt tính trung bình (μm)	13,21	8,31	7,93	12,50	2,62	5,22	2,51	6,17	4,30
Na_2SO_4 (%)	<0,35	2,00	0,66	0,51	0,51	2,00	1,50	-	-
Mức độ hấp thu dầu (cc/100g)	43	50	79	238	256	132	214	106	95
Mức độ hấp thu nước (cc/100g)	74	73,0	117	281	353	137	243	123	99
5% pH	8,90	7,41	7,42	7,25	7,34	7,93	6,75	7,02	7,45

Bảng IV. Tóm tắt huyền phù silic oxit/silicat được sử dụng trong quá trình chuẩn độ pH

Ví dụ	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Silic oxit/Silicat	A	B	C	D	E1	E2	E3	E4	E5
Na ₂ SO ₄ (%)	0,35	2,00	0,90	1,14	0,51	2,00	1,50	-	-
Hao hụt trong quá trình làm khô ở thời điểm thử nghiệm (%)	5,95	7,15	7,25	6,55	8,20	2,90	2,25	8,05	5,45
% khối lượng silic oxit/silicat mong muốn trong quá trình thử nghiệm	5,00	5,00	5,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Khối lượng silic oxit/silicat cần thiết (g)	8,00	8,00	8,00	1,60	1,60	1,60	1,60	1,60	1,60
Khối lượng của silic oxit/silicat đã dùng (g)	8,53	8,81	8,71	1,73	1,75	1,68	1,66	1,74	1,69
Khối lượng của NaOH 0,5M hoặc HCl 0,5M (g)	0,02	1,20	1,20	0,28	0,18	0,00	0,35	0,05	0,05
% khối lượng silic oxit/silicat huyền phù sau khi điều chỉnh độ pH	5,00	4,96	4,96	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00

Bảng V. Tóm tắt khả năng hấp thụ trong các ví dụ 3-11

Ví dụ	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Silic oxit/Silicat	A	B	C	D	E1	E2	E3	E4	E5
Khả năng hấp thụ CPC (mg CPC / g silic oxit/silicat)	7,5	32,5	82,5	165,6	228,1	259,4	284,4	203,1	171,9
Khối lượng của silic oxit/silicat (mg) cần để hấp thụ 3 mg CPC	400	92,3	36,4	18,1	13,2	11,6	10,6	14,8	17,5

Bảng VI. Tóm tắt CPC rút ra khỏi silic oxit mài mòn (silic oxit làm sạch) để xác định ảnh hưởng tới profin giải phóng

	Ví dụ 28	Ví dụ 29	Ví dụ 30	Ví dụ 31
Silic oxit giải phóng	Silic oxit E3	Silic oxit E3	Silic oxit E3	Silic oxit E3
Khả năng mang silic oxit giải phóng (% khối lượng)	2	2	2	2
Khối lượng silic oxit giải phóng trong 1g huyền phù (g)	0,02	0,02	0,02	0,02
khả năng hấp thụ silic oxit giải phóng CPC (mg CPC / g silic oxit)	284,4	284,4	284,4	284,4
Khả năng tương đối CPC của silic oxit giải phóng trong 1g huyền phù (mg)	5,69	5,69	5,69	5,69
Silic oxit làm sạch	-	Silic oxit A	Silic oxit B	Silic oxit C
Khả năng mang silic oxit làm sạch (% khối lượng)	-	10	10	20
Khối lượng của silic oxit làm sạch trong 1g huyền phù (g)	-	0,10	0,10	0,20
Khả năng hấp thụ silic oxit làm sạch của CPC (mg CPC / g silic oxit)	-	7,5	32,5	82,5
Khả năng CPC tương đối của silic oxit làm sạch trong 1g huyền phù (mg)	-	0,75	3,25	16,50
Khả năng CPC toàn phần của silic oxit giải phóng và silic oxit làm sạch trong 1g huyền phù (mg)	5,69	6,44	8,94	22,19
Tỷ lệ phần trăm của CPC đối với silic oxit giải phóng (%)	100	88,4	63,6	25,6
Khối lượng của dung dịch CPC 4% khối lượng cần để mô phỏng khả năng rút đối với huyền phù CPC 0,3% khối lượng	3,00	2,65	1,91	0,77

