



(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) 
1-0019442

(51)⁷ **A61K 8/19, 8/24, 8/25, 8/34, A61Q**
11/00

(13) **B**

(21) 1-2012-02663

(22) 18.02.2011

(86) PCT/EP2011/052453 18.02.2011

(87) WO2011/110414A3 15.09.2011

(30) PCT/CN2010/000286 09.03.2010 CN

(45) 25.07.2018 364

(43) 25.07.2017 352

(73) UNILEVER N.V. (NL)

Weena 455, 3013 AL Rotterdam, The Netherlands

(72) DENG, Yan (CN), Xiaoke LI (CN), ZhiQing ZHANG (CN), GuoQing ZHAO (CN)

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

(54) **CHẾ PHẨM CHĂM SÓC RĂNG MIỆNG ỔN ĐỊNH**

(57) **Sáng chế đề cập đến chế phẩm chăm sóc răng miệng một pha duy nhất.**

Chế phẩm theo sáng chế chứa cả hai hợp chất canxi và phosphat và cơ bản không chứa nước. Chế phẩm chăm sóc răng miệng một pha duy nhất ổn định, duy trì các đặc tính độ nhớt tốt và tránh sự cần thiết phải chia ngăn khi đóng gói.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm chăm sóc răng miệng ổn định. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến chế phẩm chăm sóc răng miệng có hiệu quả trong sự tái khoáng hóa và làm trắng răng bằng cách đưa các hợp chất canxi và phosphat vào răng của người dùng, ví dụ khi đánh răng (ví dụ, tại chỗ). Chế phẩm này là ổn định mặc dù cả hai hợp chất canxi và phosphat có mặt trong chế phẩm một pha duy nhất. Hơn nữa, chế phẩm này duy trì các đặc tính tốt về hương vị, kết cấu và độ nhót ngay cả khi được điều chế như là một sản phẩm không chứa nước.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Nhiều sản phẩm chúng ta sử dụng có tác động tiêu cực với răng. Ví dụ, đồ uống có tính axit và đồ ngọt có thể dẫn đến sự xói mòn răng bằng cách tấn công lớp men răng phủ bên ngoài bảo vệ răng. Hơn nữa, thực phẩm và đồ uống chúng ta dùng như nước sốt cà chua, dâu, củ cải đường, soda hay đồ uống có ga, cà phê và trà có thể làm ố răng và do đó dẫn đến một nụ cười không sáng trắng. Các sản phẩm từ thuốc lá và một số thuốc nhất định cũng có thể làm cho răng ngả màu vàng hoặc thậm chí màu nâu.

Các sản phẩm giải quyết các vấn đề sâu răng và/hoặc làm trắng đã được phát triển. Các sản phẩm như vậy thường bao gồm peroxit, các chất mài mòn hoặc cả hai để làm sạch và làm trắng răng. Những loại sản phẩm này thường không được mong muốn vì chúng không góp phần vào sự tái khoáng hóa của răng và có thể gây hại cho răng và nướu răng nếu lạm dụng.

Các sản phẩm dạng nước để làm trắng răng đã được mô tả (ví dụ, WO 2008/068248) với muối canxi không hòa tan trong nước và hợp chất của các ion phosphat. Những sản phẩm này đòi hỏi hợp chất canxi được bảo quản trong thành phần đầu tiên được chia thành ngăn và hợp chất phosphat phải

được bảo quản trong một thành phần thứ hai được chia thành ngăn mà tách biệt và khác biệt với phần thứ nhất. Sự tách biệt của các hợp phần hoặc các thành phần ngăn cản sự tương tác giữa canxi và phosphat (và sự hình thành của canxi và phosphat bao gồm các hợp chất trong sản phẩm) do đó duy trì sự tái khoáng hóa và làm trắng răng hiệu quả của sản phẩm. Tuy nhiên, các sản phẩm được chia thành ngăn kếp như vậy có thể không dễ dàng cho người sử dụng và có thể cần đến bao bì mà có thể gây tổn kém cho người sử dụng, phức tạp và không thân thiện với môi trường.

Chế phẩm để tái khoáng hóa răng đã được mô tả, ví dụ trong US 5,817,296, FR 2287234A, US 5,614,175, US 2006/110340 A và US 2008/292565.

Chế phẩm không chứa nước đã được mô tả, ví dụ trong FR 2287234A, US 4,647,451, EP 1566166 A và US 2002/006386. US 4,565,691 mô tả chế phẩm vệ sinh răng miệng. EP 0206991 mô tả chế phẩm kẹo cao su.

Do đó việc phát triển một sản phẩm chăm sóc răng miệng phù hợp để đưa các hợp chất canxi và phosphat vào răng (ví dụ, tại chỗ) là được quan tâm, theo đó cần các sản phẩm chứa cả hai hợp chất canxi và phosphat mà có thể được đưa vào răng trong một pha duy nhất, không cần bao bì chia thành ngăn. Sáng chế này đề cập đến một chế phẩm một pha duy nhất bao gồm các hợp chất canxi và phosphat. Chế phẩm theo sáng chế ổn định và có các đặc tính tốt về hương vị, kết cấu và độ nhớt ngay cả khi không có nước. Chế phẩm về cơ bản không tạo ra các hợp chất bao gồm canxi và phosphat cho đến khi chế phẩm được sử dụng với răng và/hoặc được sử dụng trong khoang miệng. Hơn nữa, chế phẩm một pha duy nhất theo sáng chế này cho kết quả đáng ngạc nhiên trong việc tái khoáng hóa và làm trắng răng mặc dù thực tế là cả hai hợp chất canxi và phosphat có mặt cùng nhau trong một pha trước khi sử dụng.

Thông tin bổ sung

Các nỗ lực trong việc tạo ra các sản phẩm chăm sóc răng miệng đã được bộc lộ. WO 2008/068149 A1 và WO 2008/068248 A1 mô tả sản phẩm chăm sóc răng miệng với canxi và phosphat.

Những nỗ lực khác trong việc tạo ra các sản phẩm chăm sóc răng miệng cũng đã được bộc lộ. US 4,083,955, US 5,605,675 và US 6,214,321 B1 mô tả quy trình và chế phẩm để tái khoáng hóa men răng.

Vẫn còn những nỗ lực trong việc tạo ra các sản phẩm chăm sóc răng miệng đã được biết. US 2009/0.264.291 A1 mô tả chế phẩm và phương pháp để ngăn ngừa hoặc làm giảm mảng bám và/hoặc viêm nướu bằng cách sử dụng bề mặt hoạt tính sinh học có chứa kem đánh răng.

Không có tài liệu nào nêu trên mô tả chế phẩm ổn định chăm sóc răng miệng bao gồm nguồn không tan trong nước và/hoặc hợp chất canxi và hợp chất phosphat ít tan trong chế phẩm một pha duy nhất có các đặc tính tốt về hương vị, kết cấu và độ nhớt như trong sáng chế này. Hơn nữa, không có tài liệu nào nêu trên mô tả chế phẩm một pha duy nhất cho kết quả đáng ngạc nhiên trong việc tái khoáng hóa và làm trắng răng mặc dù thực tế là hợp chất canxi và phosphat có mặt cùng nhau trong một pha trước khi sử dụng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Để đáp ứng các vấn đề nêu trên, theo khía cạnh thứ nhất sáng chế đề cập đến chế phẩm chăm sóc răng miệng một pha duy nhất chứa:

- (a) hợp chất canxi không tan và/hoặc ít tan trong nước;
- (b) hợp chất phosphat;
- (c) chất làm đặc, và
- (d) chất mang giữ ẩm

trong đó chế phẩm chăm sóc răng miệng này phù hợp để tái khoáng hóa và làm trắng răng và cơ bản là không có nước và tạo ra các hợp chất bao gồm canxi và phosphat.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề cập đến một sản phẩm chăm sóc răng miệng được đóng gói bao gồm chế phẩm chăm sóc răng miệng một pha duy nhất của khía cạnh đầu tiên của sáng chế này.

Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế đề cập đến phương pháp để tái khoáng hóa và làm trắng răng với chế phẩm của khía cạnh đầu tiên của sáng chế này.

Tất cả các khía cạnh khác của sáng chế sẽ rõ ràng hơn khi xem xét mô tả chi tiết và các ví dụ sau đây.

Hợp chất canxi hòa tan và không hòa tan, như được sử dụng ở đây, đề cập đến khả năng hòa tan của hợp chất canxi trong nước. Hòa tan có nghĩa là hợp chất hòa tan trong nước mà thu được một dung dịch có nồng độ ít nhất là 0,1 mol mỗi lít ở nhiệt độ trong phòng. Không hòa tan có nghĩa là hợp chất mà hòa tan trong nước mà thu được một dung dịch có nồng độ ít hơn 0,001 mol mỗi lít ở nhiệt độ trong phòng. Do đó, ít tan được định nghĩa là hợp chất mà hòa tan trong nước mà thu được dung dịch với nồng độ lớn hơn 0,001 mol mỗi lít ở nhiệt độ trong phòng và ít hơn 0,1 mol mỗi lít ở nhiệt độ trong phòng. Chế phẩm chăm sóc răng miệng có nghĩa là chế phẩm phù hợp để sử dụng trong các ứng dụng trong thú y và/hoặc khoang miệng của con người nhưng đặc biệt là sử dụng trong các ứng dụng khoang miệng của con người. Về cơ bản không có, như được sử dụng ở đây, có nghĩa là ít hơn 1,5%, và tốt hơn là, ít hơn 1,0%, và tốt nhất là từ 0,0 đến 0,75% tính theo trọng lượng, dựa trên tổng trọng lượng của chế phẩm chăm sóc răng miệng, bao gồm tất cả các khoảng gộp vào trong đó.

Tái khoáng hóa, như được sử dụng ở đây, có nghĩa là việc tạo ra hydroxyapatit trên răng để làm giảm khả năng sâu răng và cải thiện diện mạo của răng bằng cách làm trắng nhờ sự tạo ra hydroxyapatit mới. Chế phẩm một pha duy nhất có nghĩa là chế phẩm một pha có cả hai hợp chất cả canxi và phosphat ở trong và trước khi phân phối hoặc mở bao bì và sử dụng. Thuật ngữ khan, như được sử dụng ở đây, có nghĩa về cơ bản là không chứa nước. Hợp chất chứa canxi và phosphat được tạo ra có nghĩa là một hợp chất có

canxi và phosphat như canxi phosphat và hydroxyapatit được hình thành trong sản phẩm một pha từ các hợp chất riêng biệt chứa canxi và phosphat. Chế phẩm như được sử dụng ở đây, ví dụ như, dạng bột nhão, bột, gel, chất lỏng (như nước súc miệng), dạng xịt, bột, dầu thơm, được thực hiện trên một cái kẹp răng hoặc một miếng dán răng, thuốc viên nhai được (hoặc viên ngậm), thuốc viên hình thoi, kem hoặc dải gôm, nhưng tốt hơn là dạng bột nhão như kem đánh răng. Chăm sóc răng miệng, như được sử dụng ở đây có nghĩa là mang lại hiệu quả tốt cho miệng và đặc biệt là cho răng.

Tất cả các khoảng được xác định ở đây có nghĩa là bao gồm tất cả các khoảng gộp vào trong đó trừ khi có quy định khác. Từ “bao gồm” như được sử dụng ở đây, nghĩa là chủ yếu chứa và có chứa.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 thể hiện đỉnh nhiễu xạ tia x (x-ray defraction peaks - XRD) so với các chế phẩm chăm sóc răng miệng khan theo sáng chế này;

Fig. 2 thể hiện mẫu XRD của chế phẩm chăm sóc răng miệng khan được tạo ra với hợp chất canxi hòa tan;

Fig. 3 thể hiện ảnh kính hiển vi điện tử quét (scanning electron microscopy - SEM) mà cho thấy sự lắng đọng của canxi trên bề mặt của răng;

Fig. 4 thể hiện các đỉnh XRD so với các chế phẩm chăm sóc miệng ngậm nước và khan;

Fig. 5a-5c thể hiện các kết quả liên quan với sự hình thành hydroxyapatit và

Fig. 6 và 7 thể hiện sự phản xạ ánh sáng và độ trắng khi kết hợp với sự hình thành hydroxyapatit trên răng.

Mô tả chi tiết các phương án được ưu tiên

Hợp chất canxi thích hợp để sử dụng trong sáng chế này chỉ được giới hạn trong phạm vi tương tự có thể được sử dụng trong khoang miệng. Theo

một phương án được ưu tiên, hợp chất canxi được sử dụng là không hòa tan hoặc ít tan trong nước, nhưng tốt nhất là, không tan trong nước.

Hợp chất canxi có thể được sử dụng trong sáng chế này bao gồm canxi oxit, canxi cacbonat, canxi hydroxit, canxi sulfat, canxi carboxymetyl xenluloza, canxi alginat, các muối canxi của axit xitric, canxi silicat, hỗn hợp của chúng hoặc các chất tương tự. Theo một phương án được ưu tiên hợp chất canxi là canxi silicat. Theo một phương án được ưu tiên hơn, canxi silicat được sử dụng là (CaSiO_3) theo đó loại tương tự có sẵn trên thị trường dưới tên Microcal ET của Ineos Silicas, Ltd.

Trong một phương án khác được ưu tiên, hợp chất canxi là canxi silicat không hòa tan, có mặt như là vật liệu kết hợp canxi oxit – silic oxit (CaO-SiO_2) như mô tả trong đơn được sở hữu chung số 2008/015117.

Khi vật liệu kết hợp canxi silicat được sử dụng, tỷ lệ của canxi và silic (Ca:Si) có thể là nằm trong khoảng từ 1: 10 đến 3:1. Tỷ lệ Ca:Si tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1: 5 đến 2:1, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1: 3 đến 2:1, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 1: 2 đến 2:1. Canxi silicat có thể bao gồm mono-canxi silicat, bi-canxi silicat, hoặc tri-canxi silicat theo đó các tỷ lệ canxi và silic (Ca:Si) nên được hiểu là các tỷ lệ nguyên tử.

Hợp chất canxi được sử dụng trong sáng chế này có thể là ở dạng tinh thể hoặc vô định hình, và tốt hơn là loại tương tự ở dạng vô định hình. Trong một phương án thường được ưu tiên, hợp chất canxi là ở dạng vật liệu mao quản, tức là hợp chất là một vật liệu có lỗ rỗng có đường kính từ 1 nm đến 50 micron. Canxi silicat dạng mao quản (MCS) thường được ưu tiên.

