



(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) 
1-0020118

(51)⁷ **A61K 8/19, 8/24, 8/44, A61Q 11/00** (13) **B**

-
- | | | | | | |
|------|--|------------|------------|---------------|------------|
| (21) | 1-2015-01326 | (22) | 27.09.2013 | | |
| (86) | PCT/JP2013/076187 | 27.09.2013 | (87) | WO2014/054509 | 10.04.2014 |
| (30) | 2012-219239 | 01.10.2012 | JP | | |
| (45) | 25.12.2018 | 369 | (43) | 25.06.2015 | 327 |
| (73) | LION CORPORATION (JP)
3-7, Honjo 1-chome, Sumida-ku, Tokyo 1308644, Japan | | | | |
| (72) | YAMAMOTO Koji (JP), IMAMURA Kenichi (JP), SAKAMOTO Aki (JP), AOKI Yuko (JP) | | | | |
| (74) | Văn phòng luật sư Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES) | | | | |
-

(54) **CHẾ PHẨM CHĂM SÓC RĂNG MIỆNG VÀ CHẾ PHẨM TĂNG CƯỜNG BÙ KHOÁNG CHO RĂNG**

(57) Sáng chế đề xuất chế phẩm chăm sóc răng miệng chứa (A) canxi carbonat dạng bột mịn có đường kính hạt trung bình nằm trong khoảng từ 0,04 μ m đến 1 μ m với hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 10% khối lượng, và (B) axit béo amidopropyl betain với hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 5% khối lượng, trong đó chế phẩm này có độ pH nằm trong khoảng từ 7 đến 10, và thành phần (A) không bao gồm canxi carbonat dạng hạt mịn được tạo phức với dược chất chứa canxi carbonat dạng hạt mịn và dược chất hòa tan trong nước được hấp thụ vào canxi carbonat dạng hạt mịn này. Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm tăng cường bù khoáng cho răng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm chăm sóc răng miệng và chế phẩm tăng cường bù khoáng cho răng, có tác dụng bù khoáng cho răng rất cao, nhờ đó có tác dụng bảo vệ khoang miệng rất hữu hiệu, và hình thức của sản phẩm chứa chúng rất ổn định.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Tài liệu Patent 1 (JP-A H09-295924) mô tả việc sử dụng canxi carbonat dạng keo để cung cấp canxi cho khoang miệng và tăng cường bù khoáng cho răng. Cụ thể, tài liệu này mô tả việc sử dụng canxi carbonat dạng keo để trung hòa axit tạo ra bởi mảng bám ở răng, do đó giải phóng ion canxi vào khoang miệng.

Để tạo ra tác dụng bù khoáng cao từ chế phẩm chứa canxi carbonat, thì canxi carbonat phải được phân ly ở khoang miệng trong thời gian ngắn và giải phóng ra ion canxi. Yếu tố quyết định khả năng phân ly của canxi carbonat là đường kính hạt trung bình của nó. Theo Tài liệu Patent 1, đường kính hạt trung bình của canxi carbonat nằm trong khoảng từ 0,04 μ m đến 3 μ m.

Đã có nhiều tài liệu đề xuất việc sử dụng canxi carbonat để tăng cường bù khoáng cho răng, tuy nhiên vẫn cần có chế phẩm chăm sóc răng miệng có tác dụng bù khoáng cho răng một cách hiệu quả hơn.

Tài liệu viện dẫn

Tài liệu Patent 1: JP-A H09-295924.

Tài liệu Patent 2: JP-A H11-29454.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất chế phẩm chăm sóc răng miệng và chế phẩm tăng cường bù khoáng cho răng, có tác dụng bù khoáng cho răng rất cao, nhờ đó có tác dụng bảo vệ khoang miệng rất hữu hiệu, và hình thức của sản phẩm chứa chúng rất ổn định.

Các tác giả sáng chế đã thực hiện nghiên cứu chuyên sâu để đạt được mục tiêu trên. Theo đó, các tác giả sáng chế đã phát hiện thấy rằng chế phẩm chứa (A) canxi

carbonat dạng bột mịn có đường kính hạt trung bình bằng $1\mu\text{m}$ hoặc nhỏ hơn và (B) chất hoạt động bề mặt dạng lưỡng tính, và có độ pH bằng 7 hoặc cao hơn, có tác dụng tăng cường bù khoáng rất cao. Các tác giả sáng chế cũng phát hiện thấy rằng hình thức của sản phẩm chứa chế phẩm này rất ổn định.

Theo tài liệu Patent 1, canxi carbonat dạng bột mịn chứa ít nhất 50% khối lượng hạt có đường kính trung bình nằm trong khoảng từ $0,04\mu\text{m}$ đến $0,5\mu\text{m}$ có khả năng trung hòa axit tạo ra bởi mảng bám ở răng hoặc có tác dụng bảo vệ khoang miệng hữu hiệu. Tuy nhiên, tác dụng tăng cường bù khoáng của canxi carbonat dạng bột mịn này khó có thể được coi là đủ. Do đó, các tác giả sáng chế đã tiếp tục nghiên cứu tác dụng tăng cường bù khoáng của canxi carbonat dạng bột mịn và bất ngờ phát hiện ra rằng khi sử dụng kết hợp thành phần (A) và thành phần (B) với độ pH bằng 7 hoặc cao hơn, thì sẽ thu được tác dụng bù khoáng hiệp đồng rất cao.