Sáng chế nêu trên được đề cập bởi nhiều khía cạnh và phương án khác nhau, và các ví dụ cụ thể. Nhiều biến đổi sẽ gợi ý cho người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có liên quan tới phần mô tả chi tiết dưới đây. Các biến đổi hiển nhiên như vậy là nằm trong phạm vi của yêu cầu bảo hộ kèm theo. Các phương án khác theo sáng chế có thể chứa, nhưng không chỉ giới hạn ở, các phương án sau (các phương án được mô tả như “chứa” nhưng, theo cách khác, có thể “về cơ bản được cấu thành bởi” hoặc “chứa”):

Phương án 1. Chế phẩm dùng qua đường miệng chứa (i) chất mang, (ii) hợp chất kháng khuẩn cation với lượng nằm trong khoảng từ 0,02 đến 2% khối lượng, và (iii) nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat nằm trong khoảng từ 0,1 đến 4,5% khối lượng, khác biệt ở chỗ cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 0,1 đến 20 μm , và diện tích bề mặt CTAB nằm trong khoảng từ 145 đến 550 m^2/g .

Phương án 2. Chế phẩm dùng qua đường miệng chứa (a) chất mang, và (b) hạt đã được xử lý nằm trong khoảng từ 0,15 đến 7% khối lượng chứa (I) nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat, và (II) hợp chất kháng khuẩn cation; trong đó nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat có khả năng hấp thụ hợp chất kháng khuẩn cation nằm trong khoảng từ 200 đến 400 mg hợp chất kháng khuẩn cation/g nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat; và hạt đã được xử lý chứa hợp chất kháng khuẩn cation với lượng nằm trong khoảng từ 50% đến 200% khả năng hấp thụ.

Phương án 3. Chế phẩm được xác định theo phương án bất kỳ trong số phương án 1-2, trong đó hợp chất kháng khuẩn cation chứa hợp chất amoni bậc bốn kháng khuẩn thích hợp bất kỳ hoặc hợp chất amoni bậc bốn kháng khuẩn bất kỳ nêu trong bản mô tả này, ví dụ, xetylpyridini clorua (CPC), benzalkoni clorua (BAC), v.v., cũng như hỗn hợp của chúng.

Phương án 4. Chế phẩm được xác định theo phương án bất kỳ trong số phương án 1-2, trong đó hợp chất kháng khuẩn cation chứa xetylpyridini clorua (CPC).

Phương án 5. Chế phẩm được xác định theo phương án bất kỳ trong số phương án 1-2, trong đó hợp chất kháng khuẩn cation chứa benzalkoni clorua (BAC).

Phương án 6. Chế phẩm được xác định theo phương án bất kỳ trong số phương án 1-2, trong đó hợp chất kháng khuẩn cation chứa domiphen bromua.

Phương án 7. Chế phẩm được xác định theo phương án bất kỳ trong số phương án 1-2, trong đó hợp chất kháng khuẩn cation chứa clorhexidin.

Phương án 8. Chế phẩm được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó chế phẩm chứa lượng của hợp chất kháng khuẩn cation nằm trong khoảng bất kỳ nêu trong bản mô tả này, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,02 đến 2% khối lượng, nằm trong khoảng từ 0,05 đến 1% khối lượng, nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1% khối lượng, nằm trong khoảng từ 0,2 đến 1% khối lượng, nằm trong khoảng từ 0,2 đến 0,6% khối lượng, v.v..

Phương án 9. Chế phẩm được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat, khác biệt ở chỗ, cỡ hạt trung bình thích hợp bất kỳ, hoặc cỡ hạt trung bình trong khoảng bất kỳ nêu trong bản mô tả này, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,1 μm đến 20 μm , nằm trong khoảng từ 1 μm đến 20 μm , nằm trong khoảng từ 0,5 μm đến 20 μm , nằm trong khoảng từ 0,5 μm đến 10 μm , nằm trong khoảng từ 1 μm đến 10 μm , nằm trong khoảng từ 2 μm đến 10 μm , nằm trong khoảng từ 0,5 μm đến 6 μm , nằm trong khoảng từ 1,5 μm đến 7 μm , nằm trong khoảng từ 2 μm đến 6 μm , v.v..

Phương án 10. Chế phẩm được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat, khác biệt ở chỗ, diện tích bề mặt CTAB thích hợp bất kỳ, hoặc diện tích bề mặt CTAB trong khoảng bất kỳ nêu trong bản mô tả này, ví dụ, nằm trong khoảng từ 145 m²/g đến 550 m²/g, nằm trong khoảng từ 200 m²/g đến 450 m²/g, nằm trong khoảng từ 250 m²/g đến 350 m²/g, v.v..

