



(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) 
1-0022317

(51)⁷ **A61K 8/24, 8/29, A61Q 11/00, A61K**
8/02, B01J 35/00, C09C 1/00, 1/02

(13) **B**

(21) 1-2015-00093

(22) 21.06.2013

(86) PCT/IB2013/055116 21.06.2013

(87) WO2014/016713 30.01.2014

(30) MI2012A001310 26.07.2012 IT

(45) 25.11.2019 380

(43) 27.07.2015 328

(73) COSWELL S.P.A. (IT)

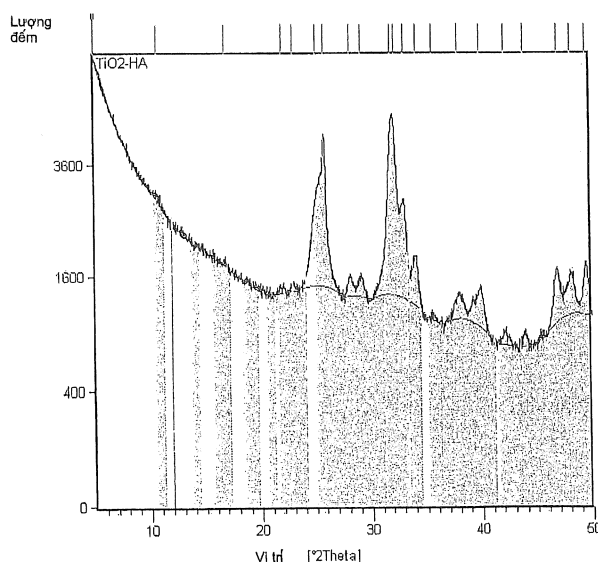
Via Gobetti 4, I-40050 Funo di Argelato (BO), Italy

(72) GUALANDI, Paolo (IT), GUALANDI, Andrea (IT), GUALANDI, Jacopo (IT),
GUALANDI, Michele (IT), LELLI, Marco (IT), MARCHETTI, Marco (IT),
PIERINI, Filippo (IT), ROVERI, Norberto (IT), MERLI, Selene (IT),
MONTEBUGNOLI, Giulia (IT), RINALDI, Francesca (IT), D'AMEN, Eros (IT)

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) SẢN PHẨM CHĂM SÓC MIỆNG VÀ VỆ SINH MIỆNG CÓ HOẠT TÍNH QUANG XÚC TÁC CHỨA CÁC HẠT VÔ CƠ ĐƯỢC CHỨC NĂNG HÓA BỀ MẶT BẰNG CÁC HẠT TiO_2 CỖ NANO, QUY TRÌNH SẢN XUẤT CHÚNG VÀ KIT CHỨA SẢN PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến sản phẩm chăm sóc miệng và vệ sinh miệng có hoạt tính quang xúc tác bao gồm các hạt chứa hợp chất canxi phosphat, được chức năng hóa bề mặt bằng các hạt TiO_2 cỡ nano ở dạng tinh thể, các hạt TiO_2 cỡ nano có: a) hình thái học về cơ bản ở dạng phiến; b) tỷ lệ kích thước (AR-Aspect ratio) nằm trong khoảng từ 5 đến 30; c) cấu trúc bề mặt có mặt (001) là mặt ngoài cùng của mạng lưới tinh thể; và c) trong đó TiO_2 có dạng anata, tùy ý được trộn với rutil và/hoặc brookit.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến sản phẩm chăm sóc miệng và vệ sinh miệng chứa các hạt vô cơ được chức năng hóa bề mặt bằng titan đioxit (TiO_2) và quy trình điều chế chúng.

Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến sản phẩm chăm sóc miệng và vệ sinh miệng bao gồm các hạt chứa hợp chất canxi phosphat được chức năng hóa bề mặt bằng các hạt TiO_2 cỡ nano như, ví dụ, kem đánh răng, bột đánh răng, kẹo cao su, thuốc mỡ dùng cho lợi, nước súc miệng và chất lỏng đậm đặc làm sạch miệng, thuốc súc miệng, chất độn để cắn và bảo vệ miệng và các sản phẩm làm trắng chuyên nghiệp.

Theo các khía cạnh khác, sản phẩm chăm sóc miệng và vệ sinh miệng là hữu ích để ngăn ngừa và loại bỏ các mảng ổ vàng bám trên răng (chứng loạn sắc tố ở răng) và mảng bám trên răng. Sáng chế còn đề cập đến kit chứa các phần bao gồm ít nhất một trong số các sản phẩm nêu trên và tùy ý ít nhất một thiết bị phát quang có chiều dài bước sóng nằm trong khoảng từ 280nm đến 450nm (UVB-UVA-Vis).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Mảng bám trên răng, chính xác hơn là mảng bám vi khuẩn, là tập hợp (màng vi sinh) các vi trùng bám chặt với nhau và bám vào bề mặt răng, làm tăng và kích thích các bệnh về miệng như: sâu răng và bệnh nha chu.

Mảng bám trên răng chỉ có thể được loại bỏ bằng cách làm sạch cơ học. Vì lý do này, các vùng bị mảng bám một cách dễ dàng hơn là các vùng mà có thể loại bỏ bằng cách tự làm sạch và bằng cách vệ sinh miệng. Được bám dính trên bề mặt răng, các mảng bám trên răng tách men phản ứng với các sản phẩm hóa học: axit lactic và pyrophosphatase mà các sản phẩm này tấn công hydroxyapatit (thành phần chính của

men), aminopeptidaza gây phá hủy thành phần protein trong lắng trụ của men. Do đó, sâu răng bắt đầu, mà trước tiên, sâu răng xảy ra theo tiến trình rất chậm và mở rộng theo chiều ngang cao hơn chiều dọc, bởi vì men rất cứng. Khi men được khoan, vi khuẩn đi đến ngà răng, men được khử khoáng nhanh hơn nữa, cho đến khi vi khuẩn đến tủy răng gây ra viêm nhiễm và đau nhức nghiêm trọng. Ban đầu, mảng bám trên răng hơi trắng, dính và có dạng sợi. Sau một thời gian ngắn, để lắng đọng muối canxi, mảng bám trên răng trở nên dẻo dính, màu trắng như phấn, cho đến khi thành cao răng, là dạng cô đặc cứng màu hơi vàng mà không thể loại bỏ ngay cả khi sử dụng bàn chải nhưng có thể loại bỏ bằng cách sử dụng các dụng cụ siêu âm hoặc phẫu thuật.

Trong số các hợp chất của canxi phosphat, hydroxyapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) là hợp chất ion (HA) có các ứng dụng công nghệ quan trọng. Ngoài việc tạo thành pha vô cơ của xương và răng, nó cũng có mặt với bản chất là khoáng chất địa chất và sinh học có thể được tổng hợp với nhiều quy trình hóa học khác nhau. Hydroxyapatit tổng hợp là vật liệu sinh học có nhiều ứng dụng trong lĩnh vực y sinh như làm vật liệu thay thế xương và phân phối thuốc, ngoài chức năng đã biết như là vật liệu được sử dụng nhiều nhất để tách protein bằng phương pháp sắc ký.

Công bố đơn quốc tế số WO 2007/137606 bộc lộ các hạt nano hydroxyapatit được thể cacbonat, đặc biệt là để bù chất khoáng cho răng một cách cục bộ.

Titan đioxit (TiO_2), khác biệt ở chỗ ba chất đa hình là anata, rutil và brookit mà trong đó, chất thứ nhất có hoạt tính quang xúc tác, là vật liệu được nghiên cứu và sử dụng trong nhiều thập kỷ với nhiều ứng dụng thực tiễn khác nhau. Trong khi rutil được sử dụng rộng rãi để tạo ra màu trắng cho sơn, nhựa, xi măng và mỹ phẩm, thì anata được biết đến là chất quang xúc tác hoặc chất quang hoạt hóa để làm giảm các hợp chất hữu cơ dưới bức xạ UV. Khả năng hoạt hóa các biến đổi hóa học khiến chúng trở nên thú vị để ứng dụng trong lĩnh vực ô nhiễm môi trường để cải thiện chất lượng không khí và nước và để khử trùng các bề mặt cứng. Hơn nữa, nó được sử dụng trong xây dựng để sản xuất vữa và vật liệu nói chung để phủ bên ngoài nhằm ngăn ngừa các bề mặt sạch sẽ (xi măng, kính và gốm) bị ô nhiễm (bề mặt “tự làm sạch”), hoặc được sử dụng trong các cây cầu cạn và lòng đường để làm giảm mức nitơ oxit (NO_x) và

cacbon (hạt) có trong khí thải của các động cơ đốt trong.

TiO₂ anata có thể hấp thụ năng lượng mặt trời và có thể phân tách các chất gây ô nhiễm qua các phản ứng gốc cụ thể. Đặc tính này có được là do Ti là chất bán dẫn, nghĩa là, là vật liệu có đặc tính dẫn điện trung gian giữa đặc tính dẫn điện tiêu biểu của kim loại (chất dẫn điện) và chất cách điện (chất không dẫn điện). Các nguyên tử tạo thành chất rắn được liên kết với nhau bởi các liên kết hóa học bao gồm các electron liên kết. Các electron của toàn bộ vật liệu chiếm toàn bộ mức năng lượng, trước tiên làm đầy các electron tự do với năng lượng thấp nhất. Khi số lượng các nguyên tử tạo thành vật liệu tăng lên, thì số lượng các electron tạo thành các liên kết và số lượng mức năng lượng cũng tăng lên. Khi có số lượng lớn các mức năng lượng và chúng có năng lượng tương tự nhau, thì chúng tạo thành dải liên tục. Dải này là phổ biến đối với tất cả các vật liệu và các electron có thể di chuyển tự do trong các dải này trong toàn bộ chất rắn (các electron bị phân bố).

Nếu dải electron (được biết đến như dải hóa trị) không hoàn toàn đầy electron, thì sự di chuyển của các electron và do đó sự truyền dẫn là có thể xảy ra. Do đó, vật liệu nêu trên là chất dẫn electron.