Cụ thể, canxi carbonat dạng bột mịn có xu hướng kết tụ do ảnh hưởng của các thành phần khác chứa trong chế phẩm chăm sóc răng miệng, như chất mài mòn, nước và các thành phần tương tự; và khi canxi carbonat đã kết tụ, thì nó khó phân tán trở lại, dẫn đến khó phân ly ở khoang miệng. Theo sáng chế, thành phần (B) là chất hoạt động bề mặt dạng lưỡng tính, đặc biệt là axit béo amidopropyl betain, có tác động đặc biệt đến thành phần (A) dẫn đến ức chế quá trình kết tụ thành phần (A) trong sản phẩm, cải thiện khả năng phân tán và tăng khả năng giải phóng ion canxi vào khoang miệng, tăng cường tác dụng bù khoáng. Ngoài ra, khi canxi carbonat dạng bột mịn phân ly và ion canxi được giải phóng trong sản phẩm, thì sẽ làm phát sinh nhiều vấn đề đối với hình thức của sản phẩm, như trạng thái bề mặt của kem đánh răng. Tuy nhiên, theo sáng chế, mặc dù khả năng giải phóng ion canxi ở khoang miệng tăng, nhưng sự phân ly của canxi carbonat dạng bột mịn trong sản phẩm được ức chế, nên hình thức của sản phẩm được duy trì ổn định.

Thuật ngữ “bù khoáng cho răng” được dùng trong bản mô tả để chỉ hiện tượng mà sau khi độ pH ở miệng trở nên có tính axit do mảng bám ở răng tiết ra axit và làm tan các khoáng chất (Ca^{2+} và HPO_4^{-2}), thì nước bọt và dịch tương tự của cơ thể sẽ tác động làm cho độ pH trở nên trung tính hơn để các khoáng chất đã tan bám trở lại vào bên trong răng, làm phục hồi các phần dưới bề mặt bị phân hủy của răng. Theo sáng chế, do thành phần (A) canxi carbonat dạng bột mịn được tiếp xúc với tất cả các ngóc ngách của

khoang miệng, nên quá trình bù khoáng xảy ra do trung hòa axit và bổ sung ion canxi sẽ tiếp tục tăng cường.

Do đó, việc sử dụng kết hợp thành phần (A) và thành phần (B) sẽ làm tăng cường tác dụng bù khoáng, và tác dụng đặc biệt này không thể đạt được chỉ bằng canxi carbonat dạng bột mịn hoặc chỉ bằng cách bổ sung chất hoạt động bề mặt.

Tài liệu Patent 2 (JP-A H11-29454) bộc lộ rằng bằng cách sử dụng canxi carbonat siêu mịn có có diện tích bề mặt riêng BET trong khoảng đặc hiệu và có đường kính hạt trung bình bằng 1µm hoặc nhỏ hơn cùng với alginat đặc hiệu, thì canxi carbonat siêu mịn này sẽ bám chắc vào mảng bám ở răng, nhờ đó tác dụng bù khoáng được tăng cường. Tuy nhiên, giải pháp kỹ thuật này là không giống với giải pháp kỹ thuật của sáng chế.

Theo đó, sáng chế đề xuất chế phẩm chăm sóc răng miệng chứa:

(A) canxi carbonat dạng bột mịn có đường kính hạt trung bình nằm trong khoảng từ 0,04µm đến 1µm với hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 10% khối lượng, và

(B) axit béo amidopropyl betain với hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 5% khối lượng,

trong đó chế phẩm này có độ pH nằm trong khoảng từ 7 đến 10, và

thành phần (A) không bao gồm canxi carbonat dạng hạt mịn được tạo phức với dược chất chứa canxi carbonat dạng hạt mịn và dược chất hòa tan trong nước được hấp thụ vào canxi carbonat dạng hạt mịn này.

Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm tăng cường bù khoáng cho răng chứa:

(A) canxi carbonat dạng bột mịn có đường kính hạt trung bình nằm trong khoảng từ 0,04µm đến 1µm với hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 10% khối lượng, và

(B) axit béo amidopropyl betain với hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 5% khối lượng,

trong đó chế phẩm này có độ pH nằm trong khoảng từ 7 đến 10, và

thành phần (A) không bao gồm canxi carbonat dạng hạt mịn được tạo phức với dược chất chứa canxi carbonat dạng hạt mịn và dược chất hòa tan trong nước được hấp thụ vào canxi carbonat dạng hạt mịn này.

Chế phẩm chăm sóc răng miệng và chế phẩm tăng cường bù khoáng cho răng theo sáng chế có tác dụng bù khoáng cho răng rất cao, nhờ đó có tác dụng bảo vệ khoang miệng rất hữu hiệu, và hình thức của sản phẩm chứa chúng rất ổn định.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế được mô tả chi tiết trong phần dưới đây. Chế phẩm chăm sóc răng miệng theo sáng chế, chứa (A) canxi carbonat dạng bột mịn có đường kính hạt trung bình bằng 1µm hoặc nhỏ hơn và (B) chất hoạt động bề mặt dạng lưỡng tính, và chế phẩm này có độ pH bằng 7 hoặc cao hơn.