Phương án 11. Chế phẩm được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat, khác biệt ở chỗ, diện tích bề mặt BET thích hợp bất kỳ, hoặc diện tích bề mặt BET trong khoảng bất kỳ nêu trong bản mô tả này, ví dụ, nằm trong khoảng từ 130 m²/g đến 800 m²/g, nằm trong khoảng từ 200 m²/g đến 800 m²/g, nằm trong khoảng từ 250 m²/g đến 700 m²/g, nằm trong khoảng từ 250 m²/g đến 625 m²/g, v.v..

Phương án 12. Chế phẩm được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó khả năng hấp thụ nguyên liệu diệt khuẩn cation trên cơ sở khối lượng của nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat nằm trong khoảng thích hợp bất kỳ hoặc trong khoảng bất kỳ nêu trong bản mô tả này, ví dụ, nằm trong khoảng từ 175 đến 400 mg, nằm trong khoảng từ 200 đến 400 mg, nằm trong khoảng từ 200 đến 350 mg, nằm trong khoảng từ 210 đến 325 mg, v.v./g nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat.

Phương án 13. Chế phẩm được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó hạt đã được xử lý chứa nguyên liệu diệt khuẩn cation trong khoảng thích hợp bất kỳ hoặc trong khoảng bất kỳ nêu trong bản mô tả này, tính theo khả năng hấp thụ, ví dụ, nằm trong khoảng từ 50% đến 200%, nằm trong khoảng từ 50% đến 150%, nằm trong khoảng từ 75% đến 150%, nằm trong khoảng từ 75% đến 100%, nằm trong khoảng từ 75% đến 95%, v.v..

Phương án 14. Chế phẩm được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó chế phẩm chứa lượng của nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat trong khoảng bất kỳ nêu trong bản mô tả này, ví dụ, nằm trong

khoảng từ 0,5 đến 8% khối lượng, nằm trong khoảng từ 0,1 đến 4,5% khối lượng, nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3% khối lượng, nằm trong khoảng từ 1 đến 6% khối lượng, nằm trong khoảng từ 1 đến 3% khối lượng, nằm trong khoảng từ 0,5 đến 4,5% khối lượng, nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2% khối lượng, nằm trong khoảng từ 1 đến 2% khối lượng, v.v.

Phương án 15. Chế phẩm được xác định theo phương án bất kỳ trong số phương án 2-14, trong đó chế phẩm chứa lượng của hạt đã được xử lý trong khoảng bất kỳ nêu trong bản mô tả này, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,5 đến 7% khối lượng, nằm trong khoảng từ 0,5 đến 4,5% khối lượng, nằm trong khoảng từ 0,75 đến 6% khối lượng, nằm trong khoảng từ 1 đến 4% khối lượng, nằm trong khoảng từ 0,25 đến 3% khối lượng, nằm trong khoảng từ 1 đến 3,5% khối lượng, v.v..

Phương án 16. Chế phẩm được xác định theo phương án bất kỳ trong số phương án 1-15, trong đó nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat chứa silicagel thích hợp bất kỳ hoặc silicagel bất kỳ nêu trong bản mô tả này, như nguyên liệu được sản xuất bởi Grace (ví dụ, SYLOID, SYLODENT), PQ Corporation (ví dụ, GASIL, SILCRON, SORBSIL), v.v..

Phương án 17. Chế phẩm được xác định theo phương án bất kỳ trong số phương án 1-15, trong đó nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat chứa silic oxit được hun khói thích hợp bất kỳ hoặc silic oxit được hun khói bất kỳ nêu trong bản mô tả này, như nguyên liệu này được sản xuất bởi Cabot Corporation (ví dụ, CABOSIL), Evonik Industries (ví dụ, AEROSIL), v.v.

Phương án 18. Chế phẩm được xác định theo phương án bất kỳ trong số phương án 1-15, trong đó nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat chứa silic oxit kết tủa thích hợp bất kỳ hoặc silic oxit kết tủa bất kỳ nêu trong bản mô tả này, như nguyên liệu được sản xuất bởi J.M. Huber Corporation (ví dụ, ZEODENT, ZEOFREE, ZEOTHIX), Grace (ví dụ, SYLODENT), PQ Corporation (ví dụ,

SORBOSIL), Solvay (ví dụ, TIXOSIL, ZEOSIL), Evonik Industries (ví dụ, SIDENT, SIPERNAT), v.v..

Phương án 19. Chế phẩm được xác định theo phương án bất kỳ trong số phương án 1-15, trong đó nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat chứa silic dioxit keo thích hợp bất kỳ hoặc silic dioxit keo bất kỳ nêu trong bản mô tả này, như nguyên liệu được sản xuất bởi W.R. Grace & Co. (ví dụ, LUDOX), v.v.

