



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

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

(11)



1-0049679

(51)^{2019.01} A61K 8/41; A61Q 19/00; A61P 1/02;
A61Q 11/00; A61K 8/43; A61K 8/73

(13) B

(21) 1-2020-00596

(22) 03/08/2018

(86) PCT/EP2018/071155 03/08/2018

(87) WO/2019/025599 07/02/2019

(30) 17382547.2 04/08/2017 EP; 2017/0230 02/11/2017 IE

(45) 25/08/2025 449

(43) 25/08/2020 389A

(73) LABORATORIOS KIN, S.A. (ES)

Av. Diagonal, 200, 2^a planta, Barcelona, 08018, Spain

(72) Joaquín BALASCH RISUEÑO (ES); Marta EMBID LÓPEZ (ES).

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

(54) CHẾ PHẨM GEL CHỨA CLORHEXIDIN VÀ PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ CHẾ
PHẨM GEL NÀY

(21) 1-2020-00596

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm gel chứa clorhexidin và/hoặc muối được chấp nhận trong dược phẩm của nó; axit hyaluronic và/hoặc muối được chấp nhận trong dược phẩm của nó; và chất nền gel hóa, trong đó chất nền gel hóa bao gồm nước và dẫn xuất xenluloza. Chế phẩm gel này được sử dụng trong lĩnh vực thẩm mỹ, vệ sinh khoang miệng, phòng ngừa và điều trị bệnh khoang miệng. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến phương pháp điều chế chế phẩm gel này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến lĩnh vực vệ sinh khoang miệng và chế phẩm có thành phần hoạt tính và hoạt chất để duy trì sức khỏe răng miệng. Do đó, sáng chế đề cập đến chế phẩm có thể sử dụng trong lĩnh vực nha khoa và răng miệng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Theo tổ chức Y tế thế giới (WHO), sức khỏe răng miệng là tình trạng không bị một số rối loạn làm ảnh hưởng đến khoang miệng, bao gồm đau mắt và đau miệng mạn tính, ung thư miệng và cuống họng, loét miệng, dị tật bẩm sinh như sứt môi và vòm miệng, bệnh nha chu (nướu hay lợi), sâu răng và rụng răng. Các yếu tố nguy cơ bao gồm chế độ ăn không lành mạnh, hút thuốc lá, lạm dụng bia rượu và không thường xuyên vệ sinh răng miệng. Người ta đã nhận ra rằng sức khỏe răng miệng đóng vai trò quan trọng trong sức khỏe tổng thể của cơ thể và là thành phần thiết yếu của chất lượng cuộc sống.

Các mô khoang miệng cần được duy trì vệ sinh hợp lý bằng cách đánh răng, dùng chỉ nha khoa, kem đánh răng, gel, nước súc miệng, v.v.. Cụ thể, nước súc miệng được sử dụng cùng với việc đánh răng hằng ngày, và để giảm sự tích tụ cao răng. Nước súc miệng cũng thường được sử dụng cho những người bệnh.

Các chế phẩm chăm sóc răng miệng cũng thường được sử dụng để điều trị hôi miệng, cụ thể là bằng cách kiểm soát sự sinh trưởng của vi sinh vật trong khoang miệng. Vì lý do này, các chế phẩm cần chứa các hợp chất cho phép làm giảm sự hình thành cao răng và hoạt động của vi sinh vật, đồng thời an toàn và có lợi cho mô lợi và mô răng.

Với mục đích này, các chế phẩm chứa clorhexidin đã được biết đến rộng rãi và được bán trên thị trường dùng để vệ sinh răng miệng. Hiện nay, clorhexidin là chất khử trùng khoang miệng được sử dụng phổ biến nhất, có tác dụng diệt khuẩn và kìm hãm vi khuẩn. Clorhexidin là biguanid. Clorhexidin (CHX) có một số tác dụng phụ, như làm ố răng và niêm mạc lưỡi do hình thành vôi răng trên nướu; ngoài ra, sự rối

loạn vị giác cũng như sự biến màu của một số vật liệu phục hồi đã được báo cáo.

Ngoài ra, axit hyaluronic (HA) là thành phần chính của chất nền ngoại bào của nhiều loại mô, và nó có mặt trong nước bọt người như là chất bôi trơn. HA có vai trò trong việc chữa lành các tổn thương miệng cấp tính và mạn tính, đặc biệt là thay đổi nha chu. HA tạo thành màng bảo vệ ở bề mặt bên ngoài niêm mạc miệng. Trong cơ thể, hoạt tính ức chế sự phát triển cao răng của HA trong mẫu tái phát triển cao răng 4 ngày có thể so sánh với CHX. HA còn được gọi là chất bám dính niêm mạc.

Các chế phẩm lỏng chứa cả hai hợp chất này đã được biết đến. Các chế phẩm này làm nước súc miệng nhằm giữ vệ sinh răng miệng. Các ví dụ về những chế phẩm đã được bán trên thị trường và cũng như được bộc lộ trong các tài liệu bằng sáng chế, như công bố đơn sáng chế quốc tế số WO9852612, trong đó các chế phẩm khử trùng chứa nước bao gồm, trong số các thành phần khác, axit hyaluronic và clorhexidin đã được báo cáo. Các ví dụ khác về các chế phẩm là các sản phẩm đã được bán trên thị trường bao gồm thuốc sát trùng súc miệng EllaDent Perio 020 và thuốc sát trùng súc miệng CURASEPT®ADS Perio.

Sử dụng nước súc miệng có nhược điểm là chúng phải được giữ lại trong khoang miệng trong một khoảng thời gian để đạt được hiệu quả. Thậm chí, chúng phải được sử dụng thường xuyên và nhiều hơn một lần mỗi ngày, ví dụ, để đảm bảo hiệu quả trong trường hợp vết thương ở nướu do sự can thiệp phẫu thuật hoặc do xử lý bệnh lý.

Các chế phẩm cần thời gian lâu để thu được hoạt tính được điều chế dạng gel có độ sệt thích hợp. Gel được phủ lên nướu và hoạt tính được giải phóng dần dần.

Gel chỉ chứa clorhexidin bao gồm, ví dụ, hydroxyetylxenluloza làm chất gel hóa (ví dụ, *Curasept ADS 350 Gingival Gel*; *TrisDent Dental Gel*; và *Oralsan Gingival Gel*). Mặt khác, natri hyaluronat trong chế phẩm gel có thể được điều chế, ví dụ, cùng với carbopol (còn được gọi là carbome) (ví dụ: *Neutrogena Hydro Boost Gel de Agua*; *Ultimate Hydration Gel*; *Bionect Gel*; và *Thealoz Duo Gel*). Nhưng sự kết hợp của cả hai loại gel này để thu được gel chứa cả hai thành phần hoạt tính, clorhexidin và axit hyaluronic hoặc một trong các muối của chúng, kết quả là tạo ra chế phẩm dạng thạch với kết tủa clorhexidin.

Tuy nhiên, cũng được bộc lộ trong lĩnh vực kỹ thuật trước là gel chứa cả

clorhexidin và axit hyaluronic. Ví dụ về gel vệ sinh phụ nữ được bộc lộ trong patent Thụy Sĩ số CH691030, trong đó natri hyaluronat và clorhexidin, trong số các thành phần khác, là các thành phần của hỗn hợp chứa carragenan làm chất gel hóa. Carragenan được đề cập là chất gel hóa thích hợp mà cùng với hyaluronat tạo thành gel trơn, đặc, dạng sợi, trong suốt, sạch và không màu. Các tác giả của patent số CH691030 cũng đề xuất gel dùng cho việc khử trùng khoang miệng, mặc dù không đưa ra ví dụ cụ thể.

Chế phẩm gel khác chứa clorhexidin và axit hyaluronic cũng được bộc lộ trong patent Nga số RU2286764. Cụ thể, gel này được sử dụng trong điều trị các bệnh viêm khoang miệng, và chứa hỗn hợp của rượu polyvinyl và natri alginat làm chất gel hóa.

Mặc dù các gel đã được bộc lộ ở trên, nhưng các nha sĩ và bác sĩ phẫu thuật vẫn cần dùng riêng biệt các dung dịch và chế phẩm clorhexidin với axit hyaluronic. Điều này chủ yếu là do thực tế không có gel thương mại có cả hai hoạt tính, hoặc thậm chí chế phẩm dạng lỏng chứa cả hai hợp chất được sử dụng cho khoang miệng. Một nguyên nhân có khả năng nữa là, như đã được đề cập ở trên, do thực tế là clorhexidin và axit hyaluronic có xu hướng kết tủa khi phối trộn cùng nhau. Điều này có thể là do thực tế là clorhexidin là chất bảo vệ cation. Các chất bảo vệ cation và HA là không tương thích, dẫn đến sự liên hợp và kết tủa giữa chúng, như được bộc lộ trong công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2008144185. Theo đơn sáng chế này, axit hyaluronic và chất bảo vệ cation khác, cụ thể là benzalkonium clorua cuối cùng được trộn cùng nhau bằng cách đầu tiên điều chế dung dịch HA và benzalkonium clorua riêng biệt, và sau đó kết hợp chúng để tránh kết tủa.

Do đó, chế phẩm có cả hai thành phần này nhưng lại không ổn định trong khoảng thời gian dài. Vì lý do này, không có các chế phẩm gel trên thị trường chứa cả clorhexidin và axit hyaluronic, mặc dù có nhu cầu từ các nha sĩ và bác sĩ phẫu thuật.

Mặt khác, một số gel trong đó tất cả các thành phần mong muốn có thể được kết hợp ổn định cùng nhau trong chất nền gel hóa có nhược điểm là các tính chất bám dính của chúng với mô là không tốt hoặc bị dung hòa, do đó không hiệu quả.

Ngoài ra, nhiều chất gel hóa nhạy pH và không đạt được hiệu quả ở pH mong muốn cuối cùng, thường khoảng pH 7-8 đối với chế phẩm răng miệng. Ngoài ra, một số chất gel hóa có thể làm thay đổi pH của chế phẩm tạo thành chúng nên không có

hiệu quả trong điều trị ở khoang miệng.

Do vậy, rõ ràng rằng trong lĩnh vực kỹ thuật này có nhu cầu đối với các chế phẩm thay thế khác phục được các nhược điểm được đề cập ở trên nhưng vẫn có hiệu quả vệ sinh răng miệng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các tác giả đã xác định được rằng clorhexidin hoặc muối của nó, và axit hyaluronic hoặc muối của nó, có thể được điều chế cùng nhau làm chế phẩm gel trong suốt có đặc tính bám dính tốt cho khoang miệng (cụ thể là men răng và nướu) và cũng như trên bề mặt da, nếu carboxy(C₁-C₃)alkyl-xenluloza và/hoặc muối của nó được sử dụng làm chất gel hóa trong chất nền gel hóa thích hợp cho chế phẩm gel. Ngoài ra, các chế phẩm có đặc tính giữ ẩm cao và linh hoạt khi xét đến khoảng hàm lượng lớn của clorhexidin và axit hyaluronic có thể được phối trộn trong gel.

Do đó, theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất chế phẩm gel bao gồm:

- lượng có hiệu quả của clorhexidin (CHX) và/hoặc muối được chấp nhận trong dược phẩm hoặc mỹ phẩm của nó, lượng có hiệu quả này là tỉ lệ phần trăm tính theo trọng lượng, là từ 0,05% trọng lượng/trọng lượng đến 1,5% trọng lượng/trọng lượng, trên tổng trọng lượng của chế phẩm gel;

- lượng có hiệu quả của axit hyaluronic (HA) và/hoặc muối được chấp nhận trong dược phẩm hoặc mỹ phẩm của nó; và

- chất nền gel hóa bao gồm nước và dẫn xuất xenluloza, trong đó dẫn xuất xenluloza này bao gồm carboxy(C₁-C₃)alkyl-xenluloza và/hoặc muối của nó, cùng với tá dược và/hoặc chất mang trong dược phẩm hoặc mỹ phẩm của nó.

Carboxy(C₁-C₃)alkyl-xenluloza trong chất nền gel hóa đóng vai trò làm chất gel hóa hoặc chất làm đặc và tạo thành, tùy ý cùng với tá dược hoặc chất mang khác, chất nền ưa nước phối trộn với hoạt chất clorhexidin và/hoặc muối được chấp nhận trong dược phẩm của nó, và axit hyaluronic và/hoặc muối được chấp nhận trong dược phẩm của nó.

Trong chế phẩm gel này, axit hyaluronic và/hoặc muối được chấp nhận trong dược phẩm hoặc mỹ phẩm của nó, cũng góp phần làm hòa hợp gel với hợp chất polyme hoạt động khi được hòa tan vào nước từ chất nền gel hóa. Do đó, nó còn được

gọi là chất làm đặc. Trong trường hợp cụ thể của chế phẩm gel được sử dụng để vệ sinh và/hoặc điều trị khoang miệng, HA này cũng đóng vai trò như là chất bám dính niêm mạc.

Chế phẩm gel này đáp ứng nhu cầu rất cần thiết của các chuyên gia và người dân nói chung, do nó cho phép dùng đồng thời chất khử trùng và hợp chất để chữa lành các thương tổn mô bất kỳ (tức là, cho khoang miệng hoặc cho khoang thương tổn khác, bao gồm các khoang có niêm mạc).

Ngoài ra, chế phẩm gel không chỉ giải quyết vấn đề về sự kết tủa của clorhexidin trong axit hyaluronic hoặc cả hai khi chúng được kết hợp cùng nhau trong gel, mà còn duy trì pH ở giá trị mong muốn để sử dụng cho khoang miệng (cụ thể là pH từ 7 đến 8). Hơn nữa và ngạc nhiên là, chế phẩm gel duy trì độ sệt và độ trong suốt của nó trong trường hợp nó không có màu (có nghĩa là ít nhất là không xuất hiện kết tủa clorhexidin) với khoảng rộng của nồng độ clorhexidin và axit hyaluronic. Do đó, không xảy ra sự kết tủa. Điều này sau đó mở ra sự lựa chọn điều chế nhiều chế phẩm từ các thành phần hoạt tính này.

