



(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)



1-0033966

(51)⁷ A61K 9/70; A61K 8/19; A61K 8/25; (13) B
A61Q 11/00; A61K 8/73; A61K 8/81;
A61K 8/02; A61K 8/69

(21) 1-2018-02715

(22) 10/11/2016

(86) PCT/KR2016/012934 10/11/2016

(87) WO/2017/090921 01/06/2017

(30) 10-2015-0164928 24/11/2015 KR; 10-2015-0171541 03/12/2015 KR

(45) 25/11/2022 416

(43) 25/09/2018 366A

(73) LG HOUSEHOLD & HEALTH CARE LTD. (KR)

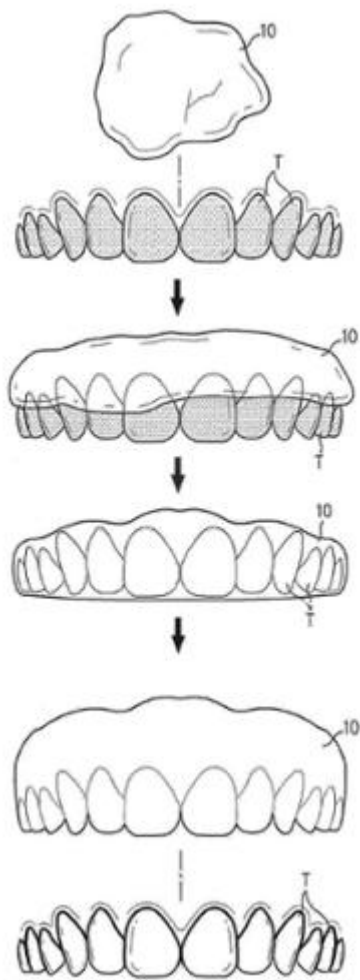
58, Saemunan-ro, Jongno-gu, Seoul 03184, Republic of Korea

(72) KIM, Ji-Young (KR); AHN, Jae-Hyun (KR); KIM, Jong-Hoon (KR); LEE, In-Ho (KR); LEE, Sang-Min (KR).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) CHẾ PHẨM ĐỂ GẮN VÀO RĂNG HOẶC PHẦN BAO QUANH RĂNG

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm để gắn vào răng hoặc phần bao quanh răng, bao gồm hợp phần dùng cho miệng dạng dẻo, và hoạt chất để phân phối trong miệng. Ngoài ra, sáng chế đề cập đến chế phẩm để gắn vào răng hoặc phần bao quanh răng, bao gồm hợp phần dùng cho miệng ở pha kem hoá cứng và hoạt chất để phân phối trong miệng. Chế phẩm theo sáng chế có thể đem lại lực bám dính cao với vị trí mong muốn bất kể khoảng trống giữa các răng và phần cong của răng. Chế phẩm theo sáng chế có lực bám dính cao làm tăng thời gian bám dính vào vị trí mục tiêu trong khoang miệng, và do đó có thể có ưu điểm trong việc đạt được hiệu quả dự kiến.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm để phân phối dược chất vào khoang miệng, và cụ thể hơn là dạng mới của chế phẩm dùng cho miệng, mà có thể đưa hoạt chất một cách hiệu quả đến vị trí mong muốn trong khoang miệng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Để phân phối hoạt chất dùng qua đường miệng vào khoang miệng, thời gian tiếp xúc với hoạt chất và lượng phân phối đóng một vai trò quan trọng.

Chế phẩm dạng bột nhão như kem đánh răng có nhược điểm là nó khó cung cấp đủ thời gian tiếp xúc tại vị trí mục tiêu do không đủ độ nhớt và độ tan cao, và các khay miệng (mouth tray) được dự kiến phân phối dược chất vào trong miệng có nhược điểm là có cảm giác mạnh về dị vật và khó có thể phân phối khu trú dược chất do đặc điểm hình dạng của chúng. Dạng đắp hoặc dạng dải băng thì mỏng, nên khó phân phối đủ lượng hoạt chất, và độ linh hoạt thấp, nên có nhược điểm là khó dính vào khoảng trống giữa các răng, vùng ráp ranh giữa nướu và răng, và các vùng tương tự.

Để giải quyết vấn đề bám dính vào khoảng trống giữa các răng, vùng ráp ranh giữa nướu và răng, và các vùng tương tự, Bằng sáng chế Hàn Quốc số 10-0623859 đã phát triển hệ thống phân phối thành phần làm trắng răng sử dụng kỹ thuật keo hoá *in situ*, nhưng có nhược điểm là cần phải sử dụng lớp lót riêng vì nó rất dễ chảy khi được dùng cho bề mặt răng. Ngoài ra, tài liệu WO 2003/037276 bộc lộ chế phẩm để xịt vào khoang miệng do độ nhớt ban đầu của nó thấp, nhưng có một vấn đề là chênh lệch giữa nhiệt độ lưu giữ bình thường (đặc biệt là vào mùa hè) và nhiệt độ trong khoang miệng là nhỏ và khó có thể loại bỏ chế phẩm này vì quá trình chuyển pha không xảy ra nhanh trừ khi nó được dùng với một lớp rất mỏng.

Bằng sáng chế US 5,989,569 bộc lộ việc dùng dược chất cho bề mặt của dải băng và phân phối dược chất bằng áp suất, nhưng có vấn đề là hoạt chất được giải phóng tạm thời bởi dược chất được dùng lên bề mặt của dải băng và được dính

nguyên vào răng, và nó có thể gây kích ứng mạnh ở nướu xung quanh răng. Ngoài ra, có một nhược điểm là tính chất vật lý, cụ thể là độ linh hoạt, của được chất cần dùng khác với tính chất vật lý của dải băng, và do đó khó bám dính vào khoảng trống giữa các răng.

Các tác giả sáng chế đã nghiên cứu trong một thời gian dài để phát triển một dạng mới của chế phẩm, mà có thể phân phối được chất một cách hiệu quả vào khoang miệng với độ tiện dụng, qua đó hoàn thiện sáng chế.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Nhằm giải quyết các vấn đề ở trên, sáng chế đề xuất chế phẩm để phân phối hoạt chất mà có tính chất vật lý thay đổi trước khi gắn vào răng và sau một khoảng thời gian kể từ khi gắn.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất chế phẩm ở dạng có thể được thay đổi tự do trước khi sử dụng, và có thể được dính tốt vào khoảng trống giữa các răng hoặc vùng giáp ranh giữa nướu và răng.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất dạng mới của chế phẩm dùng cho miệng có cảm giác sử dụng vượt trội, có thể sử dụng tiện lợi mà không có cảm giác bẩn hoặc dính ở tay khi được gắn vào răng hoặc phân bao quanh răng.

Các mục đích này và các mục đích khác của sáng chế có thể được hiểu từ phần mô tả chi tiết sau đây và sẽ trở nên hoàn toàn rõ ràng từ những phương án lấy ví dụ của sáng chế. Ngoài ra, dễ hiểu rằng có thể thực hiện mục tiêu và ưu điểm của sáng chế bằng các phương thức được thể hiện trong yêu cầu bảo hộ đi kèm và các tổ hợp của chúng.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Các đối tượng và khía cạnh của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng hơn từ các mô tả sau đây về các phương án có tham chiếu đến các hình vẽ kèm theo, trong đó:

Các hình vẽ kèm theo minh họa một phương án được ưu tiên của sáng chế và cùng với phần bộc lộ trước đó, đóng vai trò giúp hiểu thêm về ý đồ kỹ thuật của sáng chế, và do đó, sáng chế không được hiểu là bị giới hạn ở các hình vẽ này.

Trong hình vẽ, T chỉ răng, và 1 chỉ dải băng thông thường để gắn vào răng. 2 chỉ hoạt chất, và 10 chỉ chế phẩm dùng cho miệng được sản xuất theo một phương án của sáng chế.

Fig.1 là hình vẽ thể hiện (a) dải băng thông thường để gắn vào khoang miệng và (b) chế phẩm theo một phương án của sáng chế. Không như dải băng thông thường khi hoạt chất 2 và dải băng 1 nằm ở các lớp riêng biệt, chế phẩm theo một phương án của sáng chế có thể có dạng mà thuốc được phân tán trong chế phẩm.

Fig.2 là hình vẽ mô tả trước thể hiện quy trình gắn chế phẩm theo sáng chế 10 vào răng T và sau đó loại bỏ chế phẩm khỏi răng theo thời gian.

Fig.3 là hình vẽ mô tả trước thể hiện quá trình hoá cứng của chế phẩm theo sáng chế theo một phương án của sáng chế sau khi dùng và dính chế phẩm vào răng. Như có thể thấy từ Fig.3, chế phẩm theo sáng chế có thể tiếp cận khoảng trống giữa các răng.

Fig.4 là hình vẽ mô tả trước thể hiện quy trình gắn chế phẩm 10 vào răng T và sau đó loại bỏ chế phẩm khỏi răng theo thời gian theo một phương án khác của sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa

Thuật ngữ “phần bao quanh răng” được sử dụng ở đây thường được sử dụng với nghĩa là khái niệm liên quan đến vùng được đại diện bởi nướu, và có thể được sử dụng với nghĩa bao gồm tất cả các vùng màng nhầy quanh răng. Phần bao quanh răng có thể được sử dụng với nghĩa bao gồm vùng mà hoạt chất dùng để phân phối trong miệng có thể được phân phối cùng với răng khi chế phẩm được dùng cho răng với cấu trúc của chế phẩm. Trong bản mô tả, “răng hoặc phần bao quanh răng” được sử dụng cùng với “răng”, và ở đây, nó có thể được hiểu là bao gồm cả răng và phần bao quanh răng ngay cả khi chỉ được mô tả là “răng”.

Thuật ngữ “hộp phần dùng cho miệng ở pha kem hoá cứng” được sử dụng ở đây có nghĩa là hộp phần dùng cho miệng không có hình dạng nhất định trước khi dính vào răng, và có pha chuyển đổi hình dạng tự do của kem, mất dần tính

lưu động, và hình dạng của nó được cố định. Cụ thể, nó có nghĩa là hợp phần dùng cho miệng dạng kem, mà có đặc tính là chế phẩm theo sáng chế có dạng kem khi chế phẩm được dùng cho răng hoặc phần bao quanh răng, sau khi dùng, độ nhớt của nó tăng cho đến thời điểm bám dính, và nó hoá cứng tại thời điểm mà nó bị loại bỏ khỏi răng sau khi bám dính.

Chế phẩm “pha kem hoá cứng” có thể có nghĩa là chế phẩm có kem dạng bán rắn như bột nhào hoặc đất sét sau khi dùng, nhưng được tạo khuôn bằng ngoại lực như nhiệt hoặc áp suất qua thời gian, mất dần khả năng tạo khuôn và hoá cứng, và cuối cùng được biến đổi vĩnh viễn.

Thuật ngữ “hoá cứng” được sử dụng ở đây không chỉ bao gồm hoá cứng bởi sự hình thành cấu trúc mạng như cấu trúc liên kết ngang ion giống mô hình hộp trứng mà còn bởi sự giảm tính lưu động đi kèm tiến trình phản ứng trùng hợp bởi ánh sáng hoặc chất xúc tác, và có thể có nghĩa là trạng thái hoá cứng rất ít do nhiều yếu tố khác nhau như độ hấp thụ nước, mức độ tiếp xúc với không khí, và không biến đổi hình dạng thêm nữa.

Thuật ngữ “độ dẻo” được sử dụng ở đây có nghĩa là chế phẩm theo sáng chế có khả năng biến đổi hình dạng hoặc có thể có khả năng tạo khuôn bằng áp suất bên ngoài. Cũng có nghĩa là chế phẩm đủ linh hoạt và có thể biến đổi đến mức độ mà khi chế phẩm được dính vào miệng, nó có thể được dính hoàn toàn vào khoảng trống giữa các răng hoặc phần nhỏ giữa răng và nướu.

Ở đây, trong phạm vi độ dẻo có thể bao gồm không chỉ trường hợp mà chế phẩm được kéo dãn về phía trái và phía phải mà còn trường hợp mà khi được đặt trên bề mặt phẳng và được ép với lực nhất định, thì chế phẩm được biến đổi bằng cách kéo dãn về tất cả các hướng. Ngoài ra, trong phạm vi độ dẻo có thể bao gồm dạng bất kỳ gây ra thay đổi về ngoại hình. Với độ dẻo, có thể nén một vật hoặc có thể mở rộng một vùng trong phạm vi độ cứng nhất định.

Thuật ngữ “độ cứng” được sử dụng ở đây có thể có nghĩa là độ lớn của lực cần để nén chế phẩm. Độ cứng của chế phẩm theo sáng chế được đo ở chế độ thử nghiệm nén của Stable Micro System TA XT Plus. Sau khi đổ đầy 20 g chế phẩm vào cốc mở 50 mL, đầu dò nhôm đường kính 20 mm để đo độ cứng được thiết lập, sau đó độ cứng được đo ở tốc độ thử nghiệm 1,5 mm/giây, khoảng cách như

chế độ mục tiêu và khoảng cách 10 mm. Độ cứng được hiểu là giá trị đỉnh của chu kỳ đầu tiên được tính. Đơn vị có thể được biểu thị là g (lực g).

Thuật ngữ “độ nén được” được sử dụng ở đây có thể có nghĩa là lực được tác dụng cho đến khi chế phẩm bị vỡ, cắt hoặc phá hủy khi bị nén. Độ nén được của chế phẩm theo sáng chế được đo ở chế độ thử nghiệm nén Stable Micro System TA XT Plus. Sau khi đổ đầy 20 g chế phẩm vào cốc mỏ 50 mL, đầu dò nhôm đường kính 20 mm để đo độ nén được được thiết lập, sau đó độ nén được được đo ở tốc độ thử nghiệm 1,5 mm/giây, khoảng cách như chế độ mục tiêu và khoảng cách 10 mm. Độ nén được được hiểu là giá trị diện tích của chu kỳ đầu tiên được tính. Đơn vị có thể được biểu thị là gs (lực g*giây).

Thuật ngữ “độ nén được” được sử dụng ở đây có thể có nghĩa là đặc tính mà khi nén chế phẩm, nó có thể giãn nở mà không vỡ hoặc cắt khi thể tích bị giảm bớt.

Thuật ngữ “tỷ lệ phần trăm kéo dài” được sử dụng ở đây có nghĩa là mức độ mà chế phẩm có thể được kéo dẫn về tất cả các phía khi tác dụng tải trọng, như khi chế phẩm bị nén giữa các con lăn. Thuật ngữ “tỷ lệ phần trăm kéo dài” được sử dụng ở đây có thể được hiểu theo nghĩa “biến dạng mặt phẳng” trừ khi được quy định khác. Tỷ lệ phần trăm kéo dài tốt có thể được hiểu là có độ dẻo.

Nghĩa của thuật ngữ “dùng cho răng” được sử dụng ở đây bao gồm từ ngay sau khi dùng chế phẩm cho răng đến trước khi chế phẩm được dính vào răng sau khi người sử dụng áp dụng lực vào chế phẩm. Trong trường hợp loại hai thành phần công thức, thuật ngữ “sau khi dùng chế phẩm” theo sáng chế có thể có nghĩa là sau khi dùng hỗn hợp của thành phần công thức thứ nhất và thành phần công thức thứ hai cho răng.

Thuật ngữ “khi dính chế phẩm vào răng” theo sáng chế có nghĩa là thời gian để dính chế phẩm vào phần cong của răng, khoảng trống giữa các răng, hoặc giữa các răng và nướu bằng cách tác dụng áp suất sau khoảng thời gian nhất định sau khi dùng chế phẩm cho răng, và tốt hơn nếu sự bám dính có thể được hiểu là từ khoảng 10 phút hoặc ít hơn, tốt hơn là khoảng 5 phút hoặc ít hơn, tốt hơn nữa là từ 1 đến 3 phút hoặc ít hơn sau khi dùng chế phẩm theo sáng chế cho răng.

Thuật ngữ “thời gian loại bỏ chế phẩm” theo sáng chế có thể có nghĩa là thời gian mà dược chất được giải phóng từ khoang miệng sau khi nó bám dính vào răng hoặc mô bao quanh răng và sau đó chế phẩm được loại bỏ từ đó. Phụ thuộc vào mục đích và cách sử dụng của chế phẩm, và lượng giải phóng của dược chất, nó có thể được loại bỏ sau 2 giờ kể từ khi gắn, nhưng nó cũng có thể được loại bỏ trong vòng 30 phút, tốt hơn là trong vòng 10 phút sau khi được dính vào răng xét theo khía cạnh thuận tiện khi sử dụng. Độ cứng của chế phẩm tại thời điểm loại bỏ có thể bằng thời điểm mà chế phẩm được dùng cho răng và thời điểm chế phẩm được dính vào răng, và độ cứng của chế phẩm tại thời điểm loại bỏ có thể tăng được tăng.