Phương án 20. Chế phẩm được xác định theo phương án bất kỳ trong số phương án 1-15, trong đó nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat chứa nhôm silicat thích hợp bất kỳ hoặc nhôm silicat bất kỳ nêu trong bản mô tả này, ví dụ, các hạt nhôm silicat của kim loại kiềm, hạt nhôm silicat của kim loại kiềm được cải biến bởi kim loại kiềm thổ, cũng như hỗn hợp của chúng, như nguyên liệu được sản xuất bởi J.M Huber Corporation (ví dụ, ZEOLEX, HYDREX, HUBERSORB), v.v.

Phương án 21. Chế phẩm được xác định theo phương án bất kỳ trong số phương án 1-15, trong đó nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat chứa các hạt natri nhôm silicat.

Phương án 22. Chế phẩm được xác định theo phương án bất kỳ trong số phương án 1-15, trong đó nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat chứa các hạt natri magie nhôm silicat.

Phương án 23. Chế phẩm được xác định theo phương án bất kỳ trong số phương án 1-15, trong đó nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat chứa các hạt canxi silicat và/hoặc magie silicat.

Phương án 24. Chế phẩm được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat ở dạng vô định hình.

Phương án 25. Chế phẩm được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat là nguyên liệu tổng hợp.

Phương án 26. Chế phẩm được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó chất mang chứa chất mang rắn hoặc lỏng thích hợp để dùng qua đường miệng bất kỳ, hoặc chất mang rắn hoặc lỏng có thể được chấp nhận dùng qua đường miệng bất kỳ nêu trong bản mô tả này, ví dụ, nước, chế phẩm đánh răng, v.v..

Phương án 27. Chế phẩm được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó chế phẩm ở dạng thích hợp bất kỳ, hoặc dạng bất kỳ nêu trong bản mô tả này, ví dụ, nước súc miệng, nước rửa miệng, chế phẩm xịt miệng, gôm nhai, miếng ngậm thơm miệng, viên hình thoi, kẹo, viên nén, chế phẩm mùi bạc hà, kem đánh răng, gel, màng ăn được, miếng dán làm trắng răng, v.v..

Phương án 28. Chế phẩm được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó chế phẩm còn chứa chất bổ trợ thích hợp bất kỳ, hoặc chất bổ trợ bất kỳ nêu trong bản mô tả này, ví dụ, chất giữ ẩm, chất kết dính, chất tạo hương, chất bảo vệ khoang miệng, chất màu, chất làm ngọt, chất hoạt động bề mặt, chất làm đặc, chất bảo quản, v.v., cũng như hỗn hợp của chúng.

Phương án 29. Chế phẩm được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat (hoặc chế phẩm) không chứa sản phẩm cộng kim loại hoặc kim loại, ví dụ, nhôm, kẽm, thiếc, stronti, sắt, bạc, đồng, v.v..

Phương án 30. Chế phẩm được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat không được cải biến bằng nhóm chức hữu cơ hoặc nhóm chức bề mặt khác.

Phương án 31. Chế phẩm được xác định theo phương án bất kỳ trong số phương án 1-30, trong đó chỉ có nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat trong chế phẩm là yếu tố (iii) hoặc trong hạt đã được xử lý của yếu tố (b).

Phương án 32. Chế phẩm được xác định theo phương án bất kỳ trong số phương án 1-30, trong đó chế phẩm còn chứa nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat khác nhau từ yếu tố (iii) hoặc khác so với nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat trong hạt đã được xử lý của yếu tố (b).

Phương án 33. Chế phẩm được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó chế phẩm được sản xuất bởi quy trình chứa các bước: (A) cho huyền phù đặc nước gồm nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat tiếp xúc với hợp chất kháng khuẩn cation để tạo ra hạt đã được xử lý; và (B) cho hạt đã được xử lý tiếp xúc với chất mang để tạo ra chế phẩm.

Phương án 34. Chế phẩm được xác định theo phương án 33, còn chứa bước làm khô hạt đã được xử lý sau bước (A).

Phương án 35. Chế phẩm được xác định theo phương án bất kỳ trong số phương án 33-34, trong đó nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat được cho tiếp xúc với hợp chất kháng khuẩn cation ở nhiệt độ thích hợp và khoảng thời gian bất kỳ, hoặc nhiệt độ và khoảng thời gian bất kỳ nêu trong bản mô tả này, ví dụ, nằm trong khoảng từ 10°C đến 80°C, nằm trong khoảng từ 20°C đến 60°C, nằm trong khoảng từ 15 giây đến 48 giờ, nằm trong khoảng từ 1 phút đến 8 giờ, nằm trong khoảng từ 5 phút đến 2 giờ, v.v.