Hơn nữa, như sẽ được mô tả trong phần ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây, chế phẩm gel có các đặc tính bám dính đủ cho phép việc sử dụng chế phẩm gel này trong khoảng thời gian dài. Do đó, nếu gel được bám dính tốt trên nướu và/hoặc răng, hoặc ngay cả trên các bề mặt khác, như tùy ý trên bề mặt da, thì có thể giảm số lần sử dụng hằng ngày yêu cầu nhưng vẫn đạt được hiệu quả mong muốn.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế chế phẩm gel như được xác định trong khía cạnh thứ nhất và các phương án của nó, phương pháp này bao gồm các bước:

(a) tạo chất phân tán chứa nước đồng nhất, chất phân tán này bao gồm clorhexidin và/hoặc muối được chấp nhận trong dược phẩm hoặc mỹ phẩm của nó, được phân tán trong dung môi được chọn từ nhóm gồm có polyalkylen glycol, glyxerin, propylen glycol và hỗn hợp của chúng; và axit hyaluronic và/hoặc muối được chấp nhận trong dược phẩm hoặc mỹ phẩm, được hòa tan trong nước; và

(b) bổ sung vào chất phân tán chứa nước đồng nhất trong bước (a), dẫn xuất xenluloza, trong đó dẫn xuất xenluloza này bao gồm carboxy(C₁-C₃)alkyl-xenluloza và/hoặc muối của nó, để thu được chế phẩm gel.

Do vậy, phương pháp này bao gồm quá trình gel hóa carboxy(C₁-C₃)alkyl-xenluloza và/hoặc muối của nó trong chất phân tán chứa nước đồng nhất chứa axit hyaluronic và/hoặc muối được chấp nhận trong dược phẩm hoặc mỹ phẩm của nó, được hòa tan trong nước và clorhexidin và/hoặc muối được chấp nhận trong dược phẩm hoặc mỹ phẩm của nó được phân tán trong dung môi được chọn từ nhóm gồm có polyalkylen glycol, glyxerin, propylen glycol và hỗn hợp của chúng.

Thuật ngữ “sự gel hóa” carboxy(C₁-C₃)alkyl-xenluloza được hiểu là thành phần này được bổ sung vào dung dịch chứa nước và thúc đẩy (xảy ra) sự hình thành gel.

Các chế phẩm gel như được mô tả ở trên, cho phép điều trị nhiều bệnh, thương tổn hoặc rối loạn của khoang miệng, mà axit hyaluronic có hiệu quả điều trị và trong các điều kiện khử trùng yêu cầu và cần thiết. Ngoài ra, các gel theo sáng chế có hiệu quả duy trì sức khỏe răng miệng tốt, cụ thể là nướu sau khi đánh răng.

Do đó, theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm gel như được xác định ở trên để sử dụng làm thuốc.

Do vậy, sáng chế còn đề xuất việc sử dụng các chế phẩm gel như được xác định ở trên làm dược phẩm hoặc mỹ phẩm dùng tại chỗ. Do đó, các chế phẩm gel có thể được sử dụng cho bề mặt da hoặc niêm mạc bất kỳ, tại đó chế phẩm lưu giữ trong khoảng thời gian đủ để cho phép tất cả các hoạt tính của nó có tác dụng. Ngoài ra, các gel, như được xác định ở trên, là không màu và trong suốt trong thử nghiệm độ ổn định được thiết lập là lĩnh vực dược phẩm và mỹ phẩm. Nếu không có màu, tức là không xảy ra sự kết tủa của clorhexidin và/hoặc của muối của nó.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng chế phẩm gel như được xác định ở trên làm chất chăm sóc thẩm mỹ (hoặc đơn giản gọi là mỹ phẩm). Cụ thể, điều này có nghĩa là khi không có bệnh, thì việc dùng chế phẩm gel làm cải thiện biểu hiện của bề mặt khi dùng gel này. Ví dụ, việc cải thiện tính đàn hồi da hoặc biểu hiện khoang miệng, dẫn đến biểu hiện của nướu và niêm mạc miệng khỏe mạnh. Tác dụng thẩm mỹ này cũng giúp có được tình trạng thích hợp của mô tránh hoặc giảm thiểu nguy cơ mắc bệnh (cụ thể hoặc khoang miệng), và/hoặc cho phép cải thiện việc chữa lành trong trường hợp tổn thương mô do nguyên nhân bất kỳ (ví dụ, nhổ răng).

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất việc sử dụng chế phẩm gel như được xác định ở trên làm chất chăm sóc thẩm mỹ răng miệng để hydrat hóa, tăng cường và

cải thiện biểu hiện của niêm mạc khoang miệng hoặc nướu, trong đó gel này bao gồm lượng có hiệu quả thẩm mỹ của axit hyaluronic và/hoặc muối được chấp nhận trong mỹ phẩm của nó, và lượng có hiệu quả thẩm mỹ của clorhexidin, lượng có hiệu quả này là tỉ lệ phần trăm tính theo trọng lượng là 0,05% trọng lượng/trọng lượng đến 1,5% trọng lượng/trọng lượng, trên tổng trọng lượng của chế phẩm gel. Do đó, theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm hoặc mỹ phẩm dùng tại chỗ chứa lượng có hiệu quả của clorhexidin và/hoặc muối của nó; axit hyaluronic và/hoặc muối của nó; và chất nền gel hóa bao gồm nước và dẫn xuất xenluloza, trong đó dẫn xuất xenluloza này bao gồm carboxy(C₁-C₃)alkyl-xenluloza và/hoặc muối của nó, cùng với một hoặc nhiều tá dược hoặc chất mang được chấp nhận trong dược phẩm hoặc mỹ phẩm dùng tại chỗ thích hợp.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng các chế phẩm gel chứa clorhexidin hoặc muối của nó, và axit hyaluronic hoặc muối của nó, và carboxy(C₁-C₃)alkyl-xenluloza trong chất nền gel hóa, làm tác nhân để vệ sinh khoang miệng. Khía cạnh này còn đề cập đến hiệu quả thẩm mỹ của sự kết hợp của các thành phần hoạt tính cho phép biểu hiện khỏe mạnh của nướu và răng. Theo khía cạnh này, còn có thể điều chế làm chế phẩm gel như được xác định ở trên để sử dụng làm chất chăm sóc thẩm mỹ khoang miệng. Ngoài ra, như việc sử dụng chế phẩm gel như được xác định ở trên, chứa clorhexidin hoặc muối của nó; axit hyaluronic hoặc muối của nó; và carboxy(C₁-C₃)alkyl-xenluloza trong chất nền gel hóa, làm chất chăm sóc thẩm mỹ khoang miệng. Việc sử dụng về mặt thẩm mỹ của chế phẩm gel theo sáng chế có nghĩa là sử dụng các tá dược hoặc chất mang được chấp nhận trong mỹ phẩm có thể trùng với các tá dược hoặc chất mang được chấp nhận trong dược phẩm.

Ngoài ra, theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng carboxy(C₁-C₃)alkyl-xenluloza và/hoặc muối của nó làm chất tạo huyền phù clorhexidin trong chế phẩm chứa axit hyaluronic ở dạng gel.

Do đó, theo tác giả sáng chế, lần đầu tiên có đề xuất chế phẩm gel trong đó clorhexidin được tạo huyền phù (có nghĩa là không xảy ra kết tủa) trong chế phẩm gel chứa axit hyaluronic.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG.1 liên quan đến ví dụ 2, là biểu đồ so sánh mức bám dính niêm mạc của gel

trong sáng chế theo thời gian, được ghi nhận bằng phương pháp thử nghiệm phân tích trọng trường trên mặt phẳng được kiểm soát nhiệt nghiêng được xử lý bằng mucin. Các cột sai số minh họa độ lệch chuẩn cho mỗi tập hợp dữ liệu. Tỷ lệ phần trăm điểm bám dính (viết tắt là AS (%)) theo trục Y được chỉ ra là tỷ lệ phần trăm của độ bám dính. Trục X minh họa thời gian (phút). Mỗi tập hợp dữ liệu bao gồm dữ liệu từ nước (cột thứ nhất trong tập hợp), dữ liệu từ nước trong mặt phẳng nghiêng chứa mucin (cột thứ hai trong tập hợp), mẫu thử (cột thứ ba trong tập hợp) và mẫu thử trong mặt phẳng nghiêng chứa mucin (cột thứ tư trong tập hợp).

Mô tả chi tiết sáng chế

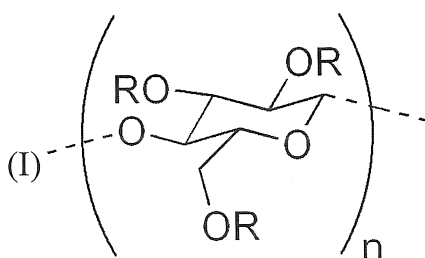
Tất cả các thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả này, trừ khi được đề cập cụ thể, được hiểu là có nghĩa thông thường như đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các định nghĩa cụ thể hơn khác cho các thuật ngữ nhất định như được sử dụng trong bản mô tả này được đưa ra dưới đây được nhằm để áp dụng một cách thống nhất xuyên suốt bản mô tả và yêu cầu bảo hộ trừ khi được định nghĩa khác đi với nghĩa rộng hơn.

Thuật ngữ “chất gel hóa” (hoặc gellant) là chất làm đặc tạo thành gel, hòa tan trong pha lỏng như là hỗn hợp chất keo tạo thành cấu trúc bên trong bám dính yếu. Chất làm đặc hoặc chất tạo đặc là chất có thể gia tăng độ nhớt của chất lỏng về cơ bản không làm thay đổi đặc tính của nó. Chất làm đặc được sử dụng trong các sản phẩm mỹ phẩm, chế phẩm hoặc sản phẩm vệ sinh cá nhân bao gồm chất lỏng nhớt như polyetylen glycol, polyme tổng hợp như carbome (tên thương mại là axit polyacrylic) và kẹo gôm thực vật. Gel là chất giống như thạch rắn có thể có các tính chất nằm trong khoảng từ mềm và yếu đến cứng và dai. Gel được xác định là hệ thống liên kết ngang về cơ bản hòa tan, không chảy khi ở trạng thái tĩnh. Theo trọng lượng, gel hầu như là lỏng, nhưng chúng hoạt động như chất rắn do có mạng lưới liên kết ngang ba chiều trong chất lỏng. Chính việc tạo liên kết ngang trong chất lỏng tạo thành cấu trúc của gel (cứng) và góp phần tạo thành độ bám dính (dính). Theo cách này, gel là chất phân tán phân tử của chất lỏng trong chất rắn trong đó chất rắn là pha liên tục và chất lỏng là pha không liên tục. Chế phẩm gel theo sáng chế còn được gọi là gel chứa nước.

Thuật ngữ “chất nền gel hóa” được hiểu theo nghĩa của sáng chế là chế phẩm chứa dung môi; cụ thể là nước và chất gel hóa. Chất nền gel hóa giữ cho tất cả các chất

tan (thành phần hoạt tính) tan hoàn toàn hoặc tạo huyền phù hoàn toàn trong dung môi, tất cả chúng được phối trộn trong cấu trúc bên trong bám dính yếu được tạo thành bởi chất gel hóa.

Thuật ngữ “carboxy(C₁-C₃)alkyl-xenluloza” là dẫn xuất xenluloza có nhóm carboxy(C₁-C₃)alkyl kết hợp với nhóm $-(C_1-C_3)alkylCOOH$ được liên kết vào một số nhóm hydroxyl của monome glucopyranoza tạo thành mạch chính xenluloza. Hợp chất này được biểu diễn bởi công thức (I). Một ví dụ cụ thể là carboxymetyl xenluloza. Carboxy(C₁-C₃)alkyl-xenluloza thường được sử dụng là muối natri, như natri carboxymetyl xenluloza.



$R = H$ hoặc $-(C_1-C_3)alkylCO_2H$

Xuyên suốt phần mô tả và yêu cầu bảo hộ, thuật ngữ (C₁-C₃)-alkyl, nên được hiểu là mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

Tùy thuộc vào tỉ lệ phần trăm tính theo trọng lượng của monome có công thức (I) và bậc/mức độ thế, tỉ lệ thuận với số lượng nhóm carboxymethyl trung bình trong đơn vị monome, các đặc tính của dẫn xuất xenluloza có thể được điều chỉnh. Ví dụ, giả sử với nồng độ vẫn giữ nguyên; thì khi bổ sung nhiều nhóm thế hơn sẽ làm tăng độ nhớt.

Thuật ngữ “chất tạo huyền phù” được hiểu theo sáng chế là hợp chất tránh gây ra sự kết tủa của các hợp chất khác nhau trong nền cụ thể (ví dụ chất nền gel hóa). Theo sáng chế, carboxy(C₁-C₃)alkyl-xenluloza, cụ thể là carboxymetyl xenluloza được sử dụng làm chất tạo huyền phù của CHX trong gel chứa nước bao gồm axit hyaluronic hoặc muối của nó. Carboxy(C₁-C₃)alkyl-xenluloza còn được sử dụng là chất làm đặc hoặc chất gel hóa.

Thuật ngữ “khoảng miệng” bao gồm, theo sáng chế, hai vùng răng; tiền đình và

khoang miệng. Tiền đình là vùng giữa răng, môi và má. Khoang miệng được giới hạn ở hai bên má và phía trước tại xương ổ răng (chứa răng) và phía sau bởi eo của yết hầu. Vòm của nó được tạo thành bằng vòm miệng cứng và vòm miệng mềm và chân răng được tạo thành bằng cơ hàm móng và được chiếm chủ yếu bởi lưỡi. Màng nhầy – niêm mạc miệng, lót hai bên má và dưới bề mặt của lưỡi đến nướu, lót mặt bên trong của xương hàm (hàm dưới). Nó nhận sự bài tiết từ các tuyến nước bọt dưới hàm và dưới lưỡi.

