



(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)



1-0034026

(51)⁷ A61K 9/00; A61K 47/14; A61K 47/38; (13) B
A61K 8/02; A61K 9/08; A61K 8/67;
A61K 8/97; A61K 9/06; A01K 33/16;
A61K 8/21

(21) 1-2018-03488

(22) 12/01/2017

(86) PCT/KR2017/000409 12/01/2017

(87) WO/2017/123020 20/07/2017

(30) 10-2016-0004353 13/01/2016 KR; 10-2016-0012964 02/02/2016 KR; 10-2016-0029820 11/03/2016 KR

(45) 25/11/2022 416

(43) 25/10/2018 367A

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

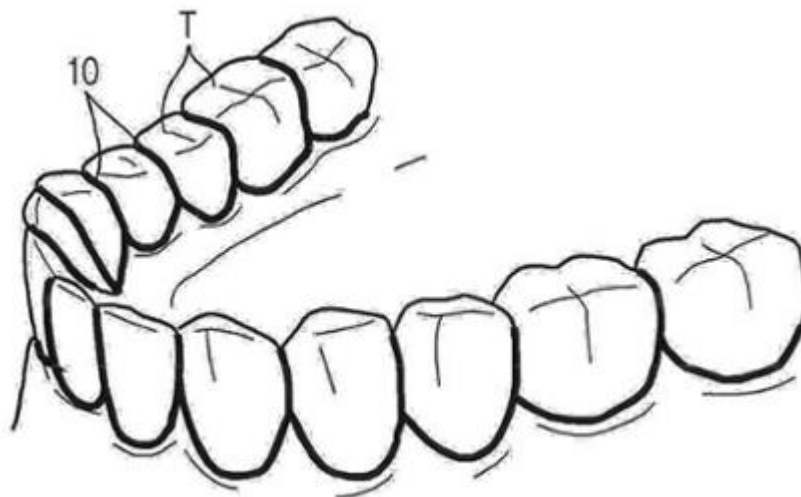
58, Saemunan-ro, Jongno-gu, Seoul 03184, Republic of Korea

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

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

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

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng cho miệng để gắn vào răng hoặc phần bao quanh răng. Chế phẩm dùng để gắn vào răng hoặc phần bao quanh răng theo sáng chế có thể đem lại lực bám dính cao với vị trí mục tiêu bất kể khoảng trống giữa hai mặt liền kề và phần cong của răng. Chế phẩm dễ xử lý trong khi kiểm soát được sự giải phóng dược chất.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến băng dùng cho miệng có thể được gắn vào răng hoặc phần bao quanh răng để phân phối thành phần thuốc vào khoang miệng. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến băng dùng cho miệng có thể phân phối thành phần thuốc một cách hiệu quả vào khoang miệng nhờ có lực bám dính vượt trội và đảm bảo đủ thời gian gắn.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Để phân phối thành phần thuốc dùng qua đường miệng vào khoang miệng, thời gian tiếp xúc với thành phần thuốc 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 được chất vào trong miệng có nhược điểm là có cảm giác mạnh về dị vật và khó có thể phân phối khu trú được chất do đặc điểm hình dạng của chúng. Dạng đắp hoặc dạng dải băng thì mỏng, nên khó phân phối đủ lượng thành phần thuốc, và độ linh hoạt thấp, nên có nhược điểm là khó dính vào khoảng trống giữa hai mặt liền kề, vùng rấp ranh giữa nướu và răng, và các vùng tương tự.

Để giải quyết vấn đề bám dính vào khoảng trống giữa hai mặt liền kề, vùng rấp 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 được chất cho bề mặt của dải băng và phân phối được chất bằng áp suất, nhưng có vấn đề là thành phần thuốc được

giải phóng tạm thời bởi được 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 hai mặt liền kề.

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. Cụ thể, các tác giả sáng chế đã cố gắng xem xét chế phẩm thích hợp để sử dụng trong điều kiện cụ thể, ví dụ, trong khoang miệng trong khi cải thiện lực bám dính ngay cả vào khoảng trống giữa hai mặt liền kề hoặc các phần cong của răng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Nhằm giải quyết các vấn đề nêu trên, sáng chế đề xuất dạng mới của chế phẩm để gắn vào khoang miệng, mà nó dễ được dính vào vị trí mục tiêu trong khoang miệng và có thể đảm bảo đủ thời gian tiếp xúc.

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 hai mặt liền kề hoặc vùng giáp ranh giữa nướu và răng.

Sáng chế đề xuất dạng mới của chế phẩm, mà có thể được dính rất tốt không chỉ vào bề mặt trong má hoặc vùng giáp ranh giữa nướu và răng mà còn vào khoảng trống giữa hai mặt liền kề mà không chảy xuống tại thời điểm bắt đầu gắn, và có thể được loại bỏ khỏi răng mà không gây kích ứng tại thời điểm loại bỏ sau khi được chất được giải phóng hoàn toàn.

Sáng chế đề xuất dạng mới của chế phẩm dùng cho miệng, mềm và linh hoạt, và có thể sử dụng một cách thuận tiện vì nó không chảy xuống và cũng đảm bảo đủ thời gian tiếp xúc với vị trí mục tiêu.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện PVM/MA là một ví dụ về polyme có thể kiểm soát tốc độ hoá cứng của hợp chất chuyển pha theo sáng chế (bên trái), và minh họa cấu trúc của phức

hợp alginat-canxi được tạo ra (bên phải).

Fig.2 thể hiện sự thay đổi độ cứng được kiểm tra sau 1 phút từ khi trộn chế phẩm. Đơn vị trên trục tung được ký hiệu là g. Như có thể thấy từ Fig.2, có thể thấy rằng trong trường hợp của các ví dụ, độ cứng tăng nhanh hơn từ ngay sau khi trộn chế phẩm đến sau khi trộn 1 phút, và sau khi trộn 1 phút, độ cứng ở các ví dụ cao hơn độ cứng ở các ví dụ so sánh. Cụ thể, có thể xác nhận rằng sau khi trộn 1 phút, người sử dụng dễ dàng xử lý chế phẩm theo các ví dụ hơn so với chế phẩm theo các ví dụ so sánh.

Fig.3 thể hiện sự thay đổi độ cứng được kiểm tra ngay trước khi trộn đến sau khi trộn 10 phút. Như có thể thấy từ Fig.3, có thể thấy rằng sau khi trộn 10 phút, độ cứng của chế phẩm theo các ví dụ thấp hơn so với các ví dụ so sánh. Cụ thể, có thể thấy rằng chế phẩm theo các ví dụ so sánh hoá cứng nhiều hơn sau một khoảng thời gian nhất định kể từ khi gắn.

Fig.4 là hình vẽ thể hiện tượng trung quá trình mà chế phẩm theo một phương án của sáng chế hoá cứng sau khi dùng và dính chế phẩm vào răng. Như có thể thấy từ Fig.4, chế phẩm theo sáng chế có thể tiếp cận với khoảng trống giữa hai mặt liền kề..

T chỉ răng, và 10 chỉ chế phẩm để gắn vào răng hoặc phần bao quanh răng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng cho miệng để gắn vào răng hoặc phần bao quanh răng.

Theo một phương án của sáng chế, chế phẩm để gắn vào răng hoặc phần bao quanh răng có thể được cung cấp ở dạng băng dùng cho miệng.

Chế phẩm để gắn vào răng hoặc phần bao quanh răng theo một phương án của sáng chế là hydrogel nhót chứa silic oxit tổng hợp, và do đó có thể được dính vào khoang miệng.

Thuật ngữ “băng dùng cho miệng” được sử dụng ở đây có nghĩa là chế phẩm mà có thể được dính vào răng, nướu, vùng trong má và các vùng tương tự trong khoang miệng. Ví dụ, nó có thể được gắn ở dạng băng. Băng dùng cho miệng có thể có, ví dụ, dạng hình chữ nhật, hình tròn và hình dạng tương tự, và có thể được tạo ra với nhiều hình dạng khác nhau khi xem xét vị trí mục tiêu, thời gian gắn và yếu tố tương tự. Nó

có thể được cung cấp ở dạng bột nhào tương tự đất sét mà không cần hình dạng cụ thể bất kỳ.

Các tác giả sáng chế đã nghiên cứu thành phần công thức của chế phẩm dùng cho miệng, mà có thể dễ dàng được biến đổi ngay cả với áp suất nhỏ để phân phối được chất đến khoảng trống giữa hai mặt liền kề, và có đủ lực bám dính và lực duy trì hình dạng không bị chảy xuống từ vị trí gắn, qua đó hoàn thiện sáng chế.

Thuật ngữ “hydrogel nhót” được sử dụng ở đây có nghĩa là hydrogel với tỷ lệ phần trăm giãn dài và độ kéo căng vượt trội. Hydrogel tạo ra mạng polyme ba chiều và có thể trương nở. Hydrogel có khả năng hấp thụ chất lỏng và có thể giải phóng được chất ở nồng độ không đổi, nhưng nó cứng nên khó dính vào phần cong của răng hoặc khoảng trống giữa các răng và có thể bị đứt khi hydrogel bị kéo căng.

Hydrogel nhót có độ dẻo vượt trội giống như thạch, kéo căng tốt và có mạng polyme ba chiều. Do đó, nó là chế phẩm mới với sự kiểm soát độ giải phóng được chất và sự thay đổi hình dạng tự do vượt trội.

Theo một phương án của sáng chế, hydrogel nhót có thể có nghĩa là tình trạng mà đàn hồi hơn so với mạng ba chiều được tạo ra bởi liên kết hydro của các nhóm -OH của PVA và các muối (ví dụ, borat) và có thể thay đổi hình dạng. Hydrogel nhót là chế phẩm ít chảy hơn chất nhót và có lực duy trì hình dạng cao hơn, nhưng đàn hồi hơn và có thể kéo căng nhiều hơn so với hydrogel. Nó có thể có khả năng thay đổi hình dạng vừa phải giữa chất nhót và hydrogel.

Theo một phương án của sáng chế, có thể đạt được chế phẩm hydrogel nhót bằng silic oxit tổng hợp hoặc hợp chất alginat.

Silic oxit là chất làm đặc vô cơ có kích thước rất nhỏ và đồng đều, và nó không tan trong nước và có lực phân tán vượt trội trong dung dịch nước. Mặc dù đã xác nhận được rằng silic oxit có thể là vượt trội để đạt được chế phẩm hydrogel nhót vì nó có tính chất liên kết hydro, qua đó làm tăng tính sol-gel thuận nghịch, sáng chế sẽ không được hiểu là bị giới hạn ở lý thuyết này.

Silic oxit tổng hợp có thể là ít nhất một chất được chọn từ bột silic oxit, silic oxit được hun khói, silic oxit kết tủa, silic oxit dạng keo, gel khí và sol silic oxit, và tốt hơn nếu nó có thể là silic oxit được hun khói. Silic oxit được hun khói có thể là, ví dụ

loại AEROSIL® từ EVONIK như AEROSIL® 200, AEROSIL®300 và các loại tương tự. Silic oxit tổng hợp có thể được chứa với lượng từ 0,1% khối lượng đến 20% khối lượng dựa trên khối lượng khô của chế phẩm để gắn vào răng hoặc phần bao quanh răng, và nó có thể được chứa với lượng từ 0,5% khối lượng đến 10% khối lượng.

Trong khoảng hàm lượng ở trên, nó có thể được ưu tiên về mặt lưu biến học của chế phẩm.