Phương án 36. Chế phẩm được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó chế phẩm này là chế phẩm dùng qua đường miệng được cấu tạo, được thiết kế để, tạo ra để, hoặc sử dụng trong, quá trình giải phóng kéo dài hoặc có kiểm soát hợp chất kháng khuẩn cation, ví dụ, trong khoang miệng của đối tượng.

Phương án 37. Phương pháp làm giảm hoặc ức chế sự phát triển của vi khuẩn trong khoang miệng của đối tượng, phương pháp này chứa việc đưa (hoặc phân phối) lượng hữu hiệu của chế phẩm được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên vào khoang miệng của đối tượng.

Phương án 38. Phương pháp được xác định theo phương án 37, trong đó đối tượng là động vật có vú.

Phương án 39. Phương pháp được xác định theo phương án 37, trong đó đối tượng là người.

Phương án 40. Phương pháp được xác định theo phương án bất kỳ trong số phương án 37-39, trong đó lượng hữu hiệu là lượng hữu hiệu thích hợp bất kỳ, hoặc lượng hữu hiệu bất kỳ nêu trong bản mô tả này, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,25 đến 25 g, nằm trong khoảng từ 0,25 đến 2 gam, nằm trong khoảng từ 10 đến 20 gam, v.v..

Phương án 41. Phương pháp được xác định theo phương án bất kỳ trong số phương án 37-40, trong đó lượng hữu hiệu là lượng đủ để giải phóng có kiểm soát ít nhất 1ppm hợp chất kháng khuẩn cation trong thời gian giải phóng có kiểm soát thích hợp hoặc trong khoảng thời gian giải phóng có kiểm soát bất kỳ nêu trong bản mô tả này, ví dụ, nằm trong khoảng từ 15 phút đến 12 giờ, nằm trong khoảng từ 30 phút đến 8 giờ, nằm trong khoảng từ 30 phút đến 3 giờ, v.v..

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm dùng qua đường miệng chứa:

(i) chất mang;

(ii) hợp chất kháng khuẩn cation với lượng nằm trong khoảng từ 0,02 đến 2% khối lượng; và

(iii) nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 4,5% khối lượng, khác biệt ở chỗ:

cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 0,1 đến 20 μm ;

diện tích bề mặt CTAB nằm trong khoảng từ 145 đến 550 m^2/g ;

và

khả năng hấp thụ hợp chất kháng khuẩn cation nằm trong khoảng từ 200 đến 400 mg hợp chất kháng khuẩn cation/g nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat.

2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó:

nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat là silic oxit kết tủa có khả năng hấp thụ hợp chất kháng khuẩn cation nằm trong khoảng từ 210 đến 325 mg/g; và

hợp chất kháng khuẩn cation là hợp chất amoni bậc bốn kháng khuẩn.

3. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat là silic oxit kết tủa, khác biệt ở chỗ:

cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 0,5 μm đến 6 μm ;

diện tích bề mặt CTAB nằm trong khoảng từ 250 m²/g đến 350 m²/g; và

diện tích bề mặt BET nằm trong khoảng từ 250 m²/g đến 700 m²/g.

4. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó:

chất mang chứa nước; và

chế phẩm này chứa hợp chất kháng khuẩn cation với lượng nằm khoảng từ 0,1 đến 1% khối lượng và nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3% khối lượng.

5. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó:

chất mang là chế phẩm đánh răng; và

chế phẩm dùng qua đường miệng chứa hợp chất kháng khuẩn cation với lượng nằm khoảng từ 0,1 đến 1% khối lượng và nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3% khối lượng.

6. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này ở dạng nước súc miệng, nước rửa miệng, chế phẩm xịt miệng, gôm nhai, miếng ngậm thơm miệng, viên hình thoi, kẹo, viên nén, chế phẩm mùi bạc hà, kem đánh răng, gel, màng ăn được, hoặc miếng dán làm trắng răng.

7. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này còn chứa nguyên liệu silic oxit mài mòn, khác biệt ở chỗ:

diện tích bề mặt CTAB nằm trong khoảng từ 1 đến 60 m²/g; và

khả năng hấp thụ hợp chất kháng khuẩn cation nằm trong khoảng từ 2 đến 100 mg hợp chất kháng khuẩn cation/g nguyên liệu silic oxit mài mòn.