Thuật ngữ “chế phẩm” được sử dụng ở đây có nghĩa là sản phẩm được tạo ra bằng cách xử lý hoạt chất để đảm bảo hiệu quả điều trị của nó mà không tác động đến tính hiệu quả của hoạt chất.

Sáng chế đề cập đến chế phẩm để gắn vào răng hoặc phần bao quanh răng, bao gồm hợp phần dùng cho miệng ở pha kem hoá cứng, và hoạt chất để phân phối trong miệng. Các tác giả sáng chế đã nghiên cứu hệ thống phân phối dược chất có khả năng phân phối hoạt chất vào khoang miệng, qua đó đề xuất dạng mới của hệ thống phân phối dược chất và phương pháp mới để phân phối hoạt chất vào khoang miệng bằng cách sử dụng hệ thống này.

Các tác giả sáng chế đã nghiên cứu trong thời gian dài về hệ thống phân phối dược chất mới có khả năng phân phối hoạt chất một cách hiệu quả đến vị trí cụ thể trong khoang miệng (ví dụ, vị trí cần làm trắng răng, vị trí viêm trong miệng, vị trí có bệnh nha chu, v.v.). Kết quả là đã phát triển dạng mới của chế phẩm dùng cho miệng, mà có thể được dùng một cách thuận tiện cho răng hoặc vùng màng nhầy trong khoang miệng, và có thể được dính tốt vào phần cong và khoảng trống giữa các răng để làm tăng tỷ lệ tiếp xúc của dược chất tại vị trí mong muốn.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến chế phẩm để gắn vào răng hoặc phần bao quanh răng, trong đó hợp phần dùng cho miệng ở pha kem hoá cứng và hoạt chất để phân phối trong miệng được trộn. Ví dụ, hoạt chất có thể được phân

tán đồng nhất trong hợp phần dùng cho miệng, và trường hợp mà thành phần này được phân tán không đồng nhất cũng được bao gồm trong bước trộn theo sáng chế.

Theo một phương án của sáng chế, chế phẩm theo sáng chế có thể về cơ bản là mất khả năng tạo khuôn tại thời điểm loại bỏ cuối cùng, và tốt hơn nếu tại thời điểm loại bỏ cuối cùng, độ nhớt có thể bằng 5000 cps hoặc lớn hơn và có thể mất khả năng tạo khuôn. Chế phẩm theo sáng chế có thể có độ nhớt bằng 5000 cPs hoặc cao hơn, tốt hơn là 10.000 cPs hoặc cao hơn, tốt hơn nữa là 200.000 cPs hoặc cao hơn, được đo bằng cách sử dụng máy đo độ nhớt được trang bị trục quay số 6, 7 ở nhiệt độ 20°C (nhiệt độ phòng), tốc độ từ 5 đến 20 vòng/phút, tại thời điểm loại bỏ chế phẩm sau khi chế phẩm được dùng cho răng hoặc phần bao quanh răng và sau đó được chất được giải phóng. Độ nhớt tại thời điểm loại bỏ cuối cùng của sáng chế có thể thay đổi phụ thuộc vào loại và lượng của nguyên liệu chuyển pha, nguyên liệu hỗ trợ chuyển pha, nguyên liệu hỗ trợ gắn nguyên liệu chuyển pha và tương tự, có trong chế phẩm, và tốt hơn nếu độ nhớt được đo tại thời điểm loại bỏ có thể bằng 5000 cPs hoặc cao hơn và 104.000.000 cPs hoặc thấp hơn.

Theo một phương án của sáng chế, độ nhớt của chế phẩm được gắn vào răng, được đo tại thời điểm loại bỏ, có thể tăng hai lần hoặc cao hơn, tốt hơn là ba lần hoặc cao hơn, tốt hơn nữa là năm lần hoặc cao hơn, so với độ nhớt được đo tại thời điểm dùng chế phẩm cho răng hoặc phần bao quanh răng.

Theo một phương án khác của sáng chế, độ nhớt của chế phẩm theo sáng chế, được đo tại thời điểm loại bỏ có thể bằng 5000 cPs hoặc cao hơn, và có thể có giá trị gấp 2 lần hoặc cao hơn so với độ nhớt được đo tại thời điểm dùng cho răng.

Hợp phần dùng cho miệng ở pha kem hoá cứng có trong chế phẩm theo sáng chế có thể bao gồm nguyên liệu chuyển pha, nguyên liệu hỗ trợ chuyển pha, nguyên liệu tăng cường độ gắn của hợp phần chuyển pha và nguyên liệu hỗ trợ giải phóng được chất.

Nguyên liệu chuyển pha là chất gây ra sự hoá cứng của hợp phần dùng cho miệng ở pha kem hoá cứng. Nó có thể là carrageenan, pectin, xyloglucan, gồm gellan, amoni alginat, magie alginat, kali alginat, natri alginat, lithi alginat, chitosan, axit polylactic (poly(D,L-axit lactic)), polylactit-co-glycolit (poly(DL-

lactit-co-glycolit)), poly-caprolacton, axit polyacrylic (carbopol), polyvinylaxetal dietyl aminoaxetat (AEA), hydroxypropylmetyl xenluloza, poly(axit metacrylic)-poly(etylen glycol), poly(D,L-lactit)-khối-poly(etylen glycol)-khối-poly(D,L-lactit), PEG-oligoglycolyl-acrylat, poly(N-isopropyl acrylamit), sucroza axetat isobutytrat, rượu polyvinyl, glyxeryl monooleat, glyxeryl monolinoleat, glyxeryl monoarachidonat, glyxeryl monostearat và các chất tương tự đơn lẻ hoặc tổ hợp của hai hoặc nhiều hơn hai chất trong số chúng. Nguyên liệu bất kỳ mà có thể được sử dụng làm nguyên liệu chuyển pha trong lĩnh vực kỹ thuật có thể được sử dụng và không bị giới hạn ở các ví dụ ở trên.

Hợp phần pha kem hoá cứng có thể bao gồm nguyên liệu tăng cường độ gắn của hợp phần chuyển pha, có tính bám dính vào răng hoặc có lực duy trì bám dính; và nó tương thích tốt với nguyên liệu chuyển pha. Ví dụ, nguyên liệu này có thể là silic oxit kết tủa để làm đặc, keo silic dioxit, polyvinyl pyrolidon, copolyme poly methyl vinyl ete và axit maleic (gantrez), senlac, nhựa thông, poloxame, axit hyaluronic, copolyme acrylat (Eudragit L-100, L-100,55), hydroxypropyl methyl xenluloza (HPMC), hydroxypropyl xenluloza (HPC), axit polyacrylic, polyetylen glycol, etyl xenluloza hoặc hỗn hợp của chúng, nhưng không giới hạn ở đó. Tốt hơn nếu nó có thể là hydroxypropyl methyl xenluloza (HPMC) hoặc etyl xenluloza hoặc hỗn hợp của chúng. Polyme này có thể được sử dụng bằng cách hoà tan nó trong nước hoặc dung môi (ví dụ, etanol), nhưng polyme liên kết ngang cũng có thể được sử dụng. Ví dụ, polyme có thể là axit polyacrylic liên kết ngang, hoặc polyvinyl pyrolidon liên kết ngang, và polyme liên kết ngang có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc kết hợp với polyme không liên kết ngang. Trong trường hợp polyme thu được bằng cách liên kết ngang các polyme có lực bám dính vượt trội vào răng hoặc nướu, nó có ưu điểm cải thiện sự bám dính của chế phẩm cũng như cải thiện dư lượng bởi vì nó không được hoà tan trong nước hoặc etanol trong khi biểu hiện lực bám dính sau khi hấp thụ nước.

Nguyên liệu hỗ trợ chuyển pha là chất có thể gây ra sự chuyển pha, kiểm soát tỷ lệ chuyển pha và điều chỉnh mức độ chuyển pha, và ion canxi có thể được sử dụng. Tốt hơn nếu ion canxi tan trong nước, nhưng cũng có thể được sử dụng ion canxi, mà không tan trong điều kiện trung tính hoặc kiềm nhưng có thể được

chuyển đổi dễ dàng thành tan trong nước trong điều kiện có tính axit. Ví dụ, nguyên liệu hỗ trợ chuyển pha có thể là ít nhất một chất được chọn từ nhóm: nguồn ion canxi từ canxi cacbonat, diaxit canxi phosphat (CaHPO_4), bari cacbonat, kẽm cacbonat, canxi clorua, canxi lactat, canxi xitrat, canxi aspartat, canxi sacarat, canxi oxovalerat, canxi gluconat, canxi lactobionat và canxi lactogluconat; chất tạo chelat như bari cacbonat, kẽm cacbonat, natri bicacbonat, natri cacbonat, tetraborat, tripolyphosphat, axit etylendiamin tetraaxetic, tetranatri pyrophosphat, natri axit pyrophosphat, Sporix (natri metaphosphat có tính axit) và các dạng tương tự; axit axetic, axit malic, axit lactic, axit gluconic, axit ascorbic hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối của chúng; và NaOH, KOH, hoặc hỗn hợp của chúng.

Nguyên liệu chuyển pha, nguyên liệu hỗ trợ chuyển pha và nguyên liệu tăng cường độ gắn của nguyên liệu chuyển pha có trong hợp phần pha kem hoá cứng được liệt kê làm ví dụ, nhưng không nhất thiết bị giới hạn ở những ví dụ ở trên. Theo một phương án khác của sáng chế, phụ thuộc vào cơ chế, nguyên liệu chuyển pha, nguyên liệu hỗ trợ chuyển pha và nguyên liệu tăng cường độ gắn có thể được sử dụng không phân biệt. Ví dụ, nếu nguyên liệu chuyển pha là rượu polyvinyllic, thì nguyên liệu hỗ trợ chuyển pha có thể là tetraborat, và nguyên liệu để tăng cường lực bám dính có thể là alginat hoặc silic oxit dạng keo. Theo một phương án khác, nếu nguyên liệu chuyển pha là alginat, thì nguyên liệu hỗ trợ chuyển pha có thể là canxi, và nguyên liệu để tăng cường lực bám dính có thể là copolyme metyl vinyl ete và axit maleic (gantrez).

Nguyên liệu hỗ trợ giải phóng dược chất có thể là nguyên liệu bất kỳ mà có thể tạo ra rãnh, cấu trúc xốp hoặc bóng bóng (bọt) trong chế phẩm. Ví dụ, trong trường hợp chế phẩm gồm hai thành phần công thức là thành phần công thức thứ nhất và thành phần công thức thứ hai, một thành phần công thức chứa axit và thành phần công thức còn lại chứa bazơ, để bóng bóng được tạo ra trong chế phẩm khi hai thành phần công thức gặp nhau để tạo ra pha kem hoá cứng. Cụ thể, thành phần công thức thứ nhất bao gồm các axit axetic, lactic, malic, gluconic, ascorbic và các dạng tương tự hoặc muối tan trong nước của chúng, ví dụ, natri xitrat, và thành phần công thức thứ hai chứa bazơ bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm natri hydroxit (NaOH), kali hydroxit (KOH), natri bicacbonat (muối nở) và natri

cacbonat. Tốt hơn nếu axit có thể là axit axetic, và bazơ có thể là natri cacbonat, và tốt hơn nữa nếu chúng có thể là natri xitrat và natri bicacbonat, là axit và bazơ được sử dụng chủ yếu trong kem đánh răng.

Hoạt chất có thể bao gồm, ví dụ, thành phần mà có thể cải thiện các triệu chứng của miệng, và ví dụ, nó có thể là thành phần làm trắng răng, thành phần ngăn ngừa lỗ hổng chứa nguồn ion florua, thành phần ức chế sự hình thành cao răng, thành phần chống viêm, thành phần kháng khuẩn, các vitamin, thành phần khoáng chất khác và các loại tương tự. Ngoài ra, thành phần này còn có thể bao gồm thành phần cải thiện răng nhạy cảm và làm giảm các triệu chứng của nó, và các loại tương tự. Cụ thể hơn, ví dụ, thành phần này có thể bao gồm: ít nhất một nguồn ion florua được chọn từ nhóm bao gồm natri florua, thiếc (II) florua, indi florua, amin florua và natri monoflophosphat; chất bù khoáng chứa hydroxyapatit; và thành phần làm trắng răng được chọn từ hydro peroxit, cacbamat peroxit, canxi peroxit, perborat, percacbonat, peroxyaxit, persulfat, canxi clorua, barium clorua, magie clorua, lithi clorua, natri clorua hoặc hỗn hợp của chúng. Để tăng cường hiệu quả làm trắng, phosphat đặc có thể được sử dụng cùng với peroxit. Phosphat đặc, mà có thể được sử dụng, có thể là ít nhất một trong số tetranatri pyrophosphat (TSPP), natri axit pyrophosphat (SAPP), natri tripolyphosphat (STP), natri kali pyrophosphat, tetrakali pyrophosphat, natri metaphosphat có tính axit và natri polyphosphat có tính axit, và có thể sử dụng cùng với các peroxit. Phosphat đặc này cũng có thể được sử dụng để loại bỏ cao răng hoặc ức chế sự hình thành của cao răng. Ngoài ra, nó có thể góp phần cải thiện hiệu quả làm trắng bằng cách loại bỏ kim loại mà tác động đến sự hình thành vết ố của răng ở dạng chất tạo chelat. Hoạt chất có thể bao gồm chất kháng khuẩn bao gồm triclosan, clorhexidin, alexidin, hexetidín, sanguinarin, benzalkoni clorua, salixylanilit, domiphen bromua, xetylpyridini clorua (CPC), tetradexylpyridini clorua (TPC) hoặc hỗn hợp của chúng; chất chống viêm bao gồm aspirin, ketorolac, flurbiprofen, piroxicam, axit meclofenamic hoặc hỗn hợp của chúng; thiamin, riboflavin, axit nicotinic, axit pantothenic, pyridoxin, biotin, axit folic, vitamin B12, axit lipoic, axit ascorbic, vitamin A, vitamin D, vitamin E, vitamin K hoặc hỗn hợp của chúng; hoặc hỗn hợp của chúng, nhưng không bị giới hạn ở đó. Ngoài ra, dược chất có hiệu quả

trong việc ngăn ngừa và cải thiện bệnh nha chu có thể là phần chiết chuẩn độ của phần không thể xà phòng hoá *Zea Mays L.*, *Magnoliae Cortex*, *Myrrha*, *Rhatany*, *Chamomile*, *policresulen*, phần chiết chuẩn độ của *Centella Asiatica*, phần chiết từ hạt nhục đậu khấu, *dexpanthenol*, β -sitosterol, axit axetyl salixylic và các loại tương tự đơn lẻ, hoặc hỗn hợp của chúng với tỷ lệ trộn nhất định. Thành phần để cải thiện và giảm triệu chứng răng nhạy cảm có thể là kẽm clorua, kali phosphat, kali diphosphat, canxi clorua, axit oxalic, kali oxalat, sắt (III) oxalat, vitamin E và các loại tương tự đơn lẻ, hoặc tổ hợp của hai hoặc nhiều chất này.

Theo một phương án của sáng chế, chế phẩm có thể là loại một thành phần công thức, hoặc hai thành phần công thức gồm có thành phần công thức thứ nhất và thành phần công thức thứ hai, và ba hoặc nhiều hơn ba thành phần công thức có thể được trộn với nhau khi cần.

Thành phần công thức thứ nhất và thành phần công thức thứ hai của chế phẩm loại hai thành phần công thức được trộn và được dùng cho răng hoặc phần bao quanh răng, và để dùng chế phẩm cho răng hoặc phần bao quanh răng, thì độ nhớt của chế phẩm được đo sau khi trộn thành phần công thức thứ nhất và thành phần công thức thứ hai có thể tăng, so với trước khi trộn. Sau khi trộn, nó có thể có khả năng tạo khuôn như bột nhào.

Chế phẩm loại hai thành phần công thức có thể chứa hoạt chất trong thành phần công thức thứ nhất, thành phần công thức thứ hai hoặc cả thành phần công thức thứ nhất và thành phần công thức thứ hai.