Theo một phương án của sáng chế, hydrogel nhót có thể tạo ra các liên kết hydro bằng cách cho rượu polyvinyllic (PVA) phản ứng với nhóm -OH của rượu polyvinyllic. Rượu polyvinyllic là polyme mà độ ổn định *in vivo* của nó đã được chứng minh và là polyme tạo màng có khả năng tạo ra màng mỏng. Nhóm -OH có trong rượu polyvinyllic có tính chất đàn hồi vượt trội tại thời điểm tạo gel bằng cấu trúc cầu nối được tạo ra bởi liên kết hydro với muối, và tính chất của chế phẩm mong muốn theo sáng chế có thể đạt được bằng cách sử dụng silic oxit tổng hợp theo sáng chế.

Muối tạo liên kết hydro với các nhóm -OH của rượu polyvinyllic có thể là borat, phosphat hoặc hỗn hợp của chúng, và borat có thể bao gồm kali borat, natri borat và các loại tương tự, và phosphat có thể bao gồm tetranatri pyrophosphat, tetrakali pyrophosphat và các loại tương tự.

Tốt hơn nếu khi xem xét tính tương thích giữa PVA và silic oxit tổng hợp, thì muối có thể là natri borat.

Chế phẩm theo một phương án khác của sáng chế có thể được gắn vào khoang miệng ở dạng hydrogel nhót chứa hợp chất alginat.

Đã xác nhận được rằng tính chất liên kết hydro của hợp chất alginat tác động đến sự tạo thành hydrogel nhót, và do đó, nó có thể đem lại hiệu quả vượt trội để đạt được chế phẩm mang tính chất sol-gel thuận nghịch của hydrogel nhót. Tuy nhiên, sáng chế không được hiểu là bị giới hạn ở lý thuyết đó. Tốt hơn nếu hợp chất alginat có thể được chứa với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% khối lượng đến 20% khối lượng dựa trên khối lượng khô của chế phẩm, và lượng này tốt hơn là 5% khối lượng hoặc thấp hơn, tốt hơn nữa là 2% khối lượng hoặc thấp hơn, và tốt nhất là 0,5% khối lượng hoặc thấp hơn vì hydrogel nhót có thể được tạo ra đồng đều trong khoảng này.

Hợp chất alginat có thể bao gồm canxi alginat, kali alginat, natri alginat,

trietanolamin alginat hoặc hỗn hợp của chúng.

Chế phẩm theo sáng chế này có thể chứa thành phần thuốc mà có thể được phân phối vào khoang miệng. Thành phần thuốc này có thể bao gồm tất cả các thành phần thuốc mà có thể được phân phối vào khoang miệng, và tốt hơn nếu có thể bao gồm thành phần thuốc được dự kiến điều trị các bệnh về miệng hoặc ngăn ngừa hoặc cải thiện các bệnh về miệng và các bệnh tương tự.

Thành phần thuốc có thể bao gồm, ví dụ, 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, percarbonat, peroxyaxit, persulfat, canxi clorit, barium clorit, magie clorit, lithi clorit, natri clorit 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. Thành phần thuốc 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.*, phần chiết *Magnoliae Cortex*, một dược *Myrrha*, *Rhatany*, hoa cúc *Chamomile*, *policresulen*, phần chiết chuẩn độ của rau má *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.

Thành phần thuốc có thể có mặt ở dạng được phân tán đồng nhất hoặc không đồng nhất trong hydrogel nhót của chế phẩm.

Chế phẩm theo một phương án của sáng chế có thể còn bao gồm nguyên liệu, mà hỗ trợ việc giải phóng thành phần thuốc được phân tán trong hydrogel nhót, ví dụ, nguyên liệu hỗ trợ giải phóng dược chất có thể là nguyên liệu bất kỳ mà có thể tạo rãnh, cấu trúc xốp hoặc bong bóng (bọt) trong chế phẩm. Ví dụ, nó có thể bao gồm chất bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm i) axit như axit axetic, axit lactic, axit malic, axit gluconic, axit ascorbic và các axit tương tự hoặc muối tan trong nước của nó, ví dụ, natri xitrat và ii) bazơ như 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.

Chế phẩm theo một phương án của sáng chế có thể có mặt ở dạng chính hydrogel nhót, hoặc có thể có mặt ở dạng trong đó chất hỗ trợ (ví dụ, màng không tan trong nước) và các loại tương tự được gắn thêm vào. Khi được gắn vào răng hoặc phần bao quanh răng, chế phẩm này có thể còn bao gồm lớp lót (màng nền) nếu cần thiết.

Lớp lót có thể tiếp xúc với vị trí không mong muốn trong khi gắn chế phẩm theo một phương án của sáng chế. Do đó, lớp lót có thể dùng để ngăn chặn vấn đề này. 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 xenlulozae, 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.

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 nước, 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 thành phần thuốc 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”.

Theo một phương án của sáng chế, chế phẩm có thể dễ dàng được loại bỏ khỏi răng tại thời điểm loại bỏ sau khi hoàn thành giải phóng dược chất, và nó có thể được loại bỏ với rất ít cặn còn lại trên bề mặt. Trong trường hợp chứa silic oxit tổng hợp theo một phương án của sáng chế, có thể tăng lực bám dính vào răng bằng cách trộn rượu polyvinyllic và natri borat. Ngoài ra, khi loại bỏ chế phẩm sau khi hoàn thành giải phóng dược chất, nó có thể dễ dàng được loại bỏ mà không để lại nhót dính trên bề mặt răng.

Theo một phương án khác của sáng chế, sáng chế đề xuất chế phẩm dùng cho miệng dùng để gắn vào răng hoặc phần bao quanh răng chứa hợp chất chuyển pha và polyme mà được trộn với hợp chất chuyển pha và có thể kiểm soát tốc độ hoá cứng của hợp chất chuyển pha. Chế phẩm này có thể chứa thành phần thuốc mà có thể được phân phối vào khoang miệng. Sau khi chế phẩm được gắn vào răng hoặc phần bao quanh răng, thành phần hoạt tính có trong chế phẩm có thể được giải phóng và được phân phối đến vị trí mong muốn trong khoang miệng.

Nói chung, trong trường hợp chế phẩm chuyển pha, khi thành phần công thức thứ nhất và thành phần công thức thứ hai gặp nhau và sự chuyển pha xảy ra, nó có mặt ở dạng khối lượng cố định. Các tác giả sáng chế đã xác nhận rằng khi sử dụng thành phần kiểm soát tốc độ chuyển pha được sử dụng trong sáng chế cùng nhau, thì có thể tạo ra dạng mới của chế phẩm, mà có hiệu quả trong việc giải phóng dược chất bằng

cách kiểm soát tốc độ hoá cứng của hợp chất chuyển pha, qua đó hoàn thiện sáng chế.

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.

Thành phần công thức chuyển pha thông thường thường tạo ra cục sau khi hoàn thành việc chuyển pha và sau đó được loại bỏ bằng cách lột bỏ. Khi sử dụng nguyên liệu kiểm soát tốc độ chuyển pha theo một phương án của sáng chế cùng nhau, chế phẩm có thể có cấu trúc trong đó các cục nhỏ, chứ không phải một cục duy nhất, được hợp lại bằng các liên kết yếu tại thời điểm loại bỏ, và do đó, nó có thể được loại bỏ bằng phương pháp chải, như đánh bằng bàn chải đánh răng. Cụ thể, sáng chế được đặc trưng ở chỗ chế phẩm theo sáng chế có thể được loại bỏ khỏi bề mặt răng thông qua việc đánh răng để mang lại sự tươi mới cho khoang miệng sau khi sử dụng.

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

Nghĩa của thuật ngữ “dùng cho răng” được sử dụng ở đây có thể bao gồm từ thời điểm ngay sau khi đặt chế phẩm theo sáng chế vào răng hoặc phần bao quanh răng đến trước khi dính chế phẩm vào răng bằng cách tác dụng áp lực bởi người sử dụng.

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 hai mặt liền kề, hoặc phần rấp ranh giữa nướu và răng bằng cách tác dụng áp lực sau khoảng thời gian nhất định sau khi dùng chế phẩm 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 phần 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 được tăng so với 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 “kiểm soát tốc độ chuyển pha” được sử dụng ở đây có thể được sử dụng với nghĩa tương tự như kiểm soát tốc độ hoá cứng và mức độ hoá cứng của chế phẩm, và có nghĩa là mức độ hoá cứng của chế phẩm có thể được kiểm soát bởi sự chuyển pha theo thời gian.

Các tác giả sáng chế đã nghiên cứu hệ thống phân phối dược chất có thể phân phối thành phần thuốc vào khoang miệng, qua đó đề xuất dạng mới của hệ thống phân phối dược chất và phương pháp mới để phân phối thành phần thuốc 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 thành phần thuốc một cách hiệu quả đến vị trí cụ thể trong khoang miệng (ví dụ, vị trí cần làm trắng răng, vị trí tạo răng nhạy cảm, 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 hai mặt liền kề để làm tăng tỷ lệ tiếp xúc của dược chất tại vị trí mong muốn.

Các chế phẩm, mà thuận lợi cho việc phân phối dược chất đến khoảng trống giữa hai mặt liền kề, đã được nhận biết ở dạng chất lỏng hoặc dạng có độ chảy cao. Tuy nhiên, độ nhớt ban đầu rất thấp khiến cho chế phẩm dễ chảy và không chỉ bất tiện khi sử dụng mà còn có vấn đề là không đảm bảo đủ thời gian tiếp xúc do thời gian được dính vào vị trí mục tiêu ngắn.

Nhằm giải quyết vấn đề này, các tác giả sáng chế đã phát triển chế phẩm có

dạng giống bột nhào và khi được gắn vào răng hoặc vị trí mục tiêu trong khoang miệng, nó không chảy xuống trong khi tăng lực bám dính ban đầu. Ngoài ra, các tác giả sáng chế xác nhận rằng, cụ thể, khi polyme có tính chất bám dính cao vào nướu và răng trong khoang miệng và có tính chất liên quan đến cơ chế chuyển pha được trộn với hợp chất chuyển pha, thì không có chênh lệch lớn về độ nhót giữa thời gian sử dụng ban đầu và thời gian loại bỏ, và do đó, nó có thể dễ dàng được gắn và loại bỏ mà không gây kích ứng bất kỳ, qua đó phát triển dạng mới của chế phẩm.

Nghĩa của thuật ngữ “dùng cho răng” được sử dụng có thể bao gồm từ thời điểm ngay sau khi đặt chế phẩm theo sáng chế vào răng hoặc phần bao quanh răng đến trước khi dính chế phẩm vào răng bằng cách tác dụng áp lực bởi người sử dụng.

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 hai mặt liền kề, hoặc phần rãnh ranh giữa nướu và răng bằng cách tác dụng áp lực sau khoảng thời gian nhất định sau khi dùng chế phẩm 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 phần 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 từ lúc 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 được tăng so với 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.

Theo một phương án của sáng chế, chế phẩm theo sáng chế có thể chứa polyme kiểm soát tốc độ hoá cứng của hợp chất chuyển pha. Chế phẩm theo một phương án của sáng chế chứa polyme kiểm soát tốc độ hoá cứng của hợp chất chuyển pha có thể có độ cứng ban đầu thấp mà thuận tiện để sử dụng và có thể có độ cứng tương đối thấp tại thời điểm loại bỏ sau khi hoàn thành giải phóng dược chất. Do đó, chế phẩm dùng cho miệng mà có thể được loại bỏ dễ dàng và cũng ít gây kích ứng ở vị trí gắn có thể được tạo ra.