Mặt khác, nếu dải hóa trị hoàn toàn đầy các electron, thì không thể lấp đầy nó với các electron khác. Tuy nhiên, có dải năng lượng cao hơn khác, không liên quan đến dải hóa trị, được biết đến như là dải truyền dẫn. Các dải này được tách ra bởi năng lượng đã xác định (khe năng lượng) và các electron có thể được đẩy từ dải hóa trị đến dải truyền dẫn nếu năng lượng lớn hơn khe được cấp vào hệ thống.

Nếu khe năng lượng quá lớn so với năng lượng được cấp, thì không có electron nào có thể đi xa và vật liệu đóng vai trò như là chất cách điện. Nếu khe không quá cao, thì một phần trong số các electron có thể đi qua dải hóa trị đến dải truyền dẫn, tạo ra lỗ trong dải hóa trị và chiếm mức năng lượng trong dải truyền dẫn. Vật liệu có các đặc tính này là chất bán dẫn. Quá trình kích thích electron là có thể nếu các electron hấp thụ năng lượng, ví dụ ở dạng năng lượng nhiệt hoặc, dạng tương tự trong trường hợp này, là photon.

Anata có khe năng lượng khoảng 3eV, năng lượng tương ứng với bức xạ tia cực tím (chiều dài bước sóng nhỏ hơn 400nm).

Bức xạ UV đẩy electron trong dải truyền dẫn và tạo ra lỗ trong dải hóa trị. Cả lỗ và electron có thể phản ứng trong dung dịch trong nước hoặc trong không khí với chất khử hoặc oxy hóa có trong môi trường và tạo ra các loại gốc oxy hóa mạnh.

Một cách lần lượt, dải truyền dẫn, qua các phản ứng phức chất, có thể oxy hóa hầu hết các chất hữu cơ, chuyển chúng thành CO₂ và nitrat, tức là cho đến khi chúng được loại bỏ hoàn toàn.

Hoạt tính quang xúc tác được kích thích bởi anata titan đioxit có thể được sử dụng để khử các chất hữu cơ nói chung và vi khuẩn thông qua quá trình suy thoái của màng tế bào của chúng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các tác giả sáng chế quan sát thấy rằng titan đioxit thường được sử dụng có hạn chế là bị hoạt hóa bởi ánh sáng UV (chiều dài bước sóng thấp hơn 400nm) và do đó không thích hợp để sử dụng trong các điều kiện ánh sáng xung quanh (ánh sáng nhìn thấy).

Do đó, các tác giả sáng chế đề xuất sản phẩm chăm sóc miệng và vệ sinh miệng có hoạt tính quang xúc tác mà cho phép ngăn ngừa và làm giảm các mảng ổ vàng bám trên răng và mảng bám trên răng, ngay cả bằng ánh sáng nhìn thấy được.

Các tác giả sáng chế qua thử nghiệm đã bất ngờ phát hiện ra rằng có thể thu được khả năng chống mảng bám trên răng và ngăn mảng ổ vàng bám trên răng, kéo dài, ngay cả trong thời gian hạn chế trong suốt chu kỳ vệ sinh răng miệng thông thường.

Cụ thể hơn, theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến sản phẩm chăm sóc miệng và vệ sinh miệng có hoạt tính quang xúc tác chứa các hạt chứa hợp chất canxi phosphat, được chức năng hóa bề mặt bằng các hạt TiO₂ cỡ nano ở dạng tinh thể,

các hạt TiO_2 cỡ nano này có:

- a) hình thái học về cơ bản ở dạng phiến;
- b) tỷ lệ kích thước (AR) nằm trong khoảng từ 5 đến 30;
- c) cấu trúc bề mặt có mặt (001) là mặt ngoài cùng của mạng lưới tinh thể; và
- d) trong đó TiO_2 có dạng anata, tùy ý được kết hợp với rutil và/hoặc brookit.

Qua thử nghiệm, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng nhờ có các đặc tính nêu trên của titan đioxit, mà sẽ được mô tả chi tiết sau đây, nên có thể tạo ra sản phẩm chăm sóc miệng và vệ sinh miệng có hoạt tính quang xúc tác thu được nhiều hiệu quả kỹ thuật có lợi, bao gồm hiệu quả làm giảm vi khuẩn trong khoang miệng, nhờ quá trình suy thoái màng tế bào, trong số các mảng bám chính trên răng và mảng ổ vàng bám trên răng.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề cập đến chế phẩm có hoạt tính quang xúc tác bao gồm các hạt chứa hợp chất canxi phosphat nêu trên được chức năng hóa bề mặt bằng các hạt TiO_2 cỡ nano.

Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế đề cập đến các hạt chứa hợp chất canxi phosphat nêu trên được chức năng hóa bề mặt bằng các hạt TiO_2 cỡ nano.

Theo khía cạnh thứ tư, sáng chế đề cập đến quy trình thứ nhất để sản xuất sản phẩm chăm sóc miệng và vệ sinh miệng có hoạt tính quang xúc tác được chọn từ nhóm bao gồm: kem đánh răng, bột đánh răng, kẹo cao su, thuốc mỡ dùng cho lợi, nước súc miệng và chất lỏng đậm đặc làm sạch miệng, thuốc súc miệng, chất độn để cắn và bảo vệ miệng và các sản phẩm làm trắng chuyên nghiệp, quy trình này bao gồm các bước sau:

- a) tạo ra huyền phù trong nước chứa các hạt nêu trên; và
- b) trộn huyền phù trong nước với các thành phần khác của sản phẩm chăm sóc miệng và vệ sinh miệng.

Một cách có lợi, quy trình thứ nhất này cho phép kết hợp các hạt trong sản phẩm chăm sóc miệng và vệ sinh miệng một cách rất đơn giản và thuận tiện để khai thác các đặc tính hữu ích, cụ thể là tính ổn định và đặc tính pH, của huyền phù chứa các hạt nêu trên.

Theo khía cạnh thứ năm, sáng chế đề cập đến quy trình thứ hai để sản xuất sản phẩm chăm sóc miệng và vệ sinh miệng có hoạt tính quang xúc tác được chọn từ nhóm bao gồm: kem đánh răng, bột đánh răng, kẹo cao su, thuốc mỡ dùng cho lợi, nước súc miệng và chất lỏng đậm đặc làm sạch miệng, thuốc súc miệng, chất độn để cắn và bảo vệ miệng và các sản phẩm làm trắng chuyên nghiệp, quy trình này bao gồm các bước sau đây:

a') tạo ra các hạt rắn như nêu trên; và

b') trộn các hạt rắn với các thành phần khác của sản phẩm chăm sóc miệng và vệ sinh miệng.

Theo khía cạnh thứ sáu, phần mô tả bộc lộ việc sử dụng sản phẩm chăm sóc miệng và vệ sinh miệng có hoạt tính quang xúc tác nêu đã nêu, để ngăn ngừa và làm giảm mảng ó vàng bám trên răng và mảng bám trên răng.

Theo khía cạnh thứ bảy, sáng chế đề cập đến kit chứa các phần bao gồm ít nhất sản phẩm chăm sóc miệng và vệ sinh miệng có hoạt tính quang xúc tác theo sáng chế và tùy ý ít nhất một thiết bị phát quang có chiều dài bước sóng nằm trong khoảng từ 280nm đến 450nm UVB-UVA-Vis.

Một cách có lợi, việc sử dụng tùy ý thiết bị phát quang nêu trên cho phép quá trình quang hoạt gia tăng trong thời gian ngắn hơn.

Một cách có lợi, chế phẩm và sản phẩm có hoạt tính quang xúc tác theo sáng chế cho phép thu được hiệu quả kháng khuẩn và chống mảng bám trên răng, với tác động kéo dài hơn, thông qua quá trình hoạt hóa thích hợp bằng ánh sáng UVA (khoảng 380nm) và ánh sáng nhìn thấy được lên đến 450nm (màu xanh da trời). Do đó, có lợi là, chỉ cần sự phơi nhiễm nhỏ với ánh sáng cũng đủ để thu được các đặc tính nêu trên

và hoạt hóa chế phẩm và sản phẩm theo sáng chế.

Tiến hành đo dải-khe năng lượng thông qua việc đo phổ phản xạ khuếch tán. Phép đo này được thực hiện trực tiếp trên vật liệu dạng bột thu được được đo bằng Quang phổ kế UV-VIS được trang bị phần phụ phản xạ khuếch tán Praying Mantis và kit làm mẫu (Harrick Scientific Products). Vật liệu “hoàn toàn màu trắng” được sử dụng để tham khảo. Trị số dải-khe của mẫu thử nghiệm được xác định bởi phương trình Kubelka-Munk để đo phổ phản xạ khuếch tán theo phương án được mô tả trong tài liệu: S. Ardizzone; C.L. Bianchi; G. Cappelletti; A. Naldoni; C. Pirola. Environ. Sci. Technol. 2008, 42, 6671–6676.

Qua thử nghiệm, ngạc nhiên là các tác giả sáng chế đã nhận thấy rằng có thể kích hoạt các hạt có hoạt tính quang xúc tác theo sáng chế thông qua bức xạ có chiều dài bước sóng lên đến 450nm (có thể nhìn thấy được), trong đó ánh sáng mặt trời có cường độ tối đa.