Thành phần (A) là canxi carbonat dạng bột mịn có đường kính hạt trung bình bằng 1µm hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,04µm đến 1µm, và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,04µm đến 0,5µm. Khi đường kính hạt trung bình của canxi carbonat lớn hơn 1µm, thì không đạt được hiệu quả chăm sóc răng miệng và tác dụng tăng cường bù khoáng mong muốn. Khi đường kính hạt trung bình của canxi carbonat nhỏ hơn 0,04µm, thì khó sản xuất được chế phẩm chăm sóc răng miệng như mong muốn.

Theo sáng chế, đường kính hạt trung bình được đo bằng kính hiển vi điện tử. Phương pháp đo đường kính hạt trung bình được mô tả dưới đây.

Các hạt được phân tán vào nước, sau đó xử lý bằng siêu âm trong vài phút để thu được mức độ phân tán cao. Lượng nhỏ dịch phân tán này được nhỏ vào giá đặt mẫu của kính hiển vi điện tử và làm khô. Sau đó, thực hiện kết tủa từ pha hơi, và quan sát trên kính hiển vi. Việc đo đường kính hạt được thực hiện bằng cách chọn từ bốn trường quan sát khác nhau và chỉ chọn các hạt cơ sở (25 hạt cho mỗi trường quan sát). Đối với các hạt có hình thái không đều, đường kính hạt trung bình được tính bằng căn bậc hai của tích số giữa chiều dài nhất và chiều rộng nhất.

Đường kính hạt trung bình được tính bằng trị số đường kính trung bình của 100 hạt sơ cấp.

Dưới góc độ về hiệu quả của tác dụng tăng cường bù khoáng, tốt hơn nữa nếu ít nhất 50% khối lượng, và đặc biệt là ít nhất 90% khối lượng thành phần (A) hạt canxi carbonat dạng bột mịn có đường kính trung bình nằm trong khoảng từ 0,04µm đến 0,5µm.

Canxi carbonat dạng bột mịn này có tác dụng giải phóng ion canxi tự do và ngăn ngừa hòa tan khoáng chất (canxi apatit). Đồng thời, canxi carbonat dạng bột mịn này có thể tăng cường bù khoáng (tái lắng đọng khoáng chất). Khi đường kính hạt trung bình của canxi carbonat lớn hơn khoảng nêu trên, thì tác dụng bù khoáng giảm. Nhìn chung, đường kính hạt trung bình của canxi carbonat được sử dụng làm chất mài mòn là lớn hơn $1\mu\text{m}$, và thường nằm trong khoảng từ $3\mu\text{m}$ đến $30\mu\text{m}$. Trong các trường hợp này, lượng thích hợp của các hạt có đường kính trung bình bằng $0,5\mu\text{m}$ hoặc nhỏ hơn là nằm trong khoảng từ 1% đến 3% khối lượng; và dạng canxi carbonat này không có tác dụng tăng cường bù khoáng.

Dưới góc độ của phương pháp sản xuất, như để dễ kiểm soát phân bố kích cỡ hạt, thì tốt hơn nếu canxi carbonat kết tủa được sử dụng làm canxi carbonat dạng bột mịn.

Các sản phẩm có bán trên thị trường, như Calessen-A, Collocalso-EX và Collocalso-MG do Shiraishi Calcium Kaisha, Ltd., cung cấp có thể được sử dụng làm thành phần (A) canxi carbonat dạng bột mịn.

Tốt hơn nếu hàm lượng của thành phần (A) nằm trong khoảng từ 0,1% đến 10% khối lượng, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,5% đến 10% khối lượng, và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,5% đến 3% khối lượng tính theo tổng khối lượng của chế phẩm. Hàm lượng canxi carbonat càng lớn thì tác dụng tăng cường bù khoáng càng cao, tuy nhiên tốt hơn nếu hàm lượng canxi carbonat bằng 10% hoặc nhỏ hơn vì khi đó tác dụng phân tán của thành phần (B) chất hoạt động bề mặt dạng lưỡng tính có thể được phát huy một cách tối đa, cho phép hình thức của sản phẩm chứa chế phẩm theo sáng chế rất ổn định.

Theo sáng chế, tác dụng tăng cường bù khoáng rất cao được tạo ra bằng cách sử dụng thành phần (B) là chất hoạt động bề mặt dạng lưỡng tính cùng với thành phần (A) là canxi carbonat dạng bột mịn. Khi không có thành phần (A), thì không thu được tác dụng tăng cường bù khoáng, và khi không có thành phần (B), thì tác dụng tăng cường bù khoáng giảm. Trong cả hai trường hợp này, không đạt được mục tiêu của sáng chế.

Tốt hơn nếu thành phần (B) - chất hoạt động bề mặt dạng lưỡng tính là chất hoạt động bề mặt dạng betain, ví dụ cụ thể về các chất hoạt động bề mặt này bao gồm axit béo amidopropyl betain như cocamidopropylbetain, alkyl imidazolin betain như 2-alkyl-*N*-carboxymethyl-*N*-hydroxyetylimidazolin betain, và alkyl betain. Chất hoạt động bề mặt

dạng lưỡng tính này có thể có thể được sử dụng riêng hoặc kết hợp hai hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt. Trong số các hợp chất này, axit béo amidopropyl betain hoặc alkyl imidazolin betain, và đặc biệt là cocamidopropylbetain được ưu tiên do chúng có tác dụng tăng cường bù khoáng rất cao và có rất ít mùi vị. Các thành phần (A)xit béo và tỷ lệ phần trăm sử dụng của cocamidopropylbetain, axit lauric dầu dừa, axit myristic và axit béo tương tự được mô tả trong tài liệu: Tiêu chuẩn về chất lượng thành phần Mỹ phẩm của Nhật Bản (Japanese Standards of Cosmetic Ingredients). Thành phần (B) được sử dụng theo quy định được mô tả trong tài liệu: Tiêu chuẩn về chất lượng thành phần thuốc của Nhật Bản (Japanese Standards on Quasi-Drug Ingredients).