Thuật ngữ “tá dược và chất mang được chấp nhận trong dược phẩm” đề cập đến các chất, chế phẩm hoặc chất dẫn được chấp nhận trong dược phẩm. Mỗi thành phần phải được chấp nhận trong dược phẩm theo nghĩa tương thích với các thành phần khác của dược phẩm. Nó cũng phải thích hợp để sử dụng tiếp xúc với môi hoặc cơ quan của con người và động vật mà không có độc tính, kích thích, phản ứng dị ứng, miễn dịch quá mức hoặc các vấn đề hoặc biến chứng khác tương ứng với tỉ lệ lợi ích/nguy cơ phù hợp. Trong trường hợp cụ thể mà gel được sử dụng cho khoang miệng, các tá dược chấp nhận dùng theo đường miệng, có nghĩa là chúng có thể được sử dụng mà không gây ra các vấn đề hoặc biến chứng trong trường hợp cuối cùng chúng được nuốt vào và đi đến đường tiêu hóa.

Thuật “lượng có hiệu quả trị liệu” như được sử dụng trong bản mô tả này đề cập đến lượng hợp chất mà, khi được dùng, đủ để ngăn chặn sự tiến triển của, hoặc làm thuyên giảm đến mức nào đó, một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh được điều trị. Lượng cụ thể của hợp chất được dùng theo sáng chế, dĩ nhiên, sẽ được xác định theo hoàn cảnh cụ thể trong mỗi trường hợp, bao gồm hợp chất được dùng, đường dùng, điều kiện được điều trị, và các đánh giá tương tự.

Thuật ngữ “được chấp nhận trong mỹ phẩm” đề cập đến các tá dược hoặc chất mang thích hợp sử dụng tiếp xúc với niêm mạc khoang miệng và men răng mà không gây độc tính quá mức, không tương thích, không ổn định, phản ứng dị ứng, các phản ứng khác. Thuật ngữ này còn đề cập đến “được chấp nhận trong da liễu” bao gồm các tá dược và chất mang thích hợp sử dụng tiếp xúc với da người mà không gây độc tính quá mức, không tương thích, không ổn định, phản ứng dị ứng, các phản ứng khác.

Như đã được đề cập, theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế ngăn gọn đề xuất chế phẩm gel chứa clorhexidin và/hoặc muối được chấp nhận trong dược phẩm của nó,

axit hyaluronic và/hoặc muối được chấp nhận trong được phẩm của nó, và chất nền gel hóa chứa carboxy(C₁-C₃)alkyl-xenluloza và/hoặc muối của nó, cùng với các tá được và/hoặc chất mang trong được phẩm.

Cả clorhexidin và/hoặc muối được chấp nhận trong được phẩm của nó, axit hyaluronic và/hoặc muối được chấp nhận trong được phẩm của nó trong chế phẩm gel với lượng có hiệu quả trị liệu hoặc có hiệu quả thẩm mỹ.

Theo phương án cụ thể của khía cạnh thứ nhất theo sáng chế, muối của carboxy(C₁-C₃)alkyl-xenluloza được chọn từ nhóm gồm có muối kim loại kiềm, muối kim loại kiềm thổ, muối amoni bậc bốn và hỗn hợp của nó. Theo phương án cụ thể hơn, các muối này là muối kim loại kiềm được chọn từ nhóm gồm có natri, kali và hỗn hợp của chúng. Theo một phương án cụ thể của gel theo khía cạnh thứ nhất, carboxy(C₁-C₃)alkyl-xenluloza là carboxymethylxenluloza hoặc muối của nó. Theo một phương án cụ thể, muối carboxy(C₁-C₃)alkyl-xenluloza là muối kim loại kiềm của carboxymethylxenluloza. Theo phương án cụ thể, muối carboxy(C₁-C₃)alkyl-xenluloza là natri carboxymethylxenluloza. Theo các phương án cụ thể khác, muối carboxy(C₁-C₃)alkyl-xenluloza là muối kim loại kiềm thổ của carboxymethylxenluloza.

Carboxymethylxenluloza được gọi là chất mang trong được phẩm bám dính sinh học theo patent Mỹ số US5192802 hoặc patent Mỹ số US6117415. Theo các tài liệu này, carboxymethylxenluloza được sử dụng kết hợp với gôm xanthan hoặc natri alginat để thúc đẩy sự bám dính vào màng nhầy và do đó giải phóng hoạt chất được quan tâm theo cách được kiểm soát. Patent Mỹ số US6117415 bộc lộ rằng loại và lượng carboxymethylxenluloza có thể được điều chỉnh trong kem đánh răng theo độ nhớt bột nhão mong muốn.

Gel theo sáng chế được tạo thành và nhằm mục đích giữ lại trên bề mặt được sử dụng mong muốn trong khoảng thời gian cho phép hoạt tính trong gel được giải phóng và sau đó thực hiện tác dụng của nó. Carboxymethylxenluloza hoặc carboxy(C₁-C₃)alkyl-xenluloza và muối của chúng, tạo thành gel theo sáng chế có độ bám dính cần thiết này và ngạc nhiên là, dẫn đến thành phần này cho phép dùng kết hợp của hai thành phần hoạt tính mà có xu hướng kết tủa khi được hòa trộn cùng nhau trong chất nền gel hóa. Ngoài ra, với sự có mặt của carboxy(C₁-C₃)alkyl-xenluloza trong chất nền gel hóa, cho phép khoảng rộng của thành phần chính, cụ thể khoảng nồng độ rộng của

axit hyaluronic hoặc muối của nó và clorhexidin hoặc muối của nó.

Theo một phương án, chế phẩm gel theo sáng chế là chế phẩm trong đó carboxy(C₁-C₃)alkyl-xenluloza có hàm lượng gốc carboxy(C₁-C₃)alkyl- từ 15% đến 30% trọng lượng trong trọng lượng của carboxy(C₁-C₃)alkyl-xenluloza; tốt hơn là từ 19% đến 24% trọng lượng trong trọng lượng của carboxy(C₁-C₃)alkyl-xenluloza. Việc đo nồng độ của gốc carboxy(C₁-C₃)alkyl- có thể được thực hiện bằng phương pháp bất kỳ đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Theo phương án cụ thể khác, tùy ý kết hợp với các phương án ở trên hoặc dưới đây, chế phẩm gel theo sáng chế là chế phẩm trong đó carboxy(C₁-C₃)alkyl-xenluloza, cụ thể carboxymethylxenluloza, có bậc thế từ 1,15 đến 1,45 được đo theo tiêu chuẩn Hoa Kỳ ASTM D1439. Theo phương án cụ thể, carboxy(C₁-C₃)alkyl-xenluloza là Blancoza 12M31P, là carboxymethylxenluloza.

Theo phương án khác, chế phẩm theo sáng chế là chế phẩm trong đó carboxy(C₁-C₃)alkyl-xenluloza có độ nhớt từ 1500 mPa.s đến 6500 mPa.s; tốt hơn là từ 3100 mPa.s đến 6500mPa.s. Thuật ngữ “độ nhớt” đề cập đến độ kháng của chất lỏng để trượt, còn được gọi là độ nhớt trượt hoặc độ nhớt động và được xác định bằng toán học là số thương tỉ lệ áp lực trượt. Thông thường, độ nhớt được đo bằng cách sử dụng các thiết bị như nhớt kế quay hoặc máy đo lực tốc đo mômen xoắn tác dụng lên trực tiếp xúc với mẫu thử khi mẫu thử quay ở vận tốc góc được kiểm soát chính xác. Việc chuyển đổi mômen xoắn và vận tốc thành áp lực và tỉ lệ phân chia chung tương ứng trực tiếp bằng cách nhân với hằng số hiệu chuẩn. Theo sáng chế, việc đo tốc độ được thực hiện sử dụng (Máy đo độ nhớt Brookfield, #2 *spindle* (SP2), hoạt động ở 0,3 rpm).

Theo phương án cụ thể khác, tỉ lệ phần trăm tính theo trọng lượng của carboxy(C₁-C₃)alkyl-xenluloza, trên tổng trọng lượng của chế phẩm gel là từ 1,0% đến 5,0%. Cụ thể hơn là từ 1,0% đến 4,0%. Thậm chí cụ thể hơn là từ 2,0% đến 3,0%.

Theo phương án cụ thể khác của khía cạnh thứ nhất của sáng chế, chế phẩm gel bao gồm muối được chấp nhận trong dược phẩm của clorhexidin được chọn từ nhóm gồm có clorhexidin gluconat, clorhexidin axetat, clorhexidin clorhydrat (hoặc hydroclorua) và bazơ clorhexidin, và hỗn hợp của chúng. Theo phương án cụ thể hơn, tùy ý kết hợp với phương án bất kỳ ở trên và dưới đây, muối được chấp nhận trong

dược phẩm của clorhexidin là clorhexidin gluconat. Clorhexidin gluconat còn được gọi là clorhexidin digluconat (được sử dụng thay thế cho nhau ở đây).

Theo phương án cụ thể khác, tùy ký kết hợp với các phương án bất kỳ ở trên và dưới đây, clorhexidin và/hoặc muối của nó có tỉ lệ phần trăm tính theo trọng lượng từ 0,05% đến 1,5%, trên tổng trọng lượng của chế phẩm gel. Cụ thể hơn là từ 0,01% đến 1,0% trọng lượng. Ngoài ra, cụ thể hơn là từ 0,1% đến 0,5% trọng lượng, thậm chí cụ thể hơn nữa là từ 0,1% đến 0,3% trọng lượng. Ngoài ra, cụ thể hơn là từ 0,01% đến 0,25% trọng lượng. Thậm chí cụ thể hơn nữa là được chọn từ nhóm gồm có 0,10%, 0,15%, 0,20%, 0,21%, 0,22%, 0,23%, 0,24% và 0,25%, tất cả các tỉ lệ phần trăm này tính theo trọng lượng trên tổng trọng lượng của chế phẩm gel.

Như đã được đề cập ở trên, axit hyaluronic là thành phần chính của chất nền ngoại bào của nhiều loại mô, và nó có mặt trong nước bọt người làm chất bôi trơn. Axit hyaluronic còn là chất bám dính niêm mạc có tác dụng như là chất chữa lành trong trường hợp mà mô bị tổn thương do can thiệp phẫu thuật hoặc do các bệnh nhất định. Do đó, axit hyaluronic không chỉ là một trong những thành phần hoạt tính trong chế phẩm khi điều trị mô, mà còn thúc đẩy sự bám dính. Theo sáng chế, độ bám dính với niêm mạc và/hoặc men răng cũng đạt được do sự có mặt của carboxy(C₁-C₃)alkyl-xenluloza như đã được đề cập ở trên.

Theo một phương án cụ thể của gel theo sáng chế, tùy ý được kết hợp với phương án bất kỳ ở trên và dưới đây, axit hyaluronic và/hoặc một hoặc nhiều muối của nó có trọng lượng phân tử ít nhất là 1,3 MDa. Cụ thể hơn là từ 1,3 đến 2,5MDa.

Theo phương án cụ thể khác của khía cạnh thứ nhất, muối được chấp nhận trong dược phẩm của axit hyaluronic được chọn từ nhóm gồm có muối kim loại kiềm, muối kim loại kiềm thổ và hỗn hợp của chúng. Theo một phương án cụ thể hơn, muối này là muối kim loại kiềm của axit hyaluronic. Theo phương án cụ thể hơn nữa, chế phẩm gel bao gồm axit hyaluronic là muối natri (tức là, natri hyaluronat).

Như đã được đề cập ở trên, do sự có mặt của carboxy(C₁-C₃)alkyl-xenluloza, cả axit hyaluronic (hoặc muối của nó) cũng như clorhexidin (hoặc muối của nó) được trộn ổn định trong chế phẩm gel mà không tạo sự kết tủa. Điều này được thực hiện, đáng ngạc nhiên, trong phạm vi nồng độ rộng của axit hyaluronic. Do đó, theo phương án cụ thể khác, tỉ lệ phần trăm tính theo trọng lượng của axit hyaluronic hoặc muối của

nó, trên tổng trọng lượng của chế phẩm gel là từ 0,1 đến 1,0%. Cụ thể hơn là từ 0,1 đến 0,8%, cụ thể là 0,75%. Theo phương án cụ thể khác là từ 0,1 đến 0,5%, và thậm chí cụ thể hơn là từ 0,1 đến 0,03%. Cụ thể hơn là từ 0,01 đến 0,25%. Thậm chí cụ thể hơn là, được chọn từ 0,10%, 0,15%, 0,20%, 0,21%, 0,22%, 0,23%, 0,24% và 0,25% .

Theo phương án cụ thể hơn, chế phẩm gel theo khía cạnh thứ nhất bao gồm:

- tỉ lệ phần trăm tính theo trọng lượng của clorhexidin hoặc muối được chấp nhận trong dược phẩm hoặc mỹ phẩm của nó, trên tổng trọng lượng của chế phẩm gel là từ 0,05% đến 1,5%;

- tỉ lệ phần trăm tính theo trọng lượng của axit hyaluronic hoặc muối được chấp nhận trong dược phẩm hoặc mỹ phẩm của nó, trên tổng trọng lượng của chế phẩm gel là từ 0,1% đến 1,0%; và

- tỉ lệ phần trăm tính theo trọng lượng của carboxy(C₁-C₃)alkyl-xenluloza và/hoặc muối của nó, trên tổng trọng lượng của chế phẩm gel là từ 1,0% đến 5,0%.

Phương án cụ thể này là chế phẩm gel thích hợp cho chế phẩm gel cho khoang miệng, cụ thể hơn là sử dụng trong khoang miệng. Do đó, gel được sử dụng trong khoang miệng để điều trị các rối loạn, bệnh hoặc tình trạng bất kỳ, như là thúc đẩy phục hồi hoặc tái tạo mô sau khi nhổ răng (exodontia). Gel thường bám dính vào mô miệng (chủ yếu là nướu và lỗ chân răng trong trường hợp nhổ răng) và cho phép phân bố có kiểm soát cả clorhexidin và axit hyaluronic (hoặc muối bất kỳ của chúng), cả các chất hoạt tính có hiệu quả điều trị do chúng không bị kết tủa trong chế phẩm gel.