Chế phẩm loại hai thành phần công thức có thể chứa có chọn lọc nguyên liệu chuyển pha, nguyên liệu hỗ trợ chuyển pha và nguyên liệu tăng cường độ gắn trong thành phần công thức thứ nhất, thành phần công thức thứ hai hoặc cả thành phần công thức thứ nhất và thành phần công thức thứ hai.

Ví dụ, chế phẩm loại hai thành phần công thức có thể chứa magie alginat làm nguyên liệu chuyển pha trong thành phần công thức thứ nhất. Chế phẩm loại hai thành phần công thức có thể chứa canxi clorua làm nguyên liệu hỗ trợ hoá cứng của nguyên liệu chuyển pha, và hydroxypropyl xenluloza làm nguyên liệu hỗ trợ gắn vào răng và phần bao quanh răng trong thành phần công thức thứ hai. Trong

trường hợp này, có thể chứa hoạt chất một cách thích hợp khi xem xét sự tương thích của các polyme có trong thành phần công thức thứ nhất và thành phần công thức thứ hai, các đặc tính của chúng và tương tự.

Chế phẩm theo sáng chế có thể về cơ bản là mất khả năng tạo khuôn tại thời điểm loại bỏ sau khi gắn vào răng. Tốt hơn nếu thời điểm loại bỏ có thể có nghĩa là thời gian từ 5 phút đến 3 giờ, tốt hơn là từ 8 phút đến 90 phút sau khi dùng cho răng hoặc phần bao quanh răng. Ví dụ, nó có thể được loại bỏ sau 10 phút, 30 phút hoặc 1 giờ kể từ khi gắn.

Theo một phương án khác, thời điểm loại bỏ sau khi gắn vào răng có thể là, ví dụ, thời điểm mà lượng hoạt chất có trong chế phẩm trở thành 30% khối lượng hoặc thấp hơn, dựa trên tổng trọng tải của dược chất tại thời điểm bắt đầu.

Việc về cơ bản là mất khả năng tạo khuôn có nghĩa là trạng thái hoá cứng trong đó chế phẩm mất tính chất vật lý như bột nhào và việc biến đổi hình dạng của nó là không khả thi tại thời điểm loại bỏ chế phẩm sau khi dùng. Theo một phương án khác của sáng chế, độ tan trong nước của chế phẩm được đo ở 32°C, 101,325 kPa (1 atm) ở trạng thái về cơ bản là mất khả năng tạo khuôn, có thể bằng 20% khối lượng hoặc thấp hơn, tốt hơn là bằng 15% khối lượng hoặc thấp hơn, tốt hơn nữa là bằng 10% khối lượng hoặc thấp hơn, và tốt nhất là từ 1% đến 10% khối lượng.

Chế phẩm có thể còn bao gồm lớp lót theo yêu cầu khi nó được gắn vào răng hoặc phần bao quanh răng. Lớp lót có thể bao gồm polyme không tan trong nước, thường được sử dụng trong màng dùng cho miệng, ví dụ, polyetylen (PE), polypropylen (PP), etylen vinyl axetat (EVA), xenluloza axetat phtalat, sen-lắc, polyvinyl axetat, etyl xenluloza, polymetyl metacrylat, copolyme metacryloyletyl betain/metacrylat (Yukaformer; Nhà sản xuất: Mitsubishi), copolyme axit metacrylic (Eudragit L 100, Eudragit L 12,5, Eudragit L 100-55, Eudragit L 30D-55), copolyme aminoalkyl metacrylat (Eudragit E 100, Eudragit E 12,5, Eudragit RL 100, Eudragit RL 30D) và các loại tương tự cũng có thể được sử dụng.

Sáng chế đề xuất chế phẩm để gắn vào răng hoặc răng và nướu bao quanh răng, bao gồm hợp phần dùng cho miệng dạng dẻo, và hoạt chất để phân phối trong

miệng. Các tác giả sáng chế đã nghiên cứu hệ thống phân phối dược chất có thể phân phối hoạt chất vào khoang miệng, qua đó đề xuất dạng mới của hệ thống phân phối dược chất và phương pháp mới để phân phối hoạt chất vào khoang miệng bằng cách sử dụng hệ thống này.

Các tác giả sáng chế đã nghiên cứu trong thời gian dài về hệ thống phân phối dược chất mới có khả năng phân phối hoạt chất một cách hiệu quả đến vị trí cụ thể trong khoang miệng (ví dụ, vị trí cần làm trắng răng, vị trí viêm trong miệng, vị trí có bệnh nha chu, v.v.). Kết quả là đã phát triển dạng mới của chế phẩm dùng cho miệng, mà có thể được dùng một cách thuận tiện cho răng hoặc vùng màng nhầy trong khoang miệng, và có thể được dính tốt vào phần cong và khoảng trống giữa các răng để làm tăng tỷ lệ tiếp xúc của dược chất tại vị trí mong muốn.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm để gắn vào răng hoặc phần bao quanh răng, trong đó hợp phần dùng cho miệng dạng dẻo và hoạt chất để phân phối trong miệng được trộn. Ví dụ, hoạt chất có thể được phân tán đồng nhất trong hợp phần dùng cho miệng, và trường hợp mà thành phần này được phân tán không đồng nhất cũng được bao gồm trong bước trộn theo sáng chế.

Theo một phương án của sáng chế, chế phẩm theo sáng chế đồng thời có tính chất bán rắn, nên nó có thể được dính vào phần cong hoặc khoảng trống.

Chế phẩm theo sáng chế có thể có dạng như bột nhão hoặc đất sét, và nó có thể được dùng cho răng hoặc phần bao quanh răng ở dạng kem.

Chế phẩm theo sáng chế có thể có độ cứng ban đầu nằm trong khoảng từ 0,1 g đến 20.000 g, tốt hơn là từ 10 g đến 12.000 g được đo ở chế độ nén của thiết bị Texture Analyzer (TA), tại thời điểm gắn. Khi độ cứng ban đầu nằm trong khoảng nêu trên, chế phẩm có thể được dính dễ dàng vào phần cong hoặc khoảng trống giữa các răng.

Chế phẩm có thể có độ cứng cuối cùng bằng 40.000 g hoặc thấp hơn, tốt hơn là bằng 30.000 g hoặc thấp hơn, được đo ở chế độ nén của thiết bị Texture Analyzer (TA), tại thời điểm loại bỏ.

Chế phẩm có độ cứng cuối cùng nằm trong khoảng nêu trên có thể đạt được hiệu quả mong muốn (ví dụ, hiệu quả cải thiện răng nhạy cảm, hiệu quả làm trắng

răng, hiệu quả phòng ngừa viêm nướu và tương tự) bằng cách giải phóng được chất một cách nhẹ nhàng và có thể có lực cố định hình dạng vượt trội.

Theo một phương án khác của sáng chế, chế phẩm có thể có độ nén được ban đầu nằm trong khoảng từ 0,1 gs đến 30.000 gs, tốt hơn là từ 10 gs đến 20.000 gs, được đo ở chế độ nén của thiết bị Texture Analyzer (TA). Khi độ nén được nằm trong khoảng nêu trên, chế phẩm có thể được dính dễ dàng vào phần cong hoặc khoảng trống giữa các răng.

Chế phẩm có độ nén được cuối cùng bằng 50.000 gs hoặc thấp hơn, tốt hơn là bằng 40.000 gs hoặc thấp hơn, được đo ở chế độ nén của thiết bị Texture Analyzer (TA).

Chế phẩm có độ nén được cuối cùng nằm trong khoảng nêu trên có thể đạt được hiệu quả mong muốn (ví dụ, hiệu quả cải thiện răng nhạy cảm, hiệu quả làm trắng răng, hiệu quả phòng ngừa viêm nướu và tương tự) bằng cách giải phóng được chất một cách nhẹ nhàng và có thể có lực cố định hình dạng vượt trội. Lực cố định hình dạng này có thể đảm bảo đủ thời gian tiếp xúc với vị trí mà được chất cần tiếp cận, và do đó, nó có thể có lợi hơn trong việc đạt được hiệu quả mong muốn.

Chế phẩm theo một phương án của sáng chế có thể có độ dẻo, có thể tăng độ dài của hợp phần khi nén chế phẩm với lực bằng 0,5 kgf/cm² hoặc cao hơn, tốt hơn là 1 kgf/cm² hoặc cao hơn, tại thời điểm bắt đầu gắn. Đặc biệt, chế phẩm có tỷ lệ phần trăm kéo dài bằng 120% hoặc cao hơn, tốt hơn là tỷ lệ phần trăm kéo dài bằng 150% hoặc cao hơn khi ép chế phẩm bằng ngón tay trong điều kiện độ ẩm tương đối chuẩn là 65% và ở 25°C, hoặc khi nén bằng con lăn áp suất với lực bằng 0,5 kgf/cm² hoặc cao hơn, tốt hơn là lực bằng 1 kgf/cm² hoặc cao hơn. Theo một phương án được ưu tiên khác, chế phẩm có thể có tỷ lệ phần trăm kéo dài bằng 120% hoặc cao hơn và 500% hoặc thấp hơn.

Ngoài ra, độ dẻo của chế phẩm theo sáng chế có thể bằng khoảng 10% theo sự thay đổi tỷ lệ phần trăm kéo dài từ thời điểm dùng chế phẩm cho răng hoặc phần bao quanh răng đến thời điểm loại bỏ chế phẩm. Ví dụ, theo một phương án của sáng chế, chế phẩm dùng cho miệng của chế phẩm, trong đó công thức thứ nhất

chứa PVA (rượu polyvinyllic) và thành phần công thức thứ hai chứa Borax được trộn, có thể có cùng giá trị độ dẻo và tỷ lệ phần trăm kéo dài. Cụ thể, độ dẻo được đo tại thời điểm dùng cho bề mặt răng, và tỷ lệ phần trăm kéo dài được đo tại thời điểm loại bỏ khi quá trình giải phóng được chất đã tiến triển được 60% hoặc nhiều hơn sau khoảng thời gian nhất định theo phương pháp đo tỷ lệ phần trăm kéo dài, tức là mẫu có khối lượng nhất định được tạo ra với kích thước 1 cm², và mẫu này được ép bằng con lăn áp suất với áp suất 2 kgf/cm², là giống với 150% và 150%, một cách tương ứng.

Hợp phần dùng cho miệng có trong chế phẩm theo sáng chế có thể bao gồm nguyên liệu chuyển pha, nguyên liệu hỗ trợ chuyển pha, nguyên liệu tăng cường độ gắn của hợp phần chuyển pha và nguyên liệu hỗ trợ giải phóng được chất.

Nguyên liệu chuyển pha là chất có thể gây ra tính chất dính kết cho hợp phần dùng cho miệng. Nó có thể là carrageenan, pectin, xyloglucan, gôm gellan, amoni alginat, magie alginat, kali alginat, natri alginat, lithi alginat, chitosan, axit polylactic (poly(D,L-axit lactic)), polylactit-co-glycolit (poly(DL-lactit-co-glycolit)), poly-caprolacton, axit polyacrylic (carbopol), polyvinylaxetal dietyl aminoaxetat (AEA), hydroxypropylmetyl xenluloza, poly(axit metacrylic)-poly(etylen glycol), poly(D,L-lactit)-khối-poly(etylen glycol)-khối-poly(D,L-lactit), PEG-oligoglycolyl-acrylat, poly(N-isopropyl acrylamit), sucroza axetat isobutytrat, rượu polyvinyllic, polyvinyl axetat, glyxeryl monooleat, glyxeryl monolinoleat, glyxeryl monoarachidonat, glyxeryl monostearat và các chất tương tự đơn lẻ hoặc tổ hợp của hai hoặc nhiều hơn hai chất trong số chúng, và có thể được sử dụng nguyên liệu bất kỳ mà có thể được sử dụng làm nguyên liệu chuyển pha trong lĩnh vực kỹ thuật, nhưng không giới hạn ở các ví dụ nêu trên.

Hợp phần dùng cho miệng dạng dẻo có thể bao gồm nguyên liệu tăng cường độ gắn của hợp phần chuyển pha, có tính bám dính vào răng hoặc có lực duy trì bám dính; và nó tương thích tốt với nguyên liệu chuyển pha. Ví dụ, silic oxit kết tủa để làm đặc, keo silic dioxit, polyvinyl pyrrolidon, copolyme poly metyl vinyl ete và axit maleic (gantrez), senlac, nhựa thông, poloxame, axit hyaluronic, copolyme acrylat (Eudragit L-100, L-100,55), hydroxypropyl metyl xenluloza (HPMC), hydroxypropyl xenluloza (HPC), axit polyacrylic, polyetylen glycol, etyl

xenluloza hoặc hỗn hợp của chúng, nhưng không giới hạn ở đó. Tốt hơn nếu nó có thể là hydroxypropyl metyl xenluloza (HPMC) hoặc etyl xenluloza hoặc hỗn hợp của chúng. Polyme này có thể được sử dụng bằng cách hoà tan nó trong nước hoặc dung môi (ví dụ, etanol), nhưng polyme liên kết ngang cũng có thể được sử dụng. Ví dụ, polyme có thể là axit polyacrylic liên kết ngang, hoặc polyvinyl pyrrolidon liên kết ngang, và polyme liên kết ngang có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc kết hợp với polyme không liên kết ngang. Trong trường hợp polyme thu được bằng cách liên kết ngang các polyme có lực bám dính vượt trội vào răng hoặc nướu, nó có ưu điểm cải thiện sự bám dính của hợp phần cũng như cải thiện dư lượng bởi vì nó không được hoà tan trong nước hoặc etanol trong khi biểu hiện lực bám dính sau khi hấp thụ nước.

Nguyên liệu hỗ trợ chuyển pha là chất có thể gây ra sự chuyển pha, kiểm soát tỷ lệ chuyển pha và điều chỉnh mức độ chuyển pha, và ion canxi có thể được sử dụng. Tốt hơn nếu ion canxi tan trong nước, nhưng cũng có thể được sử dụng ion canxi, mà không tan trong điều kiện trung tính hoặc kiềm nhưng có thể được chuyển đổi dễ dàng thành tan trong nước trong điều kiện có tính axit. Ví dụ, nguyên liệu hỗ trợ chuyển pha có thể là ít nhất một chất được chọn từ nhóm: nguồn ion canxi từ canxi cacbonat, diaxit canxi phosphat (CaHPO_4), bari cacbonat, kẽm cacbonat, canxi clorua, canxi lactat, canxi xitrat, canxi aspartat, canxi sacarat, canxi oxoalerat, canxi gluconat, canxi lactobionat và canxi lactogluconat; chất tạo chelat như bari cacbonat, kẽm cacbonat, natri bicacbonat, natri cacbonat, tetraborat, tripolyphosphat, axit etylendiamin tetraaxetic, tetranatri pyrophosphat, natri axit pyrophosphat, Sporix (natri metaphosphat có tính axit), trinatri trimetaphosphat và các dạng tương tự; axit axetic, axit malic, axit lactic, axit gluconic, axit ascorbic, axit borric hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối của chúng; và NaOH, KOH, hoặc hỗn hợp của chúng.

Nguyên liệu chuyển pha, nguyên liệu hỗ trợ chuyển pha và nguyên liệu tăng cường độ gắn của nguyên liệu chuyển pha có trong hợp phần đã được nêu làm ví dụ, nhưng không nhất thiết bị giới hạn ở các ví dụ trên. Theo một phương án khác của sáng chế, phụ thuộc vào cơ chế, nguyên liệu chuyển pha, nguyên liệu hỗ trợ chuyển pha và nguyên liệu tăng cường độ gắn có thể được sử dụng không phân

biệt. Ví dụ, nếu nguyên liệu chuyển pha là rượu polyvinyllic, thì nguyên liệu hỗ trợ chuyển pha có thể là tetraborat, và nguyên liệu để tăng cường lực bám dính có thể là alginat hoặc silic oxit dạng keo. Theo một phương án khác, nếu nguyên liệu chuyển pha là alginat, thì nguyên liệu hỗ trợ chuyển pha có thể là canxi, và nguyên liệu để tăng cường lực bám dính có thể là copolyme metyl vinyl ete và axit maleic (gantrez).