Ví dụ, trong số các hợp chất chuyển pha, trong trường hợp bột alginat, khi nó tiếp xúc với hơi ẩm, nó hoá cứng nhanh chóng tại thời điểm bắt đầu và độ cứng tăng lên đáng kể theo thời gian. Do đó, việc giải phóng thành phần thuốc đã được phân tán trong chế phẩm có thể không được suôn sẻ. Tuy nhiên, theo một phương án của sáng chế, chế phẩm được điều chế bằng cách trộn polyme có số lượng lớn các nhóm carboxyl, là nhóm phản ứng giống như alginat, ví dụ, polyme PVM/MA (Gantrez) là có lợi trong việc giải phóng dược chất mà không gặp phải sự thay đổi độ cứng nhanh chóng.

Thuật ngữ “độ cứng” 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 nhỏ 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).

Hợp chất chuyển pha là chất gây ra tính chất nhớt cho chế phẩm 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 polyvinyl, 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. Nguyên liệu bất kỳ mà có thể được sử dụng làm hợp chất chuyển pha trong lĩnh vực kỹ thuật có thể được sử dụng và không bị giới hạn ở các ví dụ ở trên.

Tốt hơn nếu hợp chất chuyển pha có thể là amoni alginat, magie alginat, kali alginat, natri alginat, lithi alginat hoặc hỗn hợp của chúng.

Hợp chất chuyển pha có thể có trong chế phẩm cùng với polyme có tính chất kiểm soát tốc độ hoá cứng của hợp chất chuyển pha. Polyme có tính chất kiểm soát tốc

độ hoá cứng của hợp chất chuyển pha có thể có cùng nhóm chức (ví dụ, nhóm carboxyl) như nhóm chức có trong hợp chất chuyển pha.

Polyme có tính chất kiểm soát tốc độ hoá cứng của hợp chất chuyển pha có trong chế phẩm theo sáng chế có thể bao gồm ít nhất một chất được chọn từ polyme có nhóm chức liên quan đến cơ chế chuyển pha của hợp chất chuyển pha như nhóm carboxyl, nhóm hydroxyl và các nhóm tương tự. Ví dụ, khi chế phẩm theo một phương án của sáng chế được đưa qua phản ứng chuyển pha bởi axit alginic và muối của nó, polyme có thể là polyme có nhóm carboxyl, ví dụ, ít nhất một polyme được chọn từ nhóm bao gồm axit polyacrylic, natri polyacrylat, cacbome, carbopol, copolyme acrylat (Eudragit L-100), polyquarternium-39 và copolyme của metyl vinyl ete và maleic anhydrit (copolyme PVM/MA). Tốt hơn nếu polyme có thể là Gantrez mà là một trong các copolyme của metyl vinyl ete và maleic anhydrit, và tốt nhất nếu nó có thể là Gantrez S-97 mà tan trong nước và ở cấp độ có thể dùng được cho các sản phẩm cho miệng. Polyme tốt hơn nếu có thể được sử dụng cho mục đích của sáng chế do lực bám dính vượt trội của nó với răng và nướu. Ngược lại, khi chế phẩm được đưa qua phản ứng chuyển pha bởi rượu polyvinyl, polyme có nhóm hydroxyl, ví dụ, ít nhất một polyme được chọn từ nhóm bao gồm polyetylen glycol, hyaluronat, xenluloza vi kết tinh, hydroxypropyl metyl xenluloza, metyl xenluloza, axit alginic và carrageenan.

Mặc dù polyme có tính chất kiểm soát tốc độ hoá cứng của hợp chất chuyển pha được cho là có can thiệp vào liên kết của hợp chất chuyển pha với canxi tan trong nước, và nhóm carboxyl ($-\text{COOH}$) có trong đó cản trở quá trình hoá cứng của hợp chất chuyển pha bằng cách liên kết với canxi tan trong nước, sáng chế không được hiểu là bị giới hạn ở lý thuyết đó.

Tốt hơn nếu polyme có tính chất kiểm soát tốc độ hoá cứng của hợp chất chuyển pha có thể tan trong nước và cũng chứa nhóm chức giống như nhóm chức có trong hợp chất chuyển pha. Ví dụ, nhóm $-\text{COOH}$ có trong PVM/MA liên kết với canxi tan trong nước và can thiệp vào quá trình liên kết của alginat với canxi tan trong nước, qua đó làm chậm lại quá trình hoá cứng.

Polyme có tính chất kiểm soát tốc độ phản ứng chuyển pha có thể được chứa với lượng nằm trong khoảng từ 0,01% khối lượng đến 10% khối lượng dựa trên tổng khối lượng của chế phẩm, và tốt hơn nếu nó có thể được chứa với lượng nằm trong

khoảng từ 0,05% khối lượng đến 5% khối lượng. Khi nó tiếp xúc với nước trong khoảng giá trị nêu trên, sáng chế có thể có khoảng độ cứng mong muốn và có thể tạo ra lực bám dính vượt trội. Ngoài ra, khi tỷ lệ hàm lượng của polyme vượt quá khoảng giá trị nêu trên, liên kết với hợp chất chuyển pha đủ mạnh để tác động đến sự giải phóng thành phần thuốc được phân tán và ức chế sự giải phóng thành phần thuốc. Hợp chất chuyển pha và polyme có tính chất kiểm soát tốc độ phản ứng chuyển pha có thể được trộn với tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 5:0,01 đến 0,07, tốt hơn là từ 5:0,03 đến 0,05 (hợp chất chuyển pha:polyme có tính chất kiểm soát tốc độ phản ứng chuyển pha). Khi tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng tỷ lệ khối lượng nêu trên, thì có thể đạt được độ cứng mong muốn của chế phẩm.

Thành phần thuốc có thể được phân tán đồng nhất trong chế phẩm 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.

Theo một phương án của sáng chế, chế phẩm có thể được sử dụng làm loại hai thành phần công thức, và khi cần thiết, nó có thể được sử dụng làm loại ba thành phần công thức. Ví dụ, i) thành phần công thức thứ nhất chứa hợp chất chuyển pha; và thành phần công thức thứ hai chứa polyme kiểm soát tốc độ phản ứng chuyển pha, nước, thành phần thuốc và các thành phần khác mà có thể có trong chế phẩm có thể được trộn, và ii) thành phần công thức thứ nhất chứa hợp chất chuyển pha; thành phần công thức thứ hai chứa polyme kiểm soát tốc độ phản ứng chuyển pha; và thành phần công thức thứ ba chứa nước, thành phần thuốc và các thành phần khác mà có thể có trong chế phẩm có thể được trộn.

Thành phần công thức thứ nhất và thành phần công thức thứ hai hoặc thành phần công thức thứ nhất, thành phần công thức thứ hai và thành phần công thức thứ ba có thể được trộn và sau đó được dùng cho răng hoặc phần bao quanh răng.

Theo một phương án khác của sáng chế, sáng chế đề xuất chế phẩm để gắn vào

răng hoặc phần bao quanh răng, bao gồm: hợp chất chuyển pha; và polyme mà tạo ra độ cứng của chế phẩm sau 1 phút từ khi trộn với hợp chất chuyển pha nằm trong khoảng từ 140g đến 350g và tạo ra độ cứng của chế phẩm sau 10 phút từ khi trộn với hợp chất chuyển pha nằm trong khoảng từ 5200g đến 13.000g, và phân phối thành phần thuốc có trong chế phẩm vào khoang miệng.

Hợp chất chuyển pha có thể là chất bất kỳ gây ra tính chất nhớt được bao gồm ở đây mà không bị giới hạn, và tốt hơn nếu 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 polyvinyl, 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. Nguyên liệu bất kỳ mà có thể được sử dụng làm hợp chất chuyển pha trong lĩnh vực kỹ thuật có thể được sử dụng và không bị giới hạn ở các ví dụ ở trên. Tốt hơn nếu hợp chất chuyển pha có thể là axit alginic hoặc muối của nó, và tốt hơn nếu axit alginic hoặc muối của nó thể là amoni alginat, magie alginat, kali alginat, natri alginat, lithi alginat hoặc hỗn hợp của chúng.

Để giải phóng hiệu quả thành phần thuốc có trong chế phẩm chứa hợp chất chuyển pha và để bám dính hiệu quả vào răng, khoảng trống giữa hai mặt liền kề hoặc phần bao quanh răng, chế phẩm cần phải có tính chất nhớt và độ cứng đủ để dễ dàng xử lý chế phẩm trong thời gian 1 phút sau khi trộn thành phần công thức thứ nhất và thành phần công thức thứ hai, và tốt hơn nếu độ cứng từ 140g đến 350g có thể là tốt để dễ dàng xử lý. Và sau 10 phút từ khi trộn các thành phần của chế phẩm, việc giải phóng được chất có thể xảy ra suôn sẻ, và độ cứng từ 5200g đến 13.000g có thể là tốt để duy trì lực cố định hình dạng và lực bám dính. Để đạt được độ cứng của chế phẩm được dự kiến theo sáng chế, tốt hơn nếu chế phẩm có thể chứa ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm axit polyacrylic, natri polyacrylat, cacbome, carbopol, copolyme acrylat (Eudragit L-100), polyquarternium-39 và copolyme của metyl vinyl

ete và maleic anhydrit (copolymer PVM/MA). Tốt hơn nếu polymer có thể là copolymer của methyl vinyl ete và maleic anhydrit (copolymer PVM/MA).

Lực cố định hình dạng mà có thể đạt được bởi chế phẩm theo sáng chế 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 chênh lệch giữa độ cứng đo được sau 1 phút từ khi trộn và độ cứng đo được sau 10 phút từ khi trộn có thể nằm trong khoảng từ 5000g đến 12.000g, tốt hơn là từ 6000g đến 10.000g. Khi chênh lệch về độ cứng nằm trong khoảng giá trị nêu trên, việc gắn và xử lý có thể dễ dàng, và việc giải phóng được chất cũng có thể có hiệu quả và việc loại bỏ có thể dễ dàng. Do đó, có thể có lợi hơn trong việc đạt được mục đích của sáng chế.

Chế phẩm theo sáng chế có thể còn chứa nguyên liệu hỗ trợ giải phóng được chất. Nguyên liệu hỗ trợ giải phóng được chất có thể là nguyên liệu bất kỳ mà có thể tạo ra rãnh, cấu trúc xốp hoặc bóng bóng (bọt) trong thành phần công thức. 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 dạng nhót. 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.

Độ cứng của chế phẩm theo sáng chế tăng dần khi hợp chất chuyển pha tiếp xúc với hơi ẩm bằng cách trộn thành phần công thức thứ nhất và thành phần công thức thứ hai. Do đó, dễ dàng gắn chế phẩm vào răng và không gây ra kích ứng bất kỳ cho răng hoặc nướu tại thời điểm loại bỏ vì tại thời điểm loại bỏ thì chế phẩm có độ cứng thấp hơn so với khoảng độ cứng tại thời điểm hợp chất chuyển pha điển hình và nước gặp nhau và có lực cố định hình dạng.

Chế phẩm để gắn vào răng hoặc phân bao quanh răng được đề xuất theo một phương án khác của sáng chế bao gồm: i) thành phần thuốc, ii) hợp chất chuyển pha; và iii) polyme không tan trong nước nhưng tan trong etanol. Chế phẩm theo sáng chế được dùng ở dạng lỏng cho răng hoặc phân bao quanh răng, và sau đó được chuyển pha bằng cách tiếp xúc với nước bọt trong khoang miệng, qua đó có độ bám dính vào răng hoặc phân bao quanh răng. Do đó, nó có thể có tính chất bám dính vào răng hoặc phân bao quanh răng.