Sau đó, theo phương án cụ thể, gel là chế phẩm gel dùng tại chỗ cho khoang miệng bao gồm các tá dược và/hoặc chất mang được chấp nhận trong dược phẩm hoặc mỹ phẩm dùng theo đường miệng.

Theo bản mô tả này, các lượng chủ yếu được đề cập là tỉ lệ phần trăm (%) theo trọng lượng trên tổng trọng lượng của chế phẩm, nếu không được chỉ dẫn ngược lại. Tỉ lệ phần trăm tính theo trọng lượng còn được viết tắt là “w/w” (trọng lượng/trọng lượng).

Trong chế phẩm gel theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế, chất nền gel hóa không những chứa carboxy(C₁-C₃)alkyl-xenluloza hoặc muối của nó, mà còn chứa axit hyaluronic hoặc muối của nó góp phần tạo thành độ sệt gel của chế phẩm, chủ yếu là

do đặc tính và tính chất polyme của nó trong nước.

Theo phương án cụ thể khác của khía cạnh thứ nhất của sáng chế, chất nền gel hóa bao gồm, ngoài nước và dẫn xuất xenluloza chứa carboxy(C_1-C_3)alkyl-xenluloza hoặc muối của nó làm chất gel hóa, cụ thể là carboxymetylxenluloza, các chất gel hóa bổ sung được chọn từ nhóm gồm có propylen glycol, carbome (như Carbopol®), các dẫn xuất xenluloza khác (như etylxenluloza, metylxenluloza, hydroxyetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza), magie nhôm silicat (như Veegum®), rượu polyvinyl, natri alginat, tragacan, gôm xanthan, và hỗn hợp của chúng.

Do đó, theo phương án cụ thể khác, tùy ý được kết hợp với phương án bất kỳ ở trên và dưới đây, chế phẩm gel theo sáng chế bao gồm:

- lượng có hiệu quả của clorhexidin (CHX) và/hoặc muối được chấp nhận trong dược phẩm hoặc mỹ phẩm của nó, lượng có hiệu quả này là tỉ lệ phần trăm tính theo trọng lượng, là từ 0,05% trọng lượng/trọng lượng đến 1,5% trọng lượng/trọng lượng, trên tổng trọng lượng của chế phẩm gel;

- lượng có hiệu quả của axit hyaluronic (HA) và/hoặc muối được chấp nhận trong dược phẩm hoặc mỹ phẩm của nó; và

- chất nền gel hóa bao gồm nước và dẫn xuất xenluloza, trong đó dẫn xuất xenluloza này bao gồm carboxy(C_1-C_3)alkyl-xenluloza và/hoặc muối của nó, cùng với tá dược và/hoặc chất mang được chấp nhận trong dược phẩm hoặc mỹ phẩm của nó; ngoài ra, chất nền gel hóa này bao gồm hợp chất được chọn từ nhóm gồm có polyalkylen glycol, glyxerin, propylen glycol và hỗn hợp của chúng.

Hợp chất này được chọn từ nhóm gồm có polyalkylen glycol, glyxerin, propylen glycol và hỗn hợp của chúng thực sự là dung môi, do đó nó đóng vai trò làm dung môi cho các thành phần khác. Do vậy, theo phương án cụ thể khác của khía cạnh thứ nhất theo sáng chế, gel còn bao gồm dung môi được chọn từ nhóm gồm có polyalkylen glycol, glyxerin, propylen glycol và hỗn hợp của chúng.

Các tác giả đã phát hiện ra rằng bằng việc sử dụng dung môi có tính chất polyol được chọn từ nhóm gồm có propylen glycol, glyxerin và hỗn hợp của chúng, clorhexidin hoặc một trong số các muối của nó có thể được phân tán và được trộn với dung dịch chứa nước của axit hyaluronic hoặc muối của nó, không làm kết tủa

clorhexidin. Ngoài ra, sự có mặt trong chế phẩm của carboxy(C₁-C₃)alkyl-xenluloza hoặc muối của nó cho phép chế phẩm gel ổn định tốt hơn trong đó, cả clorhexidin và axit hyaluronic được tạo huyền phù và không xảy ra kết tủa. Ngoài ra, sự có mặt của carboxy(C₁-C₃)alkyl-xenluloza hoặc muối của nó làm tăng sự bám dính vào bề mặt mà chế phẩm gel tác động. Cụ thể, làm tăng sự bám dính vào da động vật và mô khoang miệng (nướu và men răng). Do đó, chế phẩm gel là chế phẩm gel dùng tại chỗ ổn định cao cho da và mô khoang miệng.

Theo phương án cụ thể, mặc dù quan sát được rằng không có sự kết tủa của carboxy(C₁-C₃)alkyl-xenluloza hoặc muối của nó là chất gel hóa trong chất nền gel hóa, nhưng chế phẩm gel bao gồm thêm các hợp chất bổ sung nhằm tránh làm kết tủa khi chế phẩm gel chứa lượng lớn các thành phần. Do đó, theo một phương án cụ thể, chế phẩm gel theo khía cạnh thứ nhất bao gồm các hợp chất tạo chelat được chọn từ nhóm gồm có EDTA, hợp chất photphat, hợp chất gluconat, hợp chất xitrat và hỗn hợp của chúng. Theo một phương án cụ thể, tùy ý được kết hợp với phương án bất kỳ ở trên và dưới đây, hợp chất tạo chelat tính theo tỉ lệ phần trăm trọng lượng trên tổng trọng lượng của chế phẩm gel chiếm từ 0,05% đến 1%. Cụ thể hơn là từ 0,1% đến 0,40%. Cụ thể hơn là từ 0,1% đến 0,20%. Cụ thể hơn là, hợp chất tạo chelat là axit etylenđiamintetraaxetic (EDTA) hoặc muối của nó, như dinatri EDTA. Thậm chí cụ thể hơn là, EDTA hoặc muối của nó, tính theo tỉ lệ phần trăm trọng lượng chiếm từ 0,1% đến 0,20%. Theo phương án cụ thể khác, hợp chất tạo chelat là hợp chất gluconat hoặc muối của nó; cụ thể là muối kim loại kiềm, cụ thể hơn là natri gluconat. Theo phương án cụ thể hơn, hợp chất gluconat hoặc natri gluconat tính theo tỉ lệ phần trăm trọng lượng chiếm từ 0,2% đến 0,40%. Theo phương án cụ thể khác, hợp chất tạo chelat là hợp chất xitrat hoặc muối của nó; cụ thể là muối kim loại kiềm, cụ thể hơn là natri xitrat. Theo phương án cụ thể hơn, hợp chất xitrat hoặc natri xitrat tính theo tỉ lệ phần trăm trọng lượng chiếm từ 0,1% đến 1,0%.

Các hợp chất tạo chelat này, còn được gọi là chất tạo chelat, chelator, chelant hoặc chất cô lập là các phân tử đa ngăn tạo thành các liên kết tọa độ với các ion kim loại. Quá trình chelat ion kim làm tăng độ ổn định của nó trong dung môi mà chúng được hòa tan. Trong trường hợp này là trong dung môi được trộn trong chất gel hóa. Cụ thể hơn là nước được trộn trong chất gel hóa.

Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm gel theo sáng chế còn bao gồm một

hoặc nhiều hợp chất được chọn từ nhóm gồm có tinh dầu, chất bảo quản, chất hương vị, chất giữ ẩm, chất nhũ hóa, chất tạo chelat, và các chất gel hóa khác ngoài carboxy(C₁-C₃)alkyl-xenluloza, chất kháng vi sinh vật, chất dẫn chứa nước (tức là nước), và hỗn hợp của chúng.

Trong số các tinh dầu, chế phẩm gel theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế bao gồm, theo phương án cụ thể, dầu được chọn từ nhóm gồm có dầu cỏ hạ xương, eugenol, dầu bạch đàn, dầu hoa hồng, dầu bạc hà, dầu lá quế, dầu lá cây cỏ ba lá, dầu cây trà và dầu kinh giới.

Mặc dù chính clorhexidin hoặc một trong số các muối của nó có vai trò là chất kháng vi sinh vật, theo phương án cụ thể khác của khía cạnh thứ nhất, tùy ý được kết hợp với phương án bất kỳ ở trên và dưới đây, chế phẩm gel bao gồm chất kháng vi sinh vật khác. Theo phương án cụ thể hơn, các chất kháng vi sinh vật khác được chọn từ nhóm gồm có axit salixylic hoặc este hoặc muối của nó, như metylsalixylat, alexidin, triclosan, xetyl pyridinium clorua, delmopinol, amylmetacresol, benzalkonium clorua, octenidin (hoặc các dạng muối của nó), và hỗn hợp của chúng.

Theo phương án cụ thể khác, tùy ý được kết hợp với phương án bất kỳ ở trên và dưới đây, chế phẩm gel có pH từ 7,0 đến 8,0. Ở khoảng pH này, gel thích hợp sử dụng cho khoang miệng như được mô tả ở trên. Ngoài ra và tốt hơn là, chất gel hóa carboxy(C₁-C₃)alkyl-xenluloza không làm thay đổi pH, có nghĩa là ở pH thích hợp này không xảy ra sự kết tủa clorhexidin và/hoặc một trong số các muối của nó.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều chế chế phẩm gel như được đề cập ở trên và bao gồm các bước:

(a) tạo chất phân tán chứa nước đồng nhất, chất phân tán này bao gồm clorhexidin và/hoặc muối được chấp nhận trong dược phẩm hoặc mỹ phẩm của nó, được phân tán trong dung môi được chọn từ nhóm gồm có polyalkylen glycol, glyxerin, propylen glycol và hỗn hợp của chúng; và axit hyaluronon và/hoặc muối được chấp nhận trong dược phẩm, được hòa tan trong nước; và

(b) bổ sung vào chất phân tán chứa nước đồng nhất trong bước (a), dẫn xuất xenluloza, trong đó dẫn xuất xenluloza này bao gồm carboxy(C₁-C₃)alkyl-xenluloza và/hoặc muối của nó, để thu được chế phẩm gel.

Theo phương án cụ thể của phương pháp này, dung môi trong đó clorhexidin và/hoặc muối của nó được phân tán, được chọn từ nhóm gồm có các polyol như propylen glycol, glyxerin, và hỗn hợp của chúng. Theo phương án cụ thể khác, tùy ý được kết hợp với phương án bất kỳ ở trên và dưới đây, dung môi được chọn từ nhóm gồm có các polyete như polyetylen glycol, polypropylen glycol và hỗn hợp của chúng, trong bản mô tả này được gọi là các polyalkylen glycol. Theo phương án cụ thể khác, dung môi trong đó clorhexidin và/hoặc muối của nó được phân tán là hỗn hợp của một hoặc nhiều polyol và một hoặc nhiều polyalkylen glycol. Cụ thể hơn là, dung môi là hỗn hợp của polypropylen glycol và polyetylen glycol.

Theo phương án cụ thể khác, tùy ý được kết hợp với phương án bất kỳ ở trên và dưới đây, axit hyaluronic và/hoặc muối được chấp nhận trong dược phẩm hoặc mỹ phẩm của nó được hòa tan trong nước khử ion.

Do đó, theo phương án cụ thể, và để cải thiện độ hòa tan của clorhexidin hoặc muối của nó, và của axit hyaluronic hoặc muối của nó, tiền hỗn hợp có thể được điều chế bằng dung môi có tính chất polyol, cụ thể hơn là từ propylen glycol, glyxerin hoặc hỗn hợp của cả hai, polyol có vai trò làm chất phân tán clorhexidin hoặc muối của nó. Tùy ý, theo phương án cụ thể khác, tiền hỗn hợp này chứa nước được tạo dẫn xuất với polyalkylen glycol, polyalkylen glycol này hòa tan trong nước và có trọng lượng phân tử từ 50 đến 200 Da. Theo phương án cụ thể khác, dung môi tùy ý được tạo dẫn xuất với dầu. Ví dụ về dầu được bổ sung trong tiền hỗn hợp bao gồm dầu thầu dầu.

Tiền hỗn hợp này còn được hoàn thiện bằng carboxy(C₁-C₃)alkyl-xenluloza và/hoặc muối của nó, tạo thành độ sệt gel khi nó tiếp xúc với tiền hỗn hợp chứa nước.

Như đã được đề cập ở trên, carboxy(C₁-C₃)alkyl-xenluloza này và/hoặc muối của nó, cụ thể là carboxymetylxenluloza, cho phép clorhexidin và axit hyaluronic và/hoặc muối của chúng được tạo huyền phù ổn định trong gel chứa nước.

Chế phẩm gel theo khía cạnh thứ nhất sử dụng làm thuốc. Theo phương án cụ thể hơn, nó sử dụng trong điều trị các bệnh, rối loạn hoặc tình trạng khoang miệng được chọn từ nhóm gồm có cao răng và vôi răng, sâu răng, viêm lợi, viêm nha chu, viêm niêm mạc, loét miệng, răng nhạy cảm và sự kết hợp của chúng. Khía cạnh này cũng có thể được điều chế để khi sử dụng chế phẩm gel như được xác định ở trên để sản xuất thuốc điều trị hoặc phòng ngừa bệnh, rối loạn hoặc tình trạng khoang miệng

được chọn từ nhóm gồm có cao răng và vôi răng, sâu răng, viêm lợi, viêm nha chu, viêm niêm mạc, loét miệng, răng nhạy cảm và sự kết hợp của chúng. Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh, rối loạn hoặc tình trạng khoang miệng được chọn từ nhóm gồm có cao răng và vôi răng, sâu răng, viêm lợi, viêm nha chu, viêm niêm mạc, loét miệng, răng nhạy cảm và sự kết hợp của chúng bao gồm việc dùng lượng có hiệu quả được của hợp chất gel như được xác định ở trên, cùng với tá dược hoặc chất mang được chấp nhận trong dược phẩm cho đối tượng có nhu cầu, bao gồm con người.