Một cách có lợi, sản phẩm có hoạt tính quang xúc tác theo sáng chế cho phép thực hiện, khi được hoạt hóa bởi bước sóng thích hợp (UVA-UVB- VIS), hoạt động kháng khuẩn trong khoang miệng và hoạt động làm trắng trên bề mặt răng.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Các dấu hiệu bổ sung và ưu điểm của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng hơn dựa vào phần mô tả chi tiết các phương án được ưu tiên sau đây, được nêu ra dưới đây bằng các minh họa và không bị giới hạn, tham chiếu đến các hình vẽ kèm theo. Trong các hình vẽ:

Fig.1 là hình minh họa phổ nhiễu xạ tia X theo ví dụ về các hạt micromet chứa hydroxyapatit được chức năng hóa bề mặt bằng TiO_2 (ví dụ 1) được sử dụng để sản xuất sản phẩm chăm sóc miệng và vệ sinh miệng có hoạt tính quang xúc tác theo một khía cạnh của sáng chế;

Fig.2 là hình thể hiện phổ hấp thụ hồng ngoại FT-IR theo ví dụ về các hạt micromet chứa hydroxyapatit được chức năng hóa bề mặt bằng TiO_2 (Ví dụ 1) được sử

dụng để sản xuất sản phẩm chăm sóc miệng và vệ sinh miệng có hoạt tính quang xúc tác theo một khía cạnh của sáng chế;

Fig.3 là hình thể hiện ảnh thu được từ kính hiển vi điện tử quét (SEM-Scanning Electron Microscope) theo ví dụ về các hạt micromet chứa hydroxyapatit được chức năng hóa bề mặt bằng TiO_2 (Ví dụ 1) được sử dụng để sản xuất sản phẩm chăm sóc miệng và vệ sinh miệng có hoạt tính quang xúc tác theo một khía cạnh của sáng chế;

Fig.4 là hình thể hiện phổ tán sắc năng lượng (EDS - Energy Dispersion Spectrum) theo ví dụ về các hạt micromet chứa hydroxyapatit được chức năng hóa bề mặt bằng TiO_2 (Ví dụ 1) được sử dụng để sản xuất sản phẩm chăm sóc miệng và vệ sinh miệng có hoạt tính quang xúc tác theo một khía cạnh của sáng chế;

Fig.5 là ảnh thu được từ kính hiển vi điện tử truyền qua (Transmission Electron Microscope - TEM) theo ví dụ về các hạt micromet chứa hydroxyapatit được chức năng hóa bề mặt bằng TiO_2 (Ví dụ 1) được sử dụng để sản xuất sản phẩm chăm sóc miệng và vệ sinh miệng có hoạt tính quang xúc tác theo một khía cạnh của sáng chế;

Fig.6a thể hiện ảnh thu được từ kính hiển vi điện tử quét (SEM) và Fig.6b thể hiện phổ tia X tán sắc năng lượng (Energy Dispersive X-ray – EDX) của men được quét với kem đánh răng theo sáng chế (thử nghiệm *in vitro*).

Fig.7a thể hiện ảnh SEM và Fig.7b thể hiện phổ EDX của men được quét với kem đánh răng thông thường.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong bản mô tả này và trong phần yêu cầu bảo hộ kèm theo, ngoại trừ các trường hợp khác, tất cả các số biểu thị các lượng, số lượng, phần trăm, và vân vân, đều được hiểu trong tất cả các ví dụ là được dẫn trước bởi thuật ngữ "khoảng". Tương tự, tất cả các khoảng trị số đều bao gồm tất cả các kết hợp có thể của các trị số tối thiểu và tối đa và tất cả các khoảng trung gian có thể, ngoài các trị số được nêu cụ thể sau đây.

Trong bản mô tả này và trong phần yêu cầu bảo hộ kèm theo, thuật ngữ “các

hạt” được sử dụng để chỉ các hạt nano hoặc các hạt vi mô.

Trong bản mô tả này và trong phần yêu cầu bảo hộ kèm theo, thuật ngữ “hạt vi mô” được sử dụng để chỉ tập hợp hoặc “nhóm” các hạt nano vô cơ nêu trên.

Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, các hạt chứa hợp chất canxi phosphat có kích thước micromet, với chiều dài tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,2µm đến 10µm, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,5µm đến 5µm.

Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, các hạt TiO₂ cỡ nano có chiều dài nhỏ hơn 0,1µm, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01µm đến 0,1µm.

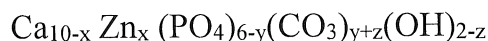
Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, các hạt TiO₂ cỡ nano có độ dày nằm trong khoảng từ 2 đến 5nm.

Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, các hạt TiO₂ cỡ nano có chiều rộng nằm trong khoảng từ 1 đến 20nm.

Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, hợp chất canxi phosphat nêu trên được chọn từ nhóm bao gồm: octacanxi phosphat, tricanxi phosphat, apatit, hydroxyapatit, cacbonat hydroxyapatit hoặc dạng tương tự.

Tốt hơn là, hợp chất canxi phosphat là apatit hoặc hydroxyapatit.

Theo phương án được ưu tiên khác, hydroxyapatit là cacbonathydroxyapatit có công thức sau đây:



trong đó, x là trị số nằm trong khoảng từ 0,0055 đến 0,6, y là trị số nằm trong khoảng từ 0,065 đến 0,9 và z là trị số nằm trong khoảng từ 0 đến 0,32.

Trong bản mô tả này và trong phần yêu cầu bảo hộ kèm theo, thuật ngữ “được chức năng hóa bề mặt” được dùng để chỉ các hạt nano titan đioxit được liên kết trên bề mặt của các hạt chứa hợp chất canxi phosphat bằng cách tạo ra các tương tác mạnh

như, liên kết tĩnh điện, chẳng hạn.

Các hạt nano riêng lẻ của hợp chất canxi phosphat có thể có các hình dạng khác nhau, nhưng tốt hơn là, hầu như có dạng phiến hoặc dạng kim.

Một cách có lợi, hình thái học về cơ bản ở dạng phiến cho phép gia tăng diện tích bề mặt của các hạt nano và do đó làm tăng khả năng phản ứng của ứng.

Trong bản mô tả này và trong phần yêu cầu bảo hộ kèm theo, thuật ngữ “hình thái học về cơ bản ở dạng phiến”, được dùng để chỉ hình thái học phẳng và được kéo dài, ví dụ như hình dạng phiến.

Trong bản mô tả này và trong phần yêu cầu bảo hộ kèm theo, thuật ngữ “tỷ lệ kích thước (AR)” được dùng để chỉ tỷ lệ chiều dài/chiều rộng của hạt.

Trong bản mô tả này và trong phần yêu cầu bảo hộ kèm theo, thuật ngữ “mặt ngoài cùng của mạng lưới tinh thể” được dùng để chỉ phần phẳng rộng nhất tương ứng với mặt (001) của anata.

Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, hợp chất canxi phosphat còn bao gồm các ion kẽm.

Tốt hơn là, mức thể ion kẽm vào cấu trúc của hợp chất canxi phosphat nằm trong khoảng từ 0,1% đến 20% theo khối lượng tương ứng với tổng hàm lượng canxi.

Theo phương án được ưu tiên khác của sáng chế, hợp chất canxi phosphat còn bao gồm các ion cacbonat.

Tốt hơn là, mức thể cacbonat vào cấu trúc của hợp chất canxi phosphat nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10% theo khối lượng tương ứng với tổng hàm lượng phosphat.

Tốt hơn là, các hạt chứa hợp chất canxi phosphat nêu trên có bề mặt có các điện tích âm và/hoặc dương sao cho thiếu sự trung hòa giữa điện tích dương (cation) và điện tích âm (anion) do đó có lợi là cho phép các tương tác mạnh (ví dụ như liên kết tĩnh điện) được tạo ra với các hạt nano titan đioxit.

Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, các hạt chứa hợp chất canxi phosphat được chức năng hóa bề mặt bằng các hạt TiO_2 cỡ nano có độ kết tinh (CD) nằm trong khoảng từ 50% đến 80%, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 58% đến 75%.

Để đạt được các mục đích nêu trên của sáng chế, độ kết tinh (CD) có thể được đo bằng cách sử dụng phương pháp đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng, như bằng phương pháp phân tích nhiễu xạ tia x.

Trong bản mô tả này, độ kết tinh (CD) được đo theo phương pháp được mô tả trong ấn phẩm: Landi, E., Tampieri, A., Celotti, G., Sprio, S., “*Densification behaviour and mechanisms of synthetic hydroxyapatites*”, *J. Eur. Ceram. Soc.*, 2000, 20, 2377-2387:

$$CD = (1 - X/Y) \bullet 100$$

trong đó:

Y = chiều cao của nhiễu xạ cực đại tại $2\theta = 33^\circ$, X = chiều cao của nhiễu xạ nền tại $2\theta = 33^\circ$ của ảnh nhiễu xạ tia X hạt nano.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến sản phẩm chăm sóc miệng và vệ sinh miệng có hoạt tính quang xúc tác ở dạng huyền phù, dầu, gel hoặc dạng rắn.

Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, sản phẩm chăm sóc miệng và vệ sinh miệng có hoạt tính quang xúc tác có dạng huyền phù bao gồm các hạt chứa hợp chất canxi phosphat nằm trong khoảng từ 1% đến 40% theo khối lượng được chức năng hóa bề mặt bằng các hạt TiO_2 cỡ nano.

Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, huyền phù có độ pH nằm trong khoảng từ 6 đến 13.

Theo cách này, huyền phù có thể có lợi được sử dụng một cách trực tiếp hoặc được kết hợp với các thành phần khác để điều chế sản phẩm chăm sóc miệng và vệ sinh miệng một cách hữu hiệu.

Một cách có lợi nhất, huyền phù này có thể được tạo ra bằng phương pháp rất đơn giản và kinh tế, như được mô tả chi tiết dưới đây, và có thể được sử dụng một cách trực tiếp, ví dụ, như thuốc súc miệng hoặc nước súc miệng, để điều trị các bệnh về răng và lợi hoặc có thể được kết hợp với các thành phần khác khi điều chế sản phẩm rắn hoặc lỏng như kem đánh răng hoặc nước súc miệng.

Trong trường hợp khác và theo phương án được ưu tiên, có lợi khi bổ sung chất bảo quản thích hợp, như paraben hoặc các chất bảo quản được sử dụng qua đường miệng khác đã được biết đến trong phần tình trạng kỹ thuật, để kéo dài thời hạn sử dụng của huyền phù và tránh khả năng mốc hoặc nhiễm khuẩn.

Bất ngờ là, các tác giả sáng chế đã quan sát thấy rằng huyền phù theo sáng chế có khả năng ổn định trong thời gian kéo dài ngay cả nếu không có chất ổn định được bổ sung vào.