Nguyên liệu hỗ trợ giải phóng dược chất có thể là nguyên liệu bất kỳ mà có thể tạo ra rãnh, cấu trúc xốp hoặc bóng bóng (bọt) trong chế phẩm. Ví dụ, trong trường hợp chế phẩm gồm hai thành phần công thức là thành phần công thức thứ nhất và thành phần công thức thứ hai, một thành phần công thức chứa axit và thành phần công thức còn lại chứa bazơ, để bóng bóng được tạo ra trong thành phần công thức khi hai thành phần công thức gặp nhau để tạo ra chế phẩm dẻo nhớt. Cụ thể, thành phần công thức thứ nhất chứa axit axetic, axit lactic, axit malic, axit gluconic, axit ascorbic và các axit tương tự hoặc muối tan trong nước của chúng, ví dụ, natri xitrat, và thành phần công thức thứ hai chứa ít nhất một bazơ được chọn từ nhóm bao gồm natri hydroxit (NaOH), kali hydroxit (KOH), natri bicacbonat (muối nở) và natri cacbonat. Tốt hơn nếu axit có thể là axit axetic, và bazơ có thể là natri cacbonat, và tốt hơn nữa nếu chúng có thể là natri xitrat và natri bicacbonat, là axit và bazơ được sử dụng chủ yếu trong kem đánh răng.

Hoạt chất có thể bao gồm, ví dụ, thành phần mà có thể cải thiện các triệu chứng của miệng, và ví dụ, nó có thể là thành phần làm trắng răng, thành phần ngăn ngừa lỗ hổng chứa nguồn ion florua, thành phần ức chế sự hình thành cao răng, thành phần chống viêm, thành phần kháng khuẩn, các vitamin, thành phần khoáng chất khác và các loại tương tự. Ngoài ra, thành phần này còn có thể bao gồm thành phần cải thiện răng nhạy cảm và làm giảm các triệu chứng của nó, và các loại tương tự. Cụ thể hơn, ví dụ, thành phần này có thể bao gồm: ít nhất một nguồn ion florua được chọn từ nhóm bao gồm natri florua, thiếc (II) florua, indi florua, amin florua và natri monoflophosphat; chất bù khoáng chứa hydroxyapatit; và thành phần làm trắng răng được chọn từ hydro peroxit, cacbamat peroxit, canxi peroxit, perborat, percacbonat, peroxyaxit, persulfat, canxi clorua, barium clorua, magie clorua, lithi clorua, natri clorua hoặc hỗn hợp của chúng. Để tăng cường

hiệu quả làm trắng, phosphat đặc có thể được sử dụng cùng với peroxit. Phosphat đặc, mà có thể được sử dụng, có thể là ít nhất một trong số tetranatri pyrophosphat (TSPP), natri axit pyrophosphat (SAPP), natri tripolyphosphat (STP), natri kali pyrophosphat, tetrakali pyrophosphat, natri metaphosphat có tính axit và natri polyphosphat có tính axit, và có thể sử dụng cùng với các peroxit. Phosphat đặc này cũng có thể được sử dụng để loại bỏ cao răng hoặc ức chế sự hình thành của cao răng. Ngoài ra, nó có thể góp phần cải thiện hiệu quả làm trắng bằng cách loại bỏ kim loại mà tác động đến sự hình thành vết ố của răng ở dạng chất tạo chelat. Hoạt chất có thể bao gồm chất kháng khuẩn bao gồm triclosan, clorhexidin, alexidin, hexetidin, sanguinarin, benzalkoni clorua, salixylanilit, domiphen bromua, xetylpyridini clorua (CPC), tetradexylpyridini clorua (TPC) hoặc hỗn hợp của chúng; chất chống viêm bao gồm aspirin, ketorolac, flurbiprofen, piroxicam, axit meclofenamic hoặc hỗn hợp của chúng; thiamin, riboflavin, axit nicotinic, axit pantothenic, pyridoxin, biotin, axit folic, vitamin B12, axit lipoic, axit ascorbic, vitamin A, vitamin D, vitamin E, vitamin K hoặc hỗn hợp của chúng; hoặc hỗn hợp của chúng, nhưng không bị giới hạn ở đó. Ngoài ra, dược chất có hiệu quả trong việc ngăn ngừa và cải thiện bệnh nha chu có thể là phần chiết chuẩn độ của phần không thể xà phòng hoá *Zea Mays* L., *Magnoliae Cortex*, *Myrrha*, *Rhatany*, *Chamomile*, *policresulen*, phần chiết chuẩn độ của *Centella Asiatica*, phần chiết từ hạt nhục đậu khấu, dexpantenol, β -sitosterol, axit axetyl salixylic và các loại tương tự đơn lẻ, hoặc hỗn hợp của chúng với tỷ lệ trộn nhất định. Thành phần để cải thiện và giảm triệu chứng răng nhạy cảm có thể là kẽm clorua, kali phosphat, kali diphosphat, canxi clorua, axit oxalic, kali oxalat, sắt (III) oxalat, vitamin E và các loại tương tự đơn lẻ, hoặc tổ hợp của hai hoặc nhiều chất này.

Theo một phương án của sáng chế, chế phẩm có thể là loại một thành phần công thức, hoặc hai thành phần công thức gồm có thành phần công thức thứ nhất và thành phần công thức thứ hai, và ba hoặc nhiều hơn ba thành phần công thức có thể được trộn với nhau khi cần.

Thành phần công thức thứ nhất và thành phần công thức thứ hai của chế phẩm loại hai thành phần công thức được trộn và được dùng cho răng hoặc phần bao quanh răng, và để dùng chế phẩm cho răng hoặc phần bao quanh răng, thì độ

nhót của chế phẩm được đo sau khi trộn thành phần công thức thứ nhất và thành phần công thức thứ hai có thể tăng, so với trước khi trộn, nó có thể có khả năng tạo khuôn như bột nhào sau khi trộn và có thể có độ dẻo.

Chế phẩm loại hai thành phần công thức có thể chứa hoạt chất trong thành phần công thức thứ nhất, thành phần công thức thứ hai hoặc cả thành phần công thức thứ nhất và thành phần công thức thứ hai.

Chế phẩm loại hai thành phần công thức có thể chứa có chọn lọc nguyên liệu chuyển pha, nguyên liệu hỗ trợ chuyển pha và nguyên liệu tăng cường độ gắn trong thành phần công thức thứ nhất, thành phần công thức thứ hai hoặc cả thành phần công thức thứ nhất và thành phần công thức thứ hai.

Ví dụ, chế phẩm loại hai thành phần công thức có thể chứa magie alginat làm nguyên liệu chuyển pha trong thành phần công thức thứ nhất. Chế phẩm loại hai thành phần công thức có thể chứa canxi clorua làm nguyên liệu hỗ trợ hoá cứng của nguyên liệu chuyển pha, và hydroxypropyl xenluloza làm nguyên liệu hỗ trợ gắn vào răng và phần bao quanh răng trong thành phần công thức thứ hai. Trong trường hợp này, có thể chứa hoạt chất một cách thích hợp khi xem xét sự tương thích của các polyme có trong thành phần công thức thứ nhất và thành phần công thức thứ hai, các đặc tính của chúng và tương tự.

Các tính chất vật lý như độ cứng, độ nén được và các tính chất tương tự của chế phẩm theo sáng chế có thể được duy trì không đổi từ ngay sau khi gắn đến ngay trước khi loại bỏ, và phụ thuộc vào mục đích, tính chất vật lý có thể được duy trì không đổi cho đến khi giải phóng đủ lượng dược chất vào khoang miệng, nhưng tại thời điểm loại bỏ, độ cứng có thể hơi tăng để cố định hình dạng. Thời điểm loại bỏ của chế phẩm theo sáng chế có thể khác nhau phụ thuộc vào thành phần có trong chế phẩm, nhưng nó có thể có nghĩa là 30 phút sau khi dùng cho răng hoặc phần bao quanh răng.

Theo một phương án khác, thời điểm loại bỏ sau khi gắn vào răng có thể, ví dụ, là thời điểm tỷ lệ giải phóng dược chất vào khoang miệng đạt 60% khối lượng hoặc cao hơn, tốt hơn là 65% khối lượng hoặc cao hơn, tốt hơn nữa là 70% khối lượng hoặc cao hơn, dựa trên lượng dược chất có trong chế phẩm kể từ khi bắt đầu.

Chế phẩm có thể còn bao gồm lớp lót theo yêu cầu khi nó được gắn vào răng hoặc phần bao quanh răng. Lớp lót có thể bao gồm polyme không tan trong nước, thường được sử dụng trong màng dùng cho miệng, ví dụ, polyetylen (PE), polypropylen (PP), etylen vinyl axetat (EVA), xenluloza axetat phtalat, sen-lắc, polyvinyl axetat, etyl xenluloza, polymetyl metacrylat, copolyme metacryloyletyl betain/metacrylat (Yukaformer; Nhà sản xuất: Mitsubishi), copolyme axit metacrylic (Eudragit L 100, Eudragit L 12,5, Eudragit L 100-55, Eudragit L 30D-55), copolyme aminoalkyl metacrylat (Eudragit E 100, Eudragit E 12,5, Eudragit RL 100, Eudragit RL 30D) và các loại tương tự cũng có thể được sử dụng.

Theo một phương án của sáng chế, chế phẩm có thể được loại bỏ dễ dàng tại thời điểm loại bỏ sau khi giải phóng được chất bằng cách đánh răng, và thời điểm loại bỏ có thể là thời điểm sau 30 phút sau khi gắn.

Hiệu quả có thể đạt được của sáng chế

Chế phẩm theo sáng chế có thể đem lại lực bám dính cao với vị trí mong muốn bất kể khoảng trống giữa các răng và phần cong của răng.

Chế phẩm được dính tốt vào khoảng trống giữa các răng, qua đó có hiệu quả phân phối được chất vượt trội. Ngoài ra, có thể đảm bảo thời gian tiếp xúc giữa vị trí phân phối thuốc và chế phẩm theo sáng chế một cách đầy đủ bởi vì chế phẩm này không chảy xuống hoặc không bị pha loãng bởi nước bọt sau khi gắn, và do đó, nó có lợi trong việc đạt được hiệu quả mong muốn.

Ngoài ra, chế phẩm có thể được sử dụng một cách thuận lợi bởi vì nó không chảy xuống khi được dùng cho răng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Dưới đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn thông qua các ví dụ sau. Tuy nhiên, các phương án của sáng chế có thể được cải biến theo nhiều dạng khác nhau, và phạm vi của sáng chế không được hiểu là bị giới hạn ở các phương án được mô tả dưới đây. Các phương án của sáng chế được đưa ra nhằm mục đích minh họa để giúp hiểu rõ hơn về sáng chế. Trừ khi được quy định khác, % được sử dụng ở đây được hiểu với nghĩa là % khối lượng.

Điều chế và thử nghiệm hợp phần dùng cho miệng ở pha kem hoá cứng

Điều chế chế phẩm dùng cho miệng

Các chế phẩm dùng cho miệng theo các ví dụ và ví dụ so sánh có hợp phần sau được điều chế được hoặc mua.

Các chế phẩm của Ví dụ 1 đến Ví dụ 3 được sản xuất theo phương pháp sau đây. Chế phẩm bột của ví dụ được trộn bằng cách sử dụng máy trộn bột, gel của ví dụ được điều chế bằng cách trộn polyme bằng máy trộn cơ học ở tốc độ không đổi mà không kết tụ. Ngoài ra, chế phẩm của Ví dụ 3 được điều chế bằng cách trộn bằng máy trộn cơ học sau khi điều chỉnh nhiệt độ ở 50°

Bảng 1

Ví dụ 1 (Loại phủ màng với lớp lót riêng biệt)		Ví dụ 2 Loại sơn kép với dụng cụ chuyên dùng (xi lanh kép + đầu trộn))		Ví dụ 3 (Loại gel, là loại chuyển pha bởi nước bột)
Thành phần công thức thứ nhất (bột)	Alginate 12% Canxi Sulfat 15% Natri Phosphat 2% Diatomit cho đủ 100%	Thành phần công thức thứ nhất (giống gel)	Alginate 3,8% Axit axetic 2,5% Magnoliae Cortex 0,1% (hoạt chất) Nước cho đủ 100%	GMO 48,0% EC 8,0% Hydro peroxit 6% (hoạt chất) Etanol 44,0%
Thành phần công thức thứ hai (độ nhớt giống chất lỏng)	Gantrez 0,38% Kẽm clorua 0,18% (hoạt chất) Nước cho đủ 100%	Thành phần công thức thứ hai (giống gel)	Alginate 3,8% Canxi cacbonat 2,0% Natri cacbonat 1,9% Nước cho đủ 100%	
Lớp lót	Màng PE			

Các chế phẩm của Ví dụ so sánh 1 đến Ví dụ so sánh 5 được điều chế. Ví dụ so sánh 1 sử dụng P&G SensiStop (chứa hoạt chất cải thiện răng nhạy cảm) và Ví dụ so sánh 2 sử dụng Paradontax (chứa hoạt chất cải thiện viêm nướu).

Ví dụ so sánh 3 sử dụng đơn thuốc gel alginate (đơn thuốc gel tan trong nước alginate, làm trắng răng), Ví dụ so sánh 4 sử dụng đơn thuốc poloxame làm polyme

nhạy cảm với nhiệt độ (làm trắng răng) và Ví dụ so sánh 5 sử dụng đơn thuốc vật liệu lấy dấu răng (đơn thuốc bơm kép silicon).

Bảng 2

Ví dụ so sánh 1 (P&G SensiStop™) Công thức: Dải băng	Ví dụ so sánh 2 (Tên sản phẩm: Parodontax™) Công thức: Kem đánh răng	Ví dụ so sánh 3 (Gel alginat) Công thức: Gel	Ví dụ so sánh 4 (Poloxame) Công thức: Chất lỏng	Ví dụ so sánh 5 Vật liệu lấy dấu răng (VPS Putty chọn) Công thức: Gel silicon phản ứng (Thành phần công thức thứ nhất, thành phần công thức thứ hai)
Nước Glycerin Gôm xenluloza Dikali oxalat (hoạt chất) Carbome Natri hydroxit Natri benzoat Kali sorbat Màng PE	Màu Myrrha Màu Rhatany Màu Chamomile	Alginat 1,5% Hydro peroxit 6% Nước cho đủ 100%	PluronicF127 20% Carbomit peroxit 16% (H ₂ O ₂ 5,6%) Nước cho đủ 100%	Vật liệu lấy dấu vinyl polysiloxan (Thành phần công thức thứ nhất, Thành phần công thức thứ hai)

Thử nghiệm để so sánh độ nhớt, độ tan và độ tiện dụng trước khi gắn hoặc khi bắt đầu gắn và ngay trước khi loại bỏ

Phương pháp thử nghiệm

1. Thử nghiệm so sánh độ nhớt (Phương pháp thử nghiệm: Độ nhớt được đo bằng cách sử dụng máy đo độ nhớt quay)

Thiết bị đánh giá: máy đo độ nhớt Brookfield Viscometer, các trục quay số 6 và 7, tốc độ từ 5 vòng/phút đến 20 vòng/phút, 20°C (nhiệt độ phòng)

Phương pháp đánh giá: Độ nhớt của chế phẩm của ví dụ so sánh và ví dụ được đo bằng cách sử dụng Brookfield Viscometer.

Như sau đây, đo i) độ nhót tại lần dùng thứ nhất, ii) độ nhót khi bám dính, iii) và độ nhót ngay trước khi loại bỏ. Tuy vậy, trong trường hợp đơn thuốc bao gồm thành phần công thức thứ nhất và thành phần công thức thứ hai, mỗi độ nhót được đo trước khi trộn thành phần công thức thứ nhất và thành phần công thức thứ hai được gọi là độ nhót tại thời điểm sản xuất, và trong trường hợp chỉ bao gồm thành phần công thức thứ nhất, độ nhót tại thời điểm sản xuất được cho là giống với độ nhót trước lần dùng thứ nhất.

i) Độ nhót tại lần dùng thứ nhất: trong trường hợp bao gồm thành phần công thức thứ nhất và thành phần công thức thứ hai, độ nhót này giống với độ nhót ngay sau khi trộn, và trong trường hợp chỉ bao gồm thành phần công thức thứ nhất, độ nhót này giống với độ nhót tại thời điểm sản xuất.

ii) Độ nhót khi bám dính: trong trường hợp bao gồm thành phần công thức thứ nhất và thành phần công thức thứ hai, độ nhót tăng từ khi trộn, và độ nhót này có nghĩa là độ nhót trong trạng thái mà sự biến đổi hình dạng có thể xảy ra ngay cả ở áp suất nhỏ. Trong thử nghiệm này, ví dụ, trong trường hợp chế phẩm mà tổng thời gian sử dụng là 10 phút, chế phẩm được dính vào vị trí mong muốn tại thời điểm 5 phút sau khi dùng, và trong trường hợp chế phẩm có tổng thời gian sử dụng là 30 phút, thì chế phẩm được dính vào vị trí mong muốn tại thời điểm từ 5 phút đến 10 phút sau khi dùng. Độ nhót tại thời điểm này được đo như độ nhót khi bám dính.

iii) Độ nhót ngay trước khi loại bỏ hoặc sau khi hoàn thành giải phóng được chất (thời điểm mà khoảng 70% đến 100% được chất được giải phóng): có nghĩa là độ nhót khi xảy ra việc không tăng độ nhót nữa.