Etanol được sử dụng làm dung môi để sản xuất chế phẩm. Chế phẩm theo sáng chế chứa polyme mà không được hoà tan trong nước một chút nào hoặc được hoà tan trong nước chỉ trong điều kiện nhất định (ví dụ, ở tỷ lệ nước và etanol nhất định (ví dụ, etanol được chứa với lượng bằng 80% hoặc lớn hơn trong hỗn hợp nước và etanol) hoặc trong điều kiện pH nhất định), nhưng được hoà tan trong etanol. Chế phẩm có thể chứa polyme không tan trong nước nhưng tan trong etanol. Polyme không tan trong nước nhưng tan trong etanol có thể bao gồm polyme không được hoà tan trong nước nhưng được hoà tan trong etanol ở điều kiện nhiệt độ từ 35°C đến 38°C, độ pH = 7.

Chế phẩm có thể đem lại khả năng phát vượt trội khi được dùng cho răng hoặc phân bao quanh răng, và có tính chất bám dính vào răng hoặc phân bao quanh răng sau một khoảng thời gian nhất định trong khoang miệng.

Các tác giả sáng chế xác nhận thông qua thử nghiệm rằng các thành phần có trong chế phẩm gây ra sự chuyển pha bằng cách tiếp xúc với nước bọt, và đồng thời, polyme không tan trong nước nhưng tan trong etanol được sử dụng cùng nhau, để ngay cả khi một lượng lớn chế phẩm được nạp và được dùng với lượng dày cho vị trí mục tiêu, chế phẩm có thể hoá cứng nhanh chóng và có thể có tính chất bám dính trong đủ thời gian.

Độ tan của chế phẩm theo sáng chế được thay đổi trong khoang miệng ẩm. Cụ thể, chế phẩm được hoà tan trong etanol, là dung môi của chế phẩm, và độ tan giảm khi tiếp xúc với lượng nước (nước bọt) lớn có độ pH = 7 hoặc thấp hơn trong khoang miệng, và có thể duy trì ở vị trí mục tiêu trong thời gian đủ để đạt được hiệu quả mong muốn.

Chế phẩm theo sáng chế ở dạng lỏng có độ chảy vượt trội ngay sau khi dùng

trong khoang miệng, và có thể xâm nhập tốt vào khoảng trống giữa hai mặt liền kề và phần giáp ranh giữa răng và nướu. Chế phẩm theo sáng chế phản ứng với nước bọt theo thời gian sau khi dùng, làm cho chế phẩm hoá cứng dần và trải qua quá trình gel hoá. Do đó, chế phẩm có thể được gắn vào răng hoặc phần bao quanh răng.

Thuật ngữ “gel hoá” không chỉ bao gồm hiện tượng sol thay đổi thành gel, mà còn bao gồm hiện tượng đi kèm với sự gia tăng rõ rệt về độ đàn hồi hoặc độ nhớt của hệ thống. Nó bao gồm hiện tượng trong đó pha lỏng dần hoá rắn khi tiếp xúc với nước bọt, và không có giới hạn cụ thể về mức độ tăng độ đàn hồi hoặc độ nhớt bởi quá trình gel hoá.

Hợp chất chuyển pha có thể bao gồm monoglyxerit bất kỳ được chọn từ glyxeryl monooleat, glyxeryl monolinoleat, glyxeryl monoarachidonat, glyxeryl monostearat hoặc hỗn hợp của chúng, và tốt hơn nếu có thể là glyxeryl monooleat và/hoặc glyxeryl monolinoleat.

Hợp chất chuyển pha tốt hơn là glyxeryl monooleat cho mục đích của sáng chế để gây ra sự chuyển pha khi tiếp xúc với hơi ẩm. Hợp chất chuyển pha có thể được chứa với lượng nằm trong khoảng từ 5% khối lượng đến 80% khối lượng dựa trên tổng khối lượng của chế phẩm. Tốt hơn cho mục đích của sáng chế nếu nó có đặc điểm chuyển pha khi tiếp xúc với lượng nước hoặc nước bọt nhỏ trong khoảng hàm lượng ở trên.

Chế phẩm theo sáng chế sử dụng polyme được hoà tan chỉ trong etanol và khó hoà tan trong nước cùng lúc, và polyme được hoà tan chỉ trong etanol cũng được chuyển đổi từ pha tan sang pha không tan khi tiếp xúc với nước. Do đó, vì polyme được hoà tan chỉ trong etanol trải qua quá trình chuyển pha theo một nghĩa khác, hợp chất chuyển pha có thể được bao gồm trong chế phẩm ở khoảng hàm lượng này.

Polyme không tan trong nước nhưng tan trong etanol, được chứa theo một phương án của sáng chế, có thể bao gồm a) polyme được hoà tan trong etanol nhưng không được hoà tan trong nước, hoặc b) polyme được hoà tan trong etanol nhưng không được hoà tan một cách bình thường trong nước mà được hoà tan trong nước trong điều kiện nhất định như độ pH cao hơn độ pH trong khoang miệng (độ pH = 7), ví dụ, polyme có lớp phủ trong ruột thông thường mà không được hoà tan trong dạ dày

có môi trường axit, trong chế phẩm có môi trường trung tính mà chỉ hoà tan trong ruột có môi trường bazơ. Ví dụ, b) polyme mà không được hoà tan một cách thông thường trong nước mà được hoà tan trong nước trong điều kiện nhất định như độ pH cao hơn độ pH thông thường trong khoang miệng (độ pH = 7) có thể bao gồm polyme được hoà tan trong etanol nhưng không được hoà tan trong nước có độ pH bằng 7 hoặc thấp hơn.

Monoglyxerit được đặc trưng ở chỗ nó được chuyển pha phụ thuộc vào nhiệt độ và hàm lượng ẩm, và có đặc tính thay đổi dạng cấu trúc và tính chất vật lý khi thay đổi pha. Khi monoglyxerit thể hiện sự chuyển pha, nó được chuyển đổi từ cấu trúc có tính lưu động sang cấu trúc có tính chất bám dính mà không có tính lưu động. Tuy nhiên, vì monoglyxerit cần được dùng với lượng dày để đẩy nhanh quá trình chuyển pha, được đặc trưng là monoglyxerit được dùng cho mục tiêu mong muốn ở dạng xịt mỏng nhất có thể. Chế phẩm chuyển pha sử dụng monoglyxerit quá mỏng để có thể là đủ cho việc phân phối đủ lượng dược chất, và chỉ được sử dụng một phần trong chế phẩm mà không yêu cầu phải phân phối dược chất với đủ thời gian gần, như một số thuốc khử hôi miệng.

Sáng chế giải quyết những vấn đề này và đề xuất phương pháp phân phối dược chất một cách hiệu quả trong khi đảm bảo đủ thời gian gần.

Polyme không tan trong nước nhưng tan trong etanol có thể là etyl xenluloza, butyl este của copolyme PVM/MA, polyvinyl axetat, polyvinyl axetat-phtalat, senlac, nhựa thông, copolyme axit metacrylic (ví dụ, EUDRAGIT® L100, L100-55) hoặc hỗn hợp của chúng, và tốt hơn nếu có thể là etyl xenluloza, butyl este của copolyme PVM/MA hoặc hỗn hợp của chúng.

Cụ thể, theo một phương án của sáng chế, thành phần thuốc có thể tốt hơn là thành phần thuốc mà không được hoà tan trong nước nhưng được hoà tan trong etanol. Theo một phương án khác, thành phần thuốc có thể tốt hơn là thành phần thuốc không được hoà tan tốt trong nước nhưng được phân tán đồng nhất trong nước.

Chế phẩm theo một phương án khác của sáng chế thường có thể có tính chất nhót tương tự với tính chất nhót của dung dịch chảy hoặc gel, và ví dụ, có thể có tính chất nhót bằng 10.000 hoặc thấp hơn, tốt hơn là bằng 5000 hoặc thấp hơn, tốt hơn nữa

là nằm trong khoảng từ 100 đến 10.000, tốt nhất là từ 500 đến 5000 khi đo ở nhiệt độ phòng bằng máy đo độ nhớt Brookfield với trục quay RV6 ở tốc độ 20. Thông qua phần Ví dụ thực hiện sáng chế, sáng chế đề xuất chế phẩm để gắn vào răng hoặc phần bao quanh răng, mà có độ nhớt nằm trong khoảng giá trị nêu trên trước khi tiếp xúc với nước bọt, nhưng được chuyển pha thành gel hoặc chất rắn có tính chất bám dính vào răng hoặc mô trong miệng sau khi dùng cho răng hoặc trong khoang miệng. Quá trình chuyển pha có thể được đo trong điều kiện nhiệt độ trong miệng, tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 36°C đến 38°C.

Tính chất nhớt có thể thu được nhờ việc đo độ nhớt sử dụng nhớt kế Brookfield thường được sử dụng trong lĩnh vực kỹ thuật này trong điều kiện trục quay RV6 ở nhiệt độ phòng hoặc nhiệt độ trong miệng, và tính chất nhớt chỉ tính chất có tính nhớt, và tính chất nhớt và độ nhớt có thể được sử dụng thay thế cho nhau. Đơn vị có thể được biểu thị là cPs.

Chế phẩm có thể bao gồm polyme không tan trong nước nhưng tan trong etanol và hợp chất chuyển pha theo sáng chế.

Theo một phương án, chế phẩm có thể bao gồm cả polyme được chọn từ glyxeryl monooleat, glyxeryl monolinoleat, glyxeryl monoarachidonat, glyxeryl monostearat hoặc hỗn hợp của chúng; và polyme được chọn từ etyl xenluloza, butyl este của copolyme PVM/MA, polyvinyl axetat, polyvinyl axetat-phtalat, sen-lắc, nhựa thông, copolyme axit metacrylic hoặc hỗn hợp của chúng.

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 nước, 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 thành phần thuốc 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 “chế phẩm” được sử dụng ở đây có nghĩa là sản phẩm được tạo ra bằng cách xử lý thành phần thuốc để đảm bảo hiệu quả điều trị của nó mà không tác

động đến tính hiệu quả của thành phần thuốc.

Nghĩa của cụm “được dùng cho răng” được sử dụng ở đây có thể được bao gồm trong nghĩa của việc dùng khi chế phẩm theo sáng chế được cho tiếp xúc với răng hoặc một phần của phần bao quanh răng.

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

Chế phẩm có thể còn bao gồm lớp lót theo yêu cầu khi nó được gắn vào răng hoặc phần bao quanh răng. Chế phẩm theo một phương án của sáng chế có thể dính bôi ra các phần không mong muốn như nước nếu chế phẩm hoá cứng trong một thời gian dài. Do đó, lớp lót cũng có thể ngăn chặn vấn đề này. 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 xenlulozae, 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.

Chế phẩm theo một phương án của sáng chế có thể được loại bỏ dễ dàng bằng cách đánh răng tại thời điểm loại bỏ sau khi hoàn thành giải phóng dược chất.

Theo một ví dụ sử dụng, sau khi dùng chế phẩm dạng bột nhão theo sáng chế lên lớp lót, lớp lót được gắn vào vị trí mục tiêu trong khoang miệng, và sau đó lớp lót có thể được loại bỏ sau một khoảng thời gian nhất định (khi chế phẩm phần nào hoá cứng và không bị dính bôi ra nước và các phần tương tự). Sau khi loại bỏ lớp lót, chế phẩm theo sáng chế có thể được loại bỏ bằng cách đánh răng với bàn chải đánh răng thường sử dụng tại thời điểm loại bỏ. Khi được sử dụng theo kiểu lột, lớp lót có thể được loại bỏ tại thời điểm loại bỏ cùng với chế phẩm mà không loại bỏ lớp lót trong giữa quá trình hoá cứng.