Cụ thể, các tác giả sáng chế quan sát thấy rằng huyền phù có tính ổn định trong thời gian ít nhất 30 ngày và, nói chung, trong thời gian khoảng hai đến ba tháng, mà không sử dụng chất ổn định bất kỳ.

Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, sản phẩm chăm sóc miệng và vệ sinh miệng được chọn từ nhóm bao gồm: kem đánh răng, bột đánh răng, kẹo cao su để vệ sinh răng và miệng, thuốc mỡ dùng cho lợi, nước súc miệng và chất lỏng đậm đặc làm sạch miệng và thuốc súc miệng.

Theo phương án được ưu tiên khác, sản phẩm chăm sóc miệng và vệ sinh miệng theo sáng chế ở dạng bột nhão hoặc gel cô đặc có thể được sử dụng làm chất độn để cắn và bảo vệ miệng hoặc có thể được dùng trực tiếp trên răng của đối tượng sử dụng chất độn để cắn và bảo vệ miệng trong nhiều giờ suốt cả ngày hoặc cả đêm. Theo cách này, đối tượng sử dụng có thể thu được tác động làm trắng một cách có lợi ngay tại nhà mà không cần sự can thiệp chuyên nghiệp của nha sĩ.

Theo phương án được ưu tiên, sản phẩm chăm sóc miệng và vệ sinh miệng theo sáng chế có thể là các sản phẩm làm trắng chuyên nghiệp có tác động làm trắng với sự

can thiệp chuyên nghiệp của nha sĩ.

Dĩ nhiên, tốt hơn là sản phẩm chăm sóc miệng và vệ sinh miệng theo sáng chế cũng chứa các thành phần khác mà thường được sử dụng và đã biết trong tình trạng kỹ thuật để điều chế các sản phẩm này, phụ thuộc vào hình dáng của sản phẩm dùng cho miệng.

Ví dụ, trong trường hợp sản phẩm dùng cho miệng có dạng kem hoặc bột đánh răng, thì sản phẩm tốt hơn là chứa chất mài mòn dạng hạt, pha lỏng chứa chất làm ẩm và chất liên kết hoặc chất cô đặc có chức năng duy trì chất mài mòn trong huyền phù ổn định trong pha lỏng. Chất hoạt động bề mặt và chất tạo hương vị cũng là các thành phần được ưu tiên của bột đánh răng có bán trên thị trường.

Để đạt được các mục đích theo sáng chế, chất mài mòn dạng hạt thích hợp tốt hơn là được chọn từ nhóm bao gồm: silic đioxit, nhôm oxit, nhôm hydrat hóa, canxi cacbonat, dicanxi phosphat khan, dicanxi phosphat dihydrat và natri metaphosphat không tan trong nước. Lượng chất mài mòn dạng hạt thường nằm trong khoảng từ 0,5% đến 40% theo trọng lượng kem đánh răng.

Chất làm ẩm được ưu tiên là glyxerol và Siro socbitol (thường bao gồm dung dịch gần 70%). Tuy nhiên, các chất làm ẩm khác đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng bao gồm propylen glycol, lactitol, và Siro ngô hydro hóa. Lượng chất làm ẩm thường nằm trong khoảng từ 10% đến 85% theo trọng lượng kem đánh răng. Pha lỏng có thể chứa nước hoặc không chứa nước.

Tương tự, nhiều chất độn hoặc chất liên kết được sử dụng trong bột đánh răng, các chất được ưu tiên này là natri cacboxymetylxenluloza và gôm xanthan. Các chất khác bao gồm chất liên kết gôm tự nhiên như gôm tragacan, gôm karaya và gôm arabic, anginit và caragin. Chất cô đặc silic đioxit bao gồm aerogel silic đioxit và nhiều silic đioxit kết tủa. Hỗn hợp các chất liên kết có thể được sử dụng. Lượng chất liên kết có trong bột đánh răng thường nằm trong khoảng từ 0,1% đến 5% theo trọng lượng.

Thường tốt hơn là, chất hoạt động bề mặt có trong bột đánh răng và một lần nữa

các tài liệu sáng chế bộc lộ nhiều vật liệu thích hợp. Chất hoạt động bề mặt được sử dụng rộng rãi trên thực tế là natri lauryl sulfat và natri lauroylsarcosinat. Các chất hoạt động bề mặt anion khác, cũng như các loại khác như ionic chất hoạt động bề mặt cation, lưỡng tính và không ion có thể được sử dụng. Chất hoạt động bề mặt thường có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 5% theo trọng lượng của bột đánh răng.

Hương vị có thể được sử dụng là các hương vị thường dùng trong bột đánh răng, ví dụ các hương vị trên cơ sở dầu của cây bạc hà lục và bạc hà cay. Các ví dụ về các vật liệu tạo hương vị khác mà có thể được sử dụng là tinh dầu bạc hà, dầu đinh hương, dầu cây lộc đề, cây khuynh diệp và hạt hồi. Lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 5% theo trọng lượng là lượng hương vị thích hợp để kết hợp trong bột đánh răng.

Sản phẩm chăm sóc miệng và vệ sinh miệng theo sáng chế có thể bao gồm nhiều thành phần tùy ý khác.

Trong trường hợp sản phẩm dùng cho miệng có dạng kem đánh răng, các thành phần tùy ý có thể bao gồm chất chống mảng bám trên răng như dịch chiết từ cây thạch tùng, thành phần chống cao răng, như phosphat cô đặc, ví dụ pyrophosphat kim loại kiềm, hexametaphosphat hoặc polyphosphat; chất tạo ngọt, như saccharin và muối của nó; chất cản quang, như titan đioxit; chất bảo quản, như fomalin; chất tạo màu; chất điều chỉnh độ pH, như axit, bazơ hoặc chất đệm, như axit xitric. Lượng thích hợp của các thành phần tùy ý này có thể dễ dàng được chọn bởi các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng để đóng vai trò như là các lượng đặc trưng cụ thể được dùng cho kem đánh răng.

Trong trường hợp sản phẩm dùng cho miệng ở dạng kẹo cao su, ngoài các thành phần được nêu trên, chế phẩm này còn bao gồm chất nền gôm thích hợp có thể dễ dàng được chọn bởi chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng.

Trong trường hợp sản phẩm dùng cho miệng ở dạng nước súc miệng hoặc thuốc súc miệng, thì chế phẩm bao gồm các thành phần thích hợp ở dạng lỏng hoặc dạng hòa tan dễ dàng được chọn bởi các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng, như sorbitol, glyxerol, dầu và vật liệu tạo hương vị, chất hòa tan như dầu rixin được hydro

hóa và etoxyl hóa, chất hoạt động bề mặt, như natri lauryl sulfat và natri lauroylsarcosinat, chất bảo quản, chất điều chỉnh độ nhớt và các thành phần thích hợp khác mà có thể dễ dàng được chọn bởi các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng.

Để thảo luận chi tiết hơn về quy trình điều chế chế phẩm dùng cho miệng, vui lòng tham khảo ấn phẩm: Harry's Cosmeticology, tái bản lần thứ bảy, 1982, được biên tập bởi J.B. Wilkinson và R.J. Moore.

Theo phương án được ưu tiên của quy trình thứ nhất theo sáng chế, bước a) bao gồm các bước sau đây:

a₁) điều chế dung dịch trong nước bao gồm các ion canxi với nồng độ nằm trong khoảng từ 10^{-4}M đến 10^{-2}M , tốt hơn là 10^{-3}M ;

b₁) đun nóng dung dịch trong nước đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30 đến 120°C, tốt hơn là 80°C, trong thời gian nằm trong khoảng từ 0,5 đến 4 giờ cho đến khi đạt được nhiệt độ nêu trên;

c₁) bổ sung nhỏ giọt dung dịch trong nước chứa các ion phosphat với nồng độ nằm trong khoảng từ $0,5 \cdot 10^{-4}\text{M}$ đến $0,5 \cdot 10^{-2}\text{M}$, tốt hơn là $0,6 \cdot 10^{-3}\text{M}$, trong thời gian nằm trong khoảng từ 2 giờ đến 8 giờ, tốt hơn là 4 giờ;

d₁) bổ sung nhỏ giọt, một cách đồng thời với việc bổ sung dung dịch chứa các ion phosphat, dung dịch rượu chứa hợp chất titan với nồng độ nằm trong khoảng từ $0,05 \cdot 10^{-4}\text{M}$ đến $0,05 \cdot 10^{-2}\text{M}$, tốt hơn là $0,05 \cdot 10^{-3}\text{M}$;

e₁) hồi lưu hỗn hợp thu được trong thời gian nằm trong khoảng từ 4 giờ đến 12 giờ, tốt hơn là 8 giờ.

Tốt hơn là, trong bước d₁), rượu được sử dụng để tạo ra dung dịch rượu được chọn từ nhóm bao gồm: metanol, etanol, isopropanol, propanol, butanol, octanol và hỗn hợp của chúng.

Tốt hơn là, ở bước d₁), hợp chất titan được sử dụng được chọn từ nhóm bao

gồm: titan alkoxit, tốt hơn là titan isopropoxit hoặc titan butoxit, và tiền chất vô cơ chứa titan đioxit.

Tốt hơn là, tiền chất vô cơ chứa titan đioxit nêu trên được chọn từ titan oxycloxit (TiOCl_2), titan tetracloxit (TiCl_4) và hỗn hợp của chúng trong dung môi aprotic thích hợp.

Tốt hơn là, các ion canxi nêu trên bắt nguồn từ quá trình thủy phân muối của $\text{Ca}(\text{OH})_2$, CaCO_3 , $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ca}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ hoặc hỗn hợp chứa chúng.

Tốt hơn là, dung dịch trong nước theo bước a₁) còn bao gồm các ion kẽm ở dạng oxit hoặc muối chứa kẽm.