Do đó, cụ thể sáng chế đề cập đến việc sử dụng chế phẩm gel trong điều trị bệnh khoang miệng ảnh hưởng đến nướu và/hoặc răng và/hoặc niêm mạc miệng.

Cao răng là màng sinh học hoặc khối vi khuẩn phát triển trên bề mặt bên trong miệng. Ban đầu, đó là chất lắng không màu bám dính, nhưng khi nó tạo thành cao răng (còn được gọi là vôi răng), thường có màu nâu hoặc màu xanh xám. Nó thường được phát hiện giữa các răng, phía trước răng, phía sau răng, hoặc trên bề mặt nhai, dọc theo nướu, hoặc dưới mép nướu gần cổ. Cao răng còn được gọi là cao răng vi khuẩn, màng sinh học miệng, màng sinh học răng, màng sinh học cao răng hoặc màng sinh học cao vi khuẩn. Tiến triển và sự hình thành cao răng có thể dẫn đến sâu răng – sự phá hủy cục bộ của mô răng được tạo thành từ sự phá hủy bởi vi khuẩn do đường lên men – và các vấn đề quanh răng như viêm lợi và viêm nha chu; do vậy, điều quan trọng là phải phá vỡ khối vi khuẩn và loại bỏ nó. Việc kiểm soát và loại bỏ cao răng có thể đạt được bằng cách đánh răng thường xuyên hằng ngày hoặc mỗi ngày hai lần và sử dụng dụng cụ hỗ trợ khe răng như chỉ nha khoa và bàn chải khe răng. Vệ sinh răng miệng là quan trọng do màng sinh học răng miệng có thể trở thành axit gây ra sự khử khoáng răng (còn gọi là sâu răng) hoặc hóa cứng thành vôi răng.

Sâu răng hoặc răng sâu, còn được gọi là lỗ hổng ở răng, là sự phá hủy của răng do axit được tạo thành bởi vi khuẩn. Sâu răng có thể có nhiều màu khác nhau từ vàng đến đen. Các triệu chứng có thể bao gồm đau và khó ăn. Các biến chứng có thể bao gồm viêm mô xung quanh răng, rụng răng, và viêm nhiễm hoặc hình thành nên mưng mủ. Nguyên nhân chính của sâu răng là do vi khuẩn hình thành nên axit hòa tan mô cứng của răng (men răng, ngà răng và xương răng). Axit được tạo thành từ mảng bám thực phẩm hoặc đường trên bề mặt răng. Các đường đơn trong thực phẩm là nguồn năng lượng sơ cấp của vi khuẩn và do đó chế độ ăn giàu đường đơn là yếu tố rủi ro.

Các yếu tố rủi ro bao gồm các điều kiện dẫn đến nước bọt bị ít đi như: đái tháo đường, hội chứng sjogren và một số dược phẩm. Các chế phẩm làm giảm sự sản sinh nước bọt bao gồm thuốc kháng histamin và thuốc chống suy nhược. Sâu răng còn liên quan đến sự nghèo đói, lười làm sạch răng miệng, và nướu bị tụt dẫn đến tiếp xúc với chân răng.

Viêm lợi (“viêm ở mô nướu”) là bệnh không phá hủy xảy ra xung quanh răng. Dạng viêm lợi phổ biến nhất, và dạng bệnh nha nhu phổ biến nhất nói chung, là sự đáp ứng với màng sinh học vi khuẩn (còn được gọi là cao răng) gắn vào bề mặt răng, gọi là viêm lợi do mảng bám. Trong khi một số trường hợp viêm lợi không tiến triển thành viêm nha chu, các dữ liệu chỉ ra rằng viêm nha chu luôn xảy ra trước viêm lợi. Tuy nhiên, viêm lợi có thể khỏi bằng cách vệ sinh răng miệng tốt mà không cần điều trị, viêm lợi có thể tiến triển thành viêm nha chu, trong đó viêm nướu dẫn đến phá hủy mô và sự tái hấp thụ xương quanh răng. Viêm nha chu cuối cùng dẫn đến rụng răng.

Viêm nha chu còn được gọi là bệnh nướu và bệnh nha chu, đề cập đến tập hợp các bệnh viêm tác động đến mô xung quanh răng. Viêm nha chu liên quan đến sự mất xương ổ răng tiến triển xung quanh răng, nếu không điều trị, có thể dẫn đến làm lỏng và sau đó rụng răng. Viêm nha chu được gây ra bởi vi sinh vật bám vào và phát triển trên bề mặt răng, cùng với đám ứng miễn dịch tiến triển quá mức chống lại vi sinh vật. Sự chẩn đoán viêm nha chu được thiết lập bằng cách kiểm tra mô nướu mềm quanh răng sử dụng đầu dò (tức là, kiểm tra lâm sàng) và bằng cách đánh giá chụp phim X quang bệnh nhân (tức là, kiểm tra X quang) để xác định mức thương tổn xương quanh răng.

Viêm niêm mạc là viêm đau và sự loét của màng nhầy lót đường tiêu hóa, thường là tác dụng phụ của phép hóa trị liệu và trị liệu bằng bức xạ đối với ung thư. Viêm niêm mạc có thể xảy ra mọi nơi dọc theo đường tiêu hóa (GI), nhưng viêm niêm mạc miệng đề cập đến sự viêm và loét cụ thể xảy ra ở miệng. Viêm niêm mạc miệng là biến chứng suy nhược thường thấy và phổ biến của điều trị ung thư. Viêm niêm mạc miệng và đường tiêu hóa (GI) tác động đến hầu như tất cả bệnh nhân phải trải qua hóa trị liệu liều cao và cấy ghép tế bào gốc tạo huyết (HSCT), 80% bệnh nhân bị khối u ác tính ở đầu và cổ tiếp nhận trị liệu bằng bức xạ, và phần lớn bệnh nhân tiếp nhận hóa trị liệu.

Loét mồm hay loét miệng là loét xảy ra trên màng nhầy của khoang

miệng. Loét miệng rất phổ biến, xảy ra liên quan đến nhiều bệnh và bởi nhiều cơ chế khác nhau, nhưng thường không có nguyên nhân tiềm ẩn nghiêm trọng. Hai nguyên nhân phổ biến nhất của loét miệng là chấn thương miệng (ví dụ, cọ sát vào mép sắc trên vật vỡ) và viêm dị ứng (“vết loét”), một tình trạng đặc trưng bởi sự hình thành tái phát của loét miệng do các nguyên nhân chủ yếu chưa được biết. Loét miệng thường gây đau và không thoải mái và có thể làm thay đổi sự lựa chọn thức ăn của người trong thực hiện khi việc chữa lành (tức là, tránh các thức ăn và đồ uống giàu axit và cay).

Nhạy cảm răng hoặc quá mẫn cảm ngà răng (viết tắt là DH hoặc DHS, còn được gọi là ngà răng nhạy cảm, nhạy cảm ngà răng và quá mẫn cảm cổ) là biểu hiện đau răng rõ ràng và trong thời gian ngắn, xuất hiện từ bề mặt ngà răng được tiếp xúc đáp ứng với kích thích, thường là nóng, dễ bay hơi, ảo giác, thẩm lọc, hóa học hoặc điện học; và không thể đổ cho bệnh đau răng bất kỳ khác. Mức độ nhạy cảm ngà răng là bình thường, nhưng cơn đau không thường xuất hiện theo các hoạt động hằng ngày như uống nước lạnh. Do đó, mặc dù thuật ngữ nhạy cảm ngà răng và ngà răng nhạy cảm được sử dụng thay thế cho nhau đề cập đến quá mẫn cảm răng, thì ngà răng nhạy cảm là chính xác nhất. Nguyên nhân chính của DH là sự suy thoái nướu (tụt nướu) để lộ bề mặt chân răng, mất lớp xương răng và lớp bôi, và mòn răng. Tụt nướu có thể là dấu hiệu của chấn thương lâu dài do việc đánh răng quá mạnh và quá mức, hoặc đánh răng bằng bàn chải mài mòn (làm mòn răng), hoặc dấu hiệu của viêm nha chu mạn tính (bệnh nướu).

Theo phương án cụ thể khác, gel theo sáng chế sử dụng trong điều trị các mô khoang miệng sau khi xử lý nhổ răng. Cụ thể, mô khoang miệng bao gồm nướu.

Nhổ răng (còn được gọi là trích răng, nhổ răng, ngoại nha, hoặc không trang trọng gọi là rút răng) là việc loại bỏ răng khỏi lỗ chân răng (lỗ răng) trong xương ổ răng. Việc nhổ răng được thực hiện do nhiều nguyên nhân, nhưng phổ biến nhất là loại bỏ răng đã trở nên không phục hồi do sâu răng, bệnh nha chu hoặc chấn thương răng, đặc biệt khi chúng liên quan đến đau răng. Đôi khi răng khôn bị tác động (mắc kẹt và không thể phát triển bình thường trong miệng) và có thể gây ra viêm nhiễm tái phát của nướu (viêm màng ngoài). Trong thuật chỉnh răng nếu nắn chặt, răng có thể phải nhổ (thường là răng trước hàm) tạo khoảng trống cho các răng còn lại phát triển bình thường.

Việc nhổ răng thường tương đối đơn giản, và hầu hết thường được thực hiện nhanh chóng trong khi người bệnh còn tỉnh táo bằng cách sử dụng tiêm gây tê cục bộ để loại bỏ cảm giác đau. Sau khi răng đã được loại bỏ, các mảnh bít được sử dụng để thay thế nướu vào trong vị trí bình thường. Tuy nhiên, việc nhổ răng là thao tác phẫu thuật được thực hiện trong khoang miệng tạo ra sự phá hủy mô. Sau phẫu thuật nhổ răng là quá trình đầy thách thức, ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân do cơn đau và viêm trong vùng liên quan đến việc làm lành sẹo. Do vậy, sau khi nhổ răng, thực hiện làm đông máu trong hốc răng và bắt đầu tái tạo và phục hồi mô. Quá trình làm lành sẹo sớm bao gồm sự hình thành mô bạch cầu hạt trong lỗ chân răng dần được thay thế bằng mô xương mới.

Mặt khác, gel như được xác định ở trên, chứa clorhexidin (hoặc muối của nó), axit hyaluronic (hoặc muối của nó) và chất nền gel hóa có carboxy(C₁-C₃)alkyl-xenluloza, theo khía cạnh khác, để sử dụng cho chăm sóc thẩm mỹ răng miệng. Có nghĩa là, cụ thể chúng được sử dụng trong việc cải thiện biểu hiện của nướu và răng.

Do đó, chế phẩm gel theo sáng chế được sử dụng làm chất chăm sóc thẩm mỹ. Cụ thể hơn là, chế phẩm này được sử dụng làm chế phẩm thẩm mỹ dùng tại chỗ.

Chế phẩm gel như được xác định ở trên được sử dụng, theo khía cạnh khác của sáng chế, làm chất chăm sóc thẩm mỹ trong khoang miệng. Do đó, sáng chế đề cập đến các chế phẩm gel sử dụng làm mỹ phẩm. Chế phẩm gel làm mỹ phẩm này chứa lượng có hiệu quả của clorhexidin và/hoặc muối của nó; axit hyaluronic và/hoặc muối của nó; và chất nền gel hóa bao gồm nước và dẫn xuất xenluloza, trong đó dẫn xuất xenluloza này bao gồm carboxy(C₁-C₃)alkyl-xenluloza và/hoặc muối của nó, cùng với tá dược và/hoặc chất mang được chấp nhận trong mỹ phẩm răng miệng thích hợp.

Gel được sử dụng làm chất chăm sóc thẩm mỹ răng miệng để hydrat hóa, làm bền và cải thiện biểu hiện của niêm mạc miệng và nướu, gel này chứa lượng có hiệu quả thẩm mỹ của axit hyaluronic và/hoặc muối được chấp nhận trong mỹ phẩm của nó, và lượng có hiệu quả thẩm mỹ của clorhexidin và/hoặc muối được chấp nhận trong mỹ phẩm của nó, lượng có hiệu quả của clorhexidin hoặc muối của nó là tỉ lệ phần trăm tính theo trọng lượng, là từ 0,05% trọng lượng/trọng lượng đến 1,5% trọng lượng/trọng lượng, trên tổng trọng lượng của chế phẩm gel.

Theo phương án cụ thể hơn, việc sử dụng gel làm chất chăm sóc thẩm mỹ răng

miệng là để chăm sóc thẩm mỹ hàng ngày và để bảo vệ niêm mạc và nước.

Hiệu quả thẩm mỹ đạt được trong mô bất kỳ của khoang miệng, cụ thể là nước, răng và niêm mạc miệng, nhưng chế phẩm gel có vai trò thẩm mỹ theo sáng chế cũng có thể được áp dụng cho da, do độ sệt của gel nên nó giữ lại trong khoảng thời gian thích hợp trên bề mặt và cho phép sự hấp thụ của hoạt chất bất kỳ chứa trong gel.

Do đó, chế phẩm gel thẩm mỹ dùng tại chỗ như được xác định ở trên cũng được sử dụng làm chất chăm sóc da, trong đó chăm sóc da bao gồm việc cải thiện ít nhất là một trong số các triệu chứng: thô ráp, bong tróc, mất nước, căng cứng, nứt nẻ, giảm sụn và thiếu độ đàn hồi của da.

Thuật ngữ “lượng có hiệu quả và an toàn” như được xác định là lượng đủ để cải thiện đáng kể biểu hiện thẩm mỹ của da và/hoặc mô khoang miệng mà không làm kích ứng đáng kể, nhưng đủ thấp để tránh các tác dụng phụ nghiêm trọng (với tỉ lệ rủi ro/an toàn hợp lý), trong phạm vi xem xét y dược hợp lý. Lượng có hiệu quả và an toàn của clorhexidin và/hoặc muối của nó và axit hyaluronic và/hoặc muối của nó sẽ khác nhau theo độ tuổi và tình trạng thể chất của khách hàng, tình trạng của niêm mạc miệng hoặc da, thời gian điều trị, bản chất của điều trị đồng thời, sự kết hợp cụ thể của các thành phần hoạt tính sử dụng, chất mang được chấp nhận trong mỹ phẩm cụ thể được sử dụng, và các yếu tố tương tự trong kiến thức và hiểu biết của bác sĩ chuyên khoa.