8. Chế phẩm theo điểm 7, trong đó chế phẩm này chứa nguyên liệu silic oxit mài mòn với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 25% khối lượng.

9. Chế phẩm dùng qua đường miệng chứa:

(a) chất mang; và

(b) hạt đã được xử lý nằm trong khoảng từ 0,5 đến 4,5% khối lượng chứa:

(I) nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat; và

(II) hợp chất kháng khuẩn cation; trong đó:

nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat này có khả năng hấp thụ hợp chất kháng khuẩn cation nằm trong khoảng từ 200 đến 400 mg hợp chất kháng khuẩn cation/g nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat; và

hạt đã được xử lý này chứa hợp chất kháng khuẩn cation với lượng nằm trong khoảng từ 50% đến 200% khả năng hấp thụ,

hợp chất kháng khuẩn cation chứa

xetylpyridini clorua (CPC); và

nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat, khác biệt ở chỗ, có:

cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 0,5 μm đến 6 μm ;

diện tích bề mặt CTAB nằm trong khoảng từ 200 m^2/g đến 450 m^2/g ; và

diện tích bề mặt BET nằm trong khoảng từ 250 m^2/g đến 700 m^2/g .

10. Chế phẩm theo điểm 9, trong đó hạt đã được xử lý chứa hợp chất kháng khuẩn cation với lượng nằm trong khoảng từ 75% đến 150% khả năng hấp thụ.

11. Chế phẩm theo điểm 9, trong đó:

nguyên liệu silic oxit và/hoặc silicat chứa silic oxit kết tủa có khả năng hấp thụ hợp chất kháng khuẩn cation nằm trong khoảng từ 210 đến 325 mg/g; và

chế phẩm này chứa silic oxit kết tủa với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 3% khối lượng.

12. Chế phẩm theo điểm 9, trong đó chế phẩm này còn chứa nguyên liệu silic oxit mài mòn với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 15% khối lượng, khác biệt ở chỗ, có:

diện tích bề mặt CTAB nằm trong khoảng từ 1 đến 35 m²/g; và

khả năng hấp thụ hợp chất kháng khuẩn cation nằm trong khoảng từ 5 đến 40 mg hợp chất kháng khuẩn cation/g nguyên liệu silic oxit mài mòn.