Tốt hơn là, các ion phosphat có trong dung dịch trong nước theo bước c₁) bắt nguồn từ quá trình thủy phân muối của $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$, K_2HPO_4 , KH_2PO_4 , H_3PO_4 hoặc hỗn hợp chứa chúng.

Theo phương án được ưu tiên, dung dịch trong nước theo bước c₁) còn bao gồm các ion cacbonat.

Tốt hơn là, các hạt chứa hợp chất canxi phosphat được chức năng hóa bề mặt bằng TiO_2 theo sáng chế có độ kết tinh nằm trong khoảng từ 50% đến 80%, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 58% đến 75%.

Theo phương án được ưu tiên của quy trình, bước c₁) được thực hiện bằng cách đồng thời khuấy trộn dung dịch, tốt hơn là bằng máy trộn cơ học, để thu được CO_2 có trong không khí và thu được phép thế cacbonat trong cấu trúc của canxi phosphat đã thu được.

Theo cách này, một cách có lợi, phép thế cacbonat có thể được thực hiện bằng cách khuấy trộn dung dịch hoặc huyền phù bằng máy trộn cơ học.

Tốt hơn là, dung dịch trong nước chứa các ion phosphat theo bước c₁) còn bao

gồm các ion cacbonat.

Theo phương án được ưu tiên của quy trình, bước c₁) được thực hiện bằng cách bổ sung dung dịch thứ nhất chứa ion cacbonat và dung dịch thứ hai chứa ion phosphat một cách đồng thời.

Một cách có lợi, quy trình điều chế nêu trên cho phép thu được các hạt chứa hợp chất canxi phosphat được chức năng hóa với titan đioxit có các đặc trưng nêu trên.

Bất ngờ là, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng bằng cách tối ưu hóa các tham số cụ thể của quy trình tổng hợp (ví dụ như nhiệt độ, tốc độ khuấy cơ học, tốc độ trộn của các chất phản ứng v.v) có thể thu được khả năng tự ráp của các tinh thể nano canxi phosphat trong tập hợp micromet đồng thời tiến đến tự trung hòa tại bề mặt bằng cách tự bao phủ với các tinh thể nano nanomet chứa anata có các kích thước nhỏ hơn nhiều so với kích thước của các tinh thể nano canxi phosphat. Khả năng tự ráp của các tinh thể nano canxi phosphat được tạo ra một cách đồng thời thông qua tác động của lớp vô định hình trên bề mặt của các tinh thể trong đó tỷ lệ các thành phần Ca/P không được chú ý và cả điện tích âm và điện tích dương tự do trung hòa với nhau. Vì lý do này mà khả năng tự ráp giữa các hạt nano canxi phosphat nhanh hơn và xảy ra trước sự tương tác sau đó với các tinh thể nano anata, tuy nhiên, sự tương tác này vẫn xuất hiện các điện tích tự do để trung hòa trên bề mặt của nhóm chứa canxi phosphat và để lộ phần phẳng rộng nhất tương ứng với mặt (001) chứa anata, là mặt phản ứng nhất, do mặt này ít ổn định nhất (Hua Gui Yang et al., *Solvothermal Synthesis and Photoreactivity of Anata TiO₂ Nanosheets with Dominant {001} Facets* J. AM. CHEM. SOC. Tập 131, số 11, 2009).

Theo phương án được ưu tiên của quy trình thứ hai theo sáng chế, bước a') bao gồm các bước sau đây:

- a₃) điều chế huyền phù trong nước chứa các hạt theo bước a);
- b₃) tách các hạt rắn ra khỏi huyền phù thu được từ bước a₃);
- c₃) làm khô các hạt rắn ướt đã thu được.

Theo phương án được ưu tiên, bước tách b₃) thường thực hiện bằng cách lắng, ly tâm hoặc lọc sử dụng các thiết bị và kỹ thuật đã biết bởi các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng.

Theo phương án được ưu tiên, bước làm khô c₃) được thực hiện bằng cách làm đông lạnh các hạt rắn ướt ở nhiệt độ thấp hơn 0°C cho đến khi đạt đến trọng lượng không đổi.

Trong phạm vi phương án được ưu tiên này, bước làm khô c₃) tốt hơn là được thực hiện bằng cách làm đông khô nhanh các hạt rắn ướt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20° đến -50°C, tốt nhất là -40°C.

Theo phương án được ưu tiên, quy trình này còn bao gồm bước bổ sung d₃) là bước rửa các hạt rắn đã được tách bằng nước hoặc dung dịch bazơ trước khi tiến hành bước làm khô c₃).

Một cách có lợi, bước rửa bổ sung d₃) có chức năng hữu ích trong việc loại bỏ các gốc axit bất kỳ có thể được hấp thụ hoặc bẫy bởi các hạt.

Theo phương án được ưu tiên của các quy trình theo sáng chế, bước trộn b) và b') được thực hiện trong thiết bị trộn được duy trì dưới mức chân không đã xác định trước, để đảm bảo có thể được chọn bởi các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng để thu được hỗn hợp các thành phần đồng đều, đạt được bằng cách sử dụng bơm chân không thông thường.

Theo phương án được ưu tiên khác của quy trình thứ nhất theo sáng chế, bước trộn b) được thực hiện bằng cách

b¹) trộn huyền phù trong nước ở bước a) với các thành phần khác của sản phẩm chăm sóc miệng và vệ sinh miệng ngoại trừ chất hoạt động bề mặt bất kỳ;

b²) kết hợp ít nhất một chất hoạt động bề mặt vào hỗn hợp thu được.

Theo cách này, có thể hạn chế đến mức tối thiểu sự tạo thành bọt trong khi trộn.

Trong phạm vi của phương án này, bước kết hợp b²) tốt hơn là được thực hiện dưới điều kiện chân không bằng cách sử dụng thiết bị thông thường để hạn chế đến mức tối thiểu sự tạo thành bột một cách không mong muốn.

Tham chiếu đến Fig.1, phổ nhiễu xạ tia X thể hiện vật liệu kết tinh có đặc tính nhiễu xạ tối đa của hydroxyapatit và anata.

Nhiều xạ tối đa của hydroxyapatit (002) tại 25,7 là 2 θ một phần trùng với nhiễu xạ tối đa (100) của anata tại 25,3 là 2 θ . Ba nhiễu xạ cực đại nằm trong khoảng từ 30 đến 35 là đặc số 2 θ của hydroxyapatit thể hiện cách mà pha apatit có độ kết tinh thấp.

Tham chiếu đến Fig.2, phổ FT-IR của các hạt micrometric theo ví dụ 1 cho thấy các dải hấp thụ đặc trưng của hydroxyapatit và anata.

Thực tế, có thể nhìn thấy dải ở đặc số 435cm⁻¹ khi kéo căng ν Ti-O-Ti, dải ở đặc số 1639cm⁻¹ của cacbonathydroxyapatit, các dải ở 1093 và 1025cm⁻¹ tương ứng với sự kéo căng apatit phosphat và các dải ở 602 và 565cm⁻¹ tương ứng với sự uốn cong của các liên kết O-H và O-P-O. Cũng có thể nhìn thấy 2 dải ở 2906 và 2855cm⁻¹ tương ứng với dao động kéo căng ν CH₂,CH₃ của nhóm isopropyl do gốc của rượu isopropyl được sử dụng trong quá trình tổng hợp.

Cụ thể hơn và được thể hiện trên Fig.3, phân tích hình thái qua kính hiển vi điện tử quét (SEM) cho thấy rằng các hạt theo một khía cạnh của sáng chế có dạng tinh thể với các kích thước có thể thay đổi nằm trong khoảng từ 0,01 μ m đến 0,1 μ m, thành phần của chúng được xác định bằng phép vi phân tích cơ bản.

Tham chiếu đến Fig.4, phổ thu được bằng phép vi phân tích EDS cho thấy rằng thành phần cơ bản của tập hợp các hạt theo ví dụ 1 bao gồm canxi và photpho với tỷ lệ thay đổi nằm trong khoảng từ 1,5 đến 1,7, trung bình là 1,6, tương ứng với tỷ lệ của hydroxyapatit không hợp thức. Tín hiệu của titan và của oxy là rõ ràng. Tỷ lệ titan-oxy nằm trong khoảng từ 1 đến 2 thu được sau khi trừ đi lượng oxy tương đối có trong ví dụ tham chiếu về hydroxyapatit. Kiểm tra EDS chỉ ra rằng tập hợp titan đioxit -

hydroxyapatit ($\text{TiO}_2 - \text{HA}$) được tạo thành do tất cả các tập hợp, được phân tích tại các điểm khác nhau, cho thấy thành phần tương tự và hầu như tỷ lệ thành phần của canxi, photpho, titan và oxygen cũng tương tự.

Cụ thể hơn và được thể hiện trên Fig.5, phân tích kính hiển vi điện tử truyền qua (TEM) chỉ ra rằng các hạt theo một khía cạnh của sáng chế ở dạng tập hợp kết tinh có các kích thước nằm trong khoảng từ 200 đến 400nm.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Theo các ví dụ dưới đây, được đưa ra chỉ nhằm mục đích chỉ dẫn và không chỉ giới hạn ở các ví dụ này, các kết quả của một loạt các thử nghiệm được các tác giả sáng chế thực hiện trên sản phẩm chăm sóc miệng và vệ sinh miệng theo sáng chế sẽ được nêu dưới đây.

Ví dụ 1

Trong quả cầu phản ứng ở môi trường được điều chỉnh nhiệt, ở nhiệt độ không đổi là 70°C , 100mL dung dịch chứa các ion canxi có nồng độ bằng 3,60 (tiền chất) g/l được cho vào.

20mL dung dịch chứa ion phosphat có nồng độ bằng 17,85g/l và 40mL dung dịch chứa tiền chất của titan và rượu có nồng độ bằng 20mmol được điều chế tách riêng.

Hai dung dịch chứa tiền chất của titan và ion phosphat đã thu được đồng thời được đưa vào trong hai thiết bị tạo giọt nhỏ và sau đó được bổ sung vào quả cầu phản ứng, đã chứa ion canxi, khuấy mạnh với tốc độ bằng 0,7 ml/phút.