Sáng chế cũng đề cập đến chế phẩm gel chứa clorhexidin và/hoặc muối được chấp nhận trong dược phẩm của nó, và axit hyaluronic và/hoặc muối được chấp nhận trong dược phẩm của nó, và carboxy(C₁-C₃)alkyl-xenluloza và muối của nó, cùng với các tá dược và/hoặc chất mang trong dược phẩm của nó, trong đó các tá dược và hoặc chất mang bao gồm dẫn xuất xenluloza được chọn từ nhóm gồm có hydroxypropylxenluloza (hydroxylC₃-C₆xenluloza), hydroxypropyl metylxenluloza và hỗn hợp của chúng, mà (các) tá dược, thể tùy ý với carboxy(C₁-C₃)alkyl-xenluloza và/hoặc muối của nó.

Xuyên suốt phần mô tả và yêu cầu bảo hộ, thuật ngữ “bao gồm” và các biến thể của nó, không nhằm loại trừ các dấu hiệu kỹ thuật, chất phụ gia, thành phần hoặc bước khác. Hơn nữa, thuật ngữ “bao gồm” bao hàm cả trường hợp “gồm có”. Các đối tượng, ưu điểm và dấu hiệu khác của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật khi xem phép phân mô tả hoặc thực hành theo sáng chế.

Phần ví dụ dưới đây được đưa ra chỉ làm minh họa, và không làm giới hạn sáng chế. Hơn nữa, sáng chế bao hàm toàn bộ những sự kết hợp của các phương án cụ thể và ưu tiên có thể có đã được mô tả trong bản mô tả này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Chế phẩm gel chứa nước để sử dụng tại chỗ

Bảng 1 minh họa chế phẩm gel cụ thể theo sáng chế chứa clorhexidin gluconat và natri hyaluronat.

Bảng 1: Công thức của chế phẩm gel không màu, chứa 0,24% trọng lượng axit hyaluronic. Chế phẩm 100g và 5000 g.

Bảng 1

	100	g	5.000	g
Clorhexidin digluconat 20%	1,065	g	53,250	g
Axit hyaluronic (muối natri)	0,24	g	12,000	g
Tinh dầu rosmarin	0,05	g	2,500	g
Natri metylparaben (natri nipagin M)	0,40	g	20,000	g
Natri etylparaben (natri nipagin A)	0,04	g	2,000	g
Propylenglycol loại dược phẩm	50,00	g	2.500,000	g
Blanoza 13M31P (Natri carboxymetylxenluloza)	3,00	g	150,000	g
Dầu thầu dầu PEG-40	0,20	g	10,000	g
Dinatri EDTA	0,10	g	5,000	g
Chất hương vị Optamint E7171/266165	0,27	g	13,500	g
Metol tinh thể	0,05	g	2,500	g
Eugenol	0,010	g	0,500	g

Metyl salyxilát	0,07	g	3,500	g
Axit xitric lượng đủ pH 7,0-8,0	0,13	g	7,56	g
Nước tinh khiết lượng đủ 100 g				

Chế phẩm này không thể hiện sự kết tủa bất kỳ của clorhexidin và/hoặc axit hyaluronic.

Bảng 2 thể hiện biểu hiện và độ sệt của một số chế phẩm gel chứa clorhexidin và axit hyaluronic. Sự có mặt của carboxymetyl xenluloza đạt được độ sệt gel phù hợp (không màu hoặc màu trắng) nhưng không quan sát thấy kết tủa.

Bảng 2: Các chế phẩm gel khác theo sáng chế.

Bảng 2

	1608G	1609G	1701G	1702G
	Gel trong suốt với độ sệt và vẻ ngoài thích hợp	Gel trong suốt với độ sệt và vẻ ngoài thích hợp	Gel trong suốt với độ sệt và vẻ ngoài thích hợp. Ban đầu màu trắng do bóng khí biến mất	Gel trong suốt với độ sệt và vẻ ngoài thích hợp. Ban đầu màu trắng do bóng khí biến mất
Clorhexidin digluconat 20%	1,065g	1,065g	1,50g	1,50g
Axit hyaluronic (muối natri)	0,24g	0,24g	0,50g	0,50g
Tinh dầu rosmarin	0,05g	0,05g	0,05g	0,05g
Natri metylparaben (natri nipagin M)	0,40g	0,40g	0,40g	0,40g
Dầu thầu dầu PEG-40	0,20g	0,20g	0,20g	1,00g
Ar. Optamint E7171/266165	0,27g	0,27g	0,27g	0,27g
Metol tinh thể	0,05g	0,05g	0,05g	0,05g

Eugenol	0,01g	0,01g	0,01g	0,01g
Metyl salyxilat	0,07g	0,07g	0,07g	0,07g
Axit xitric lượng đủ pH 7,0-8,0	0,14g	0,13g	N.D.	0,12g
Nước (cho 100g)				
Dinatri EDTA	0,10g	0,10g	0,10g	0,10g
Propylenglycol loại dược phẩm	50,00g	50,00g	50,00g	50,00g
Natri etylparaben (natri nipagin A)	0,04g	0,04g	0,04g	0,04g
Blanoza 13M31P (Natri carboxymetylxenluloza)	3,00g	3,00g	3,00g	3,00g
Natri xitrat				
Glyxerin				

Bảng 2 (tiếp theo)

	1703G	1704G	1705G	1706G
	Gel trong suốt với độ sệt và vẻ ngoài thích hợp	Gel trong suốt với độ sệt và vẻ ngoài thích hợp. Ban đầu màu trắng do bóng khí biến mất	Gel trong suốt với độ sệt và vẻ ngoài thích hợp. Ban đầu màu trắng do bóng khí biến mất	Gel trong suốt với độ sệt và vẻ ngoài thích hợp. Ban đầu màu trắng do bóng khí biến mất
Clorhexidin digluconat 20%	1,065g	1,50g	2,50g	5,00g
Axit hyaluronic (muối natri)	0,24g	0,50g	1,00g	1,00g
Tinh dầu rosmarin	0,05g	0,05g	0,05g	0,05g

Natri metylparaben (natri nipagin M)	0,40g	0,40g	0,40g	0,40g
Dầu thầu dầu PEG-40	0,20g	0,20g	0,20g	0,20g
Ar. Optamint E7171/266165	0,27g	0,27g	0,27g	0,27g
Metol tinh thể	0,05g	0,05g	0,05g	0,05g
Eugenol	0,01g	0,01g	0,01g	0,01g
Metyl salyxilat	0,07g	0,07g	0,07g	0,07g
Axit xitric lượng đủ pH 7,0-8,0	0,18g	0,16g	0,17g	0,14g
Nước (cho 100g)				
Dinatri EDTA	0,10g	0,10g	0,10g	0,10g
Propylenglycol loại dược phẩm	50,00g	50,00g	50,00g	50,00g
Natri etylparaben (natri nipagin A)	0,04g	0,04g	0,04g	0,04g
Blanoza 13M31P (Natri carboxymetylxenluloza)	3,00g	3,00g	3,00g	3,00g
Natri xitrat				
Glyxerin				

Bảng 2 (tiếp theo)

	1707G Gel trong suốt với độ sệt và vẻ ngoài thích hợp. Ban đầu màu trắng do bóng khí biến mất	1714G Gel trong suốt với độ sệt và vẻ ngoài thích hợp	1715G Gel màu trắng với độ sệt và vẻ ngoài lỏng thích hợp
Clorhexidin digluconat 20%	5,00g	1,0650g	1,0650g
Axit hyaluronic (muối natri)	1,00g	0,24g	0,24g
Tinh dầu rosmarin	0,05g	0,05g	0,05g

Natri metylparaben (natri nipagin M)	0,40g	0,40g	0,40g
Dầu thầu dầu PEG-40	1,00g	0,20g	0,20g
Ar. Optamint E7171/266165	0,05g	0,27g	0,27g
Metol tinh thể	0,07g	0,05g	0,05g
Eugenol	0,01g	0,01g	0,01g
Metyl salyilat	0,07g	0,07g	0,07g
Axit xitric lượng đủ pH 7,0-8,0	0,12g	0,14g	0,10g
Nước (cho 100g)			
Dinatri EDTA	0,10g	*	0,10g
Propylenglycol loại dược phẩm	50,00g	50,00g	*
Natri etylparaben (natri nipagin A)	0,04g	0,04g	0,04g
Blanoza 13M31P (Natri carboxymetylxenluloza)	3,00g	3,00g	3,00g
Natri xitrat		1,00g	
Glyxerin			50,00g

Bảng 3: Công thức của chế phẩm gel không màu chứa 1,0% trọng lượng axit hyaluronic. Chế phẩm 100g

Bảng 3

	100	g		
Clorhexidin digluconat 20%	1,065	g		
Axit hyaluronic (muối natri)	1,0	g		
Tinh dầu rosmarin	0,05	g		
Natri metylparaben (natri nipagin	0,40	g		

M)				
Natri etylparaben (natri nipagin A)	0,04	g		
Propylenglycol loại dược phẩm	50,00	g		
Blanoza 13M31P (Natri carboxymetylxenluloza)	3,00	g		
Sucraloza	0,05	g		
Dầu thầu dầu PEG-40	0,50	g		
Dinatri EDTA	0,10	g		
Chất hương vị Optamint E7171/266165	0,243	g		
Metol tinh thể	0,045	g		
Eugenol	0,009	g		
Metyl salyxilat	0,06	g		
Axit xitric lượng đủ pH 7,0-8,0		g		
Nước tinh khiết lượng đủ 100 g	43,44	g		

Bảng 4: Công thức của chế phẩm gel không màu chứa 0,75% trọng lượng axit hyaluronic. Chế phẩm 100g.

Bảng 4

	100	g		
Clorhexidin digluconat 20%	1,065	g		
Axit hyaluronic (muối natri)	0,75	g		
Tinh dầu rosmarin	0,05	g		
Natri metylparaben (natri nipagin M)	0,40	g		
Natri etylparaben (natri nipagin A)	0,04	g		

Propylenglycol loại dược phẩm	50,00	g		
Blanoza 13M31P (Natri carboxymetylxenluloza)	3,00	g		
Sucraloza	0,05	g		
Dầu thầu dầu PEG-40	0,50	g		
Dinatri EDTA	0,10	g		
Chất hương vị Optamint E7171/266165	0,243	g		
Metol tinh thể	0,045	g		
Eugenol	0,009	g		
Metyl salyxilat	0,06	g		
Axit xitric lượng đủ pH 7,0-8,0		g		
Nước tinh khiết lượng đủ 100 g	43,69	g		

Bảng 5: Công thức của chế phẩm gel không màu chứa 0,50% trọng lượng axit hyaluronic. Chế phẩm 100g

Bảng 5

	100	g		
Clorhexidin digluconat 20%	1,065	g		
Axit hyaluronic (muối natri)	0,50	g		
Tinh dầu rosmarin	0,05	g		
Natri metylparaben (natri nipagin M)	0,40	g		
Natri etylparaben (natri nipagin A)	0,04	g		
Propylenglycol loại dược phẩm	50,00	g		
Blanoza 13M31P (Natri carboxymetylxenluloza)	3,00	g		

Sucraloza	0,05	g		
Dầu thầu dầu PEG-40	0,50	g		
Dinatri EDTA	0,10	g		
Chất hương vị Optamint E7171/266165	0,243	g		
Metol tinh thể	0,045	g		
Eugenol	0,009	g		
Metyl salyxilat	0,06	g		
Axit xitric lượng đủ pH 7,0-8,0		g		
Nước tinh khiết lượng đủ 100 g	43,94	g		

Các ví dụ cụ thể khác về chế phẩm với lượng axit hyaluronic lớn hơn (0,50%, 0,75% và 1,0% trên tổng trọng lượng của chế phẩm gel) cũng không thể hiện bất kỳ sự kết tủa nào của clorhexidin và/hoặc axit hyaluronic. Chúng được bổ sung với chất làm ngọt (sucraloza) để che giấu vị đắng của axit hyaluronic. Việc bổ sung chất làm ngọt không làm thay đổi độ sệt và độ trong suốt của gel.

Ví dụ 2: Thử nghiệm đánh giá đặc tính bám dính niêm mạc của sản phẩm dùng tại chỗ

Gel không màu theo ví dụ 1 (bảng 1: chế phẩm gel chứa 0,24% axit hyaluronic) được thử nghiệm để đánh giá đặc tính bám dính niêm mạc thông qua thử nghiệm phân tích trọng trường trên mặt phẳng kiểm soát nhiệt nghiêng được xử lý bằng mucin.

Mục đích của thử nghiệm để đánh giá đặc tính bám dính niêm mạc của sản phẩm dùng tại chỗ thông qua phân tích tách động học của mẫu thử từ mặt phẳng nghiêng bằng thép, có hoặc không có màng sinh học mucin. Độ bám dính niêm mạc thực của mẫu thử được xác định từ độ trễ khi trượt mẫu và khi tách ra khỏi mặt phẳng gây ra bởi mucin.

Mặt phẳng bằng thép được đặt nằm ngang và thiết lập kiểm soát nhiệt độ trước 60 phút. 4 ml mẫu phân tích hoặc nước khử ion được định vị ở khoảng cách chạy định trước và để trong 2 phút. Để bắt đầu đường chạy, mặt phẳng được đặt nghiêng 45°. Lượng mẫu bị tách ra từ mặt phẳng rơi vào đĩa petri và được cân tự động sau mỗi 60

giây. Để đánh giá phân tích trọng trường, sử dụng cân phân tích Ohaus Explorer Pro được trang bị cho máy in nhiệt. Phần mềm của cân kiểm soát trực tiếp việc ghi nhận thời gian đo.