Ví dụ, trong trường hợp đơn thuốc làm trắng răng và duy trì hiệu quả làm trắng, bao gồm thành phần công thức thứ nhất và thành phần công thức thứ hai, và được gắn trong 30 phút, ① Độ nhót tại thời điểm sản xuất có nghĩa là mỗi độ nhót trước khi trộn, ② Độ nhót tại lần dùng thứ nhất có nghĩa là độ nhót ngay trước khi dùng cho răng (khi bao gồm thành phần công thức thứ nhất và thành phần công thức thứ hai, có nghĩa là độ nhót ngay sau khi trộn) ③ Độ nhót khi bám dính có nghĩa là độ nhót tại thời điểm 10 phút sau khi dùng cho răng. ④ Độ nhót ngay

trước khi loại bỏ hoặc khi hoàn thành giải phóng dược chất có nghĩa là độ nhót tại thời điểm 30 phút sau khi dùng cho răng.

2. Thử nghiệm so sánh tốc độ giải phóng dược chất (Phương pháp thử nghiệm: sau khi giải phóng dược chất, nồng độ của hoạt chất trong dung dịch được định lượng)

A) Thao tác

500 mL dung dịch natri clorua 0,9% được đổ vào ống nghiệm và nhiệt độ của dung dịch thử nghiệm được duy trì ở $32 \pm 0,5^\circ\text{C}$ trong quá trình thử nghiệm giải phóng dược chất. Ví dụ hoặc ví dụ so sánh dùng làm mẫu được cố định ở phía trên của đĩa mà có thể được sử dụng làm chì (sinker) mà không hấp thụ, cản trở hoặc phản ứng để bề mặt gắn mục tiêu hướng ra ngoài. Sau đó, đĩa được đặt trong ống nghiệm với mặt gắn mẫu hướng lên trên, và thời gian giải phóng dược chất được tính từ thời điểm này. Đĩa gắn mẫu được sắp xếp song song với đáy của ống nghiệm và cánh quạt. Khoảng cách giữa cánh quạt và bề mặt mẫu được đặt là 25 ± 2 mm, và vòng quay trên mỗi phút (vòng/phút) được đặt là 25. Tại thời điểm lấy mẫu, 100 mL dung dịch mẫu được thu thập ở vị trí cố định (vị trí 1 cm cách thành ống nghiệm, giữa đỉnh cánh quạt và bề mặt chất lỏng thử nghiệm) 30 phút sau khi bắt đầu thử nghiệm.

Phương pháp phân tích dược chất: Phụ thuộc vào dược chất hoặc hàm lượng để chọn phương pháp phân tích thích hợp. Ví dụ, peroxit được phân tích bằng phương pháp chuẩn độ, muối kim loại được phân tích bằng phương pháp phân tích ICP, và các phần chiết tự nhiên được phân tích bằng HPLC.

3. Thử nghiệm so sánh độ tan: Theo sáng chế, độ tan được định nghĩa là lực duy trì hình dạng trong thử nghiệm giải phóng nước bọt nhân tạo (dung dịch nước NaCl 0,9%). Dược ghi lại thông qua quan sát so sánh (Cho dù hình dạng bị phá hủy hoặc được duy trì, hoặc độ dày và độ cao được duy trì hoặc bị giảm trong thử nghiệm giải phóng dược chất USP được quan sát và ghi lại) là:

① Độ tan ở thời điểm sản xuất: trong trường hợp bao gồm thành phần công thức thứ nhất và thành phần công thức thứ hai, 1 g mỗi thành phần công thức được lấy và nạp theo cách giống như thử nghiệm giải phóng dược chất, và độ tan được quan sát.

② Trong trường hợp bao gồm thành phần công thức thứ nhất và thành phần công thức thứ hai, độ tan ở lần dùng thứ nhất, khi bấm dính và ngay trước khi loại bỏ được đo bằng cách nạp được chất theo cách giống như thử nghiệm giải phóng được chất và quan sát sự biến đổi hình dạng theo thời gian.

4. Thử nghiệm so sánh độ tiện dụng (cho dù là dạng ướt hay dạng khô): Đặc tính của chế phẩm được dùng cho mục tiêu trong khoang miệng gây bất tiện khi sử dụng bởi vì chế phẩm này bị dính bôi ra tay khi được dùng. Ngoài ra, chúng gây bất tiện khi sử dụng bởi vì chế phẩm này bị dính bôi ra nướu hoặc tay khi dùng và ở đứng trong khoảng thời gian nhất định và bị dính bôi ra tay khi loại bỏ. Dạng ướt đặc trưng ở chỗ bị dính bôi ra tay khi chạm vào, và dạng khô đặc trưng ở chỗ không bị dính bôi khi tay chạm vào vì nó duy trì được hình dạng của nó.

Thử nghiệm so sánh tính hiệu lực/hiệu quả

1. Khảo sát lâm sàng liên quan đến việc cải thiện răng nhạy cảm cho người

1) Đối tượng thử nghiệm và chỉ dẫn: Nhóm Ví dụ 1 và nhóm Ví dụ so sánh 1 được gắn vào vùng răng nhạy cảm trong 10 phút một lần mỗi ngày và sau đó được loại bỏ.

2) Sau 1 tuần sử dụng, khảo sát được tiến hành bởi 15 tình nguyện viên có cảm giác răng nhạy cảm trong mỗi nhóm, sử dụng thang điểm Likert 3 điểm.

3) Tiêu chí

1 điểm: So sánh với trước khi sử dụng, các triệu chứng răng nhạy cảm là tương tự hoặc tệ hơn.

2 điểm: So sánh với trước khi sử dụng, các triệu chứng răng nhạy cảm giảm nhẹ.

3 điểm: So sánh với trước khi sử dụng, các triệu chứng răng nhạy cảm giảm nhiều.

2. Khảo sát lâm sàng liên quan đến việc cải thiện các triệu chứng viêm nướu - giảm đau nướu cho người

1) Đối tượng thử nghiệm và chỉ dẫn: Nhóm Ví dụ 2 và nhóm Ví dụ so sánh 2 được gắn vào vùng đau nướu trong 10 phút một lần mỗi ngày và sau đó được loại bỏ.

2) Sau 1 tuần sử dụng, khảo sát được tiến hành bởi 15 tình nguyện viên có cảm giác đau nướu trong mỗi nhóm, sử dụng thang điểm Likert 3 điểm.

3) Tiêu chí

1 điểm: So sánh với trước khi sử dụng, các triệu chứng đau nướu là tương tự hoặc tệ hơn.

2 điểm: So sánh với trước khi sử dụng, các triệu chứng đau nướu giảm nhẹ.

3 điểm: So sánh với trước khi sử dụng, các triệu chứng đau nướu giảm nhiều.

3. Đánh giá hiệu quả làm trắng bằng phương pháp đánh giá làm trắng răng *in vitro* sử dụng răng nhân tạo.

(1) Chuẩn bị và nhuộm màu mẫu viên thuốc hydroxyapatit (HAP)

Răng nhân tạo được tạo ra bằng cách sử dụng hydroxyapatit, thành phần tạo thành 96% răng hoặc cao hơn. Cụ thể, bột hydroxyapatit được ép viên bằng kỹ thuật nén IR hoặc máy ép viên và sau đó được nung kết ở 1000°C. Theo phương pháp Stookey, quy trình ngâm tẩm mẫu trong dung dịch TSB (canh đậu nành trypticase) trong đó trà, cà phê, sắt và protein muxin được hoà tan và bước sấy khô thành phần này được lặp lại trong 1 tuần để chuẩn bị mẫu mô nhân tạo có màu. Mẫu có màu được rửa nhẹ bằng nước chảy sử dụng bàn chải đánh răng để loại bỏ vết ố có thể được hoà tan dễ dàng hoặc được loại bỏ dễ dàng bằng nước, và sau đó được sấy khô. Giá trị L ban đầu (độ sáng) được đo bằng máy đo màu.

(2) Phương pháp đánh giá việc làm trắng răng *in vitro* sử dụng răng nhân tạo được có màu

Sau khi gắn chế phẩm của Ví dụ 3, Ví dụ so sánh 3 và Ví dụ so sánh 4 vào răng nhân tạo có màu, một cách tương ứng, răng nhân tạo được để đứng trong 30 phút trong điều kiện khoang miệng, tức là 37°C, độ ẩm 98%. Mẫu được rửa bằng nước sau khi loại bỏ chế phẩm của ví dụ và ví dụ so sánh và được sấy khô. Sau đó,

giá trị L được đo. Giá trị delta L, là chênh lệch giữa giá trị L trước và sau khi gắn, được tính.

Thử nghiệm so sánh độ nhót và độ tan trước khi gắn hoặc khi bắt đầu gắn và ngay trước khi loại bỏ

1. Độ nhót của chế phẩm của ví dụ và ví dụ so sánh ở mỗi giai đoạn.

(Tại thời điểm này, độ nhót ở mỗi giai đoạn có thể có khoảng sai số +/- 50 cps.)

Bảng 3

	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ so sánh 3	Ví dụ so sánh 4	Ví dụ so sánh 5
Tại thời điểm sản xuất	Thành phần công thức thứ hai (5 cps)	Thành phần công thức thứ nhất (14.000 cps) Thành phần công thức thứ hai (14.000 cps)	1150 cps	13.000 cps	400 cps	Thành phần công thức thứ nhất (700.000 cps) Thành phần công thức thứ hai (700.000 cps)
Lần dùng thứ nhất	30.000 cps	20.000 cps	1200 cps	13.000 cps	400 cps	700.000 cps
Khi bấm dính	120.000 cps	50.000 cps	2500 cps*	13.000 cps	600 cps	> 2.000.000 cps
Ngay trước khi loại bỏ (Sau khi hoàn thành giải phóng được chất)	180.000 cps	> 50.000 cps	>5000 cps*	13.000 cps	600 cps	Không đo được

Như được liệt kê trong Bảng 3, đã xác nhận rằng sau lần dùng thứ nhất của chế phẩm, độ nhót của chế phẩm của ví dụ tăng cho đến khi chế phẩm bấm dính.

2. Tốc độ giải phóng dược chất của chế phẩm của ví dụ và ví dụ so sánh ở mỗi giai đoạn.

	Ví dụ 1	Ví dụ 3	Ví dụ so sánh 5
Sau 10 phút từ khi gắn	50%	60%	5%
Sau 30 phút từ khi gắn	>70%	>80%	<5%

Như có thể thấy từ Bảng 4, khi tổng tải lượng dược chất là 100, có thể thấy rằng dược chất được giải phóng với lượng bằng 70% hoặc cao hơn tại thời điểm loại bỏ chế phẩm, là 30 phút sau khi gắn. Tuy nhiên, trong trường hợp Ví dụ so sánh 5 tương ứng với vật liệu lấy dấu răng, có thể thấy rằng sự gia tăng độ nhót theo thời gian giống với chế phẩm theo sáng chế đã thể hiện, nhưng việc giải phóng dược chất không được thuận lợi.

3. Độ tan/lực duy trì hình dạng của chế phẩm của ví dụ và ví dụ so sánh ở từng giai đoạn

Bảng 5

	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ so sánh 3	Ví dụ so sánh 4	Ví dụ so sánh 5
Độ tan tại thời điểm sản xuất	Thành phần công thức thứ hai (Hoà tan)	Thành phần công thức thứ nhất (Hoà tan) Thành phần công thức thứ hai (Hoà tan)	Hoà tan	Hoà tan	Thành phần công thức thứ nhất (Hình dạng được duy trì 100%) Thành phần công thức thứ hai (Hình dạng được duy trì 100%)
Độ tan tại lần dùng thứ nhất	Hình dạng được duy trì (100%)	Hình dạng được duy trì (>90%)	Hoà tan	Hình dạng được duy trì một phần	Hình dạng được duy trì (100%)
Phần dư chế phẩm ngay trước khi loại bỏ	Hình dạng được duy trì (100%)	Hình dạng được duy trì (>90%)	Hoà tan	Hình dạng được duy trì một phần (<50%)	Hình dạng được duy trì (100%)

Như có thể thấy từ Bảng 5, có thể thấy rằng chế phẩm theo sáng chế có lực duy trì hình dạng vượt trội ngay trước khi loại bỏ. Cụ thể, từ những kết quả trên, có thể thấy rằng chế phẩm theo sáng chế có thể được dính để khớp với khoảng trống giữa các răng sau khi dùng, và hình dạng của nó có thể được duy trì ngay trước khi loại bỏ.

4. So sánh độ tiện dụng của ví dụ và ví dụ so sánh

Bảng 6

	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ so sánh 2	Ví dụ so sánh 4
Mức độ dính bôi tại thời điểm sản xuất	Thành phần công thức thứ hai (Dính bôi: Dạng ướt)	Thành phần công thức thứ nhất (Dính bôi: Dạng ướt) Thành phần công thức thứ hai (Dính bôi: Dạng ướt)	Dính bôi (Dạng ướt)	Dính bôi (Dạng ướt)	Dính bôi (Dạng ướt)
Mức độ dính bôi tại lần dùng thứ nhất	Hầu như không dính bôi (Giống dạng khô)	Hầu như không dính bôi (Giống dạng khô)	Dính bôi (Dạng ướt)	Dính bôi (Dạng ướt)	Dính bôi (Dạng ướt)
Mức độ dính bôi ngay trước khi loại bỏ	Không dính bôi	Không dính bôi	Dính bôi (Dạng ướt)	Dính bôi (Dạng ướt)	Dính bôi (Dạng ướt)

Bảng 6 thể hiện kết quả xác nhận độ tiện dụng trong quá trình dùng chế phẩm theo sáng chế. Như có thể thấy từ kết quả trên, đã xác nhận rằng chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng thuận tiện và vệ sinh bởi vì được chất gần như không bị dính bôi ra tay khi được dùng và dính vào răng, và không hao hụt được chất một cách không cần thiết. Tuy nhiên, chế phẩm của ví dụ so sánh gây hao hụt được chất hoặc bất tiện bởi vì được chất làm dính bôi ra tay.

5. So sánh tính hiệu lực của ví dụ và ví dụ so sánh

Bảng 7

	Ví dụ 1	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ 2	Ví dụ so sánh 2
Điểm khảo sát cho triệu chứng răng nhạy cảm	2,7	1,5		
Điểm khảo sát về đau nướu			2,4	1,4

Như có thể thấy từ Bảng 7, đã xác nhận rằng chế phẩm của Ví dụ 1 có hiệu quả tốt hơn trong việc làm giảm răng nhạy cảm, so với Ví dụ so sánh 1, và đã xác nhận rằng chế phẩm của Ví dụ 2 có hiệu quả tốt hơn trong việc làm giảm đau nướu, so với Ví dụ so sánh 2.

Kết quả này cho thấy rằng các chế phẩm của ví dụ có mức độ bám dính vào răng và khoảng trống giữa các răng vượt trội, để cho hoạt chất được phân phối đến vị trí mục tiêu một cách hiệu quả hơn.

Ngoài ra, bởi vì Ví dụ so sánh 1 và Ví dụ so sánh 2 là dạng kem đánh răng và thời gian duy trì của dược chất được phân phối tại thời điểm lần dùng thứ nhất (đánh răng) là không lâu, nên hoạt chất biến mất dần theo thời gian. Tuy nhiên, trong trường hợp chế phẩm của ví dụ cung cấp thời gian cho việc thẩm hoạt chất một cách ổn định trong khoảng thời gian nhất định, tốc độ hao hụt của hoạt chất được cho là thấp.