Sau khi kết thúc bước này, sản phẩm tổng hợp được để lâu trong môi trường phản ứng, tiếp tục khuấy, trong môi trường được điều chỉnh nhiệt, trong tổng thời gian bằng 6,5 giờ.

Huyền phù thu được chứa các hạt cacbonat hydroxyapatit, được chức năng hóa bề mặt bằng các hạt TiO_2 cỡ nano, do đó được sử dụng để sản xuất sản phẩm chăm sóc miệng và vệ sinh miệng có hoạt tính quang xúc tác theo sáng chế.

Ví dụ 2

Trong quá cầu phản ứng ở môi trường được điều chỉnh nhiệt, với nhiệt độ không đổi là 80°C, 200mL dung dịch chứa ion canxi có nồng độ bằng 3,50 (tiền chất) g/l được cho vào.

20mL dung dịch chứa ion phosphat có nồng độ bằng 16,58g/l và 38mL dung dịch chứa tiền chất của titan và rượu có nồng độ bằng 21mmol được điều chế tách riêng.

Hai dung dịch chứa tiền chất của titan và ion phosphat đã thu được đồng thời được đưa vào trong hai thiết bị tạo giọt nhỏ và sau đó được bổ sung vào quá cầu phản ứng, đã chứa ion canxi, khuấy mạnh với tốc độ bằng 0,5ml/phút.

Sau khi kết thúc bước này, sản phẩm tổng hợp được để lâu trong môi trường phản ứng, tiếp tục khuấy, trong môi trường được điều chỉnh nhiệt, với tổng thời gian bằng 9 giờ.

Huyền phù thu được chứa các hạt cacbonat hydroxyapatit, được chức năng hóa bề mặt bằng các hạt TiO₂ cỡ nano, do đó được sử dụng để sản xuất sản phẩm chăm sóc miệng và vệ sinh miệng có hoạt tính quang xúc tác theo sáng chế.

Ví dụ 3

Trong quá cầu phản ứng ở môi trường được điều chỉnh nhiệt, ở nhiệt độ không đổi là 60°C, 100mL dung dịch chứa ion canxi có nồng độ bằng 3 (tiền chất) g/l được cho vào.

20mL dung dịch chứa ion phosphat có nồng độ bằng 14,83g/l và 40mL dung dịch chứa tiền chất titan và rượu có nồng độ bằng 16,67mmol được điều chế tách riêng.

Hai dung dịch chứa tiền chất của titan và ion phosphat đã thu được đồng thời được cho vào bên trong hai thiết bị tạo giọt nhỏ và sau đó được bổ sung vào quá cầu phản ứng, đã chứa ion canxi, khuấy mạnh với tốc độ bằng 0,4 ml/phút.

Sau khi kết thúc bước này, sản phẩm tổng hợp được để lâu trong môi trường phản ứng, tiếp tục khuấy, trong môi trường được điều chỉnh nhiệt, với tổng thời gian bằng 5,5 giờ.

Huyền phù thu được chứa các hạt cacbonat hydroxyapatit, được chức năng hóa bề mặt bằng các hạt TiO_2 cỡ nano, do đó được sử dụng để sản xuất sản phẩm chăm sóc miệng và vệ sinh miệng có hoạt tính quang xúc tác theo sáng chế.

Ví dụ 4

(Đánh giá tính kháng khuẩn của mẫu thử nghiệm theo ví dụ 1)

Các thử nghiệm được thực hiện để đánh giá tính kháng khuẩn được thực hiện trong huyền phù sử dụng chủng vi khuẩn *Escherichia Coli* ATCC 8739.

Các chủng vi khuẩn được nuôi cấy qua đêm trong môi trường TSA (Tryptic Soybean Agar – TSA – Chất làm đông aga đậu nành tryptin). Các phân ước của các mẻ cấy được ghép trong môi trường nuôi cấy (Tryptic Soy Broth) và được ủ trong điều kiện ươm khí ở nhiệt độ 37°C cho đến khi đạt được pha nuôi cấy hàm mũ. Từ đó các huyền phù tiêu chuẩn thu được thông qua các thao tác pha loãng tuần tự.

Để đo hoạt tính chống vi khuẩn, chúng tôi tiến hành thực hiện trộn 2ml hoặc 4ml mẫu thử nghiệm theo ví dụ 1 (TiO_2 -HA) ở dạng huyền phù với môi trường nuôi cấy. Mỗi đĩa chứa mẫu thử nghiệm sau đó được ghép cấy với 2ml huyền phù vi khuẩn ở mức đã biết và được đặt dưới đèn UVA trong thời gian 2 giờ với khoảng cách từ 8 đến 9cm so với đèn.

Sau khi bức xạ, phân ước được pha loãng thích hợp (1ml) lấy từ mỗi mẫu thử nghiệm và sau đó được gieo hạt trong các đĩa với môi trường giàu aga để xác định số lượng vi khuẩn hoạt động xuất hiện (được tính theo các đơn vị cụm, cfu/ml). Các đĩa được ghép cấy sau đó được đặt trong thời kỳ ủ ở nhiệt độ 37°C trong 24 giờ và sau đó đếm các cụm khuẩn.

Các kết quả được thể hiện ở dạng phần trăm còn lại: S/S_0 (phần trăm ức chế: $1 - S/S_0$).

Trong bảng 1 dưới đây, các ưu điểm của việc sử dụng các hạt micromet chứa hydroxyapatit được chức năng hóa với TiO_2 theo sáng chế được thể hiện rõ ràng; thực

tế, hoạt tính chống vi khuẩn giảm là 78% sau 2 giờ phơi nhiễm dưới đèn UVA, đạt đến 99,7% bằng cách tăng gấp đôi nồng độ mẫu thử nghiệm theo sáng chế.

Bảng 1

(Đánh giá tính kháng khuẩn trên chủng Escherichia Coli)

Sản phẩm dưới điều kiện kiểm tra	Chủng vi khuẩn: Escherichia coli			
	Nồng độ vi khuẩn T_0 ban đầu (UFC/ml)		Nồng độ vi khuẩn cuối cùng (UFC/ml)	Giảm %
Nước vô trùng được khử ion	1×10^8	UVA 2 giờ	1×10^8	-
TiO ₂ -HA (2 ml)	1×10^8	Tối	9×10^7	8%
TiO ₂ -HA (2 ml)	1×10^8	UVA 2 giờ	$2,1 \times 10^7$	78%
TiO ₂ -HA (4 ml)	$1,2 \times 10^8$	UVA 2 giờ	$2,4 \times 10^6$	99,7%

Ví dụ 5

(Kem đánh răng)

Kem đánh răng theo sáng chế được điều chế theo phương pháp sau đây và điều chế từ các thành phần sau đây.

Trong bước thứ nhất, huyền phù trong nước chứa các hạt cacbonat hydroxyapatit được chức năng hóa bề mặt bằng các hạt TiO₂ cỡ nano (TiO₂-HA) (tổng hàm lượng chất rắn: 30% theo trọng lượng) được điều chế theo ví dụ 1.

Huyền phù trong nước thu được, sau đó được trộn với các thành phần khác của kem đánh răng như được thể hiện trong bảng bên dưới, ngoại trừ chất hoạt động bề

mặt.

Thao tác trộn được thực hiện trong thiết bị trộn thông thường được duy trì mức chân không thích hợp được trọng trong số các trị số thông thường đã biết đối với các chuyên gia kỹ thuật trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng.

Khi hỗn hợp đồng nhất thu được, chất hoạt động bề mặt được kết hợp trong thiết bị trộn khi duy trì mức chân không đã xác định.

Theo cách này, kem đánh răng thu được có thành phần như được thể hiện ở bảng 2.

Bảng 2

Thành phần	Lượng [%]
Natri cacboxymetylxenluloza	1,0
Các hạt TiO ₂ -HA	15,0
Siro socbitol	15,0
Glyxerin	15,0
Natri sacarin	0,25
Dịch chiết từ cây thạch tùng hydroglycolic được chuẩn độ trong axit usnic 2%	0,5
Silic đioxit cô đặc	1,0
Silic đioxit mài mòn	18,0
Tetrakali pyrophosphat	3,0
Titan đioxit	0,9
Natri lauryl sulfat	0,5
Hương vị bạc hà	1,3
Axit xitric	0,25
Nước	Cân bằng

Ví dụ 6

(Đánh giá sự tạo thành lớp phủ trên bề mặt của men *in vitro*)

Các mảng men (3x3mm) thu được từ các bề mặt ở giữa kế nhau của răng nanh được tách ra để phẫu thuật chỉnh răng. Sau khi tách, các răng được cắt bằng đĩa kim cương và các mảng thu được được nghiền bằng sóng âm trong 10 phút với etanol 50% theo trọng lượng để loại bỏ mảnh vụn. Các mảng này được mài mòn với 37% theo trọng lượng của axit orthophosphoric trong 1 phút, sau đó được rửa đi rửa lại bằng nước chưng cất sử dụng bàn chải điện và làm khô bằng không khí. Sau đó, thử nghiệm này được thực hiện bằng cách xử lý các mảng men với kem đánh răng thông thường và kem đánh răng chứa 10% trọng lượng của các hạt TiO_2 -HA theo sáng chế.

Có 5 thử nghiệm được tiến hành song song để lặp lại thử nghiệm lớn hơn và thu được các dữ liệu tốt hơn.

Quy trình cụ thể như sau:

Mỗi mảng men được chải ba lần một ngày trong khoảng thời gian bằng 21 ngày. Các quãng cách giữa các lần chải là hơn 5 giờ. Quy trình rửa bất kỳ được thực hiện trong 30 giây sử dụng bàn chải điện được đưa ra với áp suất không đổi và sử dụng phần ước có kích cỡ hạt đậu của kem đánh răng được làm ướt bằng nước máy, gần giống với quy trình chải răng thông thường *in vivo*. Sau mỗi lần xử lý, một mảng men được rửa bằng nước máy sử dụng bàn chải đánh răng được làm sạch để loại bỏ kem đánh răng còn dư. Bàn chải đánh răng được rửa đi rửa lại bằng nước máy sau mỗi lần sử dụng.