Ví dụ, chế phẩm theo sáng chế có thể được loại bỏ bằng cách chải (bằng cách

đánh răng) tại thời điểm loại bỏ khỏi răng hoặc phần bao quanh răng sau một khoảng thời gian nhất định. Chế phẩm theo sáng chế có thể được tách rời bằng kích thích bên ngoài hoặc bằng áp suất như việc đánh răng thông thường. Công cụ để chải có thể là, ví dụ, bàn chải đánh răng, bọt xốp và các công cụ tương tự, nhưng loại công cụ không bị giới hạn cụ thể.

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 hai mặt liền kề và phần cong của răng.

Chế phẩm theo sáng chế có thể được loại bỏ dễ dàng mà không để lại chất dính trên bề mặt răng tại thời điểm loại bỏ.

Chế phẩm theo sáng chế có độ kết tụ vượt trội, mà có thể tự phục hồi như gôm hoặc bột nhão. Chế phẩm cũng dễ xử lý trong khi kiểm soát được sự giải phóng được chất.

Chế phẩm 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.

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

Chế phẩm có độ cứng tương đối cao tại thời điểm bắt đầu gắn, nên nó có thể được xử lý dễ dàng mà không chảy xuống, và nó có thể được loại bỏ dễ dàng và có thể gây ít kích ứng hơn quanh vị trí được gắn do độ cứng của nó tăng tương đối ít sau một khoảng thời gian nhất định kể từ khi gắn.

Nói chung, các chế phẩm dùng cho miệng chứa hợp chất chuyển pha cần được dùng với độ dày mà quá mỏng để đảm bảo đủ thời gian tiếp xúc với vị trí gắn, nhưng sáng chế có thể đảm bảo đủ thời gian tiếp xúc bởi độ tan của chế phẩm thay đổi nhanh (tan → không tan) trong khoang miệng ẩm ngay cả khi chế phẩm được dùng với lượng dày.

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.

Tạo ra băng dính cho miệng và chế phẩm dính cho miệng

Các chế phẩm theo các ví dụ và ví dụ so sánh được sản xuất theo phương pháp sau.

Các chế phẩm được sản xuất theo hợp phần sau bằng cách điều chỉnh nhiệt độ đến 50°C và sau đó trộn bằng một máy trộn cơ học.

Bảng 1

Ví dụ 1		Ví dụ 2		Ví dụ 3	
PVA	2,8%	PVA	2,8%	PVA	2,8%
Phần chiết	0,05%	Phần chiết	0,02%	Kẽm clorua	0,1%
Magnoliae Cortex	1,0%	rau má	1,0%	TPP	10,0%
Etanol	1,2%	Etanol	1,2%	Aerosil200	1,2%
Borax	0,3%	Borax	2,4%	Nước	cho đủ 100%
Natri alginat	cho đủ 100%	Aerosil200	cho đủ 100%		
Nước		Nước			

Bảng 2

Ví dụ so sánh 1		Ví dụ so sánh 2		Ví dụ so sánh 3		Ví dụ so sánh 4 (P&G SensiStop™)
PVA	2,8%	PVA	10%	PVA	2,8%	Gôm xenluloza, Cacbome, NaOH, Glyxerin, Nước
Phần chiết	0,05%	Phần chiết	0,02%	Kẽm clorua	0,1%	
Magnoliae Cortex	1,0%	rau má	1,0%	TPP	10,0%	
Etanol	1,2%	Etanol	cho đủ	Nước	cho đủ	
Borax	cho đủ	Nước	100%		100%	
Nước	100%					

Đánh giá lực bám dính ở khoảng trống giữa hai mặt liền kề và bề mặt trong má

1. Thử nghiệm so sánh lực bám dính ở khoảng trống giữa hai mặt liền kề và bề mặt trong má (Áp dụng phương pháp loại bỏ mảng bám ở răng nhân tạo)

(1) Phương pháp thử nghiệm

Thiết bị đánh giá: ITPlus 4.0 Microcam

Phương pháp đánh giá: Trước và sau khi gắn các chế phẩm theo các ví dụ so sánh và ví dụ, tỷ lệ loại bỏ mảng bám răng nhân tạo ở khoảng trống giữa hai mặt liền kề và bề mặt trong má được so sánh theo diện tích.

a) Phương pháp phủ mảng bám răng nhân tạo trên mô hình răng nhân tạo

Trong số các mô hình tĩnh học hàm răng, bề mặt vùng trong má phía sau hàm trên mà dễ đưa bàn chải đánh răng vào được cho vào polyme (chứa thuốc nhuộm đỏ) trong 10 giây. Sau khi lấy ra, nó được làm khô ở nhiệt độ phòng trong 60 phút và sau đó tiếp tục làm khô trong phòng sấy trong 60 phút để sản xuất mảng bám răng nhân tạo.

b) Phương pháp thử nghiệm lực bám dính ở khoảng trống giữa hai mặt liền kề và bề mặt trong má

Các chế phẩm theo các ví dụ và ví dụ so sánh được phun một lượng nước nhỏ để điều chỉnh điều kiện độ ẩm trong khoang miệng và sau đó được dính vào răng nhân tạo đã được phủ mảng bám răng nhân tạo để thử nghiệm. Sau đó, mảng bám răng nhân tạo trên khoảng trống giữa hai mặt liền kề và bề mặt trước của răng được loại bỏ bằng cách loại bỏ chế phẩm sau 10 phút trong cùng điều kiện, và sau đó diện tích vùng khoảng trống giữa hai mặt liền kề và bề mặt trong má được đo và so sánh.

(2) Kết quả thử nghiệm

Diện tích của mảng bám răng nhân tạo được loại bỏ khỏi khoảng trống giữa hai mặt liền kề và bề mặt trước bằng cách sử dụng ví dụ và ví dụ so sánh được đo. (Diện tích loại bỏ mảng bám răng nhân tạo lớn phản ánh lực bám dính cao tại vị trí đó)

Bảng 3

Diện tích	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ so sánh 4
Khoảng trống giữa hai mặt liền kề	30,01	28,90	25,80	10,55
Bề mặt trong má	89,98	85,33	79,12	70,11

Như có thể thấy từ Bảng 3, ở Ví dụ 1 và Ví dụ 2 thể hiện diện tích loại bỏ mảng bám lớn ở cả khoảng trống giữa hai mặt liền kề và bề mặt trong má. Từ kết quả trên, ta có thể thấy rằng chế phẩm của Ví dụ 1 và Ví dụ 2 có khả năng dính tốt hơn với khoảng trống giữa hai mặt liền kề, và cũng thấy được rằng chúng có độ chảy thấp hơn và có thể đảm bảo đủ thời gian tiếp xúc với bề mặt trong má, do đó có khả năng vượt

trội trong việc loại bỏ mảng bám khỏi bề mặt trong má.

Thử nghiệm so sánh lực duy trì hình dạng và độ giãn dài

1. Lực duy trì hình dạng

Sau khi gắn chế phẩm của ví dụ và ví dụ so sánh vào mô hình răng gồm cả hàm trên và hàm dưới, thời điểm mà tại đó hình dạng không được duy trì và chế phẩm bắt đầu chảy được ghi lại để đánh giá liệu có sức bền vật lý để duy trì hình dạng đã gắn trong quá trình sử dụng hay không. Bằng cách sử dụng mô hình răng, chế phẩm được gắn vào vùng hàm trên để bao phủ ba hoặc nhiều hơn ba vùng giáp ranh giữa nướu và răng. Sau 10 phút, quan sát liệu chế phẩm có chảy xuống phần hàm dưới hoặc có duy trì trạng thái gắn hay không. Sau đó, bằng cách sử dụng thang 5 điểm, nếu hình dạng được duy trì giống như giai đoạn ban đầu thì được chấm là 5 điểm, nếu chế phẩm hơi chảy xuống nhưng hình dạng và vị trí vẫn được duy trì thì được chấm 4 điểm, nếu hình dạng và vị trí hơi thay đổi trong khi chảy xuống thì được chấm 3 điểm, nếu hình dạng và vị trí thay đổi nhiều thì được chấm 2 điểm, và nếu hình dạng và vị trí hoàn toàn lệch khỏi vị trí gắn thì được chấm 1 điểm.

Bảng 4

	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ so sánh 2	Ví dụ so sánh 3	Ví dụ so sánh 4
Lực duy trì hình dạng	5	5	5	3	2	2	4

2. Thử nghiệm so sánh tính chất co giãn và tính chất mềm dẻo

Với các ví dụ cho thấy lực duy trì hình dạng vượt trội trong Bảng 4, độ giãn dài được thử nghiệm thêm.

1g chế phẩm ví dụ được lấy và đặt lên trên tấm PET có kích thước 1 cm x 1 cm, một tấm PET khác được đặt lên trên đó, và sau đó đo và so sánh độ dài có thể được kéo giãn tối đa mà không làm rách hoặc thủng tấm bằng cách ấn bằng ngón tay.

Bảng 5

	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ so sánh 4
Độ dài kéo giãn	6 lần	8 lần	1,5 lần	Không bị kéo giãn khi ấn ở trạng thái sản phẩm

Như có thể thấy từ Bảng 5, có thể thấy rằng các chế phẩm theo các ví dụ được

gắn vào bề mặt răng có lực duy trì hình dạng vượt trội và độ giãn dài vượt trội, và do đó chúng có đặc trưng kéo giãn. Cụ thể hơn, chế phẩm của Ví dụ so sánh 4 không cho thấy chênh lệch đáng kể so với các ví dụ theo sáng chế về lực duy trì hình dạng nhưng nó có đặc trưng mà trong đó độ dài không bị kéo giãn khi được ấn. Do chênh lệch này, chế phẩm của Ví dụ so sánh 4 khó dính hoàn toàn vào khoảng trống giữa hai mặt liền kề. Tuy nhiên, chế phẩm theo sáng chế có thể có lực bám dính hoàn hảo khi xét đến phần cong hoặc khoảng trống giữa các răng.

Khảo sát về sự thuận tiện khi sử dụng với đối tượng là người (lực bám dính, lực duy trì hình dạng, lực bám dính, khả năng loại bỏ và tương tự)

1) Đối tượng thử nghiệm và chỉ dẫn: Tổng cộng 10 tình nguyện viên được yêu cầu sử dụng lần lượt các chế phẩm của Ví dụ 1 đến Ví dụ 3 và Ví dụ so sánh 1 đến Ví dụ so sánh 4 luân phiên 3 lần, và sau đó thực hiện khảo sát sử dụng thang đo Likert 5 điểm.

2) Tiêu chí

5: Rất hài lòng

4: Tương đối hài lòng

3: Bình thường

2: Hơi không hài lòng

1: Rất không hài lòng

Theo hướng dẫn, nếu chế phẩm được gắn dễ dàng vào vị trí mong muốn và dính vào vị trí đó trong khoảng thời gian mong muốn khi nó được gắn, thì lực bám dính được đánh giá là vượt trội, nếu chế phẩm được gắn vào vị trí mong muốn và sau đó duy trì hình dạng tốt mà không chảy xuống, thì lực duy trì hình dạng được đánh giá là vượt trội, và nếu chế phẩm được dính dễ dàng vào khoảng trống giữa hai mặt liền kề hoặc phần ráp ranh giữa răng và nướu bằng cách ấn nhẹ nó bằng ngón tay, thì lực bám dính được đánh giá là vượt trội. Sau đó, thực hiện khảo sát về khả năng loại bỏ theo thang đo Likert 5 điểm.

5: Việc loại bỏ rất thuận tiện và không còn cặn ở răng.