Mẫu được thử nghiệm không hòa tan. Mỗi đường chạy được thực hiện ba lần và các đường chạy thực hiện bao gồm: Nước khử ion không chứa mucin; nước khử ion chứa mucin; mẫu phân tích không chứa mucin; và mẫu phân tích chứa mucin.

Mặt phẳng được làm sạch chính xác và chuẩn bị trước mỗi lần chạy. Đối với đường chạy có màng mucin, mặt phẳng được trải phủ trước bằng 8% dịch huyền phù trong nước của mucin dạ dày lợn loại II (Sigma-Aldrich) để tạo thành màng đồng đều.

Các điều kiện thử nghiệm cho mẫu thử như dưới đây:

Nhiệt độ: 36°C

Độ nghiêng của mặt phẳng bằng thép: 45°

Chiều dài bề mặt đường chạy: 10 cm

Thời gian chạy: 60 giây.

Để xác định giá trị độ bám dính niêm mạc, tính trung bình trọng lượng ghi nhận sau mỗi đơn vị thời gian, cùng với độ lệch chuẩn của nó. Mỗi giá trị cũng được so sánh với tổng trọng lượng của mẫu thử để xây dựng độ bám dính theo điểm thời gian.

Tỉ lệ phần trăm độ bám dính được tính toán theo phương trình sau:

$$\% \text{ Độ bám dính} = (P_0 - P_t) / P_0 * 100$$

trong đó:

P_0 là trọng lượng của mẫu thử nghiệm trên mặt phẳng ở thời điểm $T = 0$;

P_t là trọng lượng của mẫu thử nghiệm bị phân tách khỏi mặt phẳng bằng thép ở mỗi thời điểm t .

Để minh họa đặc tính bám dính niêm mạc, mẫu thử phải thể hiện tỉ lệ phần trăm độ bám dính so với đối chứng chứa ít mucin hơn đáng kể ($p < 0,05$) so với mẫu thể hiện bằng nước, tương tác với protein chỉ thông qua sự hấp thụ hút ẩm.

Các kết quả được minh họa trong bảng 6 dưới đây theo tỉ lệ phần trăm độ bám dính theo thời gian $\pm$ độ lệch chuẩn.

Bảng 6: Tỷ lệ phần trăm bám dính theo thời gian

Thời gian (phút)	1	2	3	4	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Nước (%)	13,17 %	12,33 %	12,33 %	12,33 %	12,33 %	12,33 %	12,33 %	12,33 %	12,33 %	12,33 %	12,33 %	12,33 %	12,33 %	12,33 %	12,33 %	12,33 %
Độ lệch chuẩn (±%)	4,37%	2,65%	2,60%	3,05%	2,65%	3,05%	3,13%	3,61%	3,28%	3,13%	2,60%	2,18%	3,51%	3,01%	4,01%	9,20%
Nước + mucin (%)	18,83 %	18,17 %	18,67 %	19,00 %	19,17 %	19,50 %	20,17 %	20,83 %	20,83 %	21,33 %	21,00 %	21,00 %	20,50 %	20,17 %	21,00 %	19,67 %
Độ lệch chuẩn (±%)	3,51%	2,79%	2,65%	2,30%	2,30%	1,50%	1,00%	0,50%	1,00%	2,30%	2,50%	3,01%	3,01%	4,28%	4,78%	5,65%
Mẫu (%)	99,91 %	94,17 %	55,78 %	48,41 %	43,44 %	26,31 %	26,22 %	22,37 %	22,37 %	22,37 %	22,37 %	22,37 %	22,37 %	22,37 %	22,37 %	22,37 %
Độ lệch chuẩn (±%)	0,29%	19,20 %	17,44 %	9,65%	14,40 %	9,44%	8,85%	6,76%	6,03%	6,53%	6,51%	6,50%	7,02%	6,25%	6,01%	5,77%
Mẫu + mucin (%)	98,83 %	99,91 %	98,37 %	77,89 %	65,21 %	46,70 %	45,42 %	45,76 %	45,67 %	46,02 %	46,02 %	46,27 %	45,93 %	46,27 %	46,10 %	46,02 %
Độ lệch chuẩn (±%)	0,58%	0,29%	5,06%	38,43 %	10,54 %	0,76%	5,06%	5,22%	5,22%	5,39%	5,58%	5,77%	5,89%	6,11%	6,38%	6,65%

Như có thể suy ra từ bảng 6, mẫu thử của ví dụ 1 minh họa độ bám dính niêm mạc là 46,1% khi đã ổn định so với tỉ lệ phần trăm nước khử ion là 12,33%. Tỉ lệ phần trăm tương ứng của độ bám dính mẫu thử không chứa mucin là 22,37%. Do độ bám dính khác nhau so với đối chứng âm là đáng kể về mặt thống kê ($p < 0,0001$), nên có thể kết luận rằng mẫu thử (ví dụ 1) thể hiện đặc tính độ bám dính niêm mạc.

Dữ liệu cũng có thể suy ra từ FIG.1, trong đó có biểu đồ so sánh mức bám dính niêm mạc của gel của sáng chế theo thời gian, được ghi nhận bằng phương pháp thử nghiệm phân tích trọng trường trên mặt phẳng được kiểm soát nhiệt nghiêng được xử lý bằng mucin. Các cột sai số minh họa độ lệch chuẩn cho mỗi tập hợp dữ liệu. Điểm bám dính (%) theo trục Y được chỉ ra là tỉ lệ phần trăm của độ bám dính. Trục X minh họa thời gian (phút). Mỗi tập hợp dữ liệu bao gồm dữ liệu từ nước (cột thứ nhất trong tập hợp), dữ liệu từ nước trong mặt phẳng nghiêng chứa mucin (cột thứ hai trong tập hợp), mẫu (cột thứ ba trong tập hợp) và mẫu trong mặt phẳng nghiêng chứa mucin (cột thứ tư trong tập hợp).

Một mặt, tất cả các dữ liệu này cho phép kết luận rằng, việc sử dụng carboxy(C_1 - C_3)alkyl-xenluloza cụ thể và/hoặc muối của nó, hỗn hợp chứa natri hyaluronat và clorhexidin gluconat có độ sệt gel trong đó không quan sát thấy sự kết quả của clorhexidin. Do đó, đây là chế phẩm gel không màu. Mặt khác, do các đặc tính bám dính niêm mạc, nên có thể sử dụng tại chỗ cho bề mặt bất kỳ, như da hoặc thậm chí bề mặt chứa mucin như lưỡi của khoang miệng. Các đặc tính bám dính này cho phép hoạt tính bất kỳ chứa trong gel, ví dụ natri hyaluronat và clorhexidin, trong số các hoạt chất khác, bám trên bề mặt có đủ thời gian để tác động hiệu quả.

Ví dụ 3: Thử nghiệm lâm sàng về hiệu quả của gel chứa clorhexidin và axit hyaluronic theo sáng chế

Gel theo ví dụ 1 (bảng 1) được thử nghiệm để xem xét liệu gel chứa cả hai hoạt chất có thể được sử dụng kết hợp trong thực tế nha khoa sau khi nhổ răng hay không. Mức độ viêm và tiến triển đau sau khi nhổ răng, cũng như mức độ lành sẹo (hoặc mức độ chữa lành, cũng đồng nghĩa với sự lành sẹo) được đánh giá. Các khía cạnh thứ hai được đánh giá bao gồm việc dễ dàng sử dụng và quản lý gel, độ sệt và mùi vị của nó, cũng như liệu có bất kỳ tác động tác động lên sự hình thành màng sinh học hay không.

Vật liệu và phương pháp

Thực hiện thử nghiệm lâm sàng tiền triển liên kết kép ở 30 bệnh nhân. Nhóm thử nghiệm (hoặc nhóm thí nghiệm) bao gồm 15 bệnh nhân tiếp nhận gel theo ví dụ 1. Nhóm đối chứng cũng bao gồm 15 bệnh nhân tiếp nhận giả dược là gel không chứa clorhexidin và axit hyaluronic. Các bệnh nhân tình nguyện của Centro de Implantología y Cirugía Oral (Madrid-Tây Ban Nha) có nhu cầu nhổ răng đã được thông báo hợp lệ về việc thử nghiệm và tất cả phải đồng ý bắt buộc. Các bệnh nhân được tuyển chọn theo các thông số bao gồm (tuổi từ 18-39; nhổ răng 15-15, 35-45 do sâu răng hoặc bệnh nha chu mà không bị viêm nhiễm; người bệnh có sức khỏe tốt; không sử dụng thuốc). Thử nghiệm được cho phép bởi Ủy ban quy chuẩn của bệnh viện Clínico San Carlos de Madrid (Tây Ban Nha) với mã số 18/129RX.

Liên quan đến mức độ lành sẹo, xác định khoảng cách được đo bằng milimet (mm) ở thời điểm nhổ răng. Việc đo là mép trung bình của mép lưỡi hoặc mép tiền đình vòm miệng của lỗ chân răng, được xác định lại sau 24, 48 và 72 giờ sau khi nhổ răng.

Liên quan đến cơ đau và viêm, thang trực quan quy chuẩn được sử dụng để hỏi bệnh nhân về mức độ đau: không đau (điểm không), nhẹ (điểm từ 1 đến 2), trung bình (điểm từ 3 đến 7) và nặng (điểm từ 8 đến 9).

Các kết quả được minh họa trong bảng 7 đến bảng 10.

Bảng 7: Sự lành sẹo của nhóm đối chứng

Bảng 7

Bệnh nhân	0 giờ	24 giờ	48 giờ	72 giờ	Tuần	Răng nhổ số
1	5	2	1	0	0	11
2	7	4	2	1	0	14
3	3	1	0	0	0	22
4	6	4	2	1	0	33
5	3	1	0	0	0	12
6	4	2	1	0	0	22

7	7	5	2	1	0	23
8	8	5	2	1	0	14
9	6	3	1	0	0	21
10	7	3	2	1	0	14
11	6	3	2	0	0	24
12	4	1	0	0	0	12
13	5	3	1	0	0	21
14	6	5	4	3	2	14
15	7	6	2	0	0	24

MỐT 7(4) 3(4) 2(7) 0(8) 0(14)

TRUNG BÌNH 84 48 22 8 2

Bảng 8: Cơn đau trong nhóm đối chứng

Bảng 8

Bệnh nhân	24giờ	48giờ	72giờ	Tuần	Răng nhổ số
1	2	1	0	0	11
2	4	3	0	0	14
3	0	0	0	0	22
4	3	2	0	0	33
5	2	0	0	0	12
6	3	1	0	0	22
7	4	4	3	1	23
8	5	5	3	1	14

9	3	1	0	0	21
10	5	2	0	0	14
11	5	3	1	0	24
12	2	0	0	0	12
13	3	1	0	0	21
14	5	6	8	8	14
15	3	1	0	0	24

MỘT 3(5) 1(5) 0(11) 0(12)

TRUNG BÌNH 49 30 15 10

Bảng 9: Sự lành sẹo của nhóm thử nghiệm

Bảng 9

Bệnh nhân	0giờ	24giờ	48giờ	72giowf	Tuần	Răng nhỏ số
16	8	3	1	0	0	33
17	4	1	0	0	0	31
18	5	2	0	0	0	21
19	6	2	1	0	0	44
20	6	3	1	0	0	34
21	7	3	1	0	0	33
22	5	2	0	0	0	21
23	4	1	0	0	0	22
24	6	3	1	0	0	35
25	8	3	1	0	0	14

26	7	3	1	0	0	13
27	1	1	0	0	0	22
28	4	1	0	0	0	12
29	7	3	1	0	0	35
30	1	1	0	0	0	31

TRUNG BÌNH 79 32 8 0 0

MỐT 6(3) 3(7) 1(8) 0(15) 0(15)

Bảng 10: Cơn đau trong nhóm thử nghiệm

Bảng 10

Bệnh nhân	24giờ	48giờ	72giờ	Tuần	Răng nhổ số
16	3	1	0	0	33
17	0	0	0	0	31
18	0	0	0	0	21
19	2	0	0	0	44
20	4	2	0	0	34
21	3	3	1	1	33
22	2	4	3	1	21
23	0	0	0	0	22
24	4	0	0	0	35
25	3	1	0	0	14
26	4	2	2	0	13
27	0	0	0	0	22

28	0	0	0	0	12
29	4	3	0	0	35
30	0	0	0	0	31

MỐT 29 16 6 2

TRUNG BÌNH 0(6) 0(7) 12(0) 0(13)

Từ các bảng kết quả thu được ở trên, các số liệu thống kê đã bộc lộ các kết quả.

Liên quan đến biến đổi mức độ lành sẹo, người ta quan sát được trong nhóm đối chứng (bệnh nhân 1 đến 15), thể hiện sau nhổ răng ban đầu trung bình từ 5,6 mm tương tự với 5,2 mm của nhóm thử nghiệm. Ở 48 giờ trong nhóm đối chứng, độ khép kéo dài đến khoảng biên là 3,2 mm và trong nhóm thử nghiệm là 2,13 mm, điều này thể hiện sự cải thiện gần bằng 1 mm so với nhóm đối chứng. Tương tự vậy, đánh giá đối với các nhóm ở 48 giờ là 1,5 mm và 0,5 giá trị trung bình ở nhóm đối chứng và nhóm thử nghiệm tương ứng. Đáng chú ý là, nhóm thử nghiệm ở 72 giờ có độ khép cũng được duy trì khi đo hằng tuần. Nhóm đối chứng thể hiện giá trị là 0,5 mm và 0,13 mm ở những thời điểm này tương ứng, có thể một phần bị ảnh hưởng bởi sự có mặt của viêm xương ổ răng ở những tình nguyện viên trong nhóm đối chứng.