MCS có thể được sử dụng trong sáng chế này có thể được tạo ra bằng cách kết hợp muối canxi, một tiền thân của silic oxit như silicat và một tác nhân định hướng cấu trúc để thu được một chất rắn thích hợp cho việc canxi hóa. Mô tả chi tiết hơn về quá trình tạo ra MCS phù hợp để sử dụng trong sáng chế này được mô tả trong các đơn thuộc sở hữu chung đã nói ở trên, số công bố WO 2008/015117.

Lượng của hợp chất canxi trong chế phẩm một pha duy nhất của sáng chế này thường nằm trong khoảng từ 0,1 đến 50%, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 30%, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 5 đến 20% tính theo trọng lượng của chế phẩm chăm sóc răng miệng dựa trên tổng trọng lượng của các chế phẩm chăm sóc răng miệng và bao gồm tất cả các khoảng được gộp vào trong đó.

Hợp chất phosphat có thể được sử dụng trong sáng chế này chỉ được giới hạn trong các chất tương tự có thể được sử dụng trong chế phẩm mà thích hợp để dùng trong khoang miệng. Ví dụ minh họa về các hợp chất phosphat thích hợp để sử dụng trong sáng chế này bao gồm mononatri phosphat, natri dihydro phosphat, dinatri hydro phosphat, natri pyrophosphat, tetranatri pyrophosphat, natri tripolyphosphat, natri hexametaphosphat, kali dihydrophosphat, trinatri phosphat, trikali phosphat, hỗn hợp của chúng hoặc các chất tương tự. Hợp chất phosphat tốt hơn là tan trong nước.

Hợp chất phosphat có lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 15%, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 2 đến 12%, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 4 đến 9% tính theo trọng lượng của chế phẩm chăm sóc răng miệng, dựa trên tổng trọng lượng của các chế phẩm chăm sóc răng miệng và bao gồm tất cả các khoảng được gộp vào trong đó. Theo một phương án được ưu tiên, hợp chất phosphat được sử dụng là hợp chất mà kết quả trong chế phẩm chăm sóc răng miệng có độ pH từ 5,5 đến 8, tốt hơn là từ 6 đến 7,5, và tốt nhất là, khoảng trung tính. Theo một phương án được ưu tiên nhất, hợp chất phosphat được sử dụng là trinatri phosphat và mononatri dihydro phosphat với tỷ lệ trọng lượng trinatri phosphat với mononatri dihydro phosphat nằm trong khoảng từ 1:4 đến 4:1, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1:3 đến 3:1, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 1: 2 đến 2:1, bao gồm tất cả các tỷ lệ gộp vào trong đó.

Các chế phẩm chăm sóc răng miệng mô tả ở đây có thể chứa các thành phần thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ:

- các tác nhân kháng khuẩn, ví dụ như Triclosan, clohexidin, đồng, kẽm, và muối thiếc như kẽm xitrat, kẽm sulfat, kẽm glyxinat, natri kẽm xitrat và thiếc pyrophosphat, phần chiết sanguinarin, metronidazol, các hợp chất amoni bậc bốn, như xetylpyridinium clorua, bis-guanides như clohexidin digluconat, hexetidin, octenidin, alexidine; và các hợp chất bisphenolic halogen hóa như 2,2 'metylenbis-(4-clo-6-bromophenol);
- các tác nhân chống viêm như ibuprofen, flurbiprofen, aspirin indometacin, v.v.;
- các tác nhân chống sâu răng như natri trimetaphosphat và casein;
- các chất nền mảng bám như urê, canxi lactat, canxi glyxerophosphat và stronti polyacrylat;
- các vitamin như Vitamin A, C và E;
- các phần chiết từ thực vật;
- các tác nhân gây tê như kali xitrat, kali clorua, kali tartrat, kali bicarbonat, kali oxalat và kali nitrat;
- tác nhân chống mang bám như kim loại kiềm pyrophosphat, các polyme có chứa hypophosphit, phosphonat hữu cơ và phosphoxitrat, v.v.;
- các phân tử sinh học như các chất diệt khuẩn, kháng thể, enzym, v.v.;
- hương liệu như dầu bạc hà cay và bạc hà lục;
- các vật liệu có protein như collagen;
- chất bảo quản;
- các tác nhân cản quang;
- các tác nhân màu như thuốc nhuộm/chất màu FD&C màu xanh, màu vàng và/hoặc đỏ;
- các tác nhân điều chỉnh pH;
- các tác nhân tạo ngọt;

- các chất hoạt động bề mặt như chất hoạt động bề mặt anion, không phân ly, cation và ion lưỡng tính hoặc các chất hoạt động bề mặt lưỡng tính (ví dụ natri lauryl sulfat, natri dodecylbenzen sulfonat);
- các vật liệu hạt mài mòn như silic oxit mài mòn, nhôm oxit, canxi cacbonat, zirconi silicat, polymetyl metacrylat, dicanxiphoosphat, canxi pyrophosphat, hydroxyapatit, trimetaphosphat, hexametaphosphat không hòa tan cũng như các vật liệu mài mòn dạng hạt tích tụ;
- các hợp chất florua như natri florua, thiếc florua, natri monoflophosphat, kẽm amoni florua, thiếc amoni florua, canxi florua, coban amoni florua hoặc hỗn hợp của chúng;
- các hợp chất polyme mà có thể tăng cường sự phân phối của các hoạt chất như các tác nhân kháng khuẩn cũng có thể được bao gồm. Các ví dụ về các polyme đó là các copolyme của polyvinylmetylete với maleic anhydrit và các polyme tăng cường sự phân phối tương tự khác như những chất được mô tả trong DE-A03,942,643;
- các chất đệm và các muối để đệm độ pH và độ bền ion của các chế phẩm chăm sóc răng miệng;
- các thành phần khác tùy ý có thể được bao gồm, ví dụ như, các tác nhân tẩy trắng như hợp chất peroxy, ví dụ kali peroxydiphosphat, hệ tạo bọt như hệ natri bicarbonat/axit xitric, hệ thay đổi màu sắc, và thành phần tương tự.

Những thành phần này là thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật và có lượng chung là ít hơn 20% theo trọng lượng của chế phẩm chăm sóc răng miệng, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,0 đến 15% trọng lượng, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ khoảng 0,01 đến khoảng 12% trọng lượng của chế phẩm chăm sóc răng miệng, bao gồm tất cả các khoảng gộp trong đó.

Chất làm đặc cũng có thể được sử dụng trong sáng chế này và chỉ được giới hạn ở các chất tương tự cũng có thể được thêm vào chế phẩm phù hợp để

sử dụng trong khoang miệng. Ví dụ minh họa của chất làm đặc có thể được sử dụng trong sáng chế này bao gồm natri carboxymetyl xenluloza, hydroxyl ethyl xenluloza, metyl xenluloza, ethyl xenluloza, gồm tragacanth, gồm Ả Rập, gồm karaya, natri alginat, tảo carrageenan, guar, gồm xanthan, rêu Irish, tinh bột, tinh bột được biến đổi, chất làm đặc trên cơ sở silic oxit bao gồm gel khí silic oxit, magiê nhôm silicat (ví dụ, Veegum) Carbomer (acrylat liên kết ngang) và hỗn hợp của chúng.