4: Việc loại bỏ thuận tiện nhưng còn một ít cặn.

3: Việc loại bỏ bất tiện và bất tiện do còn cặn.

2: Việc loại bỏ bất tiện và còn nhiều cặn.

1: Việc loại bỏ rất bất tiện và còn rất nhiều cặn.

3) Kết quả thử nghiệm

Bảng 6

	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ so sánh 2	Ví dụ so sánh 3	Ví dụ so sánh 4
Lực bám dính	4	4	4	4	4	2	2
Lực duy trì hình dạng	5	5	5	3	2	2	4
Lực bám dính	5	5	5	5	2	5	3
Khả năng loại bỏ	5	5	5	4	2	4	2

Như có thể thấy từ Bảng 6, ở các ví dụ có thể thu được kết quả vượt trội trên tổng thể về lực bám dính. Cụ thể, mức độ chảy xuống sau khi gắn thấp hơn so với các ví dụ so sánh.

Ngoài ra, ở các ví dụ thu được kết quả tốt về lực bám dính nhưng khi xem xét tổng thể về lực duy trì hình dạng hoặc lực bám dính, các ví dụ thu được kết quả sử dụng có ý nghĩa vượt trội hơn.

Khảo sát giảm răng nhạy cảm hoặc giảm viêm nướu lâm sàng với đối tượng là người

1) Đối tượng thử nghiệm và chỉ dẫn: Các chế phẩm của Ví dụ 1 đến Ví dụ 3 và Ví dụ so sánh 1 đến Ví dụ so sánh 4 được gắn vào răng nhạy cảm hoặc vùng nướu đau trong 10 phút một lần mỗi ngày và sau đó được loại bỏ.

2) Với mỗi nhóm, 15 tình nguyện viên có răng nhạy cảm hoặc đau nướu được yêu cầu sử dụng trong 1 tuần và sau đó khảo sát được thực hiện theo thang đo Likert 5 điểm.

5: Hiệu quả giảm răng nhạy cảm/đau nướu kéo dài trong 1 tháng ở tất cả các vùng răng nhạy cảm/đau nướu được gắn.

4: Không cảm thấy rõ hiệu quả giảm răng nhạy cảm/đau nướu ở tất cả các vùng răng nhạy cảm/đau nướu được gắn.

3: Không cảm thấy rõ hiệu quả giảm răng nhạy cảm/đau nướu ở ít nhất một

vùng răng nhạy cảm/đau nướu được gắn.

2: Răng nhạy cảm đối với thực phẩm lạnh hoặc đau nướu sau khi ăn trở nên bớt nhạy cảm hơn so với trước khi sử dụng.

1: Không cảm thấy hiệu quả giảm răng nhạy cảm hoặc đau nướu.

Kết quả khảo sát hiệu quả của ví dụ và ví dụ so sánh thu được như sau.

Bảng 7

	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ so sánh 2	Ví dụ so sánh 3	Ví dụ so sánh 4
Giảm răng nhạy cảm	-	-	4	-	-	3	3
Giảm viêm nướu	4	4	-	3	1	-	-

Như có thể thấy từ Bảng 7, băng dùng cho miệng của các ví dụ cho thấy hiệu quả vượt trội trong khoang miệng so với các ví dụ so sánh. Băng dùng cho miệng của các ví dụ có lực bám dính vượt trội với vị trí mục tiêu trong khoang miệng và có thể phân phối được chất đến khoảng trống giữa hai mặt liền kề. Do đó, chúng có lợi trong việc đạt được hiệu quả mong muốn. Ngoài ra, thời gian tiếp xúc đủ có thể được đảm bảo và do đó việc phân phối được chất trở nên dễ dàng.

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 sản xuất hoặc mua.

Các chế phẩm theo các ví dụ và ví dụ so sánh được sản xuất theo phương pháp sau.

Các chế phẩm được sản xuất theo hợp phần sau bằng cách điều chỉnh nhiệt độ của thành phần công thức thứ hai đến 50°C và sau đó trộn bằng một máy trộn cơ học. Lượng bột alginat được trộn với thành phần công thức thứ hai gấp 100 lần so với khối lượng của thành phần công thức thứ hai.

Bảng 8

	Ví dụ 4	Ví dụ 5	Ví dụ 6
Thành phần công thức thứ	Bột alginat	Bột alginat	Bột alginat

nhất						
Thành phần công thức thứ hai	Kẽm clorua (thành phần thuốc)	2,0%	Phần chiết Magnoliae Cortex (thành phần thuốc)	0,1%	Hydro peroxit (thành phần thuốc)	6,0%
	PVM/MA	0,2%	PVM/MA	0,35%	PVM/MA	1,0%
	Nước	cho đủ 100%	Nước	cho đủ 100%	Nước	cho đủ 100%
	Ví dụ so sánh 5		Ví dụ so sánh 6		Ví dụ so sánh 7	
Thành phần công thức thứ nhất	Bột alginat		Bột alginat		Bột alginat	
Thành phần công thức thứ hai	Kẽm clorua (thành phần thuốc)	2,0%	Phần chiết Magnoliae Cortex (thành phần thuốc)	0,1%	Hydro peroxit (thành phần thuốc)	6,0%
	Nước	cho đủ 100%	PVA	0,35%	HPMC	1,0%
			Nước	cho đủ 100%	Nước	cho đủ 100%

Thử nghiệm so sánh độ cứng (Phương pháp thử nghiệm: sử dụng máy phân tích kết cấu để đo)

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 20g 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.

Kết quả thử nghiệm

Thành phần công thức thứ nhất và thành phần công thức thứ hai của các ví dụ và ví dụ so sánh đã liệt kê trong Bảng 8 được trộn và sau đó kết quả so sánh độ cứng theo thời gian được thể hiện trong Bảng 9 sau đây.

Bảng 9

	Ví dụ 4	Ví dụ 5	Ví dụ 6	Ví dụ so sánh 5	Ví dụ so sánh 6	Ví dụ so sánh 7
1 phút từ khi trộn	150 g	180 g	340 g	109 g	120 g	80 g

3 phút	260 g	280 g	810 g	14.800 g	180 g	15.000 g
5 phút	2.400 g	1.600 g	2.100 g	21.700 g	5.000 g	20.000 g
10 phút	12.000 g	5.600 g	5.400 g	22.600 g	16.000 g	22.400 g

Như có thể thấy từ Bảng 9, trong giai đoạn đầu sau khi trộn, giá trị độ cứng ở các ví dụ cao hơn và nó dễ dàng dùng cho răng hoặc được xử lý dễ dàng, và tới 10 phút sau khi trộn, không có sự thay đổi lớn về độ cứng, nên thuận tiện để loại bỏ và dễ dàng sử dụng mà không gây kích ứng bất kỳ. Các kết quả biểu diễn sự thay đổi độ cứng theo các ví dụ và ví dụ so sánh bằng đồ thị được thể hiện trên Fig.2 và Fig.3.

Thử nghiệm cảm giác sử dụng sau khi gắn

Thử nghiệm cảm giác sử dụng được thực hiện bằng cách sử dụng các chế phẩm có hợp phần theo Bảng 8. Thành phần công thức thứ nhất và thành phần công thức thứ hai được trộn ngay trước khi sử dụng, và sau đó hỗn hợp được phủ lên lớp lót. Chế phẩm được gắn vào vị trí mong muốn bằng cách sử dụng lớp lót và sau đó ấn bằng ngón tay để dính. Không cần phải loại bỏ lớp lót, nhưng trong thử nghiệm này, lớp lót được loại bỏ sau 2 phút kể từ khi gắn. Sau 10 phút kể từ khi gắn, chế phẩm được loại bỏ.

1. Khảo sát lực bám dính

30 người phản hồi được yêu cầu sử dụng từng chế phẩm trong số các chế phẩm của Ví dụ so sánh 5 đến Ví dụ so sánh 7 và Ví dụ 4 đến Ví dụ 6 phụ thuộc vào nhóm theo chỉ dẫn ở trên. Sau đó, mỗi nhóm thay đổi và sử dụng các sản phẩm và sau đó trả lời bảng câu hỏi về lực bám dính vào khoảng trống giữa các răng (khoảng trống giữa hai mặt liền kề).

-- Tiêu chí để phản hồi khảo sát --

5: Được dính tốt vào nướu và khoảng trống giữa các răng bằng cách ấn nhẹ bằng ngón tay và được loại bỏ dễ dàng.

4: Được dính vào khoảng trống giữa các răng bằng cách ấn nhẹ bằng ngón tay nhưng lực bám dính vào nướu vừa phải.

3: Được dính vào khoảng trống giữa các răng bằng cách ấn nhẹ bằng ngón tay nhưng lực bám dính vào nướu yếu.

2: Lực bám dính vào răng tốt, nhưng lực bám dính vào khoảng trống giữa các

răng yếu.

1: Lực bám dính vào răng tốt, nhưng lực bám dính vào nướu yếu.

2. Khảo sát khả năng loại bỏ

30 người tham gia được yêu cầu sử dụng từng chế phẩm của Ví dụ so sánh 5 đến Ví dụ so sánh 7 và Ví dụ 4 đến Ví dụ 6 theo chỉ dẫn ở trên. Sau đó, mỗi nhóm thay đổi và sử dụng các sản phẩm và sau đó trả lời bảng câu hỏi về khả năng loại bỏ.

-- Tiêu chí để phản hồi khảo sát --

5: Việc loại bỏ rất thuận tiện và không còn cặn ở răng.

4: Việc loại bỏ thuận tiện nhưng còn một ít cặn.

3: Việc loại bỏ bất tiện và bất tiện do còn cặn.

2: Việc loại bỏ bất tiện và còn nhiều cặn.

1: Việc loại bỏ rất bất tiện và còn rất nhiều cặn.

3. Khảo sát giảm răng nhạy cảm hoặc giảm viêm nướu lâm sàng với đối tượng là người

1) Đối tượng thử nghiệm và chỉ dẫn: Các chế phẩm của Ví dụ 5 và Ví dụ so sánh 1 được gắn vào vùng răng nhạy cảm hoặc đau nướu trong 10 phút một lần một ngày và sau đó được loại bỏ.

2) Với mỗi nhóm, 15 tình nguyện viên có răng nhạy cảm hoặc đau nướu được yêu cầu sử dụng trong 1 tuần và sau đó khảo sát được thực hiện theo thang đo Likert 5 điểm.

3) Tiêu chí thang đo

5: Hiệu quả giảm răng nhạy cảm hoặc đau nướu kéo dài trong 1 tháng ở tất cả các vùng răng nhạy cảm hoặc đau nướu được gắn.

4: Cảm thấy rõ hiệu quả giảm răng nhạy cảm hoặc đau nướu ở tất cả các vùng răng nhạy cảm hoặc đau nướu.

3: Cảm thấy rõ hiệu quả giảm răng nhạy cảm hoặc đau nướu ở ít nhất một vùng răng nhạy cảm hoặc đau nướu được gắn.

2: Cảm thấy răng bớt nhạy cảm hơn đối với thực phẩm lạnh, hoặc cảm thấy

giảm đau nướu so với trước khi sử dụng.

1: Không cảm nhận được hiệu quả giảm răng nhạy cảm hoặc đau nướu.

4. Khảo sát cảm giác về hiệu quả làm trắng đối với đối tượng là người

1) Đối tượng thử nghiệm và chỉ dẫn: Các chế phẩm của Ví dụ 1 và Ví dụ 4 và Ví dụ so sánh 2 được gắn vào sáu chiếc răng ở giữa các răng trên trong 30 phút hoặc lâu hơn một lần mỗi ngày và sau đó được loại bỏ.