Liên quan đến cơ đau sau nhổ răng, ở nhóm đối chứng thể hiện giá trị trung bình là 3,2-2-1 và 0,6 ở các thời điểm quan sát là 24 giờ - 48 giờ - 72 giờ và sau một tuần nhổ răng. Các giá trị trong nhóm thử nghiệm là 1,9 - 1 - 0,4 và 0,13 ở cùng thời điểm ghi nhận. Do đó, các kết quả liên quan đến cơ đau cũng thấp hơn trong tất cả các gia đoạn đánh giá ở nhóm thử nghiệm so với nhóm đối chứng.

Cần lưu ý rằng một số bệnh nhân trong nhóm đối chứng phát triển viêm xương ổ răng, như đã được đề cập ở trên. Loại viêm này, là biến chứng hậu phẫu của việc nhổ răng, không phát hiện ở bất kỳ bệnh nhân nào trong nhóm thử nghiệm. Ngoài ra, không phát hiện trường hợp bất kỳ của phản ứng bất lợi (dị ứng).

Dựa vào những kết quả sơ bộ này, đạt được các kết luận dưới đây.

1. Mức độ lành sẹo được đánh giá ở nhóm thử nghiệm dẫn đến sự cải thiện trong nhóm thử nghiệm so với nhóm đối chứng, đặc biệt là ở 24 đến 72 giờ đầu tiên.

2. Con đau nhận thấy ở bệnh nhân, cũng như giá trị trung bình, dường như có giá trị nhỏ hơn ở tất cả các thời điểm được đánh giá ở nhóm thử nghiệm so với nhóm đối chứng.

3. Các kết quả thu được thể hiện rằng sản phẩm theo ví dụ 1 (bảng 1), có thành phần là clorhexidin và axit hyaluronic, thể hiện các đặc tính đạt yêu cầu liên quan đến nhận diện mức độ đau và mức độ chữa lành sau khi nhổ răng (lành sẹo).

Ví dụ 4: Sử dụng gel theo sáng chế trong thẩm mỹ

Chế phẩm gel dùng cho miệng được bộc lộ trong ví dụ 1 (bảng 1) được thử nghiệm trong nhóm tình nguyện viên với các độ tuổi khác nhau và không bị bệnh răng miệng (khỏe mạnh). Mục đích là để đánh giá tác dụng thẩm mỹ (thẩm mỹ học) của chế phẩm gel chăm sóc răng miệng về mặt biểu hiện nướu, chủ yếu là do sự hydrat hóa liên quan đến sự có mặt của axit hyaluronic và làm bền nướu.

Nghiên cứu được thực hiện theo Quy định của Nghị viện và Quy định của Hội đồng Châu Âu (EC) số 1223/2009 ngày 30 tháng 9 năm 2009 về mỹ phẩm.

Các tình nguyện viên gồm 30 người tham gia vào nghiên cứu (được thông báo không sử dụng bất kỳ loại thuốc kháng histamin hoặc chất được lý nào). Các tình nguyện viên được cho một gói chế phẩm gel chứa axit hyaluronic, và phải uống trong 3 tuần: sự lây lan trên nướu sạch với các động tác xoa bóp tròn; không sử dụng các sản phẩm khác cùng thời điểm này, dừng ngay lập tức trong trường hợp có bất kỳ tác dụng phụ nào trong vùng thử nghiệm và báo cáo cho nha sĩ, quan sát và ghi nhận lưu ý.

Các thông số đánh giá bao gồm: kích thích màng và nướu; cải thiện biểu hiện và tình trạng của nướu và màng nhầy; bảo vệ nướu và màng; duy trì niêm mạc miệng trong tình trạng tốt; làm bền nướu; độ ẩm màng cao; sử dụng để cải thiện biểu hiện của nướu.

Trên cơ sở nghiên cứu của các bác sĩ da liễu và bác sĩ nội tiết-bác sĩ tiểu đường, các đánh giá cá nhân của các đối tượng và các cuộc phỏng vấn được thu thập đã phát hiện rằng:

1. Chế phẩm dùng làm mỹ phẩm không gây ra bất kỳ triệu chứng nào mà có thể thể hiện tác dụng kích thích hoặc dị ứng với màng nhầy hoặc nướu do không có báo

cáo triệu chứng nghiêm trọng nào ở người tham gia thử nghiệm, như là ngứa, dị ứng hoặc các triệu chứng khác có thể dẫn đến các tác động tiêu cực của sản phẩm được đánh giá lên da.

2. Chính sự lựa chọn đã cho không tác động dị ứng lên người tham gia với thành phần bất kỳ của chế phẩm được đánh giá.

3. Được thực hiện trong các thử nghiệm sử dụng cũng như quan sát của nha sĩ xác nhận rằng gel chăm sóc răng miệng là sản phẩm mỹ phẩm có thể được kiến nghị để chăm sóc và bảo vệ niêm mạc và nướu hằng ngày ở tất cả các độ tuổi.

4. Các sản phẩm được thử nghiệm theo kiến nghị, do các thành phần hoạt tính mới thể hiện tác động có lợi nhiều hướng để cải thiện tình trạng của màng nhầy và khoang miệng.

5. Mỗi lần dùng góp phần cải thiện sự hydrat hóa của niêm mạc miệng, làm thuyên giảm và phục hồi cảm giác thoải mái.

6. Người tham gia đánh giá hiệu quả của sản phẩm thử nghiệm xác nhận rằng trong khi sử dụng sản phẩm này, có sự cải thiện đáng kể tình trạng màng nhầy và nướu.

7. Dựa trên sự lựa chọn của người tham gia, người ta đã xác nhận rằng sản phẩm thử nghiệm được sử dụng cho cảm giác thoải mái kéo dài.

8. Gel đặc trưng ở chỗ: độ sệt vừa phải, vị dễ chịu, hiệu quả cao khi sử dụng, độ bền đủ để có hiệu quả, không thay đổi khi sử dụng và khuyến khích sử dụng chế phẩm thường xuyên.

Ngoài ra, người tham gia trong nghiên cứu tuyên bố rằng sản phẩm được thử nghiệm có độ sệt phù hợp, màu sắc thẩm mỹ và mùi thơm dễ chịu. Hơn nữa, các chất hoạt tính mới trong sản phẩm được đánh giá với mỗi lần sử dụng đảm bảo sự chăm sóc hiệu quả màng nhầy và nướu của người theo các độ tuổi khác nhau.

Danh mục tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

- WO9852612
- CH691030

- RU2286764
- WO2008144185
- US5192802
- US6117415

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm gel chứa:

- lượng có hiệu quả của clorhexidin và/hoặc muối được chấp nhận trong dược phẩm hoặc mỹ phẩm của nó, lượng có hiệu quả này là tỉ lệ phần trăm tính theo trọng lượng từ 0,05% trọng lượng/trọng lượng đến 1,5% trọng lượng/trọng lượng, trên tổng trọng lượng của chế phẩm gel;

- lượng có hiệu quả của axit hyaluronic và/hoặc muối được chấp nhận trong dược phẩm hoặc mỹ phẩm của nó, lượng có hiệu quả này là tỉ lệ phần trăm tính theo trọng lượng từ 0,1% trọng lượng/trọng lượng đến 1,0% trọng lượng/trọng lượng, trên tổng trọng lượng của chế phẩm gel; và

- chất nền gel hóa chứa nước và dẫn xuất xenluloza, dẫn xuất xenluloza này bao gồm carboxy(C₁-C₃)alkyl-xenluloza và/hoặc muối của nó, cùng với tá dược và/hoặc chất mang trong dược phẩm hoặc mỹ phẩm;

trong đó chế phẩm gel là chế phẩm gel dùng tại chỗ cho khoang miệng chứa tá dược và/hoặc chất mang được chấp nhận trong dược phẩm hoặc mỹ phẩm dùng theo đường miệng, và pH của chế phẩm gel là từ 7,0 đến 8,0.

2. Chế phẩm gel theo điểm 1, trong đó carboxy(C₁-C₃)alkyl-xenluloza là carboxymetylxenluloza hoặc muối của nó.

3. Chế phẩm gel theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 2, trong đó muối được chấp nhận trong dược phẩm hoặc mỹ phẩm của clorhexidin được chọn từ nhóm gồm có clorhexidin gluconat, clorhexidin axetat, clorhexidin clorhydrat và hỗn hợp của chúng.

4. Chế phẩm gel theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó muối được chấp nhận trong dược phẩm hoặc mỹ phẩm của clorhexidin là clorhexidin gluconat.

5. Chế phẩm gel theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó muối được chấp nhận trong dược phẩm hoặc mỹ phẩm của axit hyaluronic được chọn từ nhóm gồm có muối kim loại kiềm, muối kim loại kiềm thổ, và hỗn hợp của chúng.

6. Chế phẩm gel theo điểm 5, trong đó muối được chấp nhận trong dược phẩm hoặc mỹ phẩm của axit hyaluronic là muối kim loại kiềm natri hyaluronat.

7. Chế phẩm gel theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, còn chứa dung môi được chọn từ nhóm gồm có polyalkylen glycol, glyxerin, propylen glycol và hỗn hợp của chúng.

8. Chế phẩm gel theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, còn chứa một hoặc nhiều hợp chất được chọn từ nhóm gồm có tinh dầu, chất bảo quản, chất hương vị, chất giữ ẩm, chất nhũ hóa, chất tạo chelat, và chất gel hóa khác ngoài carboxy(C_1 - C_3)alkyl-xenluloza, chất kháng vi sinh vật, chất dẫn chứa nước và hỗn hợp của chúng.

9. Chế phẩm gel theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó tỉ lệ phần trăm tính theo trọng lượng của carboxy(C_1 - C_3)alkyl-xenluloza và/hoặc muối của nó, trên tổng trọng lượng của chế phẩm là từ 1,0% đến 5,0%.

10. Chế phẩm gel theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó:

- tỉ lệ phần trăm tính theo trọng lượng của clorhexidin hoặc của muối được chấp nhận trong dược phẩm hoặc mỹ phẩm của nó, trên tổng trọng lượng của chế phẩm gel là từ 0,05% đến 1,5%;

- tỉ lệ phần trăm tính theo trọng lượng của axit hyaluronic hoặc của muối được chấp nhận trong dược phẩm hoặc mỹ phẩm của nó, trên tổng trọng lượng của chế phẩm là từ 0,1% đến 1,0%; và

- tỉ lệ phần trăm tính theo trọng lượng của carboxy(C_1 - C_3)alkyl-xenluloza và/hoặc muối của nó, trên tổng trọng lượng của chế phẩm là từ 1,0% đến 5,0%.

11. Chế phẩm gel theo điểm 1, là chế phẩm gel dùng tại chỗ cho khoang miệng chứa tá dược và/hoặc chất mang được chấp nhận trong dược phẩm hoặc mỹ phẩm dùng theo đường miệng, và trong đó:

- tỉ lệ phần trăm tính theo trọng lượng của clorhexidin hoặc của muối được chấp nhận trong dược phẩm hoặc mỹ phẩm của nó, trên tổng trọng lượng của chế phẩm gel là từ 0,05% đến 1,5%;

- tỉ lệ phần trăm tính theo trọng lượng của axit hyaluronic hoặc của muối được chấp nhận trong dược phẩm hoặc mỹ phẩm của nó, trên tổng trọng lượng của chế phẩm là từ 0,1% đến 1,0%; và

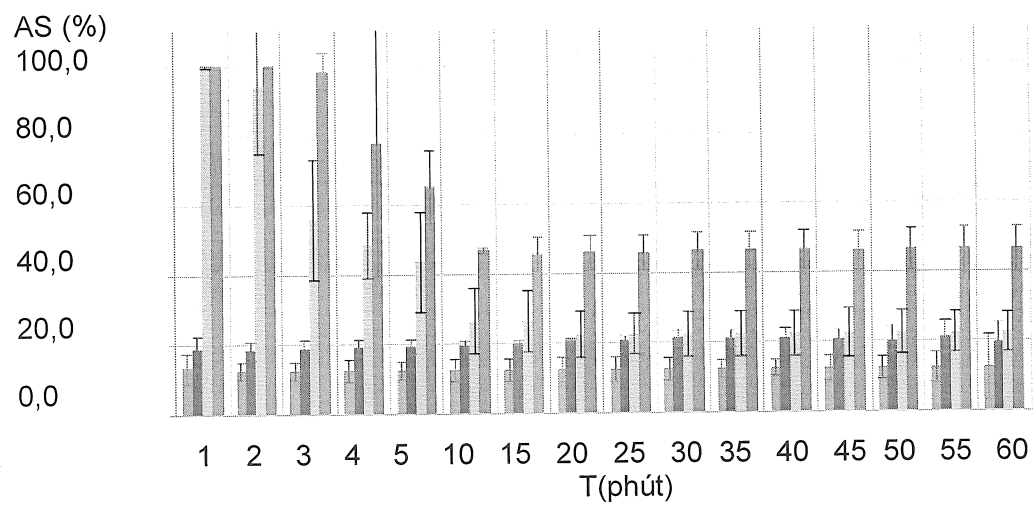
- tỉ lệ phần trăm tính theo trọng lượng của carboxy(C_1 - C_3)alkyl-xenluloza và/hoặc muối của nó, trên tổng trọng lượng của chế phẩm là từ 1,0% đến 5,0%.

12. Phương pháp điều chế chế phẩm gel như được xác định trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 bao gồm các bước:

(a) tạo chất phân tán chứa nước đồng nhất, chất phân tán này chứa clorhexidin và/hoặc muối được chấp nhận trong dược phẩm hoặc mỹ phẩm của nó, được phân tán trong dung môi được chọn từ nhóm gồm có polyalkylen glycol, glyxerin, propylen glycol và hỗn hợp của chúng; và axit hyaluronic và/hoặc muối được chấp nhận trong dược phẩm của nó, được hòa tan trong nước; và

(b) bổ sung vào chất phân tán chứa nước đồng nhất trong bước (a), dẫn xuất xenluloza, dẫn xuất xenluloza này bao gồm carboxy(C₁-C₃)alkyl-xenluloza và/hoặc muối của nó, để thu được chế phẩm gel.

1 / 1

**FIG.1**