Các sản phẩm có bán trên thị trường có thể được sử dụng làm chất hoạt động bề mặt dạng lưỡng tính. Ví dụ cụ thể về chất hoạt động bề mặt lưỡng tính dạng betain bao gồm cocamidopropylbetain, do Evonik Industries cung cấp dưới dạng nhãn hiệu TEGO Betain CK OK, và 2-alkyl-*N*-carboxymethyl-*N*-hydroxyetylimidazolin betain, do Lion Corporation cung cấp dưới dạng nhãn hiệu Enagicol C-40H.

Tốt hơn nếu hàm lượng của thành phần (B) nằm trong khoảng từ 0,1% đến 5% khối lượng, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,2% đến 5% khối lượng, còn tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,5% đến 5% khối lượng, và tốt nhất nếu nằm trong khoảng từ 0,5% đến 2,5% khối lượng tính theo tổng khối lượng của chế phẩm. Hàm lượng thành phần (B) càng cao thì tác dụng tăng cường bù khoáng càng cao. Tốt hơn nếu hàm lượng thành phần (B) ít nhất bằng 0,1% khối lượng và cho phép thu được tác dụng mong muốn, tốt hơn nếu hàm lượng thành phần (B) bằng 5% khối lượng hoặc nhỏ hơn để duy trì độ ổn định hình thức của sản phẩm chứa chế phẩm theo sáng chế.

Tốt hơn nếu tỷ lệ khối lượng giữa thành phần (A) và thành phần (B) (tỷ lệ A/B) nằm trong khoảng từ 0,02 đến 30, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,05 đến 25, còn tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,2 đến 20, và tốt nhất nếu nằm trong khoảng từ 0,2 đến 5. Khi tỷ lệ khối lượng giữa thành phần (A) và thành phần (B) nằm trong khoảng này, thì tác dụng tăng cường bù khoáng sẽ cao hơn và độ ổn định hình thức của sản phẩm sẽ tốt hơn.

Chế phẩm chăm sóc răng miệng theo sáng chế có độ pH ở nhiệt độ 25°C bằng 7 hoặc cao hơn. Dưới góc độ về tác dụng tăng cường bù khoáng và độ ổn định sản phẩm, tốt hơn nếu độ pH của chế phẩm theo sáng chế nằm trong khoảng từ 7 đến 10, và tốt hơn

nữa nếu độ pH của chế phẩm theo sáng chế nằm trong khoảng từ 7 đến 9. Khi độ pH bằng 7 hoặc cao hơn, thì chế phẩm chứa thành phần (A) và thành phần (B) theo sáng chế có tác dụng tăng cường bù khoáng rất cao. Khi độ pH nhỏ hơn 7, thì chế phẩm này không có tác dụng tăng cường bù khoáng. Ngoài ra, thành phần (A) canxi carbonat dạng bột mịn hòa tan trong sản phẩm và ion canxi được giải phóng là yếu tố bất lợi đối với độ ổn định sản phẩm. Mặc dù đôi khi độ pH của chế phẩm có thể tự đạt đến trị số độ pH bằng 7 hoặc cao hơn, nhưng độ pH có thể tùy ý được điều chỉnh đến trị số thích hợp bằng chất điều chỉnh độ pH như natri hydroxit hoặc kali hydroxit.

Ngoài các thành phần nêu trên, tốt hơn nếu chế phẩm chăm sóc răng miệng theo sáng chế còn chứa hợp chất flo. Khi hợp chất flo được sử dụng, thì sự mất khoáng của răng được ức chế hữu hiệu, cho phép tăng cường tác dụng bảo vệ khoang miệng.

Ví dụ cụ thể về hợp chất flo bao gồm hợp chất flo dễ tan, như muối kiềm florua như natri florua, amoni florua và kali florua, và monoflophosphat như natri monoflophosphat, amoni monoflophosphat và kali monoflophosphat.

Khi chế phẩm theo sáng chế chứa hợp chất flo, tốt hơn nếu hàm lượng của hợp chất flo nằm trong khoảng từ 400ppm đến 1500ppm, và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 500ppm đến 1000ppm tính theo tổng khối lượng của chế phẩm. Hàm lượng của hợp chất flo bằng 1500 ppm hoặc nhỏ hơn là thích hợp để duy trì độ ổn định của sản phẩm chứa chế phẩm theo sáng chế.