Bảng 8

	ΔL (Dùng một lần)	ΔL (Dùng hai lần)
Ví dụ 3	16,54 $\pm$ 2,19	31,49 $\pm$ 3,05
Ví dụ so sánh 3	5,29 $\pm$ 1,54	9,89 $\pm$ 1,85
Ví dụ so sánh 4	7,82 $\pm$ 3,19	13,26 $\pm$ 1,99

Như có thể thấy từ Bảng 8, chế phẩm của Ví dụ 3 cho thấy hiệu quả làm trắng răng tốt hơn, so với Ví dụ so sánh 3 và Ví dụ so sánh 4. Đã xác nhận rằng trong trường hợp chế phẩm của Ví dụ so sánh 3 và Ví dụ so sánh 4, có dạng gel và dạng lỏng, một cách tương ứng, lượng hoạt chất được phân phối đến răng nhỏ hơn

so với tải lượng, và hiệu quả làm trắng nhỏ đáng kể bởi vì lượng chảy xuống hoặc biến mất mà không được cố định sau khi được dùng cho răng là rất lớn.

Điều chế và thử nghiệm chế phẩm dùng cho miệng có độ dẻo.

Các chế phẩm dùng cho miệng bổ sung, bao gồm chế phẩm của ví dụ và ví dụ so sánh có hợp phần giống với một số hợp phần của Ví dụ 1 đến Ví dụ 3 và các ví dụ so sánh, được điều chế và thử nghiệm sau đây được tiến hành.

Điều chế chế phẩm dùng cho miệng

Bảng 9

Ví dụ 1 (Loại phủ màng với lớp lót riêng biệt)		Ví dụ 2 (Loại sơn kép với dụng cụ chuyên dùng (xi lanh kép + đầu trộn))		Ví dụ 3 (Loại gel, là loại chuyển pha bởi nước bột)	Ví dụ 4 (Kiểu dải băng nén, Ví dụ có dạng giống thạch cao)
Thành phần công thức thứ nhất (bột)	Alginate 12% Canxi Sulfat 15% Natri Phosphat 2% Diatomit cho đủ 100%	Thành phần công thức thứ nhất (giống gel)	Alginate 3,8% Axit axetic 2,5% Phân chiết Magnoliae Cortex 0,1% (hoạt chất) Nước cho đủ 100%	Thành phần công thức thứ nhất: Dạng gel Thành phần công thức thứ hai: GMO 48,0% EC 8,0% Hydro peroxit 6%	Thành phần công thức thứ nhất (Lỏng): PVA 3% Phân chiết Magnoliae Cortex 0,1% Etanol 1% Nước cho đủ 100%
Thành phần công thức thứ hai (độ nhớt giống chất lỏng)	Gantrez 0,38% Kẽm clorua 0,18% (hoạt chất) Nước cho đủ 100%	Thành phần công thức thứ hai (giống gel)	Alginate 3,8% Canxi cacbonat 2,0% Natri cacbonat 1,9% Nước cho đủ 100%	(hoạt chất) Etanol 44,0%	Thành phần công thức thứ hai (Lỏng): Borax 4%
Lớp lót	Màng PE				

Chế phẩm của Ví dụ so sánh 1 đến Ví dụ so sánh 3 và Ví dụ so sánh 5 được điều chế như sau.

Bảng 10

Ví dụ so sánh 1 (P&G SensiStop TM) Chế phẩm: Dải băng	Ví dụ so sánh 2 (Tên sản phẩm: Parodontax TM) Chế phẩm: Kem đánh răng	Ví dụ so sánh 3 (Gel alginat) Chế phẩm: Gel	Ví dụ so sánh 5 Vật liệu lấy dấu răng (VPS Putty chọn) Gel silicon phản ứng (Chế phẩm: Thành phần công thức thứ nhất, Thành phần công thức thứ hai)
Nước Glycerin Gôm xenluloza Dikali oxalat (hoạt chất) Carbome Natri hydroxit Natri benzoat Kali sorbat Màng PE	Màu Myrrha Màu Rhatany Màu Chamomile	Alginat 1,5% Hydro peroxit 6% Nước cho đủ 100%	Vật liệu lấy dấu vinyl polysiloxan (Thành phần công thức thứ nhất, Thành phần công thức thứ hai)

Ví dụ so sánh 1 sử dụng P&G SensiStop (chứa hoạt chất cải thiện răng nhạy cảm) và Ví dụ so sánh 2 sử dụng Parodontax (chứa hoạt chất cải thiện viêm nướu). Ví dụ so sánh 3 sử dụng đơn thuốc gel PVA (đơn thuốc gel tan trong nước, cải thiện viêm nướu, viêm nha chu) và Ví dụ so sánh 5 sử dụng đơn thuốc vật liệu lấy dấu răng theo đơn (đơn thuốc xi lanh silicon kép)

Thử nghiệm để so sánh độ nhớt, độ tan và độ tiện dụng trước khi gắn hoặc khi bắt đầu gắn và ngay trước khi loại bỏ

Phương pháp thử nghiệm

1. Thử nghiệm so sánh độ cứng (Phương pháp thử nghiệm: được đo bằng cách sử dụng Texture Analyzer) Thiết bị đánh giá: Stable Micro System TA XT Plus
Phương pháp đánh giá: Độ cứng của chế phẩm của ví dụ so sánh và ví dụ được đo bằng cách sử dụng thiết bị Texture Analyzer

Độ cứng được đo ở chế độ thử nghiệm nén của thiết bị TA (Texture Analyzer). Sau khi đổ đầy chế phẩm của ví dụ và ví dụ so sánh vào cốc mở 50 mL, đầu dò nhôm có đường kính 20 mm để đo độ cứng được thiết lập, và sau đó độ cứng được đo ở tốc độ thử nghiệm 1,5 mm/giây, khoảng cách là chế độ mục tiêu và khoảng cách 10 mm. Độ cứng tính được từ thiết bị là giá trị đỉnh của chu kỳ đầu tiên.

① Độ cứng tại thời điểm sản xuất: Trong trường hợp đơn thuốc bao gồm thành phần công thức thứ nhất và thành phần công thức thứ hai, từng độ cứng được đo trước khi trộn thành phần công thức thứ nhất và thành phần công thức thứ hai. Trong trường hợp chỉ bao gồm thành phần công thức thứ nhất, độ cứng tại thời điểm sản xuất được cho là giống với độ cứng trước lần dùng thứ nhất.

② Độ cứng tại lần dùng thứ nhất: Trong trường hợp đơn thuốc bao gồm thành phần công thức thứ nhất và thành phần công thức thứ hai, thì là độ cứng ngay sau khi trộn. Trong trường hợp chỉ bao gồm thành phần công thức thứ nhất, độ cứng được cho là giống với độ cứng tại thời điểm sản xuất.

③ Độ cứng khi bầm dính. Trong trường hợp bao gồm thành phần công thức thứ nhất và thành phần công thức thứ hai, độ cứng tăng lên từ thời điểm trộn, và độ cứng này có nghĩa là độ cứng trong trạng thái mà sự biến đổi hình dạng có thể xảy ra ngay cả ở áp suất nhỏ (Độ cứng khi được dính vào vị trí mong muốn)

④ Độ cứng ngay trước khi loại bỏ hoặc sau khi hoàn thành giải phóng được chất: Độ cứng khi không xảy ra sự tăng thêm độ cứng. Độ cứng ngay trước khi loại bỏ. Độ cứng khi hoàn thành việc giải phóng được chất.

Ví dụ, trong trường hợp đơn thuốc làm trắng răng để điều trị và ngăn ngừa viêm nướu, bao gồm thành phần công thức thứ nhất và thành phần công thức thứ hai, và được gắn trong 30 phút, ① Độ cứng tại thời điểm sản xuất có nghĩa là mỗi độ nhót trước khi trộn, ② Độ cứng tại lần dùng thứ nhất có nghĩa là độ cứng ngay trước khi dùng cho răng (khi bao gồm thành phần công thức thứ nhất và thành phần công thức thứ hai, có nghĩa là độ cứng ngay sau khi trộn) ③ Độ cứng khi bầm dính có nghĩa là độ cứng tại thời điểm 10 phút sau khi dùng cho răng. ④ Độ

cứng ngay trước khi loại bỏ hoặc khi hoàn thành giải phóng dược chất có nghĩa là độ cứng tại thời điểm 30 phút sau khi dùng cho răng.

2. Thử nghiệm so sánh độ nén được (Phương pháp thử nghiệm: được đo bằng cách sử dụng thiết bị Texture Analyzer)

Thiết bị đánh giá: Stable Micro System TA XT Plus

Phương pháp đánh giá: độ nén được của chế phẩm của ví dụ so sánh và ví dụ được đo bằng cách sử dụng thiết bị Texture Analyzer.

Độ nén được được đo ở chế độ thử nghiệm nén của thiết bị TA (Textyre Analyer). Sau khi đổ đầy chế phẩm của ví dụ và ví dụ so sánh vào cốc mỏ 50 mL, đầu dò nhôm có đường kính 20 mm để đo độ nén được được thiết lập, và sau đó độ nén được được đo ở tốc độ thử nghiệm 1,5 mm/giây, khoảng cách là chế độ mục tiêu và khoảng cách 10 mm. Độ nén được tính được từ thiết bị là giá trị diện tích của chu kỳ đầu tiên.

3. Thử nghiệm so sánh độ dẻo (Phương pháp thử nghiệm: Mức độ kéo căng khi ép bằng lực không đổi sau khi đo độ dài ban đầu)

Trong trường hợp mẫu biến đổi được trên màng PET, 1 g mỗi mẫu được tạo ra có cùng độ dài và độ rộng (1 cm^2), màng PE được đặt trên đó và sau đó tấm lưới 1 cm^2 để thể hiện màng PE dưới đây. Sau đó, khi ép mẫu bằng lực không đổi (2 kgf/cm^2), mức độ kéo căng về độ dài được đo bằng cách sử dụng tấm lưới 1 cm^2 , và tỷ lệ phần trăm kéo dài được tính bằng cách tính mức độ kéo dài trung bình về tất cả các hướng. Tỷ lệ phần trăm kéo dài được đo trong điều kiện phòng thí nghiệm thông thường, trong điều kiện độ ẩm tương đối khoảng 65%, 25°C .

4. Thử nghiệm so sánh tốc độ giải phóng dược chất (Phương pháp thử nghiệm: sau khi giải phóng dược chất, nồng độ của hoạt chất trong dung dịch được định lượng)

A) Thao tác

500 mL dung dịch natri clorua 0,9% được đổ vào ống nghiệm và nhiệt độ của dung dịch thử nghiệm được duy trì ở $32\pm 0,5^\circ\text{C}$ trong quá trình thử nghiệm giải phóng dược chất. Ví dụ hoặc ví dụ so sánh dùng làm mẫu được cố định ở phía trên của đĩa mà có thể được sử dụng làm chì (sinker) mà không hấp thụ, cản trở hoặc

phản ứng để bề mặt gắn mục tiêu hướng ra ngoài. Sau đó, đĩa được đặt trong ống nghiệm với mặt gắn mẫu hướng lên trên, và thời gian giải phóng được chất được tính từ thời điểm này. Đĩa gắn mẫu được sắp xếp song song với đáy của ống nghiệm và cánh quạt. Khoảng cách giữa cánh quạt và bề mặt mẫu được đặt là 25 ± 2 mm, và vòng quay trên mỗi phút (vòng/phút) được đặt là 25. Tại thời điểm lấy mẫu, 100 mL dung dịch mẫu được thu thập ở vị trí cố định (vị trí 1 cm cách thành ống nghiệm, giữa đỉnh cánh quạt và bề mặt chất lỏng thử nghiệm) 30 phút sau khi bắt đầu thử nghiệm.

B) Phương pháp phân tích được chất

Phụ thuộc vào được chất hoặc hàm lượng để chọn phương pháp phân tích thích hợp. Ví dụ, peroxit được phân tích bằng phương pháp chuẩn độ, muối kim loại được phân tích bằng phương pháp phân tích ICP, và các phần chiết tự nhiên được phân tích bằng HPLC.

5. Thử nghiệm so sánh độ thuận tiện sử dụng (Lực bám dính, lực duy trì hình dạng, lực bám dính, khả năng loại bỏ và các tính chất tương tự)

Đặc tính của chế phẩm được dùng cho mục tiêu trong khoang miệng gây bất tiện khi sử dụng bởi vì chế phẩm này bị dính bôi ra tay khi được dùng. Ngoài ra, chúng gây bất tiện khi sử dụng bởi vì chế phẩm này bị dính bôi ra nước hoặc tay khi dùng và ở đứng trong khoảng thời gian nhất định và bị dính bôi ra tay khi loại bỏ. Dạng ướt đặc trưng ở chỗ bị dính bôi ra tay khi chạm vào, và dạng khô đặc trưng ở chỗ không bị dính bôi khi tay chạm vào vì nó duy trì được hình dạng của nó.

Thử nghiệm so sánh tính hiệu lực/hiệu quả

1. Khảo sát lâm sàng liên quan đến việc cải thiện răng nhạy cảm cho người

1) Đối tượng thử nghiệm và chỉ dẫn: Nhóm Ví dụ 2 và nhóm Ví dụ so sánh 1 được gắn vào vùng răng nhạy cảm trong 10 phút một lần mỗi ngày và sau đó được loại bỏ.

2) Sau 1 tuần sử dụng, khảo sát được tiến hành bởi 15 tình nguyện viên có cảm giác răng nhạy cảm trong mỗi nhóm, sử dụng thang điểm Likert 3 điểm.

3) Tiêu chí

1 điểm: So sánh với trước khi sử dụng, các triệu chứng răng nhạy cảm là tương tự hoặc tệ hơn.

2 điểm: So sánh với trước khi sử dụng, các triệu chứng răng nhạy cảm giảm nhẹ.

3 điểm: So sánh với trước khi sử dụng, các triệu chứng răng nhạy cảm giảm nhiều.

2. Khảo sát lâm sàng liên quan đến việc cải thiện các triệu chứng viêm nướu - giảm đau nướu cho người

1) Đối tượng thử nghiệm và chỉ dẫn: Nhóm Ví dụ 1 và và nhóm Ví dụ so sánh 2 được gắn vào vùng đau nướu trong 10 phút một lần mỗi ngày và sau đó được loại bỏ.

2) Sau 1 tuần sử dụng, khảo sát được tiến hành bởi 15 tình nguyện viên có cảm giác đau nướu trong mỗi nhóm, sử dụng thang điểm Likert 3 điểm.

3) Tiêu chí

1 điểm: So sánh với trước khi sử dụng, các triệu chứng đau nướu là tương tự hoặc tệ hơn.

2 điểm: So sánh với trước khi sử dụng, các triệu chứng đau nướu giảm nhẹ.

3 điểm: So sánh với trước khi sử dụng, các triệu chứng đau nướu giảm nhiều.

3. Đánh giá hiệu quả làm trắng bằng phương pháp đánh giá làm trắng răng *in vitro* sử dụng răng nhân tạo.

(1) Chuẩn bị và nhuộm màu mẫu viên thuốc hydroxyapatit (HAP)

Răng nhân tạo được tạo ra bằng cách sử dụng hydroxyapatit, thành phần tạo thành 96% răng hoặc cao hơn. Cụ thể, bột hydroxyapatit được ép viên bằng kỹ thuật nén IR hoặc máy ép viên và sau đó được nung kết ở 1000°C. Theo phương pháp Stookey, quy trình ngâm tẩm mẫu trong dung dịch TSB (canh đậu nành trypticase) trong đó trà, cà phê, sắt và protein muxin được hoà tan và bước sấy khô thành phần này được lặp lại trong 1 tuần để chuẩn bị mẫu mô nhân tạo có màu.

Mẫu có màu được rửa nhẹ bằng nước chảy sử dụng bàn chải đánh răng để loại bỏ vết ố có thể được hoà tan dễ dàng hoặc được loại bỏ dễ dàng bằng nước, và sau đó được sấy khô. Giá trị L ban đầu (độ sáng) được đo bằng máy đo màu.

(2) Phương pháp đánh giá việc làm trắng răng *in vitro* sử dụng răng nhân tạo được có màu

Sau khi gắn chế phẩm của Ví dụ 4 và Ví dụ so sánh 3 vào răng nhân tạo có màu, một cách tương ứng, răng nhân tạo được để đứng trong 30 phút trong điều kiện khoang miệng, tức là 37°C, độ ẩm 98%. Mẫu được rửa bằng nước sau khi loại bỏ chế phẩm của Ví dụ 4 và Ví dụ so sánh 3 và được sấy khô. Sau đó, giá trị L được đo. Giá trị delta L, là chênh lệch giữa giá trị L trước và sau khi gắn, được tính.