Thông thường, natri carboxymetyl xenluloza và/hoặc Carbomers là được ưu tiên. Khi một Carbomer được sử dụng, chúng có trọng lượng phân tử ít nhất 700.000 là được mong muốn, và tốt hơn là chúng có trọng lượng phân tử ít nhất là 1.200.000, và tốt nhất là chúng có trọng lượng phân tử ít nhất khoảng 2.500.000 là được mong muốn. Hỗn hợp của Carbomers cũng có thể được sử dụng ở đây.

Trong một phương án được đặc biệt ưu tiên, Carbomer là Carbopol[®] 980. Nó đã được mô tả như là có trọng lượng phân tử cao và axit polyacrylic liên kết ngang và được xác định qua CAS số 9063-87-0. Chất tương tự có sẵn trên thị trường của Lubrizol Advance Material, Inc.

Chất làm đặc thường chiếm từ 0,01 đến khoảng 10%, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 8%, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 1,5 đến 6% tính theo trọng lượng của chế phẩm chăm sóc răng miệng, dựa trên tổng trọng lượng của chế phẩm chăm sóc răng miệng và bao gồm tất cả các khoáng gộp trong đó.

Khi chế phẩm chăm sóc răng miệng theo sáng chế này là kem đánh răng hoặc gel, đặc trưng tương tự có độ nhớt từ khoảng 50,000 lên 180,000 centipois (50 đến 180 Pa.s), và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 60,000 đến 170,000 centipois (60 đến 170 Pa.s), và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 65,000 đến 165,000 centipois (65 đến 165 Pa.s), thực hiện ở nhiệt độ trong phòng với máy đo độ nhớt Brookfield, trục quay số 4.

Chất mang giữ ẩm phù hợp được ưu tiên sử dụng trong chế phẩm chăm sóc răng miệng theo sáng chế bao gồm, ví dụ, glyxerin, sorbitol, propylen glycol, dipropylen glycol, diglyxerol, triaxetin, dầu khoáng, polyetylen glycol (tốt hơn là PEG-400), alkan diol như butan diol và hexandiol, etanol, pentylen glycol, hoặc hỗn hợp của chúng. Chất mang giữ ẩm, trong bất kỳ trường hợp nào, cơ bản là không có nước, và tốt hơn là ở dạng khan. Chất tương tự, ví dụ, có thể được sử dụng ở dạng rắn, theo đó glyxerin là chất mang giữ ẩm được ưu tiên.

Chất mang giữ ẩm được sử dụng để tạo sự cân bằng của chế phẩm lên đến 100%, và chất tương tự có thể có mặt trong khoảng từ 10 đến 90% trọng lượng của chế phẩm chăm sóc răng miệng. Tốt hơn là chất mang giữ ẩm chiếm từ 25 đến 80%, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 45 đến 70% trọng lượng của chế phẩm chăm sóc răng miệng, dựa trên tổng trọng lượng của các chế phẩm chăm sóc răng miệng và bao gồm tất cả các khoảng gộp trong đó.

Chế phẩm theo sáng chế này được điều chế bởi các phương pháp sản xuất chế phẩm chăm sóc răng miệng thông thường. Những phương pháp này bao gồm trộn các thành phần bằng lưỡi cắt trung bình và ở áp suất khí quyển. Chế phẩm được sử dụng trong khoang miệng, và tốt hơn là ở dạng có thể chải lên răng bằng bàn chải đánh răng. Chế phẩm chăm sóc răng miệng ổn định theo sáng chế có hiệu quả trong tái khoáng hóa răng (tức là hình thành hydroxyapatit mới) và làm trắng răng. Thông thường, sử dụng chế phẩm chăm sóc răng miệng ổn định theo sáng chế (trong một thời gian khoảng hai tuần đến một tháng) sẽ cho kết quả tạo một lớp hydroxyapatit mới trên răng từ 0,5 đến 20 micron, và tốt hơn là từ 0,75 đến 5 micron, bao gồm tất cả các khoảng gộp trong đó.

Ở dạng kem đánh răng hoặc gel, chế phẩm có thể được đóng gói trong một ống nhựa ép mỏng thông thường, ống kim loại hoặc một ngăn phân phối duy nhất. Tương tự có thể được áp dụng lên bề mặt răng bằng bất kỳ phương pháp vật lý nào, như bàn chải đánh răng, đầu ngón tay hoặc bằng cách bôi

trực tiếp đến khu vực nhạy cảm. Liều dạng rắn bao gồm các dạng viên, viên ngậm, kẹo cao su, thuốc viên, miếng dán miệng, dầu thơm, và dạng tương tự. Chúng có thể được chứa trong bao bì thích hợp cho người sử dụng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Chế phẩm chăm sóc răng miệng (một pha) đã được điều chế bằng cách trộn (% trọng lượng) các nguyên liệu dưới đây bằng lưới cắt trung bình cho đến khi thu được chế phẩm đồng nhất. Mẫu 3 là mẫu đối chứng có chứa nước. Mẫu 1 và 2 đã được điều chế phù hợp theo sáng chế này.

Mẫu	1	2	3
Thành phần			
Glyxerin	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	---
TiO ₂	1	0	---
Canxi silicat*	15	15	15
Silic oxit mài mòn	8	8	8
Trinatri phosphat	3,8	3,8	3,8
Mononatri dihydro phosphat	3,2	3,2	3,2
Natri monoflophosphat	1,1	1,1	1,1
Natri lauryl sulfat	2,2	2,2	7,3
Hương liệu	1	1	1,2
Carbopol 980	0,3	0,3	---

Chất làm đặc silic oxit	3	2	5
Sorbitol (70%)	---	---	lượng vừa đủ
Nước	---	---	15,6
Chất làm ngọt	---	---	0,27
Phẩm xanh	---	---	0,014
Natri carboxymetyl xenluloza	---	---	0,5
* Ca_2SiO_3			

Các chế phẩm chăm sóc bằng miệng khan theo sáng chế này được đánh giá về tính ổn định sau khi bảo quản chế phẩm tương tự trong 3 tháng ở 50°C. Sau 3 tháng bảo quản, các chế phẩm là đối tượng được đánh giá đặc điểm XRD nếu một phản ứng hóa học xảy ra giữa bất kỳ muối canxi và muối phosphat được hình thành trong chế phẩm. Khi tìm kiếm các đỉnh đặc trưng của canxi phosphate, thu được đỉnh XRD (Fig. 1) thể hiện mẫu 2 (khi thử nghiệm sau 3 tháng bảo quản ở 50°C) có một đỉnh XRD là tương tự với đỉnh thu được của một chế phẩm chăm sóc răng miệng một pha duy nhất mới được tạo ra (phù hợp theo sáng chế này) trong đó không có đỉnh canxi phosphat được phát hiện. Các kết quả cho thấy rằng muối canxi không hòa tan được sử dụng theo sáng chế này không phản ứng với phosphat trong các sản phẩm chăm sóc miệng khan sau khi bảo quản để tạo ra các hợp chất bao gồm canxi và phosphat. Mẫu đối chứng, mẫu 3, cho thấy sự hình thành canxi phosphat sau chỉ có một ngày bảo quản ở 50°C.

Các kết cấu và hương vị của chế phẩm chăm sóc răng miệng theo sáng chế này cũng được đánh giá (sau khi bảo quản theo các điều kiện đã nói ở trên) bằng cách trực quan quan sát và sử dụng chế phẩm để đánh răng với bàn

chải đánh răng. Không có hiện tượng tạo hạt (ví dụ, kết tủa), mất mùi vị hoặc mất kết cấu được phát hiện trong các chế phẩm của mẫu 1 và 2. Độ nhớt của mẫu 1, được đo ở nhiệt độ trong phòng là 140.000 mPa.s. Khi ép đùn lên một bề mặt mịn từ một ống thuốc đánh răng tiêu chuẩn, các dải chế phẩm thu được duy trì được hình dạng tốt và đặc điểm kích thước và phù hợp để sử dụng trên bàn chải đánh răng.