FIG. 1

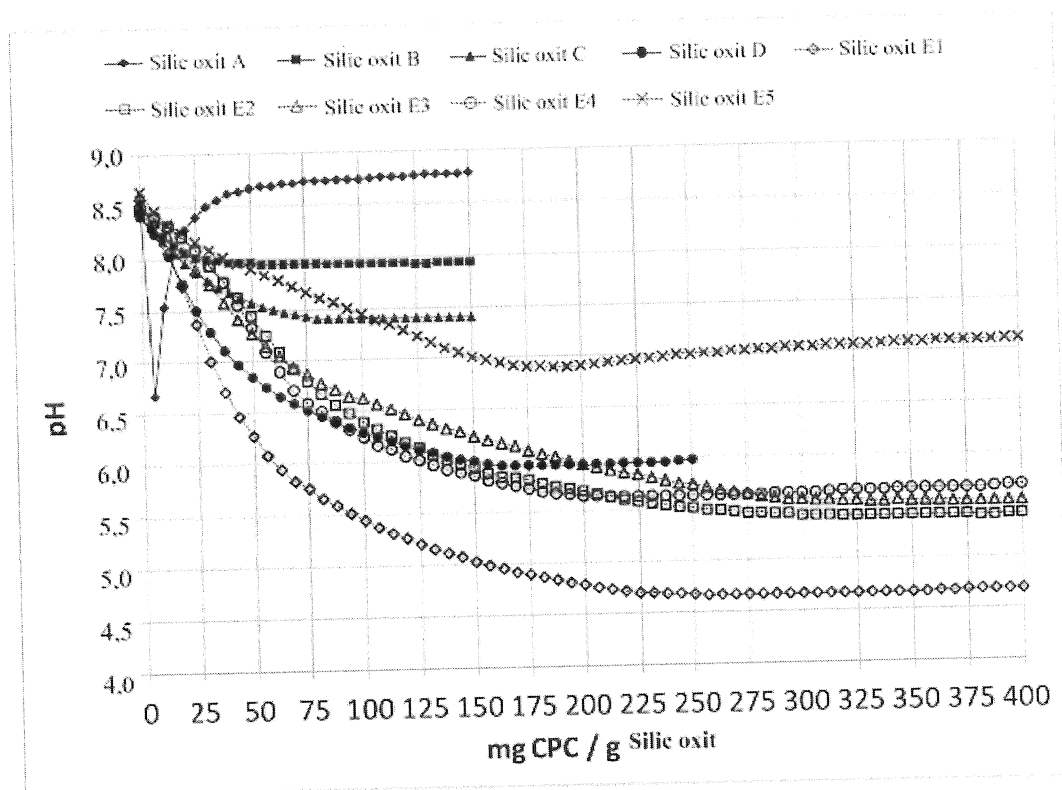


FIG. 2

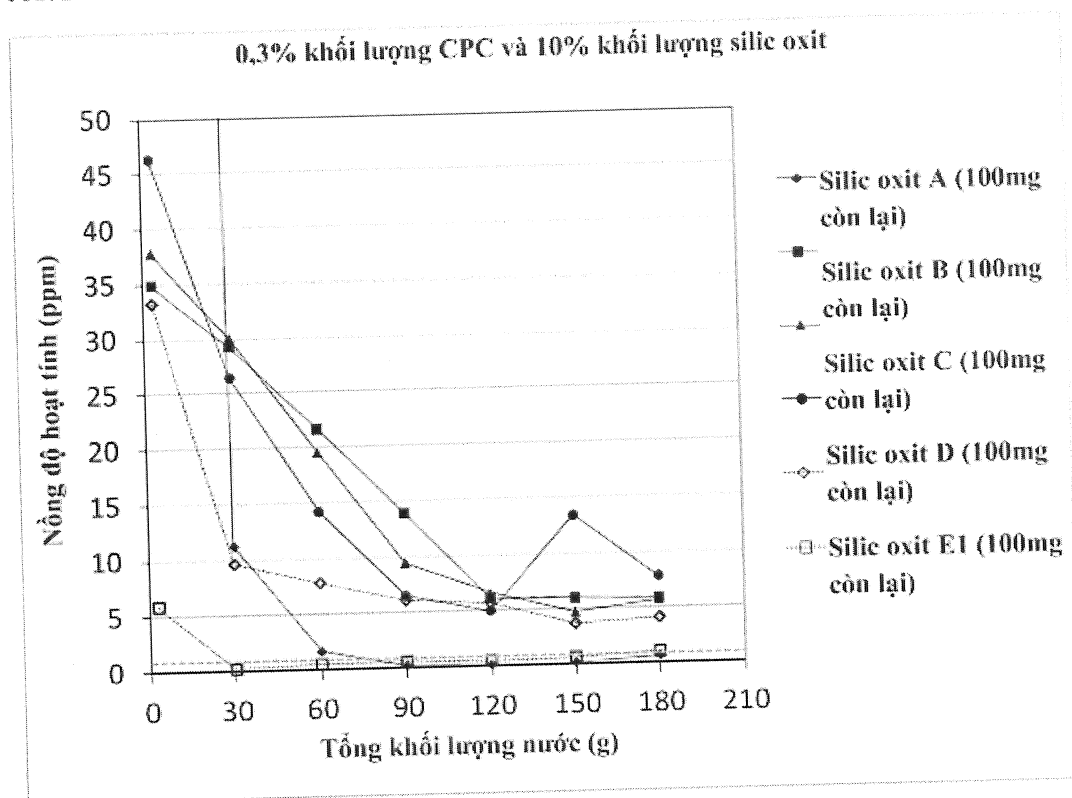