Sau thời gian 21 ngày xử lý chải, mỗi mảng men được đặc trưng bởi kỹ thuật nhiễu xạ tia X (DRX), kính hiển vi điện tử quét (SEM) với dụng cụ dò EDX và quang phổ học biến đổi Fourier bằng tia hồng ngoại (FTIR - Infrared Fourier Transformed Spectroscopy).

Phân tích được thực hiện bởi dụng cụ dò SEM-EDX được thể hiện trên Fig.7a và 7b chỉ ra rằng bề mặt men được xử lý với kem đánh răng thông thường có tỷ lệ mol của Ca/P là 1,9, đây là trị số đặc trưng của men tự nhiên.

Với dụng cụ dò EDX (Fig.6b), Các tác giả sáng chế chỉ ra rằng tỷ lệ Ca/P có

trong lớp phủ là trị số đặc trưng của các hạt canxi phosphat được chức năng hóa bề mặt bằng các hạt TiO_2 cỡ nano và không phải là trị số của men tự nhiên.

Hơn nữa, đỉnh tín hiệu của titan, đặc số của dioxit được nhận thấy một cách rõ ràng.

Do đó, trên bề mặt ngoài của men được xử lý với kem đánh răng theo sáng chế, lớp phủ được tạo ra một cách có lợi, ngay cả trong thời gian giới hạn trong suốt chu kỳ vệ sinh răng.

Ví dụ 7

(Nước súc miệng)

Nước súc miệng chứa các hạt TiO_2 -HA theo sáng chế được điều chế bằng cách trộn huyền phù được tạo ra theo ví dụ 1 theo cách thông thường với các thành phần thông thường.

Nước súc miệng thu được có các thành phần như được thể hiện ở bảng 3 sau đây.

Bảng 3

Thành phần	Lượng [%]
Các hạt TiO ₂ -HA	5
Siro socbitol	3
Glyxerin	3
Natri sacarin	0,25
Dịch chiết từ cây thạch tùng hydroglycolic được chuẩn độ trong axit usnic 2%	0,5
Tetrakali pyrophosphat	1
Natri lauryl sulfat	0,2
Hương vị bạc hà	0,5
Axit xitric	0,1
Nước	Cân bằng

Ví dụ 8

(Kẹo cao su)

Kẹo cao su chứa các hạt TiO₂-HA theo sáng chế được điều chế bằng cách trộn huyền phù được tạo ra theo ví dụ 1 theo cách thông thường với các thành phần thông thường.

Kẹo cao su đã thu được có thành phần như nêu trong bảng 4 dưới đây.

Bảng 4

Thành phần	Lượng [%]
Chất nền kẹo cao su	91,65
Các hạt TiO ₂ -HA	4
Glyxerin	3
Natri sacarin	0,025
Dịch chiết từ cây thạch tùng hydroglycolic được chuẩn độ trong axit usnic 2%	0,1
Hương vị bạc hà	1

Rõ ràng là các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng có thể tạo ra các thay đổi và sửa đổi đối với sáng chế nêu trên, để đáp ứng các yêu cầu cụ thể và ngẫu nhiên, các thay đổi và sửa đổi này đều nằm trong phạm vi bảo hộ mà được xác định bởi các điểm yêu cầu bảo hộ sau đây.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Sản phẩm chăm sóc miệng và vệ sinh miệng có hoạt tính quang xúc tác chứa các hạt chứa hợp chất canxi phosphat, được chức năng hóa bề mặt bằng các hạt TiO_2 cỡ nano ở dạng tinh thể, các hạt TiO_2 cỡ nano này có:

- a) hình thái học về cơ bản ở dạng phiến;
- b) tỷ lệ kích thước (AR) nằm trong khoảng từ 5 đến 30;
- c) cấu trúc bề mặt có mặt (001) là mặt ngoài cùng của mạng lưới tinh thể; và
- d) trong đó TiO_2 có dạng anata, tùy ý được trộn với rutil và/hoặc brookit.

2. Sản phẩm theo điểm 1, trong đó các hạt chứa hợp chất canxi phosphat có kích thước theo micromet, có chiều dài tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,2 μm đến 10 μm .

3. Sản phẩm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó các hạt TiO_2 cỡ nano có chiều dài nhỏ hơn 0,1 μm , tốt hơn là chiều dài nằm trong khoảng từ 0,01 μm đến 0,1 μm .

4. Sản phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó các hạt TiO_2 cỡ nano có độ dày nằm trong khoảng từ 2 nm đến 5 nm.

5. Sản phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó hợp chất canxi phosphat được chọn từ nhóm bao gồm: octacanxi phosphat, tricanxi phosphat, apatit, hydroxyapatit và cacbonat hydroxyapatit.

6. Sản phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó hợp chất canxi phosphat còn bao gồm các ion kẽm và/hoặc các ion cacbonat.

7. Sản phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó các hạt chứa hợp chất canxi phosphat có bề mặt có điện tích âm và/hoặc dương tự do.

8. Sản phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó các hạt chứa hợp chất canxi phosphat được chức năng hóa bề mặt bằng hạt TiO_2 cỡ nano có độ kết tinh (CD - crystallinity degree) nằm trong khoảng từ 50% đến 80%, tốt hơn là nằm trong

khoảng từ 58% đến 75%.

9. Sản phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, ở dạng huyền phù, dầu, gel hoặc dạng rắn được chọn từ nhóm bao gồm: kem đánh răng, bột đánh răng, kẹo cao su để vệ sinh răng và miệng, thuốc mỡ dùng cho lợi, nước súc miệng và chất lỏng đậm đặc làm sạch miệng, thuốc súc miệng, chất độn để cắn và bảo vệ miệng và sản phẩm làm trắng chuyên nghiệp.

10. Hạt chứa hợp chất canxi phosphat được chức năng hóa bề mặt bằng các hạt TiO_2 cỡ nano như được xác định trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8.

11. Quy trình sản xuất sản phẩm chăm sóc miệng và vệ sinh miệng có hoạt tính quang xúc tác được chọn từ nhóm bao gồm: kem đánh răng, bột đánh răng, kẹo cao su, thuốc mỡ dùng cho lợi, nước súc miệng và chất lỏng đậm đặc làm sạch miệng, thuốc súc miệng, chất độn để cắn và bảo vệ miệng và các sản phẩm làm trắng chuyên nghiệp, quy trình này bao gồm các bước:

a) tạo ra huyền phù trong nước chứa các hạt như được xác định trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8; và

b) trộn huyền phù trong nước với các thành phần khác của sản phẩm chăm sóc miệng và vệ sinh miệng.

12. Quy trình sản xuất sản phẩm chăm sóc miệng và vệ sinh miệng có hoạt tính quang xúc tác được chọn từ nhóm bao gồm: kem đánh răng, bột đánh răng, kẹo cao su, thuốc mỡ dùng cho lợi, nước súc miệng và chất lỏng đậm đặc làm sạch miệng, thuốc súc miệng, chất độn để cắn và bảo vệ miệng và các sản phẩm làm trắng chuyên nghiệp, quy trình này bao gồm các bước:

a') tạo ra các hạt rắn như được xác định trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8; và

b') trộn các hạt rắn với các thành phần khác của sản phẩm chăm sóc miệng và vệ sinh miệng.

13. Quy trình theo điểm 11, trong đó bước a) bao gồm các bước:

a₁) điều chế dung dịch trong nước bao gồm các ion canxi với nồng độ nằm trong khoảng từ 10^{-4}M đến 10^{-2}M , tốt hơn là 10^{-3}M ;

b₁) đun nóng dung dịch trong nước đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30 đến 120°C , tốt hơn là 80°C , trong thời gian nằm trong khoảng từ 0,5 giờ đến 4 giờ cho đến khi đạt được nhiệt độ này;

c₁) bổ sung nhỏ giọt dung dịch trong nước chứa các ion phosphat với nồng độ nằm trong khoảng từ $0,5 \cdot 10^{-4}\text{M}$ đến $0,5 \cdot 10^{-2}\text{M}$, tốt hơn là $0,6 \cdot 10^{-3}\text{M}$, trong thời gian nằm trong khoảng từ 2 giờ đến 8 giờ, tốt hơn là 4 giờ;

d₁) bổ sung nhỏ giọt, đồng thời với việc bổ sung dung dịch chứa các ion phosphat, dung dịch rượu chứa hợp chất titan với nồng độ nằm trong khoảng từ $0,05 \cdot 10^{-4}\text{M}$ đến $0,05 \cdot 10^{-2}\text{M}$, tốt hơn là $0,05 \cdot 10^{-3}\text{M}$;

e₁) tạo hồi lưu hỗn hợp thu được trong thời gian nằm trong khoảng từ 4 giờ đến 12 giờ, tốt hơn là 8 giờ.

14. Quy trình theo điểm 13, trong đó ở bước d₁), rượu được sử dụng để làm dung dịch rượu được chọn từ nhóm bao gồm: metanol, etanol, isopropanol, propanol, butanol, octanol và các hỗn hợp chứa chúng và hợp chất titan được sử dụng được chọn từ nhóm bao gồm: titan alkoxit, tốt hơn là titan isopropoxit hoặc titan butoxit, và tiền chất vô cơ của titan đioxit.

15. Quy trình theo điểm 13 hoặc 14, trong đó bước c₁) được thực hiện bằng cách khuấy trộn dung dịch một cách đồng thời, tốt hơn là bằng máy trộn cơ học, để nạp CO_2 có trong không khí, hoặc bằng cách bổ sung các ion cacbonat vào dung dịch trong nước chứa các ion phosphat, hoặc bằng cách bổ sung dung dịch thứ nhất chứa các ion cacbonat và dung dịch thứ hai chứa các ion phosphat một cách đồng thời.