2) Với mỗi nhóm, 15 tình nguyện viên có nhu cầu làm trắng răng vì họ thường nghĩ rằng răng của họ có màu vàng được yêu cầu sử dụng trong 1 tuần. Sau đó, khảo sát cảm giác về hiệu quả làm trắng, so với răng dưới không được gắn, được tiến hành theo thang đo Likert 5 điểm.

3) Tiêu chí thang đo

5: So với răng dưới không được gắn, cảm thấy hiệu quả làm trắng rõ rệt so với trước khi sử dụng trong vòng 5 ngày.

4: So với răng dưới không được gắn, cảm thấy răng sáng hơn rõ rệt so với trước khi sử dụng trong vòng 5 ngày.

3: So với răng dưới không được gắn, cảm thấy răng sáng hơn rõ rệt so với trước khi sử dụng sau 1 tuần sử dụng.

2: So với răng dưới không được gắn, cảm thấy răng hơi sáng hơn so với trước khi sử dụng.

1: Không cảm thấy khác biệt so với trước khi sử dụng.

5. Kết quả đo

Bảng 10 sau đây cho thấy khả năng loại bỏ và lực bám dính của các ví dụ so sánh và ví dụ, và hiệu quả làm giảm răng nhạy cảm, hiệu quả làm giảm viêm nướu và mức độ cảm giác về hiệu quả làm trắng được liệt kê trong bảng.

Bảng 10

	Ví dụ 4	Ví dụ 5	Ví dụ 6	Ví dụ so sánh 5	Ví dụ so sánh 6	Ví dụ so sánh 7
Khả năng loại bỏ	5 (lột bỏ)	5 (chải)	5 (chải)	5 (lột bỏ)	5 (lột bỏ)	5 (lột bỏ)

Lực bám dính	5	5	5	5	5	5
Hiệu quả giảm răng nhạy cảm	4	-	-	2	-	-
Hiệu quả giảm viêm nướu	-	5	-	-	2	-
Cảm giác về hiệu quả làm trắng	-	-	4	-	-	1

Thử nghiệm so sánh tốc độ giải phóng dược chất

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 (ví 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. Thử nghiệm giải phóng dược chất được tiến hành trong điều kiện phòng thí nghiệm thông thường, ví dụ, trong điều kiện độ ẩm tương đối khoảng 65%, nhiệt độ 25°C .

B) 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 phân chiết tự nhiên được phân tích bằng HPLC.

C) Kết quả thử nghiệm giải phóng thành phần thuốc

Bảng 11

	Ví dụ	Ví dụ	Ví dụ	Ví dụ so	Ví dụ so	Ví dụ so
--	-------	-------	-------	----------	----------	----------

	4	5	6	sánh 5	sánh 6	sánh 7
Thời gian giải phóng 70% thành phần thuốc hoặc nhiều hơn	10 phút	10 phút	10 phút	Không thể phát hiện	Không thể phát hiện	Không thể phát hiện

Như có thể thấy từ Bảng 11, có thể xác nhận rằng các chế phẩm theo các ví dụ có thể giải phóng khoảng 70% thành phần thuốc sau 10 phút kể từ khi gắn. Tuy nhiên, trong trường hợp các ví dụ so sánh, việc giải phóng được chất không suôn sẻ do độ cứng tăng nhanh, và do vậy, mức độ giải phóng được chất không thể phát hiện được.

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 sản xuất hoặc mua.

Bảng 12

	Ví dụ 7		Ví dụ 8		Ví dụ 9	
Hợp phần	Vitamin E	0,1%	Hydro peroxit	6%	Axit oxalic	6%
	Phần chiết	0,05%	Glyxeryl	30%	Glyxeryl	40%
	Magnoliae Cortex		monostearat		monolinoleat	
	Glyxeryl	41,5%	Etyl xenluloza	10 %	Butyl este của	8%
	monooleat		Etanol	cho đủ	copolyme	
	Etyl xenluloza	8%		100%	PVM/MA (50%)	
	Etanol	cho đủ			Etanol	cho đủ
		100%				100%
	Ví dụ so sánh 8		Ví dụ so sánh 9		Ví dụ so sánh 10	
Hợp phần	Vitamin E	0,1%	Hydro peroxit	6%	Axit oxalic	2%
	Phần chiết	0,05%	Glyxeryl	30%	Butyl este của	8%
	Magnoliae Cortex		monostearat		copolyme	
	Glyxeryl	41,5%	Polyvinyl	2 %	PVM/MA (50%)	
	monooleat		pyrolidon		Etanol	cho đủ
	Etanol	cho đủ	Etanol	cho đủ		100%
		100%		100%		

Ví dụ so sánh 11 Parodontax™

Ví dụ so sánh 12 Gel làm trắng sâu trung bình (polyvinyl pyrolidon, etanol, nước, v.v.)

Ví dụ so sánh 13 P&G Sensi Stop™

Các chế phẩm theo các ví dụ và ví dụ so sánh theo Bảng 12 được sản xuất theo phương pháp sau đây.

Dung môi ethanol được gia nhiệt đến nhiệt độ khoảng 50°C và sau đó polyme được hoà tan vào đó bằng cách khuấy bằng máy khuấy cơ học để hỗ trợ phân tán và hoà tan polyme ở tốc độ vòng quay trên mỗi phút không đổi. Cụ thể, polyme được chứa với lượng lớn và mất nhiều thời gian để hoà tan (ví dụ, Glyxeryl monooleat) được hoà tan trước và sau đó các polyme khác được hoà tan. Sau đó, các thành phần khác và thành phần thuốc được thêm vào đó để tạo ra gel hoặc dung dịch đồng đều.

Đánh giá tốc độ hoà tan và lượng còn lại

1. Đánh giá độ tan ở trong điều kiện nóng và ẩm của miệng mà không có lực vật lý riêng biệt bất kỳ

Để đánh giá thời gian duy trì trong điều kiện nóng và ẩm của miệng, răng nhân tạo đã tạo từ viên hydroxyapatit (đường kính 1 cm) được cố định với với tạo khuôn silicon, và sau đó 0,5 g mỗi chế phẩm của Ví dụ 7 đến Ví dụ 9 và Ví dụ so sánh 8 đến Ví dụ so sánh 12 được nạp trên đó. Sau đó, đo thời gian để hoà tan hoàn toàn khi được ngâm trong thiết bị định nhiệt ẩm ở 37°C và độ ẩm 95%. Thử nghiệm hoà tan riêng biệt không được tiến hành với chế phẩm của Ví dụ so sánh 13 ở dạng miếng đắp.

2. Đánh giá độ tan trong nước bọt nhân tạo được tác dụng lực vật lý như nước bọt chảy.

Răng nhân tạo được làm từ viên hydroxyapatit (đường kính 1 cm) được cố định với khuôn silicon, và sau đó 1 g mỗi chế phẩm của Ví dụ 7 đến Ví dụ 9 và Ví dụ so sánh 8 đến Ví dụ so sánh 12 được nạp lên trên đó. Sau đó, để đánh giá thời gian duy trì bởi nước bọt, đo thời gian hoà tan hoàn toàn khi chảy nước bọt nhân tạo từ trên xuống dưới ở tốc độ 1 mL/ phút được đo.

3. Kết quả thử nghiệm

Các kết quả đánh giá độ tan trong điều kiện nóng và ẩm của miệng mà không có lực vật lý riêng biệt và các kết quả đánh giá độ tan trong nước bọt nhân tạo trong đó tác dụng lực vật lý như nước bọt chảy được thể hiện trong Bảng 13.

Bảng 13

Thời gian hoà tan (phân rã) hoàn toàn	Ví dụ 7	Ví dụ 8	Ví dụ 9	Ví dụ so sánh 8	Ví dụ so sánh 9	Ví dụ so sánh 10	Ví dụ so sánh 11	Ví dụ so sánh 12
Còn lại trong điều kiện	> 30 phút	> 30 phút	> 30 phút	< 6 phút	< 5 phút	< 5 phút	3 phút	2 phút

37°C, 95%								
Điều kiện mà nước bột nhân tạo chảy ở tốc độ 1 mL/ phút	> 30 phút	> 30 phút	> 30 phút	15 phút	10 phút	15 phút	2 phút	1 phút

Như có thể thấy từ Bảng 13, đã xác nhận được rằng chế phẩm của ví dụ không được hoà tan hoàn toàn thậm chí sau 30 phút. Tuy nhiên, đã xác nhận được từ các kết quả rằng chế phẩm của ví dụ so sánh được hoà tan dễ dàng và hoàn toàn.

Bảng đánh giá

1. Khảo sát giảm răng nhạy cảm hoặc giảm viêm nướu lâm sàng

1) Đối tượng thử nghiệm và chỉ dẫn: Các chế phẩm của Ví dụ 7 và Ví dụ 9 và Ví dụ so sánh 8 và Ví dụ so sánh 10 đến Ví dụ so sánh 12 được dùng hoặc gắn vào răng nhạy cảm hoặc phần đau nướu trong 10 phút một lần mỗi ngày và sau đó được loại bỏ.

2) Với mỗi nhóm, 15 tình nguyện viên có răng nhạy cảm hoặc đau nướu được yêu cầu sử dụng trong 1 tuần và sau đó khảo sát được thực hiện theo thang đo Likert 5 điểm.

3) Tiêu chí thang đo

5: Hiệu quả giảm đau kéo dài trong 1 tháng ở tất cả các vùng răng nhạy cảm hoặc đau nướu khi sản phẩm được dùng.

4: Cảm thấy hiệu quả giảm đau rõ ở tất cả các vùng răng nhạy cảm hoặc đau nướu khi sản phẩm được dùng.

3: Cảm thấy hiệu quả giảm đau rõ ở ít nhất một vùng răng nhạy cảm hoặc đau nướu khi sản phẩm được dùng.

2: Cảm thấy răng bớt nhạy cảm hơn đối với thực phẩm lạnh, hoặc cảm thấy giảm đau nướu so với trước khi sử dụng.

1: Không cảm thấy hiệu quả giảm răng nhạy cảm hoặc đau nướu.

2. Khảo sát cảm giác về hiệu quả làm trắng đối với đối tượng là người

1) Đối tượng thử nghiệm và chỉ dẫn: Các chế phẩm của Ví dụ 8 và Ví dụ so sánh 9 và Ví dụ so sánh 12 được gắn vào sáu chiếc răng ở giữa các răng trên trong 30

phút hoặc lâu hơn một lần mỗi ngày và sau đó được loại bỏ.

2) Với mỗi nhóm, 15 tình nguyện viên có nhu cầu làm trắng răng vì họ thường nghĩ rằng răng của họ có màu vàng được yêu cầu sử dụng trong 1 tuần. Sau đó, khảo sát cảm giác về hiệu quả làm trắng, so với răng dưới không được gắn, được tiến hành theo thang đo Likert 5 điểm.

3) Tiêu chí thang đo

5: So với răng dưới không được gắn, cảm thấy hiệu quả làm trắng rõ rệt so với trước khi sử dụng trong vòng 5 ngày.

4: So với răng dưới không được gắn, cảm thấy răng sáng hơn rõ rệt so với trước khi sử dụng trong vòng 5 ngày.

3: So với răng dưới không được gắn, cảm thấy răng sáng hơn rõ rệt so với trước khi sử dụng sau 1 tuần sử dụng.

2: So với răng dưới không được gắn, cảm thấy răng hơi sáng hơn so với trước khi sử dụng.

1: Không cảm thấy khác biệt so với trước khi sử dụng.