Tốt hơn nếu chế phẩm chăm sóc răng miệng theo sáng chế được bào chế dưới dạng kem đánh răng hoặc dung dịch chăm sóc răng miệng, và đặc biệt là được bào chế dưới dạng kem đánh răng. Tùy thuộc vào dạng chế phẩm chăm sóc răng miệng, các thành phần đã biết khác có thể tùy ý được sử dụng cùng với các thành phần nêu trên. Ví dụ, chất mài mòn, chất làm ẩm, chất kết dính, chất hoạt động bề mặt, chất thơm, chất làm ngọt, chất bảo quản, chất màu và hoạt chất khác với các thành phần nêu trên có thể được sử dụng với hàm lượng thông thường mà không ảnh hưởng đến hiệu quả của sáng chế.

Do thành phần (A) canxi carbonat dạng bột mịn hầu như không có chức năng mài mòn, nên tốt hơn nếu chế phẩm theo sáng chế còn chứa chất mài mòn. Ví dụ cụ thể về chất mài mòn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở canxi carbonat mài mòn có đường kính hạt trung bình lớn hơn 1µm và tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 3µm đến 30µm, và chất mài mòn chứa silic oxit (thường có đường kính hạt trung bình nằm trong khoảng từ

0,01 μ m đến 0,03 μ m), như silica gel, silic oxit kết tủa, nhôm oxit silicat và zirconi silicat, cũng như đibazơ canxi phosphat, nhôm hydroxit, nhôm oxit, magie carbonat, tribazơ magie phosphat, zeolit, zirconi silicat, tribazơ canxi phosphat, hydroxyapatit, tetrabazơ canxi phosphat và chất mài mòn chứa nhựa tổng hợp. Đường kính hạt trung bình của chất mài mòn được xác định bằng kính hiển vi điện tử theo cùng phương pháp nêu trên.

Tốt hơn nếu hàm lượng của chất mài mòn nằm trong khoảng từ 5% đến 50% khối lượng, và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 10% đến 30% khối lượng tính theo tổng khối lượng của chế phẩm.

Ví dụ cụ thể về chất làm ẩm bao gồm rượu đường như sorbitol, xylitol, maltol và lactol; và rượu đa chức như glyxerol, propylen glycol và polyetylen glycol. Tốt hơn nếu hàm lượng của chất làm ẩm nằm trong khoảng từ 5% đến 50% khối lượng tính theo tổng khối lượng của chế phẩm.

Ví dụ cụ thể về chất kết dính bao gồm gôm xanthan, natri carboxymetylxenluloza, hydroxyetyl xenluloza, caragen, natri polyacrylat và silic oxit làm đặc. Tốt hơn nếu hàm lượng chất kết dính nằm trong khoảng từ 0% đến 5% khối lượng, và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,1% đến 5% khối lượng tính theo tổng khối lượng của chế phẩm.

Ví dụ cụ thể về chất hoạt động bề mặt bao gồm chất hoạt động bề mặt dạng anion, chất hoạt động bề mặt dạng không ion và chất hoạt động bề mặt dạng cation. Ví dụ cụ thể về chất hoạt động bề mặt dạng anion bao gồm natri alkyl sulfat như natri lauryl sulfat và natri myristyl sulfat, natri *N*-axyl sarcosin như natri *N*-lauroyl sarcosin và natri *N*-myristoyl sarcosin, và natri α -olefin sulfonat.

Ví dụ cụ thể về chất hoạt động bề mặt dạng không ion bao gồm este của axit béo và rượu đường như este của axit béo và sorbitan, este của axit béo và polyoxyetylen sorbitan và este của axit béo và sucroza; este của axit béo và rượu đa chức như este của axit béo và glyxerol, este của axit béo và polyglyxerol, este của axit béo và polyoxyetylen glyxerol và este của axit béo và polyetylen glycol; chất hoạt động bề mặt dạng ete hoặc chất hoạt động bề mặt dạng este như polyoxyetylen alkyl ete, polyoxyetylen-polyoxypropylen copolyme, polyoxyetylen alkyl phenyl ete và dầu thầu rầu hydroxyoxyetylen; và axit béo alkanolamit như dietanolamit laurat.

Ví dụ cụ thể về chất hoạt động bề mặt dạng cation bao gồm muối alkylamoni và muối alkylbenzylamoni.

Hàm lượng của các chất hoạt động bề mặt này nằm trong khoảng không ảnh hưởng bất lợi đến hiệu quả của sáng chế, và tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,5% đến 5% khối lượng tính theo tổng khối lượng của chế phẩm.

Ví dụ cụ thể về chất làm ngọt bao gồm sacarin natri hydrat. Ví dụ cụ thể về chất bảo quản bao gồm *p*-hydroxybenzoat este và natri benzoat. Ví dụ cụ thể về chất màu bao gồm chất màu xanh lơ số 1 và chất màu vàng số 4.