Các kết quả này cho thấy sự ổn định của chế phẩm chăm sóc răng miệng khan theo sáng chế là tuyệt vời bởi vì hợp chất bao gồm canxi và phosphat không được tạo ra trong sản phẩm. Sự ổn định của các thành phần cũng cao hơn so với chế phẩm đối chứng có chứa nước.

Ví dụ 2

Chế phẩm chăm sóc răng miệng được điều chế bằng cách trộn (% trọng lượng) các nguyên liệu sau đây dưới lưỡi cắt trung bình cho đến khi thu được chế phẩm đồng nhất.

Chế phẩm chăm sóc răng miệng – hợp chất canxi, không tan trong nước	
Thành phần	Hàm lượng (% trọng lượng)
Glyxerin	lượng vừa đủ
Natri monoflophosphat	1,1
Silic oxit mài mòn	8
Trinatri phosphat	3,8
Natri dihydro phosphat	3,2
Canxi nitrat *	15
Natri lauryl sulfat	2,2

Hương liệu	1,2
Chất làm đặc silic oxit	3,5
* $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	

Chế phẩm chăm sóc răng miệng – hợp chất canxi, không tan trong nước	
Thành phần	Hàm lượng (% trọng lượng)
Glyxerin	lượng vừa đủ
Natri monoflophosphat	1,1
Silic oxit mài mòn	8
Trinatri phosphat	3,8
Natri dihydro phosphat	3,2
Canxi silicat *	15
Natri lauryl sulfat	2,2
Hương liệu	1,2
Chất làm đặc Silic oxit	3,5
* Ca_2SiO_3	

Sự ổn định của chế phẩm chăm sóc răng miệng được điều chế trong Ví dụ 2 này được đánh giá sau khi bảo quản và thông qua XRD.

Mô hình nhiễu xạ tia X của canxi nitrat hòa tan trong các chế phẩm chăm sóc răng miệng được bộc lộ (sau hai tháng bảo quản ở 50°C), như thể hiện trong hình 2, sự hình thành của hydroxyapatit (HA).

Mô hình XRD của canxi silicat không hòa tan trong chế phẩm chăm sóc răng miệng ở cùng một nhiệt độ và sau ba tháng cho thấy không có sự hình thành hydroxyapatit. Kết quả thu được cho thấy hợp chất canxi không hòa tan là ổn định hơn hợp chất canxi hòa tan trong chế phẩm khan, và do đó, để lại nhiều canxi hơn cho sự hình thành hydroxyapatit tại bề mặt của răng trong một trong các ứng dụng tại chỗ.

Ví dụ 3

Chế phẩm chăm sóc răng miệng đã được điều chế bằng hợp chất $(\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O})$ hòa tan và CaSiO_3 không hòa tan như mô tả trong Ví dụ 2.

Lấy răng từ thi người đã được làm sạch bằng cách sử dụng rượu 75% và chải bằng cách sử dụng các thành phần mô tả ở đây với $(\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O})$ và CaSiO_3 làm hợp chất canxi. Sau 1 phút đánh răng, răng được làm sạch bằng nước và làm khô bằng không khí. Kính hiển vi điện tử quét (SEM) được sử dụng để đánh giá sự lắng đọng của canxi trên răng. Kết quả chỉ ra rằng nhiều canxi lắng đọng trên bề mặt của răng hơn một cách đáng kể khi chế phẩm có hợp chất canxi không hòa tan trong nước được sử dụng. Sự lắng đọng của canxi quan sát được là canxi silicat, liên kết với bề mặt của răng qua chỗ hình thành canxi phosphat. Với chế phẩm chứa hợp chất canxi hòa tan trong nước, chỉ có một số dấu vết của canxi bao gồm các hạt đã được quan sát thấy trên bề mặt của răng được đánh giá. Chế phẩm chăm sóc răng miệng có sẵn trên thị trường (ví dụ, kem đánh răng chứa silic oxit mài mòn) cũng được đánh giá và chúng dẫn đến một lượng nhỏ các hạt trên cơ sở không canxi lắng trên bề mặt của răng được đánh giá. Vì vậy, có thể kết luận rằng các chế phẩm được thực hiện theo sáng chế, cho kết quả tốt hơn trong việc tẩy trắng và tái khoáng hóa răng so với chế phẩm thông thường và chế phẩm có hợp chất canxi hòa tan.

Các hình ảnh SEM của Fig. 3 cho thấy bề mặt của răng được điều trị bằng chế phẩm chăm sóc răng miệng được thực hiện trong ví dụ này. Hình (a), với một ít canxi lắng đọng có thể nhìn thấy, được chụp lại sau khi sử dụng.

dụng chế phẩm với hợp chất canxi hòa tan trong nước. Hình (b) và (c) cho thấy sự lắng đọng canxi đáng kể, được chụp lại sau khi sử dụng một chế phẩm với canxi không hòa tan. Hình (d) cho thấy về cơ bản không có canxi lắng đọng trên răng được đánh giá khi sử dụng kem đánh răng một pha thông thường bao gồm chất mài mòn silic oxit.

Các hình ảnh này cho thấy sự lắng đọng canxi tốt khi sử dụng các chế phẩm chăm sóc răng miệng theo sáng chế này.

Ví dụ 4

Chế phẩm chăm sóc răng miệng tương tự như mô tả trong ví dụ 1 (mẫu 1) đã được thực hiện ngoại trừ 10% tính theo trọng lượng sorbitol (30% H₂O) được sử dụng với glycerin. Sự ổn định của chế phẩm này được đánh giá bằng XRD sau khi bảo quản ở 50°C trong vòng một tuần. Các đỉnh đặc trưng của hydroxyapatit đã được quan sát trên mô hình nhiễu xạ tia X, chỉ ra rằng canxi silicat và natri phosphat không ổn định và tạo ra các hợp chất bao gồm canxi và phosphat khi 3% nước đã được đưa vào và có mặt trong chế phẩm chăm sóc răng miệng. Như thể hiện trong Fig. 4 (c), các đỉnh đặc trưng của hydroxyapatit là cao, cho thấy rằng số lượng lớn của hydroxyapatit được hình thành trong sản phẩm với 10% sorbitol. Sản phẩm khan, như được mô tả trong ví dụ 1, mẫu 1, ổn định và không có đỉnh đặc trưng của sự hình thành hydroxyapatit mới tạo ra (Fig. 4 (a)) và sau khi bảo quản ở 50°C trong ba tháng (Fig. 4 (b)).