3. Kết quả đánh giá

Bảng 14

	Ví dụ 7	Ví dụ 8	Ví dụ 9	Ví dụ so sánh 8	Ví dụ so sánh 9	Ví dụ so sánh 10	Ví dụ so sánh 11	Ví dụ so sánh 12	Ví dụ so sánh 13
Cải thiện răng nhạy cảm			5			3			3
Hiệu quả làm trắng	4,5			3				2	
Cải thiện viêm nướu		4			2		2		

Như có thể thấy từ Bảng 14, các chế phẩm có hợp phần của các ví dụ theo sáng chế có thể có hiệu quả vượt trội bằng cách tạo thuận lợi cho việc phân phối thành phần thuốc và đảm bảo đủ thời gian gắn.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Sáng chế có thể điều chế chế phẩm dùng cho miệng mà có thể được gắn vào

răng hoặc phần bao quanh răng và phân phối thành phần thuốc vào khoang miệng. Chế phẩm theo sáng chế dùng để gắn vào răng hoặc phần bao quanh răng với lực bám dính vượt trội.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm dùng cho miệng để gắn vào răng hoặc phân bao quanh răng, chế phẩm này chứa:

thành phần thuốc để đưa vào trong miệng;

hợp chất chuyển pha; và

polyme kiểm soát tốc độ chuyển pha,

trong đó polyme kiểm soát tốc độ chuyển pha chứa nhóm chức tương tự có trong hợp chất chuyển pha,

trong đó polyme kiểm soát tốc độ chuyển pha là polyme tạo ra độ cứng của chế phẩm dùng cho miệng sau 1 phút, kể từ khi trộn với hợp chất chuyển pha, nằm trong khoảng từ 140g đến 350g, và tạo ra độ cứng của chế phẩm dùng cho miệng sau 10 phút kể từ khi trộn nằm trong khoảng từ 5200g đến 13.000g,

trong đó polyme kiểm soát tốc độ chuyển pha được bao gồm với lượng nằm trong khoảng từ 0,01% khối lượng đến 10% khối lượng dựa trên tổng khối lượng của chế phẩm dùng cho miệng, và

trong đó tỷ lệ trộn của hợp chất chuyển pha và polyme kiểm soát tốc độ chuyển pha có trong chế phẩm dùng cho miệng nằm trong khoảng từ 5:0,01 đến 0,07.

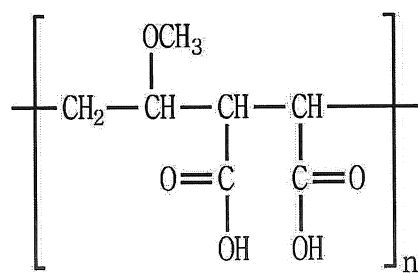
2. Chế phẩm dùng cho miệng để gắn vào răng hoặc phân bao quanh răng theo điểm 1, trong đó hợp chất chuyển pha là carrageenan, pectin, xyloglucan, gồm gellan, amoni alginat, magie alginat, kali alginat, natri alginat, lithi alginat, chitosan, axit polylactic (poly(D,L-axit lactic)), polylactit-co-glycolit (poly(DL-lactit-co-glycolit)), polycaprolacton, 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, polyvinyl axetat, glyxeryl monooleat, glyxeryl monolinoleat, glyxeryl monoarachidonat, glyxeryl monostearat hoặc hỗn hợp của chúng.

3. Chế phẩm dùng cho miệng để gắn vào răng hoặc phân bao quanh răng theo điểm 1, trong đó polyme kiểm soát tốc độ chuyển pha tan trong nước và chứa nhóm carboxyl

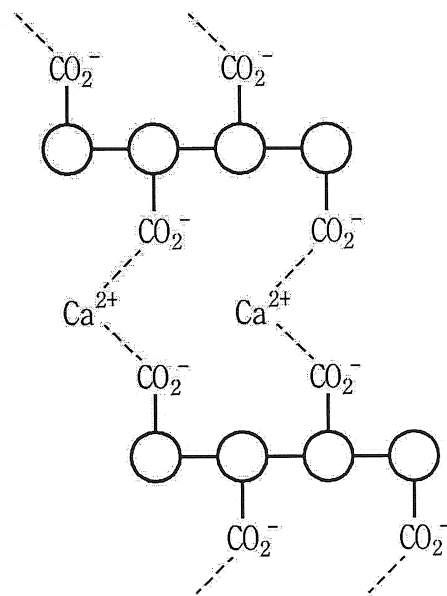
làm nhóm chức.

4. Chế phẩm dùng cho miệng để gắn vào răng hoặc phần bao quanh răng theo điểm 3, trong đó polyme kiểm soát tốc độ chuyển pha là ít nhất một chất được chọn từ axit polyacrylic, natri polyacrylat, cacbome, carbopol, copolyme acrylat, polyquarternium-39 và copolyme của metyl vinyl ete và maleic anhydrit (copolyme PVM/MA).
5. Chế phẩm dùng cho miệng để gắn vào răng hoặc phần bao quanh răng theo điểm 1, trong đó thành phần thuốc có trong chế phẩm dùng cho miệng với lượng bằng 70% khối lượng hoặc nhiều hơn được giải phóng khỏi chế phẩm dùng cho miệng trong vòng 15 phút.
6. Chế phẩm dùng cho miệng để gắn vào răng hoặc phần bao quanh răng theo điểm 1, trong đó hợp chất chuyển pha là axit alginic hoặc muối của nó.
7. Chế phẩm dùng cho miệng để gắn vào răng hoặc phần bao quanh răng theo điểm 1, trong đó hợp chất chuyển pha là axit alginic hoặc muối của nó và polyme kiểm soát tốc độ chuyển pha là polyme có nhóm carboxyl.
8. Chế phẩm dùng cho miệng để gắn vào răng hoặc phần bao quanh răng theo điểm 1, trong đó hợp chất chuyển pha là rượu polyvinyllic và polyme kiểm soát tốc độ chuyển pha là polyme có nhóm hydroxyl.
9. Chế phẩm dùng cho miệng để gắn vào răng hoặc phần bao quanh răng theo điểm 6, trong đó chênh lệch giữa (i) độ cứng đo được sau 1 phút và (ii) độ cứng đo được sau 10 phút kể từ khi trộn axit alginic hoặc muối của nó với polyme kiểm soát tốc độ chuyển pha nằm trong khoảng từ 5000g đến 12.000g.

Fig.1



PVM/MA(Gantrez S-97)



Phức hợp alginat - canxi

Fig.2

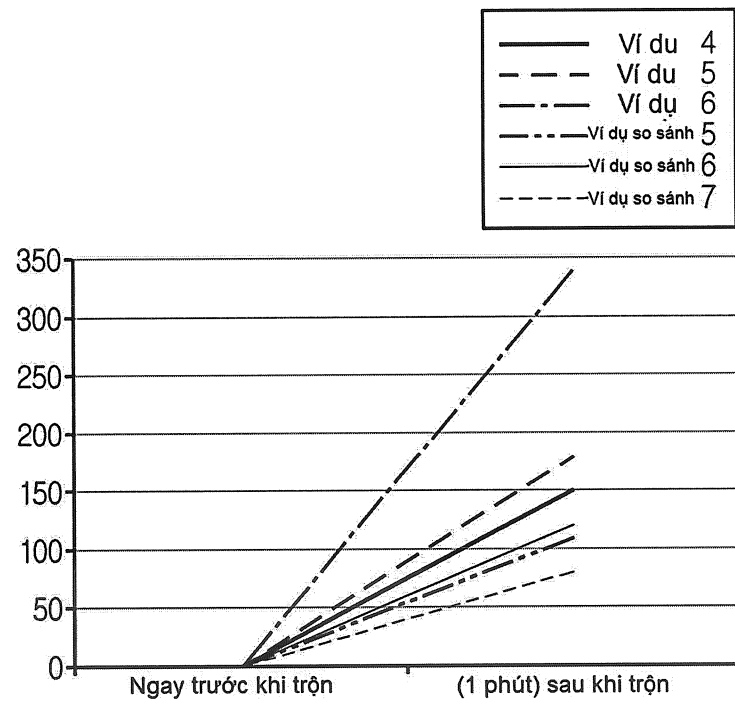


Fig.3

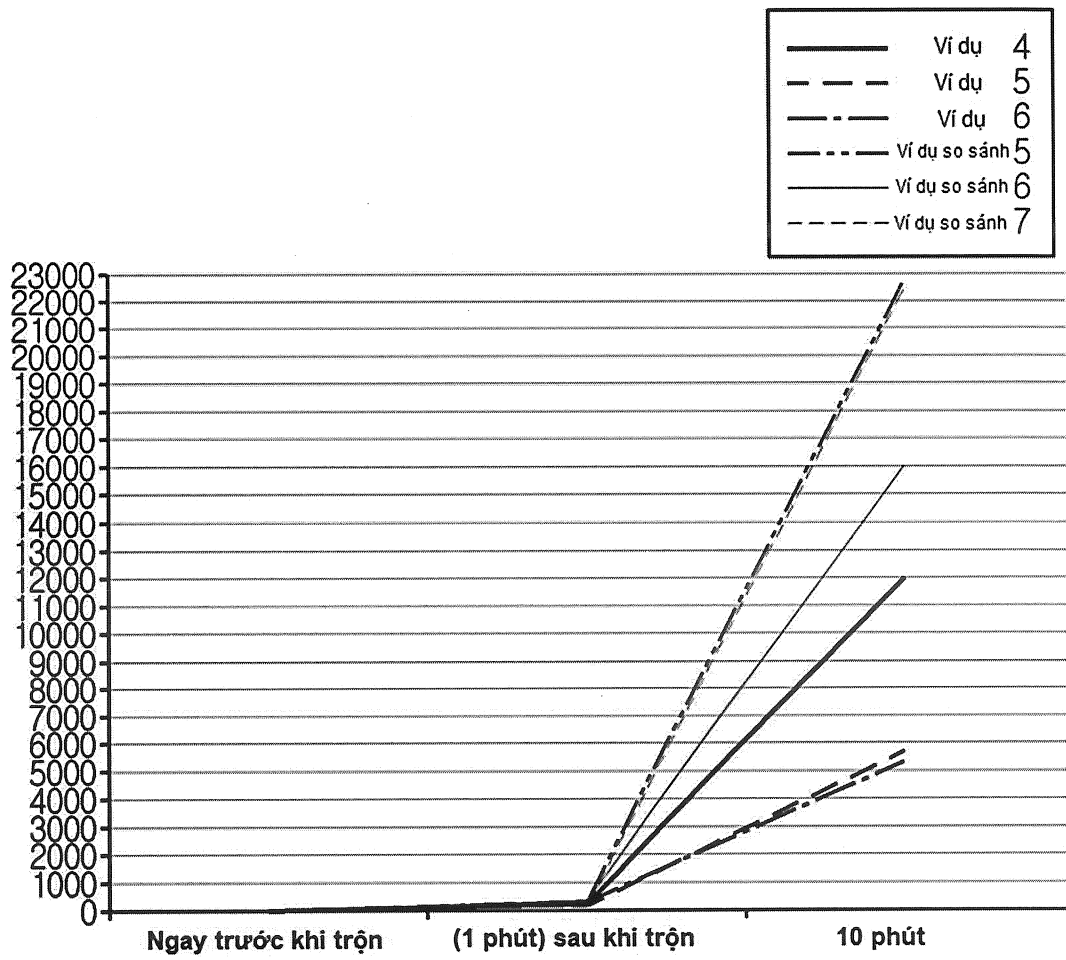


Fig.4