Ví dụ cụ thể về chất thơm bao gồm chất thơm tự nhiên như dầu bạc hà, dầu bạc hà cay, dầu hồi, dầu khuynh diệp, metyl salixylat, dầu quế, dầu đinh hương, dầu xạ hương, dầu cây xô thơm, dầu chanh, dầu cam, dầu bạc hà cay, dầu bạch đậu khấu, dầu rau mùi, dầu quýt, dầu chanh, dầu hoa oải hương, dầu hương thảo, dầu nguyệt quế, dầu hoa cúc, dầu carum, dầu kinh giới ngọt, dầu quế, dầu sả, dầu kinh giới, dầu thông, dầu hoa cam, dầu hoa hồng, dầu hoa nhài, dầu bưởi, dầu mật ong, dầu yuzu, dầu hoa iris tinh khiết, dầu bạc hà tinh khiết, dầu hoa hồng tinh khiết và dầu hoa cam tinh khiết; chất thơm thu được bằng quá trình chưng cất và xử lý các chất thơm tự nhiên này (phần cất giữa, phần cất cuối, dịch cất phân đoạn, chiết lỏng-lỏng, điều chế tinh dầu, điều chế chất thơm dạng bột); chất thơm riêng lẻ, như menthol, carvon, anethol, cineol, metyl salixylat, xinnamic aldehyt, eugenol, 3-*L*-metoxypropan-1,2-diol, thymol, linalool, linalool axetat, limonen, menthon, menthyl axetat, *p*-menthan-3-carboxamit được thể ở vị trí Nitơ, pinen, octyl aldehyt, xitral, pulegon, carvyl axetat, aldehyt của cây hồi, etyl axetat, etyl butyrat, allyl xyclohexan propionat, metyl anthranilat, etyl metylphenylglyxidat, vanilin, undecalacton, hexanal, butanol, rượu isoamylic, hexanol, đimetyl sulfua, xycloten, furfural, trimetylpyrazin, etyl lactat và etyl thioaxetat; và chất thơm hỗn hợp như chất thơm dâu tây, chất thơm táo, chất thơm chuối, chất thơm dứa, chất thơm nho, chất thơm xoài, chất thơm bơ, chất thơm sữa, chất thơm hỗn hợp trái cây và chất thơm trái cây vùng nhiệt đới, có thể được sử dụng kết hợp làm chất thơm.

Ngoài hợp chất flo, các hoạt chất khác có thể được sử dụng trong chế phẩm theo sáng chế bao gồm enzym như dextranaza và mutanaza, hợp chất axit phosphoric dễ tan trong nước như muối canxi và natri của axit orthophosphoric, isopropyl metylphenol, axit tranexamic, axit ϵ -aminocaproic, allantoin clohydroxy nhôm, hinokitiol, axit ascorbic, DL-tocopherol axetat, dihydrocholesterol, α -bisabolol, muối chlorhexidin, azulen, axit glycyrrhizic, axit glycyrrhetinic, natri đồng clophyllin, clophyll, glyxerophosphat, đồng

gluconat, nhôm lactat, stronti clorua, kali nitrat, berberin, axit hydroxamic và dẫn xuất của nó, natri tripolyphosphat, zeolit, metoxyetylen, maleic anhydrit copolyme, polyvinyl pyrrolidon, epidihydrocholesterin, xetylpyridin clorua, benzethonium clorua, dihydrocholesterol, triclocarbanilit, kẽm xitrat, cao mềm chiết xuất từ rễ bạch chỉ Nhật Bản, chiết xuất vỏ cây ráy thơm, và chiết xuất thực vật, ví dụ chiết xuất hoa cúc, chiết xuất đinh hương, chiết xuất hương thảo, chiết xuất rễ hoàng cầm và chiết xuất cây rum. Các hoạt chất này có thể được sử dụng ở lượng hữu hiệu mà không ảnh hưởng đến hiệu quả của sáng chế.

Chế phẩm theo sáng chế chứa dung môi là nước tinh khiết. Hàm lượng ẩm trong chế phẩm có thể là độ ẩm thông thường.

Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm tăng cường bù khoáng cho răng chứa (A) canxi carbonat dạng bột mịn có đường kính hạt trung bình bằng 1µm hoặc nhỏ hơn và (B) chất hoạt động bề mặt dạng lưỡng tính, chế phẩm này có độ pH bằng 7 hoặc cao hơn. Trong trường hợp này, tốt hơn nếu tỷ lệ khối lượng giữa thành phần (A) và thành phần (B) (tỷ lệ A/B), nằm trong khoảng từ 0,02 đến 30. Khi tỷ lệ A/B nằm trong khoảng này, thì tác dụng bù khoáng được tăng cường và hình thức của sản phẩm chứa chất này cũng ổn định hơn.

Các thành phần và hàm lượng của chúng, tỷ lệ khối lượng của các thành phần, độ pH và yếu tố tương tự của chế phẩm tăng cường bù khoáng cho răng này giống với chế phẩm chăm sóc răng miệng theo sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn thông qua các ví dụ sau, tuy nhiên phạm vi của sáng chế không chỉ giới hạn ở các ví dụ này. Trong các ví dụ này, trừ khi có quy định khác, toàn bộ tỷ lệ phần trăm (%) là tỷ lệ phần trăm khối lượng.

Ví dụ thực hiện sáng chế và ví dụ so sánh

Các kem đánh răng có thành phần như được thể hiện trong Bảng 1 và Bảng 2 được bào chế theo phương pháp thông thường, và tác dụng tăng cường bù khoáng và độ ổn định của các sản phẩm này được đánh giá bằng các phương pháp sau. Các kết quả đánh giá được thể hiện trong Bảng 1 và Bảng 2.

Các nguyên liệu ban đầu được sử dụng được mô tả chi tiết dưới đây. Đường kính hạt trung bình của canxi carbonat dạng bột mịn được đo bằng kính hiển vi điện tử theo cùng phương pháp nêu trên.