Ví dụ 5

Các chế phẩm chăm sóc răng miệng tương tự như mẫu 1 và 2 của Ví dụ 1 đã được chuẩn bị. Các chế phẩm chăm sóc răng miệng đã được đánh giá trong việc hình thành hydroxyapatit tại chỗ trên bề mặt của răng như sau:

Đầu tiên, răng được lấy từ tử thi của người được làm sạch bằng cách rửa bằng chất tẩy rửa tương ứng với etanol 75% và cạo để loại bỏ mảng bám hay vết bẩn cho đến khi không có bụi bẩn bề mặt hay vết bẩn rõ ràng còn lại trên bề mặt của răng. Bảy khối răng đã được sử dụng trong mỗi nhóm thử

nghiệm. Tất cả các nhóm đều được ngâm trong nước ít nhất 1 ngày trước khi thử nghiệm. Bùn đã được chuẩn bị bằng cách nhanh chóng trộn các chế phẩm chăm sóc răng miệng nói trên và nước với tỷ lệ trọng lượng 1: 1 sau đó ngay lập tức đánh các khối của răng. Khoảng 2 gram chế phẩm chăm sóc răng miệng đã được sử dụng trong mỗi lần đánh giá. Các nhóm này được chải trong 3 phút với huyền phù và rửa sạch với nước. Sau đó, các nhóm đã được bảo quản trong các ống nhựa 15 mL được đổ đầy với 3 ml nước bọt và được đặt trong một lồng ấp lắc ổn định ở mức 37°C. Sau 1 giờ bảo quản, các nhóm của răng đã được đưa ra, và chải một lần nữa trong một mẫu tương tự. Quy trình này được lặp đi lặp lại khoảng 28 lần, để mô phỏng việc đánh răng điển hình của người sử dụng (2 lần mỗi ngày trong 2 tuần). Nước bọt của con người được sử dụng đã được thu thập từ người tham gia trong nhóm. Nồng độ canxi của nước bọt thu thập thay đổi từ 23 đến 60 ppm và nồng độ phospho (có mặt như các ion phosphat) thay đổi từ 124 đến 154 ppm.

Sau 2 tuần của đánh răng, các nhóm răng được điều trị đã được nhúng trong nhựa epoxy, và sau đó cắt thành lát mỏng (hoặc mặt cắt) với một lưỡi cưa kim cương. Các lát sau đó được đánh bóng với nhôm oxit dạng bùn nhão. Để quan sát ranh giới của men răng và hydroxyapatit mới được hình thành tại chỗ, những lát được ủ trong dung dịch 0,1% axit xitric trong 8 phút để lộ vi cấu trúc của men răng. Sau khi rửa bằng nước và làm khô ở 50°C trong 24 giờ, mặt cắt ngang đã được quan sát dưới kính hiển vi điện tử quét (SEM) để đánh giá bao nhiêu lớp men mới hoặc lớp hydroxyapatit mới đã được tích tụ trong quá trình thử nghiệm 2 tuần.

Fig. 5a cho thấy mặt cắt ngang của răng sau khi sự xói mòn bởi axit xitric. Sau khi SEM, có thể quan sát thấy được rằng men răng chủ yếu bao gồm những tinh thể nano có tổ chức cao tạo thành lăng kính men. Tuy nhiên, các tinh thể này không quan sát thấy tạo ra hydroxyapatit mới. Kết quả ranh giới giữa men răng và hydroxyapatit mới được xác định bởi các mũi tên trong hình. Độ dày của lớp hydroxyapatit mới là nằm trong khoảng 1 ~ 3µm sau 2 tuần sử dụng chế phẩm chăm sóc răng miệng theo sáng chế này.

Các hình ảnh dưới kính hiển vi điện tử truyền qua của mặt cắt răng sử dụng chế phẩm chăm sóc răng miệng theo ví dụ này, và sáng chế được đánh giá như thể hiện trong Fig. 5b. Quan sát thực tế men răng chủ yếu là bao gồm bởi những tinh thể nano, tuy nhiên, các tinh thể này không được quan sát thấy trong việc hình thành hydroxyapatit mới trên răng. Phân tích nguyên tố bằng cách sử dụng quang phổ tán xạ năng lượng tia x cho thấy thành phần chủ yếu bao gồm canxi phosphat và oxy. Tỷ lệ canxi/phosphat là rất gần với men răng điển hình. Nhiều xạ electron phạm vi được chọn cũng được sử dụng để nghiên cứu cấu trúc của lớp hydroxyapatit mới như thể hiện trong Fig. 5c. Mô hình vòng được xác định là hình ảnh nhiễu xạ hydroxyapatit (0 0 2), (2 1 0), (2 1 1), (3 1 0), (2 2 2) và (2 1 3). Kết quả này cho thấy sự hình thành hydroxyapatit.

Lớp hydroxyapatit mới được tạo ra làm tăng sự phản chiếu ánh sáng, và kết quả này được đo bằng dụng cụ đo màu (màu mắt 7000A, X-rite). Fig. 6 cho thấy, tại các điểm kiểm tra, sự phản chiếu ánh sáng tăng lên theo độ dày của lớp hydroxyapatit ở bước sóng 450nm, 550nm và 650nm (trong đó lần lượt thể hiện màu xanh, màu vàng và đỏ).

Fig. 7 thể hiện phổ đầy đủ của sự phản chiếu ánh sáng trên mẫu răng trước và sau khi hình thành lớp mới. Sự phản chiếu ánh sáng được tăng cường khi lớp hydroxyapatit mới có độ dày 1 μm được hình thành trên bề mặt răng. Sự tăng độ phản chiếu ánh sáng làm trắng răng hơn.

Kết quả cho thấy chế phẩm một pha theo sáng chế có hiệu quả bất ngờ trong tẩy trắng và tái khoáng hóa răng, đó là kết quả của sự hình thành hydroxyapatit.

Yêu cầu bảo hộ**1. Chế phẩm chăm sóc răng miệng chứa:**

(a) hợp chất canxi tan trong nước để tạo ra dung dịch có nồng độ ít hơn 0,1mol mỗi lít ở nhiệt độ trong phòng;

(b) hợp chất phosphat;

(c) chất làm đặc, và

(d) chất mang giữ ẩm

trong đó chế phẩm chăm sóc răng miệng này là phù hợp để tái khoáng hóa và làm trắng răng và là kem đánh răng hoặc gel;

trong đó chế phẩm chăm sóc răng miệng này chứa ít hơn 1,5% nước và ít hơn 1,5% hợp chất bao gồm canxi và phosphate được tạo ra tính theo trọng lượng, dựa trên tổng trọng lượng của chế phẩm chăm sóc răng miệng này;

trong đó chế phẩm chăm sóc răng miệng này là chế phẩm một pha có cả hai hợp chất canxi và phosphat trong đó trước khi phân phối hoặc mở và sử dụng; và

trong đó hợp chất canxi bao gồm canxi oxit, canxi cacbonat, canxi hydroxit, canxi sulfat, canxi carboxymetyl xenluloza, canxi alginat, muối canxi của axit xitric, canxi silicat hoặc hỗn hợp của chúng.

2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó hợp chất phosphat tan trong nước để tạo ra dung dịch có nồng độ ít nhất 0,1mol mỗi lít ở nhiệt độ trong phòng.

3. Chế phẩm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó hợp chất canxi là canxi silicat tan trong nước để tạo ra dung dịch có nồng độ ít hơn 0,001mol mỗi lít ở nhiệt độ trong phòng.