Thử nghiệm so sánh độ cứng trước khi gắn hoặc khi bắt đầu gắn và ngay trước khi loại bỏ

1. Độ cứng của chế phẩm của ví dụ và ví dụ so sánh ở mỗi giai đoạn

Bảng 11

	Ví dụ 4	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ so sánh 3	Ví dụ so sánh 5
Tại thời điểm sản xuất	Không đo được	Không đo được	Không đo được	Không đo được	Thành phần công thức thứ nhất 100 g Thành phần công thức thứ hai 100 g
Lần dùng thứ nhất	150 g	180 g	120 g	Không đo được	300 g
Khi bám dính	150 g	5580 g	450 g	Không đo được	> 33.600 g
Ngay trước khi loại bỏ (Sau khi hoàn thành giải phóng được chất)	150 g	12.000 g	600 g	Không đo được	>> Không đo được

Như được liệt kê trong Bảng 11, chế phẩm dùng cho miệng của ví dụ theo sáng chế có độ cứng khi bám dính bằng khoảng 5000 g hoặc thấp hơn, và chế phẩm

này có ưu điểm là có thể được biến đổi bằng lực nhỏ do độ cứng thấp, và do đó, khi ép nhẹ bằng ngón tay khi bắt đầu, nó có thể được kéo căng đến độ dài mong muốn, và chế phẩm có rất ít cảm giác về dị vật trong nướu hoặc khoang miệng bởi vì chế phẩm này mềm. Ngược lại, trong trường hợp Ví dụ so sánh 3 thì không có độ cứng, nên nó tương đương với các ví dụ về độ mềm. Tuy nhiên, có hạn chế là chế phẩm rất khó duy trì hình dạng sau khi dùng bởi vì nó là gel lỏng thông thường, nên nó được phân tán khi ép bằng ngón tay, bất tiện khi sử dụng bởi vì nó bị dính bôi ra tay và bị dính bôi dễ dàng tại vị trí tiếp xúc với nướu, và nó có thể được rửa sạch dễ dàng trong khoang miệng ẩm. Trong trường hợp Ví dụ so sánh 5 thì có độ cứng cao. Do đó, chế phẩm có hạn chế là nó có thể gây ra gánh nặng cho nướu mềm bởi vì nó không thể biến đổi hình dạng nếu không được dính nhanh sau khi dùng do độ cứng của nó, và không thể giải phóng được chất sau khi độ cứng tăng lên.

2. Độ nén được của chế phẩm của ví dụ và ví dụ so sánh ở mỗi giai đoạn

Bảng 12

	Ví dụ 4	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ so sánh 3	Ví dụ so sánh 5
Tại thời điểm sản xuất	Không đo được	Không đo được	Không đo được	Không đo được	Thành phần công thức thứ nhất 100 gs Thành phần công thức thứ hai 100 gs
Lần dùng thứ nhất	700 gs	680 gs	650 gs	Không đo được	1200 gs
Khi bám dính	700 gs	11.000 gs	1500 gs	Không đo được	> 55.000 gs
Ngay trước khi loại bỏ (Sau khi hoàn thành giải phóng được chất)	700 gs	16.000 gs	2000 gs	Không đo được	>> Không đo được

Như được liệt kê trong Bảng 12, chế phẩm dùng cho miệng của các ví dụ theo sáng chế có độ nén được thấp khi bám dính, và có nghĩa là chế phẩm này không cần nỗ lực nhiều để thực hiện sự biến đổi mong muốn trong khoảng thời

gian nhất định. Chế phẩm có ưu điểm là khi ép nhẹ với ngón tay, có thể thu được sự biến dạng mong muốn, bao gồm không chỉ biến dạng về kích thước mà còn biến dạng về hình dạng, khiến cho có thể dễ dàng lấp đầy khoảng trống giữa các răng đồng thời ngay cả khi răng không đồng đều. Ngược lại, trong trường hợp Ví dụ so sánh 3, nó có hạn chế là rất khó duy trì hình dạng sau khi dùng bởi vì nó là gel lỏng thông thường không có độ cứng, nó được phân tán bằng cách ép bằng ngón tay, bất tiện khi sử dụng bởi vì nó bị dính bôi ra tay và dễ dàng dính vào vị trí tiếp xúc với nướu, và nó có thể được rửa sạch dễ dàng trong khoang miệng ảm. Trong trường hợp Ví dụ so sánh 5, độ nén được tăng mạnh trong vòng vài phút sau khi dùng và giá trị quá cao. Do đó, nó có hạn chế rằng khó sử dụng vì nó không thể biến đổi hình dạng nếu nó không được dính nhanh sau khi dùng do độ cứng của nó, và khó giải phóng được chất.

3. So sánh độ dẻo ở ví dụ và ví dụ so sánh

Bảng 13

	Ví dụ 4	Ví dụ 1	Ví dụ so sánh 3	Ví dụ so sánh 5
Tại lần dùng thứ nhất (Trong vòng 2 phút)	>300%	>150%	Không duy trì hình dạng	150%
Khi bám dính (Trong vòng 10 phút)	>300%	>150%	Không duy trì hình dạng	Cố định
Ngay trước khi loại bỏ (sau 30 phút)	>300%	150%	Không duy trì hình dạng	Cố định

Như có thể thấy từ Bảng 13, chế phẩm theo sáng chế có thể duy trì độ dẻo ngay trước khi loại bỏ. Bởi độ dẻo này, chế phẩm theo sáng chế có thể được dính hoàn toàn vào khoảng trống giữa các răng, và phân phối được chất một cách hiệu quả đến khoảng trống giữa các răng và nướu.

4. Tốc độ giải phóng được chất của chế phẩm của ví dụ và ví dụ so sánh

Bảng 14

	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ so sánh 3
--	---------	---------	-----------------

Sau 10 phút từ khi gắn	50%	60%	5%
Sau 30 phút từ khi gắn	>70%	>80%	<5%

Như có thể thấy từ Bảng 14, trong trường hợp các ví dụ, có thể xác nhận rằng được chất được giải phóng với lượng bằng 70% hoặc cao hơn tại thời điểm loại bỏ chế phẩm, là 30 phút sau khi gắn, dựa trên tải lượng được chất. Tuy nhiên, trong trường hợp ví dụ so sánh, có thể xác nhận rằng việc loại bỏ chế phẩm làm tăng độ cứng và giới hạn sự giải phóng được chất.

5. So sánh độ tiện dụng của ví dụ và ví dụ so sánh

Bảng 15

	Ví dụ 4	Ví dụ 1	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ so sánh 2	Ví dụ so sánh 3
Mức độ dính bôi tại thời điểm sản xuất	Thành phần công thức thứ nhất (Dính bôi: Dạng ướt) Thành phần công thức thứ hai (Dính bôi: Dạng ướt)	Thành phần công thức thứ nhất (Dính bôi: Dạng bột) Thành phần công thức thứ hai (Dính bôi: Dạng ướt)	Dính bôi (Dạng ướt)	Dính bôi (Dạng ướt)	Dính bôi (Dạng ướt)
Mức độ dính bôi tại lần dùng thứ nhất	Không dính bôi (Dạng khô)	Hầu như không dính bôi (Giống dạng khô)	Dính bôi (Dạng ướt)	Dính bôi (Dạng ướt)	Dính bôi (Dạng ướt)
Mức độ dính bôi ngay trước khi loại bỏ	Không dính bôi (Dạng khô)	Không dính bôi	Dính bôi (Dạng ướt)	Dính bôi (Dạng ướt)	Dính bôi (Dạng ướt)

Như có thể thấy trong Bảng 15, trong trường hợp ví dụ so sánh theo sáng chế, được chất bị dính bôi ra tay trong quá trình dùng chế phẩm trên bề mặt của răng, nhưng các ví dụ theo sáng chế có thể được sử dụng tiện lợi bởi vì được chất hầu như không bị dính bôi ra tay.

Bảng 16

	Ví dụ 4	Ví dụ 1	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ so sánh 2
Điểm số khảo sát về răng nhạy cảm	-	2,7	1,5	-
Điểm số khảo sát về đau nướu	2,4	-	-	1,4

Như có thể thấy từ Bảng 16, đã xác nhận rằng chế phẩm của Ví dụ 1 có hiệu quả tốt hơn trong việc làm giảm răng nhạy cảm, so với Ví dụ so sánh 1, và đã xác nhận rằng chế phẩm của Ví dụ 4 có hiệu quả tốt hơn trong việc làm giảm đau nướu, so với Ví dụ so sánh 2.

Kết quả này cho thấy rằng các chế phẩm của ví dụ có mức độ bám dính vào răng và khoảng trống giữa các răng vượt trội, để cho hoạt chất được phân phối đến vị trí mục tiêu một cách hiệu quả hơn.

Ngoài ra, bởi vì Ví dụ so sánh 1 và Ví dụ so sánh 2 là dạng kem đánh răng và thời gian duy trì của dược chất được phân phối tại thời điểm lần dùng thứ nhất (đánh răng) là không lâu, nên hoạt chất biến mất dần theo thời gian. Tuy nhiên, trong trường hợp chế phẩm của ví dụ cung cấp thời gian cho việc thẩm hoạt chất một cách ổn định trong khoảng thời gian nhất định, tốc độ hao hụt của hoạt chất được cho là thấp.

Bảng 17

	ΔL (Dùng một lần)	ΔL (Dùng hai lần)
Ví dụ 2	16,54 $\pm$ 2,19	31,49 $\pm$ 3,05
Ví dụ so sánh 3	5,29 $\pm$ 1,54	9,89 $\pm$ 1,85

Như có thể thấy từ Bảng 17, chế phẩm của Ví dụ 2 cho thấy hiệu quả làm trắng răng tốt hơn, so với Ví dụ so sánh 3. Đã xác nhận rằng trong trường hợp chế phẩm của Ví dụ so sánh 3, có dạng gel, lượng hoạt chất được phân phối đến răng nhỏ hơn so với tải lượng, và hiệu quả làm trắng nhỏ đáng kể bởi vì lượng chảy xuống hoặc biến mất bởi lực mà không được cố định sau khi được dùng cho răng là rất lớn.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Chế phẩm theo sáng chế có thể được dính tốt vào khoảng trống giữa các răng, và do đó, có thể phân phối được chất một cách hiệu quả đến khoảng trống giữa các răng. Sáng chế có thể cung cấp chế phẩm gắn được trong khoang miệng, thuận tiện để sử dụng bởi vì nó không chảy xuống khi được dùng cho răng.

Sáng chế đã được mô tả chi tiết. Tuy nhiên, nên được hiểu là phần mô tả chi tiết và các ví dụ cụ thể, mặc dù thể hiện các phương án ưu tiên của sáng chế, nhưng được đưa ra chỉ nhằm minh họa, bởi vì các thay đổi và cải biến khác nhau mà thuộc phạm vi của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật từ phần mô tả chi tiết này.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm để gắn vào răng hoặc phần bao quanh răng, chế phẩm này bao gồm:

hợp phần dùng cho miệng ở pha kem hoá cứng; và

hoạt chất để phân phối trong miệng,

trong đó chế phẩm trở nên cứng và về cơ bản là mất khả năng tạo khuôn của nó trong 5 phút đến 3 giờ sau khi chế phẩm được gắn vào răng hoặc phần bao quanh răng trong các điều kiện độ ẩm và nhiệt độ của khoang miệng, và

trong đó hợp phần dùng cho miệng ở pha kem hoá cứng bao gồm nguyên liệu chuyển pha, nguyên liệu hỗ trợ chuyển pha, nguyên liệu tăng cường độ gắn của hợp phần chuyển pha, và nguyên liệu hỗ trợ giải phóng dược chất,

trong đó chế phẩm là chế phẩm loại hai thành phần công thức bao gồm thành phần công thức thứ nhất và thành phần công thức thứ hai,

trong đó một trong số thành phần công thức thứ nhất hoặc thành phần công thức thứ hai chứa axit và thành phần công thức còn lại trong số thành phần công thức thứ nhất hoặc thành phần công thức thứ hai chứa bazơ,

trong đó nguyên liệu chuyển pha bao gồm carrageenan, pectin, xyloglucan, gôm gellan, amoni alginat, magie alginat, kali alginat, natri alginat, lithi alginat, chitosan, axit polylactic (poly(D,L-axit lactic)), polylactit-co-glycolit (poly(DL-lactit-co-glycolit)), poly-caprolacton, axit polyacrylic (carbopol), polyvinylaxetal dietyl aminoaxetat (AEA), hydroxypropylmetyl xenluloza, poly(axit metacrylic)-poly(etylen glycol), poly(D,L-lactit)-khối-poly(etylen glycol)-khối-poly(D,L-lactit), PEG-oligoglycolyl-acrylat, poly(N-isopropyl acrylamit), sucroza axetat isobutytrat, rượu polyvinyllic, glyxeryl monooleat, glyxeryl monolinoleat, glyxeryl monoarachidonat, glyxeryl monostearat, hoặc hỗn hợp của chúng,

trong đó nguyên liệu hỗ trợ chuyển pha bao gồm nguồn ion canxi là canxi cacbonat, canxi hydro phosphat (CaHPO_4), bari cacbonat, kẽm cacbonat, canxi clorua, canxi lactat, canxi xitrat, canxi aspartat, canxi sacarat, canxi oxoalerat, canxi gluconat, canxi lactobionat và canxi lactogluconat; chất tạo chelat là bari cacbonat, kẽm cacbonat, natri bicarbonat, natri cacbonat, tetraborat hoặc tripolyphosphat; axit axetic, axit malic, axit lactic, axit gluconic, axit ascorbic hoặc

hỗn hợp hoặc muối của chúng; hoặc NaOH, KOH hoặc hỗn hợp của chúng, và

trong đó nguyên liệu tăng cường độ gắn của hợp phần chuyển pha bao gồm silic oxit kết tủa để làm đặc, silic dioxit dạng keo, polyvinyl pyrrolidon, copolyme poly methyl vinyl ete và axit maleic, senlac, nhựa thông, poloxame, axit hyaluronic, copolyme acrylat, hydroxypropyl methyl xenluloza (HPMC), hydroxypropyl xenluloza (HPC), axit polyacrylic, polyetylen glycol, etyl xenluloza hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc thể liên kết ngang của chúng.

2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó hoạt chất được trộn với hợp phần dùng cho miệng ở pha kem hoá cứng.

3. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này trở nên cứng và về cơ bản là mất khả năng tạo khuôn của nó trong 10 phút đến 3 giờ sau khi chế phẩm được gắn vào răng hoặc phần bao quanh răng trong các điều kiện về độ ẩm và nhiệt độ của khoang miệng.

4. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó đặc tính trở nên cứng và mất khả năng tạo khuôn có nghĩa là chế phẩm trở nên có độ nhớt bằng 5000 cps hoặc cao hơn, được đo bằng cách sử dụng máy đo độ nhớt Brookfield được trang bị các trục quay số 6 và 7 ở 20°C, ở tốc độ từ 5 đến 20 vòng/phút, trong 5 phút đến 3 giờ sau khi chế phẩm được gắn vào răng hoặc phần bao quanh răng.

5. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó độ nhớt được đo tại thời điểm sau khoảng 5 phút đến 3 giờ từ khi gắn chế phẩm vào răng hoặc phần bao quanh răng được tăng lên 2 lần hoặc cao hơn, so với độ nhớt được đo tại thời điểm gắn chế phẩm vào răng hoặc phần bao quanh răng.