(A) Canxi carbonat dạng bột mịn

Canxi carbonat dạng bột mịn (A-1):

Collocalso-EX (do Shiraishi Calcium Kaisha, Ltd. cung cấp; đường kính hạt trung bình bằng $0,25\mu\text{m}$; chứa ít nhất 50% hạt có đường kính trung bình nằm trong khoảng từ $0,04\mu\text{m}$ đến $0,5\mu\text{m}$).

Canxi carbonat dạng bột mịn (A-2):

Calessen-A (do Shiraishi Calcium Kaisha, Ltd. cung cấp; đường kính hạt trung bình bằng $0,07\mu\text{m}$; chứa ít nhất 50% hạt có đường kính trung bình nằm trong khoảng từ $0,04\mu\text{m}$ đến $0,5\mu\text{m}$).

(B) Cocamidopropylbetain:

TEGO Betain CK OK (do Evonik Industries cung cấp).

(B) 2-alkyl-N-carboxymetyl-N-hydroxyetylimidazolin betain:

Enagicol C-40H (do Lion Corporation cung cấp).

Silixic anhydrit:

Chất mài mòn chứa silic oxit do Rhodia cung cấp.

(1) Phương pháp đánh giá tác dụng tăng cường bù khoáng

Mẫu răng sâu ban đầu được tạo ra bằng cách ngâm bộ răng hàm của người vào dung dịch khử khoáng có độ pH bằng 4,5. Chiều cao trung bình ban đầu của bộ răng bị mất khoáng ΔF_0 được đo bằng phương pháp huỳnh quang cảm ứng ánh sáng (Quantitative Light-induced Fluorescence - QLF). Các thử nghiệm sau được thực hiện liên tục trong hai tuần bằng cách sử dụng bộ răng này: xử lý bằng các dung dịch kem đánh răng pha loãng 3 lần trong 3 phút → rửa bằng nước → ngâm vào nước bọt nhân tạo (độ pH = 6,0, nhiệt độ = 37°C). Sau đó, chiều cao trung bình của bộ răng bị mất khoáng ΔF được đo bằng phương pháp huỳnh quang cảm ứng ánh sáng và tỷ lệ phần trăm bù khoáng được xác định bằng công thức sau:

$$\text{Tỷ lệ phần trăm bù khoáng (\%)} = (\Delta F - \Delta F_0) / \Delta F_0 \times 100$$

Căn cứ vào tỷ lệ phần trăm bù khoáng, tác dụng tăng cường bù khoáng được đánh giá theo tiêu chuẩn sau:

◎	Tỷ lệ phần trăm bù khoáng bằng 50% hoặc cao hơn
○	Tỷ lệ phần trăm bù khoáng nằm trong khoảng từ 30% đến 50%
△	Tỷ lệ phần trăm bù khoáng nằm trong khoảng từ 20% đến 30%
×	Tỷ lệ phần trăm bù khoáng nhỏ hơn 20%

(2) Phương pháp đánh giá độ ổn định hình thức của sản phẩm

Các kem đánh răng đã bào chế được nạp vào ống tuýp mỏng, và 5 ống chứa mỗi sản phẩm này được bảo quản ở nhiệt độ 40°C trong một tháng. Sau đó, các kem đánh răng này được đưa trở lại nhiệt độ thường và đặt lên bàn chải, hình thức của chúng được quan sát và đánh giá theo tiêu chuẩn sau:

Điểm số đánh giá độ ổn định của sản phẩm

4	Trạng thái bề mặt bóng và mịn, không có hạt hoặc có rãnh nứt
3	Có ít hạt, hơi có rãnh nứt hoặc các trạng thái tương tự, mặc dù trạng thái bề mặt mịn
2	Trạng thái bề mặt có hạt hoặc có rãnh nứt, và bột nhão không đồng nhất
1	Trạng thái của bột nhão khi được bóp ra có rất nhiều hạt hoặc rãnh nứt, không đồng nhất và liên tục

Tiêu chuẩn đánh giá độ ổn định của sản phẩm

◎	4,0 điểm
○	Nằm trong khoảng từ 3,0 đến 4,0 điểm
△	Nằm trong khoảng từ 2,0 đến 3,0 điểm
×	Nhỏ hơn 2,0 điểm

Bảng 1

Thành phần (%)	Ví dụ													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
(A-1) Canxi carbonat dạng bột mịn	0,1	1	-	10	1	1	1	2,5	0,12	6	1	0,5	1	1
(A-2) Canxi carbonat dạng bột mịn	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(B) Cocamido-propylbetain*	0,5	0,5	0,5	0,5	0,1	5	2	0,5	4	0,2	-	2,5	0,5	0,5
(B) 2-alkyl-N-carboxymethyl-N hydroxyethyl-imidazolin betain	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,5	-	-	-
Tỷ lệ A/B	0,2	2	2	20	10	0,2	0,5	5	0,02	30	2	0,2	2	2
Sorbitol (dung dịch nước 70%)	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
Propylen glycol	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Silicic anhydrit	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Natri monoflophosphat	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73
Titan oxit	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Natri lauryl sulfat	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Gôm xanthan	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Sacarin natri hydrat	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Chất thơm	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3
Chất điều chỉnh độ pH (natri hydroxit)	lượng thích hợp													
Nước	vừa đủ													
Tổng cộng	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Độ pH	7,8	7,8	7,8	7,8	7,8	7,8	7,8	7,8	7,8	7,8	7,8	7,8	7,0	8,5
Tác dụng tăng cường tái khoáng hóa	○	⊗	⊗	⊗	○	⊗	⊗	⊗	○	○	○	⊗	⊗	⊗
Độ ổn định sản phẩm	⊗	⊗	⊗	○	⊗	○	⊗	⊗	○	○	○	⊗	⊗	⊗
*: Lượng cocamidopropylbetain được tính theo thành phần tinh khiết (áp dụng tương tự dưới đây).														