4. Chế phẩm theo điểm 3, trong đó canxi silicat là hợp chất có tỷ lệ Ca:Si nằm trong khoảng từ 1:10 đến 3:1.

5. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong các điểm nêu trên, trong đó hợp chất canxi nằm trong khoảng từ 0,1 đến 50% trọng lượng của chế phẩm chăm sóc răng miệng này.
6. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong các điểm nêu trên, trong đó hợp chất phosphat là mononatri phosphat, natri dihydro phosphat, dinatri hydro phosphat, natri pyrophosphat, tetranatri pyrophosphat, natri tripolyphosphat, natri hexametaphosphat, kali dihydrophosphat, trinatri phosphat, trikali phosphat hoặc hỗn hợp của chúng.
7. Chế phẩm theo điểm 6, trong đó hợp chất phosphat là trinatri phosphat, dinatri hydro phosphat, mononatri dihydro phosphat hoặc hỗn hợp của chúng.
8. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong các điểm nêu trên, trong đó chất làm đặc là carboxymetyl xenluloza, hydroxyl etyl xenluloza, metyl xenluloza, etyl xenluloza, gồm tragacanth, gồm Ả Rập, gồm karaya, natri alginat, tảo carrageenan, đậu guar, gồm xanthan, rêu Irish, tinh bột, tinh bột được biến đổi, chất làm đặc trên cơ sở silic oxit bao gồm gel khí silic oxit, magiê nhôm silicat, carbomer hoặc hỗn hợp của chúng.
9. Chế phẩm theo điểm 8, trong đó chất làm đặc là carboxymetyl xenluloza, carbomer hoặc hỗn hợp của chúng.
10. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong các điểm nêu trên, trong đó chất mang giữ ẩm là glycerin, sorbitol, propylen glycol, glycol dipropylen, diglyxerol, triaxetin, dầu khoáng, polyetylen glycol (tốt hơn, PEG-400), các alkan diol như butan diol và hexandiols, etanol, pentylen glycol hoặc hỗn hợp của chúng.
11. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó kem đánh răng hoặc gel có độ nhớt từ 50,000 đến 180,000 centipoise (50 đến 180 Pa.s).
12. Sản phẩm chăm sóc răng miệng bao gồm:
 - (c) chế phẩm chăm sóc răng miệng theo điểm 1; và
 - (d) một bao bì một ngăn duy nhất để bảo quản chế phẩm.

Fig.1.

Nguồn canxi không hòa tan và khan của
chế phẩm chăm sóc răng miệng sau 3
tháng lưu trữ ở 50°C

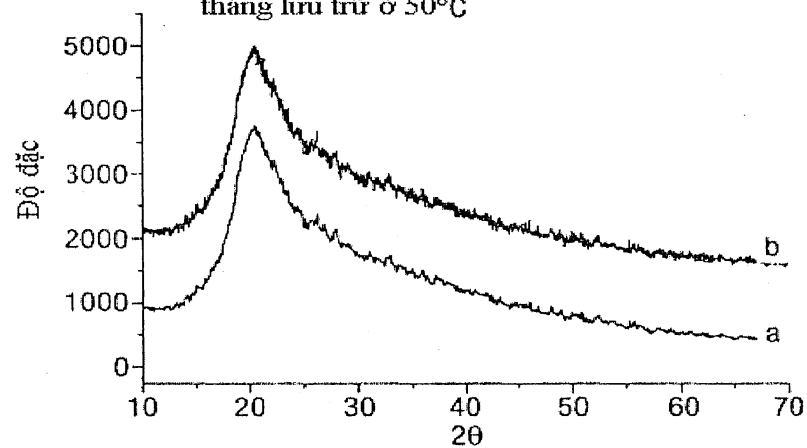


Fig.2.

Chế phẩm chăm sóc răng
miệng với nguồn canxi hòa tan

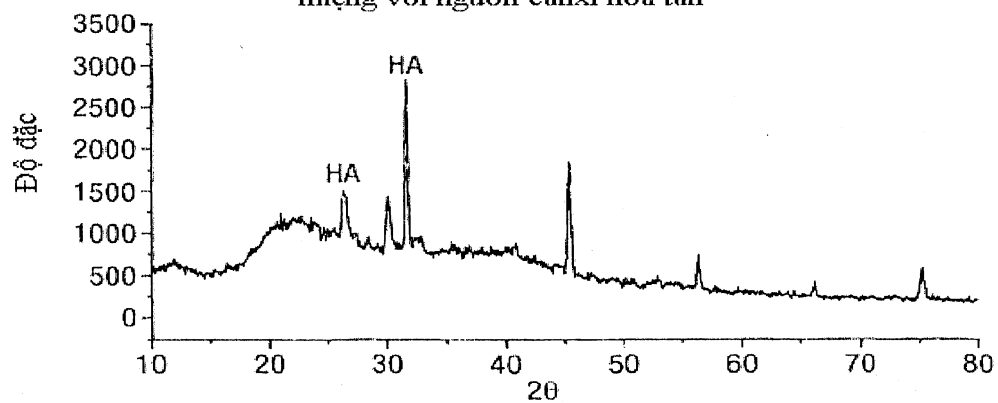


Fig.3.

Các ảnh SEM của bề mặt răng

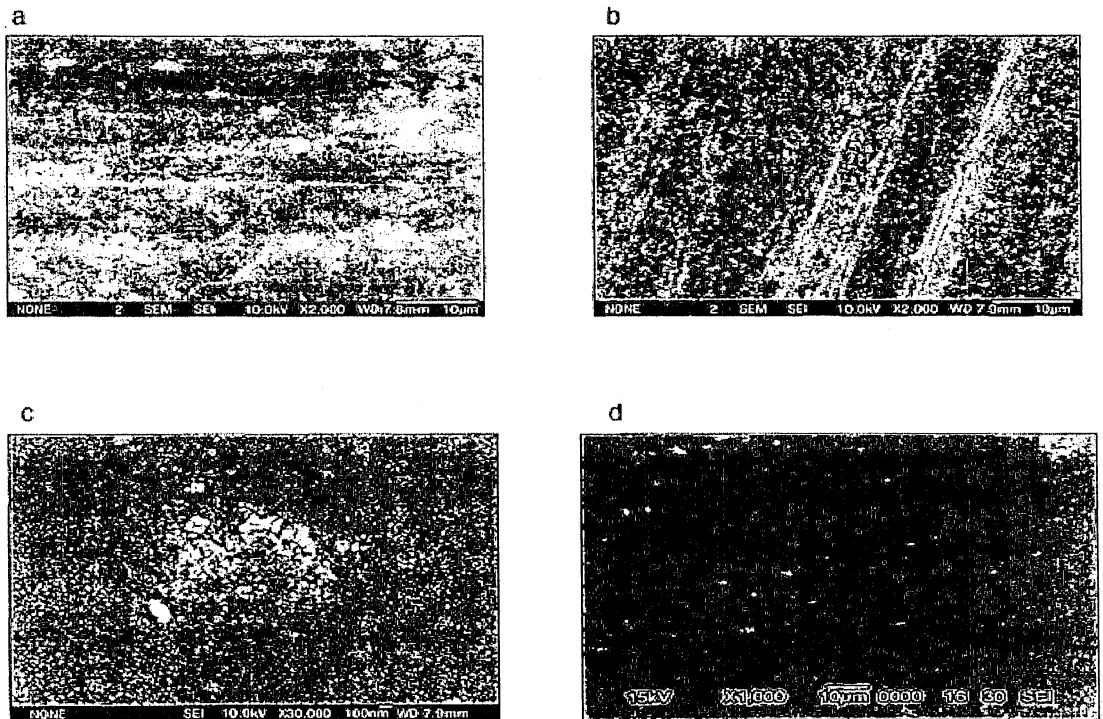


Fig.4.