6. Chế phẩm để gắn vào răng hoặc phần bao quanh răng, chế phẩm này bao gồm: hợp phần dùng cho miệng dạng dẻo; và hoạt chất để phân phối trong miệng,

trong đó chế phẩm trở nên cứng và về cơ bản là mất khả năng tạo khuôn của nó trong 5 phút đến 3 giờ sau khi chế phẩm được gắn vào răng hoặc phần bao quanh răng trong các điều kiện độ ẩm và nhiệt độ của khoang miệng, và

trong đó hợp phần dùng cho miệng dạng dẻo bao gồm nguyên liệu chuyển pha, nguyên liệu hỗ trợ chuyển pha, nguyên liệu tăng cường độ gắn của hợp phần chuyển pha, và nguyên liệu hỗ trợ giải phóng dược chất,

trong đó chế phẩm là chế phẩm hai thành phần công thức bao gồm thành phần công thức thứ nhất và thành phần công thức thứ hai,

trong đó một trong số thành phần công thức thứ nhất hoặc thành phần công thức thứ hai chứa axit và thành phần công thức còn lại trong số thành phần công thức thứ nhất hoặc thành phần công thức thứ hai chứa bazơ,

trong đó nguyên liệu chuyển pha bao gồm carrageenan, pectin, xyloglucan, gôm gellan, amoni alginat, magie alginat, kali alginat, natri alginat, lithi alginat, chitosan, axit polylactic (poly(D,L-axit lactic)), polylactit-co-glycolit (poly(DL-lactit-co-glycolit)), poly-caprolacton, axit polyacrylic (carbopol), polyvinylaxetal dietyl aminoaxetat (AEA), hydroxypropylmetyl xenluloza, poly(axit metacrylic)-poly(etylen glycol), poly(D,L-lactit)-khối-poly(etylen glycol)-khối-poly(D,L-lactit), PEG-oligoglycolyl-acrylat, poly(N-isopropyl acrylamit), sucroza axetat isobutytrat, rượu polyvinyllic, glyxeryl monooleat, glyxeryl monolinoleat, glyxeryl monoarachidonat, glyxeryl monostearat, hoặc hỗn hợp của chúng,

trong đó nguyên liệu hỗ trợ chuyển pha bao gồm nguồn ion canxi là canxi cacbonat, canxi hydro phosphat (CaHPO_4), bari cacbonat, kẽm cacbonat, canxi clorua, canxi lactat, canxi xitrat, canxi aspartat, canxi sacarat, canxi oxoalerat, canxi gluconat, canxi lactobionat và canxi lactogluconat; chất tạo chelat là bari cacbonat, kẽm cacbonat, natri bicarbonat, natri cacbonat, tetraborat hoặc tripolyphosphat; axit axetic, axit malic, axit lactic, axit gluconic, axit ascorbic hoặc hỗn hợp hoặc muối của chúng; hoặc NaOH, KOH hoặc hỗn hợp của chúng, và

trong đó nguyên liệu tăng cường độ gắn của hợp phần chuyển pha bao gồm silic oxit kết tủa để làm đặc, silic dioxit dạng keo, polyvinyl pyrrolidon, copolyme poly metyl vinyl ete và axit maleic, senlac, nhựa thông, poloxame, axit hyaluronic, copolyme acrylat, hydroxypropyl metyl xenluloza (HPMC), hydroxypropyl xenluloza (HPC), axit polyacrylic, polyetylen glycol, etyl xenluloza hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc thể liên kết ngang của chúng.

7. Chế phẩm theo điểm 6, trong đó hoạt chất được trộn với hợp phần dùng cho miệng dạng dẻo và được phân tán trong chế phẩm.

8. Chế phẩm theo điểm 6, trong đó chế phẩm này có độ cứng ban đầu nằm trong khoảng từ 0,1 g đến 20.000 g, được đo ở chế độ nén của thiết bị Texture Analyzer (TA), tại thời điểm gấn.

9. Chế phẩm theo điểm 6, trong đó chế phẩm này có độ cứng cuối cùng bằng 40.000 g hoặc thấp hơn, được đo ở chế độ nén của thiết bị Texture Analyzer (TA), tại thời điểm loại bỏ.

10. Chế phẩm theo điểm 9, trong đó thời điểm loại bỏ là khi lượng hoạt chất được giải phóng vào khoang miệng đạt 60% khối lượng hoặc cao hơn, dựa trên lượng hoạt chất có trong chế phẩm ban đầu, sau 30 phút từ khi gấn chế phẩm vào răng hoặc phân bao quanh răng.

11. Chế phẩm theo điểm 6, trong đó chế phẩm này có độ nén được nằm trong khoảng từ 0,1 đến 30.000 gs, được đo ở chế độ nén của thiết bị Texture Analyzer (TA).

12. Chế phẩm theo điểm 6, trong đó chế phẩm này có độ nén được cuối cùng bằng 50.000 gs hoặc thấp hơn, được đo ở chế độ nén của thiết bị Texture Analyzer (TA).

13. Chế phẩm theo điểm 6, trong đó chế phẩm này tăng diện tích của nó khi chế phẩm này được ép bằng cách tác dụng lực khi bắt đầu gấn.

14. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó hoạt chất là natri florua, thiếc florua, indi florua, amin florua, natri monoflophosphat, tetranatri pyrophosphat (TSPP), natri axit pyrophosphat (SAPP), natri tripolyphosphat (STP), natri kali pyrophosphat, tetrakali pyrophosphat, natri metaphosphat có tính axit, natri polyphosphat có tính axit, triclosan, clohexidin, alexidin, hexetidín, sanguinarin, benzalkoni clorua, salixylanilit, domiphen bromua, xetylpyridini clorua (CPC), tetradexylpyridini clorua (TPC), aspirin, ketorolac, flurbiprofen, piroxicam, axit meclofenamic, thiamin, riboflavin, axit nicotinic, axit pantothenic, pyridoxin, biotin, axit folic, vitamin B12, axit lipoic, axit ascorbic, vitamin A, vitamin D, vitamin E, vitamin K, phần chiết chuẩn độ của phần không thể xà phòng hoá Zea Mays L., Magnoliae Cortex, Myrrha, Rhatany, Chamomile, policresulen, phần chiết chuẩn độ của Centella Asiatica, phần chiết từ hạt nhục đậu khấu, dexpanthenol, β -sitosterol, axit

axetyl salixylic, kẽm clorua, kali phosphat, kali diphosphat, canxi clorua, axit oxalic, kali oxalat, sắt (III) oxalat, vitamin E, hoặc hỗn hợp của chúng.

15. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó thành phần công thức thứ nhất và thành phần công thức thứ hai của chế phẩm loại hai thành phần công thức được tạo kết cấu để trộn và dùng cho răng hoặc phần bao quanh, răng, và

độ nhót của hỗn hợp của thành phần công thức thứ nhất và thành phần công thức thứ hai được đo sau khi trộn hai thành phần công thức để dùng cho răng hoặc phần bao quanh răng được tăng lên, so với trước khi trộn, trong đó chế phẩm hoá cứng bằng cách mất khả năng tạo khuôn.

16. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm loại hai thành phần công thức chứa hoạt chất trong thành phần công thức thứ nhất, trong thành phần công thức thứ hai, hoặc trong cả thành phần công thức thứ nhất và thành phần công thức thứ hai.

17. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó độ tan trong nước của chế phẩm, được đo ở 32°C, 101,325 kPa (1 atm) sau 5 phút đến 3 giờ kể từ khi gắn chế phẩm vào răng hoặc phần bao quanh răng, là 20% khối lượng hoặc thấp hơn.

18. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này còn bao gồm lớp lót.

19. Chế phẩm để gắn vào răng hoặc phần bao quanh răng, chế phẩm này bao gồm:

hợp phần dùng cho miệng, có độ dẻo, và ở dạng kem trước khi được gắn vào răng hoặc phần bao quanh răng và sau đó hoá cứng sau khi gắn; và

hoạt chất để phân phối trong miệng,

trong đó chế phẩm trở nên cứng và về cơ bản là mất khả năng tạo khuôn của nó trong 5 phút đến 3 giờ sau khi chế phẩm được gắn vào răng hoặc phần bao quanh răng trong các điều kiện độ ẩm và nhiệt độ của khoang miệng, và

trong đó hợp phần dùng cho miệng ở pha kem hoá cứng bao gồm nguyên liệu chuyển pha, nguyên liệu hỗ trợ chuyển pha, nguyên liệu tăng cường độ gắn của hợp phần chuyển pha, và nguyên liệu hỗ trợ giải phóng dược chất,

trong đó chế phẩm là chế phẩm loại hai thành phần công thức bao gồm thành phần công thức thứ nhất và thành phần công thức thứ hai, trong đó một trong số thành phần công thức thứ nhất hoặc thành phần công thức

thứ hai chứa axit và thành phần công thức còn lại trong số thành phần công thức thứ nhất hoặc thành phần công thức thứ hai chứa bazơ,

trong đó nguyên liệu chuyển pha bao gồm carrageenan, pectin, xyloglucan, gôm gellan, amoni alginat, magie alginat, kali alginat, natri alginat, lithi alginat, chitosan, axit polylactic (poly(D,L-axit lactic)), polylactit-co-glycolit (poly(DL-lactit-co-glycolit)), poly-caprolacton, axit polyacrylic (carbopol), polyvinylaxetal dietyl aminoaxetat (AEA), hydroxypropylmetyl xenluloza, poly(axit metacrylic)-poly(etylen glycol), poly(D,L-lactit)-khối-poly(etylen glycol)-khối-poly(D,L-lactit), PEG-oligoglycolyl-acrylat, poly(N-isopropyl acrylamit), sucroza axetat isobutytrat, rượu polyvinyl, glyxeryl monooleat, glyxeryl monolinoleat, glyxeryl monoarachidonat, glyxeryl monostearat, hoặc hỗn hợp của chúng,

trong đó nguyên liệu hỗ trợ chuyển pha bao gồm nguồn ion canxi là canxi cacbonat, canxi hydro phosphat (CaHPO_4), bari cacbonat, kẽm cacbonat, canxi clorua, canxi lactat, canxi xitrat, canxi aspartat, canxi sacarat, canxi oxoalerat, canxi gluconat, canxi lactobionat và canxi lactogluconat; chất tạo chelat là bari cacbonat, kẽm cacbonat, natri bicarbonat, natri cacbonat, tetraborat hoặc tripolyphosphat; axit axetic, axit malic, axit lactic, axit gluconic, axit ascorbic hoặc hỗn hợp hoặc muối của chúng; hoặc NaOH, KOH hoặc hỗn hợp của chúng, và

trong đó nguyên liệu tăng cường độ gắn của hợp phần chuyển pha bao gồm silic oxit kết tủa để làm đặc, silic dioxit dạng keo, polyvinyl pyrrolidon, copolyme poly metyl vinyl ete và axit maleic, senlac, nhựa thông, poloxame, axit hyaluronic, copolyme acrylat, hydroxypropyl metyl xenluloza (HPMC), hydroxypropyl xenluloza (HPC), axit polyacrylic, polyetylen glycol, etyl xenluloza hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc thể liên kết ngang của chúng.

20. Chế phẩm theo điểm 19, trong đó chế phẩm này còn bao gồm lớp lót.

Fig.1

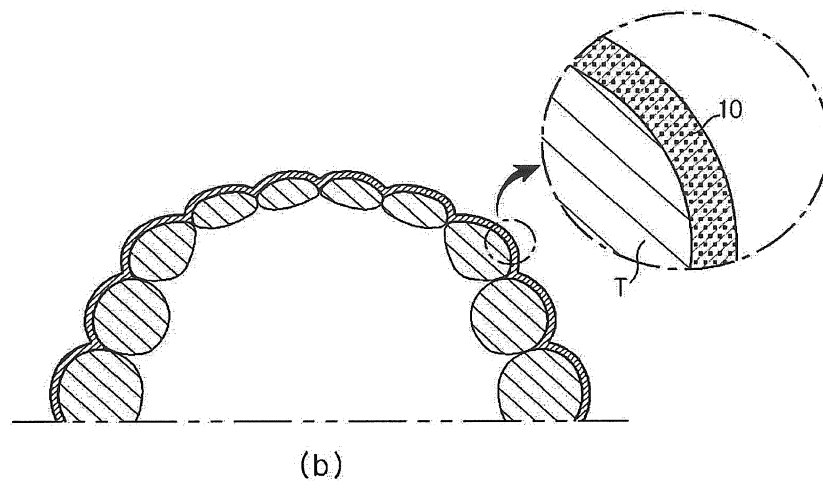
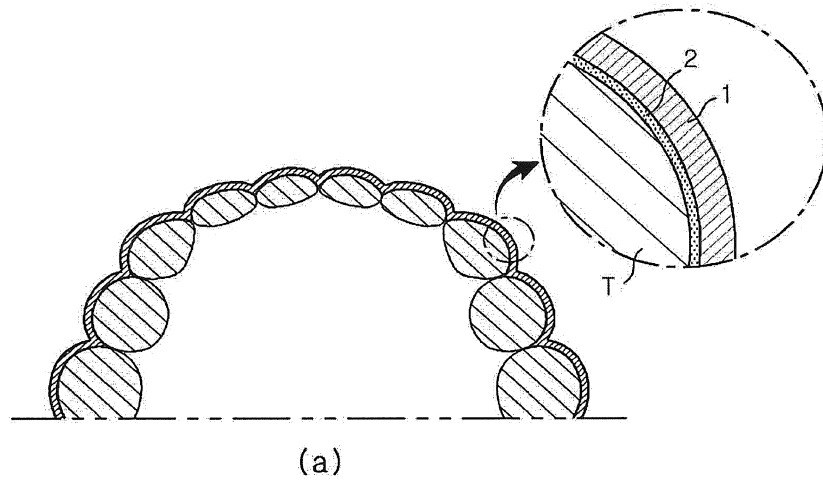


Fig.2

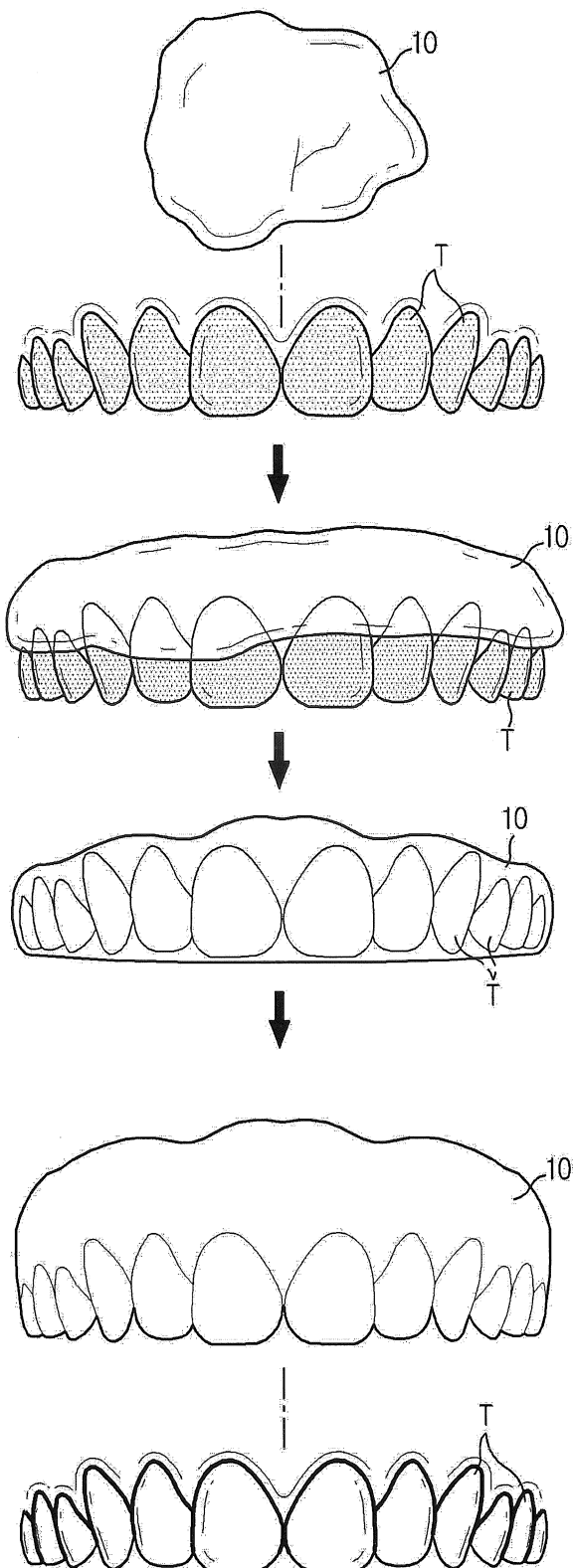


Fig.3

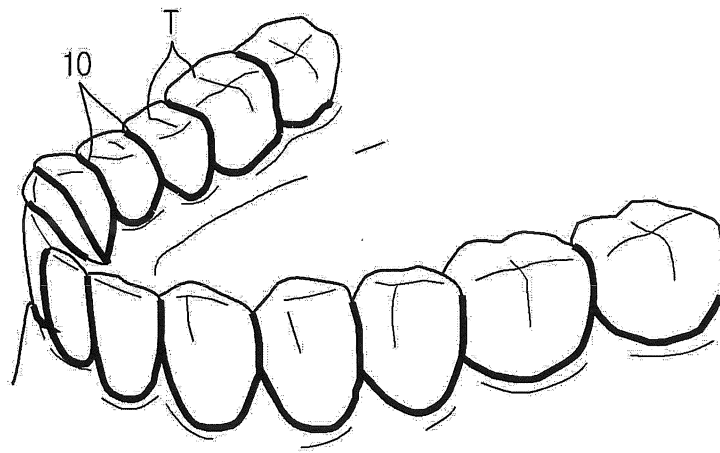


Fig.4