Bảng 2

Thành phần (%)	Ví dụ so sánh			
	1	2	3	4
(A-1) Canxi carbonat dạng bột mịn	-	1	-	1
(B) Cocamidopropylbetain*	0,5	-	-	0,5
Tỷ lệ A/B	-	-	-	2
Sorbitol (dung dịch nước 70%)	40	40	40	40
Propylen glycol	3	3	3	3
Silicic anhydrit	20	20	20	20
Natri monoflophosphat	0,73	0,73	0,73	0,73
Titan oxit	0,4	0,4	0,4	0,4
Natri lauryl sulfat	1	1	1	1
Gôm xanthan	0,5	0,5	0,5	0,5
Sacarin natri hydrat	0,2	0,2	0,2	0,2
Chất thơm	1,3	1,3	1,3	1,3
Axit xitric	-	-	-	0,1
Chất điều chỉnh độ pH (natri hydroxit)	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp
Nước	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ
Tổng cộng	100,0	100,0	100,0	100,0
Độ pH	7,8	7,8	7,8	6,4
Tác dụng tăng cường bù khoáng	×	△	×	×
Độ ổn định sản phẩm	◎	○	○	×

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm chăm sóc răng miệng, chứa:

(A) canxi carbonat dạng bột mịn có đường kính hạt trung bình nằm trong khoảng từ 0,04 μ m đến 1 μ m với hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 10% khối lượng, và

(B) axit béo amidopropyl betain với hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 5% khối lượng,

trong đó chế phẩm này có độ pH nằm trong khoảng từ 7 đến 10, và

thành phần (A) không bao gồm canxi carbonat dạng hạt mịn được tạo phức với được chất chứa canxi carbonat dạng hạt mịn và được chất hòa tan trong nước được hấp thụ vào canxi carbonat dạng hạt mịn này.

2. Chế phẩm chăm sóc răng miệng theo điểm 1, trong đó tỷ lệ khối lượng giữa thành phần (A) và thành phần (B) (tỷ lệ A/B) nằm trong khoảng từ 0,02 đến 30.

3. Chế phẩm chăm sóc răng miệng theo điểm 1, trong đó chế phẩm này chứa thành phần (A) với hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 10% khối lượng và thành phần (B) với hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,2% đến 5% khối lượng.

4. Chế phẩm chăm sóc răng miệng theo điểm 1, 2 hoặc 3, trong đó ít nhất 50% khối lượng hạt của thành phần (A) là canxi carbonat dạng bột mịn có đường kính trung bình nằm trong khoảng từ 0,04 μ m đến 0,5 μ m.

5. Chế phẩm chăm sóc răng miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó thành phần (B) là cocamidopropylbetain.

6. Chế phẩm chăm sóc răng miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó chế phẩm này còn chứa hợp chất flo với hàm lượng nằm trong khoảng từ 400ppm đến 1500ppm (tính theo ion florua).

7. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó chế phẩm này là kem đánh răng và còn chứa chất mài mòn với hàm lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 50% khối lượng, chất làm ẩm với hàm lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 50% khối lượng, chất kết dính với hàm lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 5% khối lượng, và chất hoạt động bề mặt được chọn từ nhóm bao gồm chất hoạt động bề mặt dạng anion, chất

hoạt động bề mặt dạng không ion và chất hoạt động bề mặt dạng cation, với hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 5% khối lượng.

8. Chế phẩm tăng cường bù khoáng cho răng, chứa

(A) canxi carbonat dạng bột mịn có đường kính hạt trung bình nằm trong khoảng từ 0,04 μ m đến 1 μ m với hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 10% khối lượng, và

(B) axit béo amidopropyl betain với hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 5% khối lượng,

trong đó chế phẩm này có độ pH nằm trong khoảng từ 7 đến 10, và

thành phần (A) không bao gồm canxi carbonat dạng hạt mịn được tạo phức với dược chất chứa canxi carbonat dạng hạt mịn và dược chất hòa tan trong nước được hấp thụ vào canxi carbonat dạng hạt mịn này.

9. Chế phẩm tăng cường bù khoáng cho răng theo điểm 8, trong đó tỷ lệ khối lượng giữa thành phần (A) và thành phần (B) (tỷ lệ A/B) nằm trong khoảng từ 0,02 đến 30.

10. Chế phẩm tăng cường bù khoáng cho răng theo điểm 8 hoặc 9, trong đó ít nhất 50% khối lượng hạt của thành phần (A) là canxi carbonat dạng bột mịn có đường kính trung bình nằm trong khoảng từ 0,04 μ m đến 0,5 μ m.

11. Chế phẩm tăng cường bù khoáng cho răng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 8 đến 10, trong đó thành phần (B) là cocamidopropylbetain.