FIG. 3

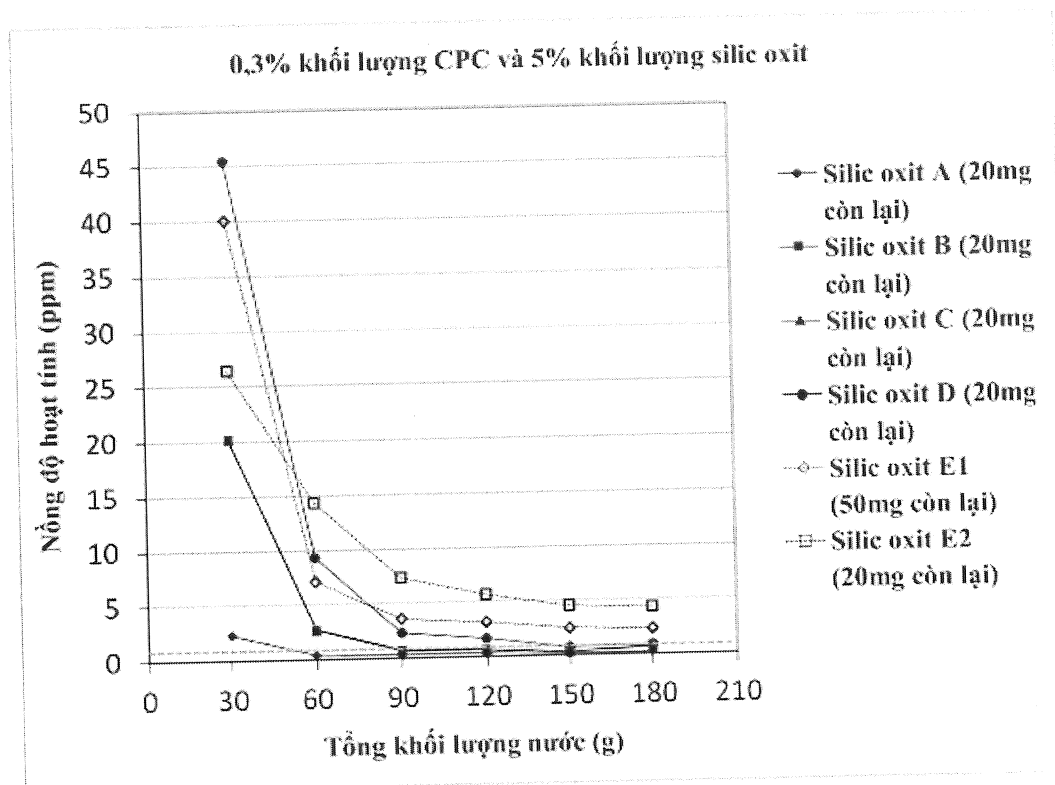


FIG. 4

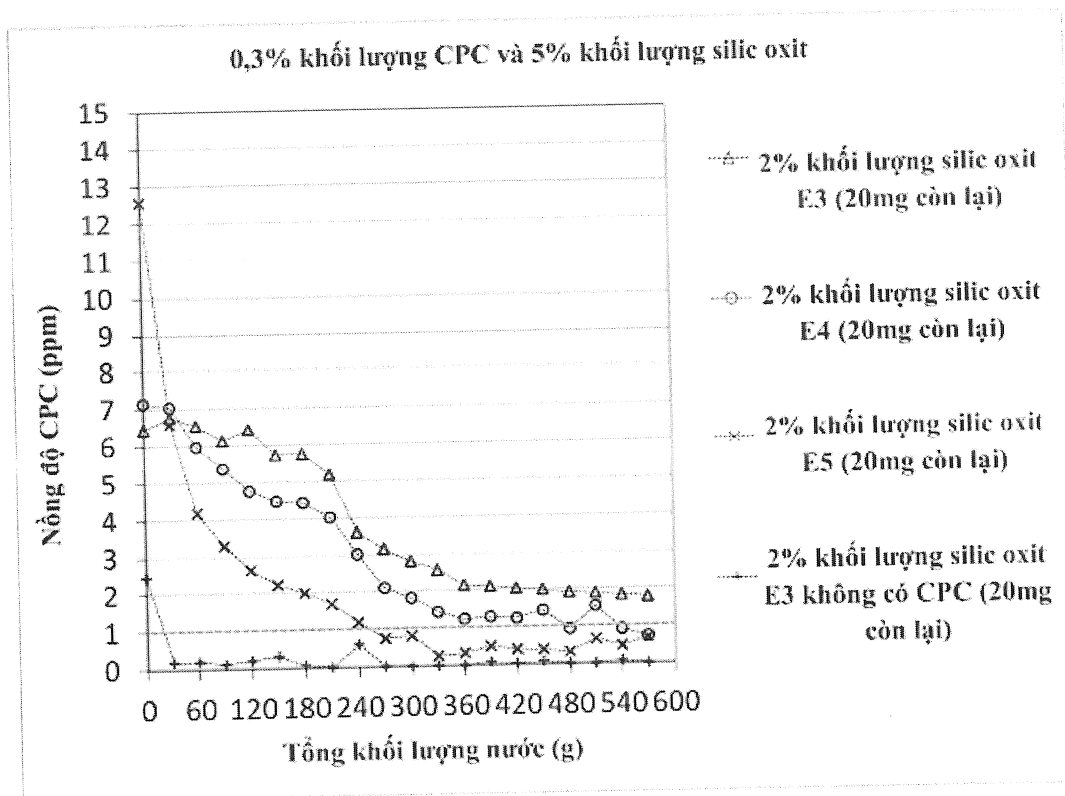


FIG. 5