So sánh chế phẩm chăm sóc răng miệng khan và ngâm nước

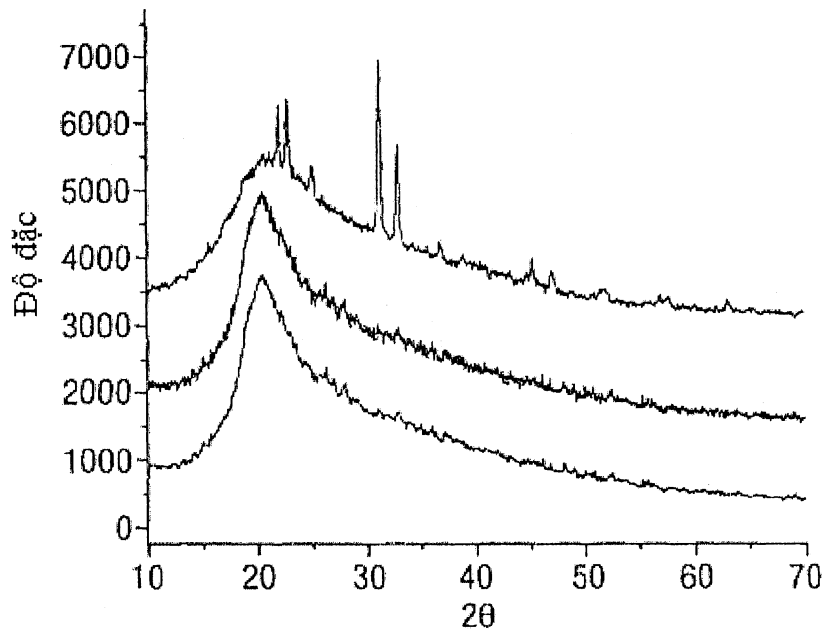


Fig.5.

Sự hình thành Hydroxapatit

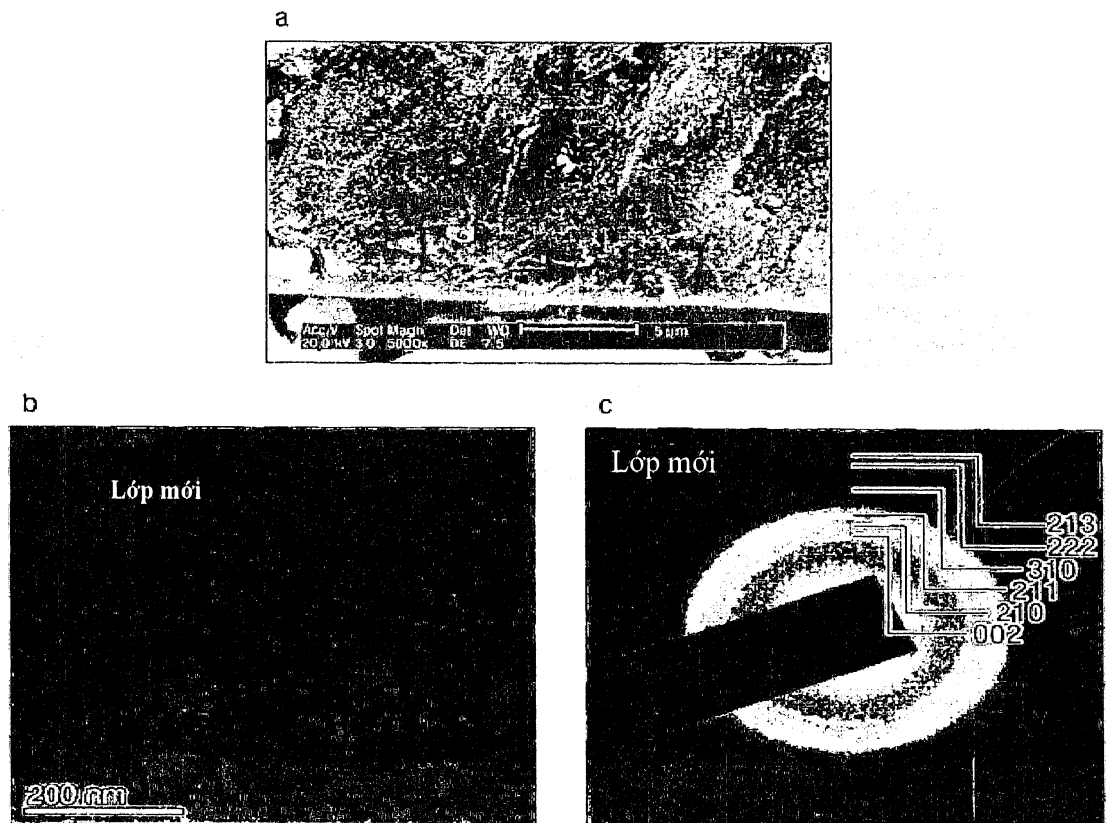


Fig.6.

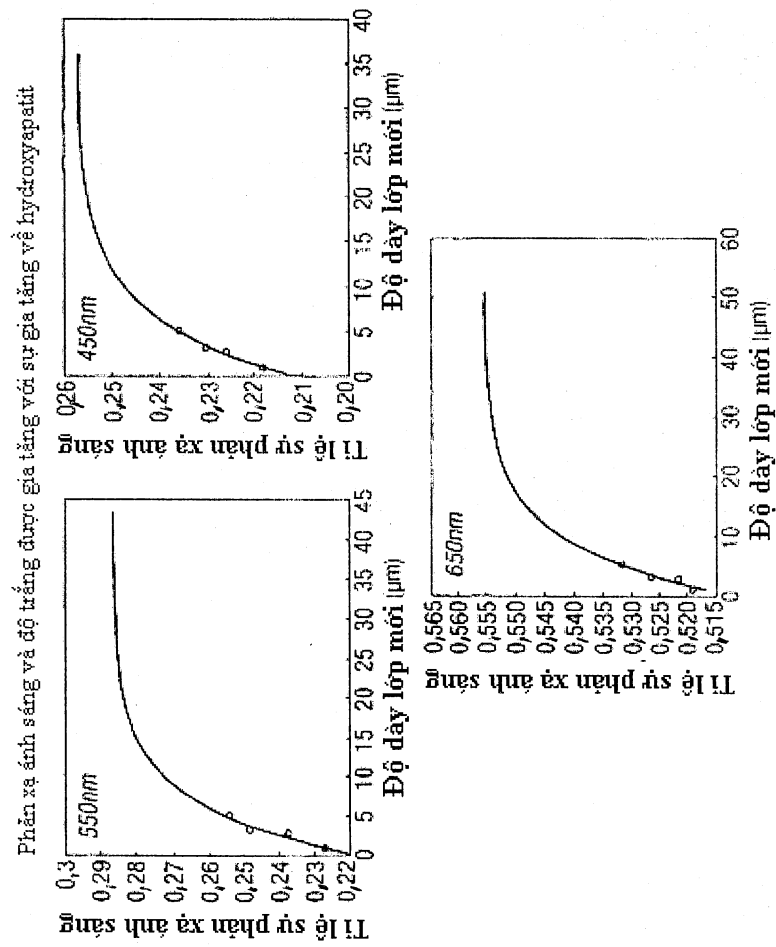


Fig.7.

Sự phản xạ ánh sáng được tăng lên với 1 μm lớp hydroxyapatit hình thành