16. Quy trình theo điểm 12, trong đó bước a') bao gồm các bước:

a₃) điều chế huyền phù trong nước chứa các hạt theo bước a);

b₃) tách các hạt rắn ra khỏi huyền phù thu được từ bước a₃);

c₃) làm khô các hạt rắn ướt đã thu được.

17. Quy trình theo điểm 16, còn bao gồm bước:

d₃) rửa các hạt rắn được tách bằng nước hoặc dung dịch bazơ trước khi tiến hành bước làm khô c₃).

18. Kit chứa các phần bao gồm ít nhất một sản phẩm chăm sóc miệng và vệ sinh miệng có hoạt tính quang xúc tác theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9 và tùy ý ít nhất một thiết bị phát quang có chiều dài bước sóng nằm trong khoảng từ 280 nm đến 450 nm.

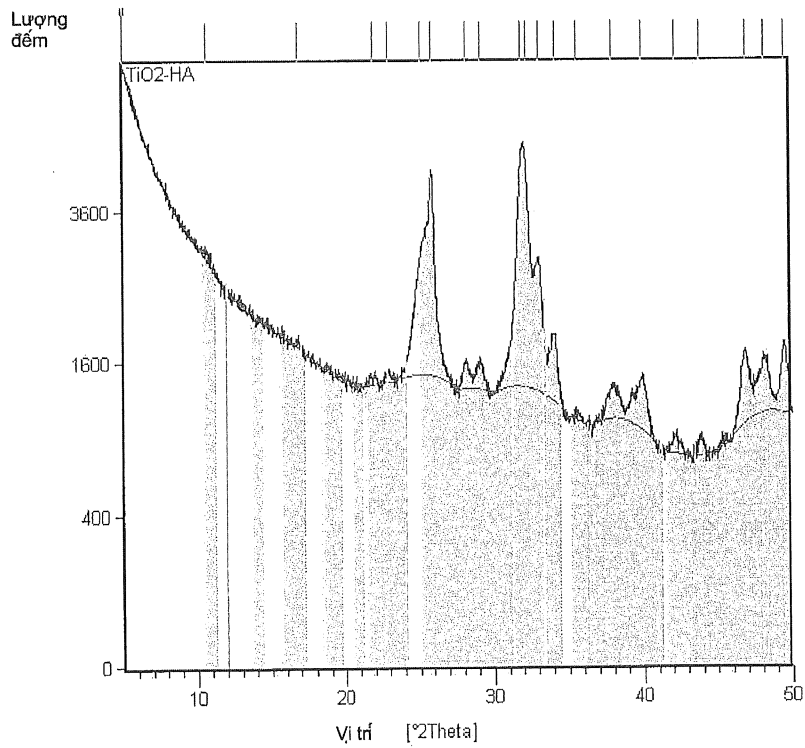


FIG. 1

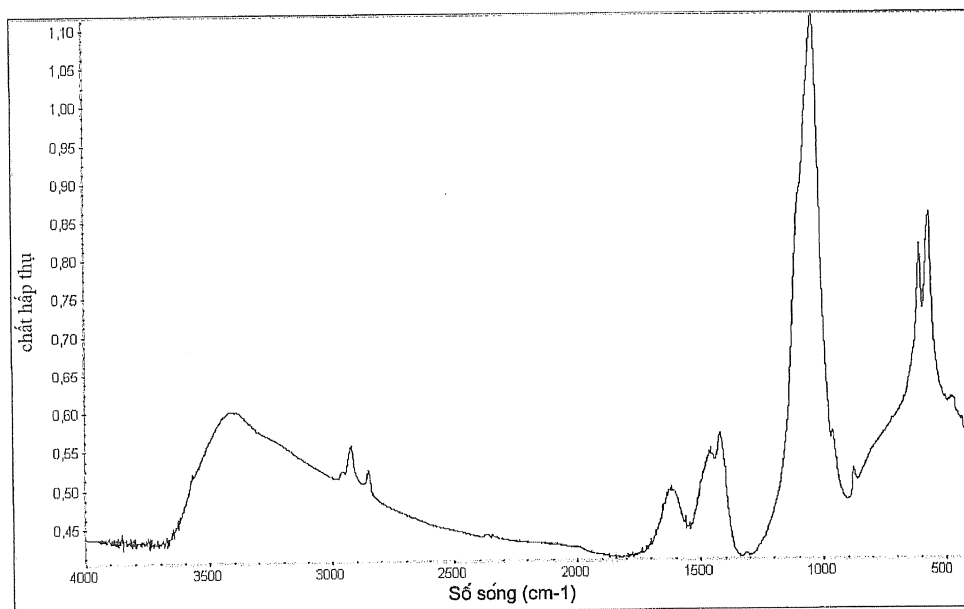


FIG. 2

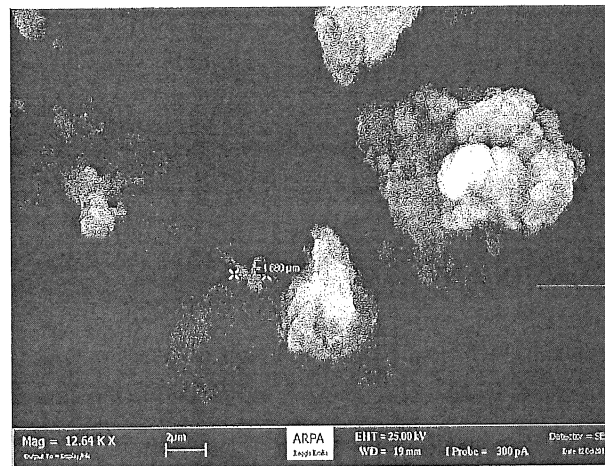


FIG. 3

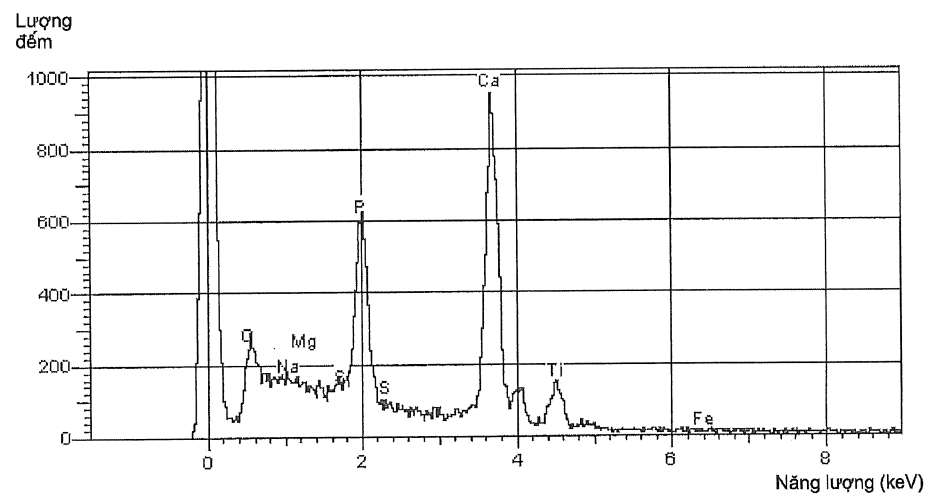


FIG. 4

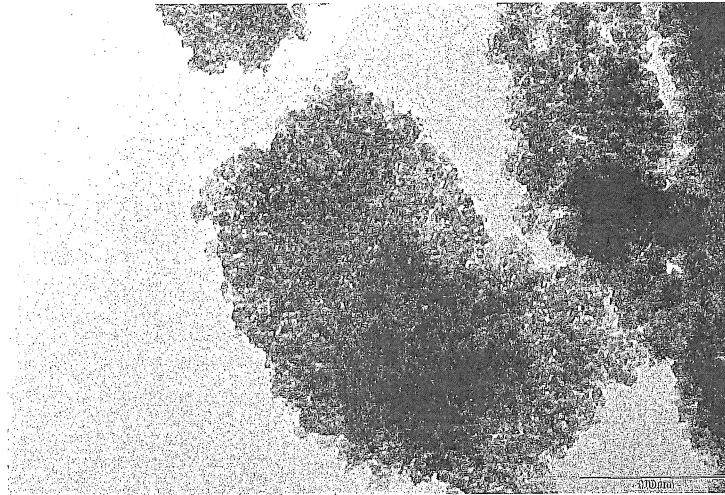


FIG. 5

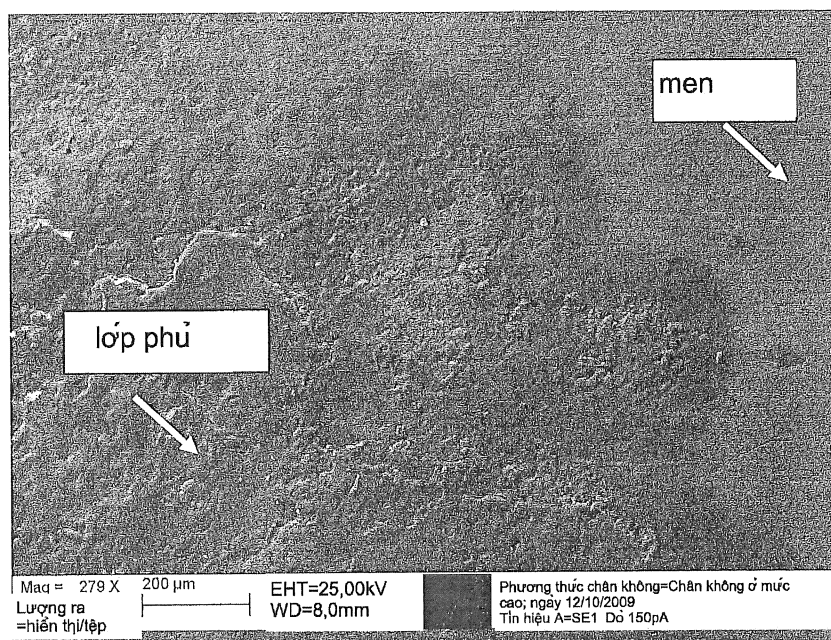


FIG. 6a

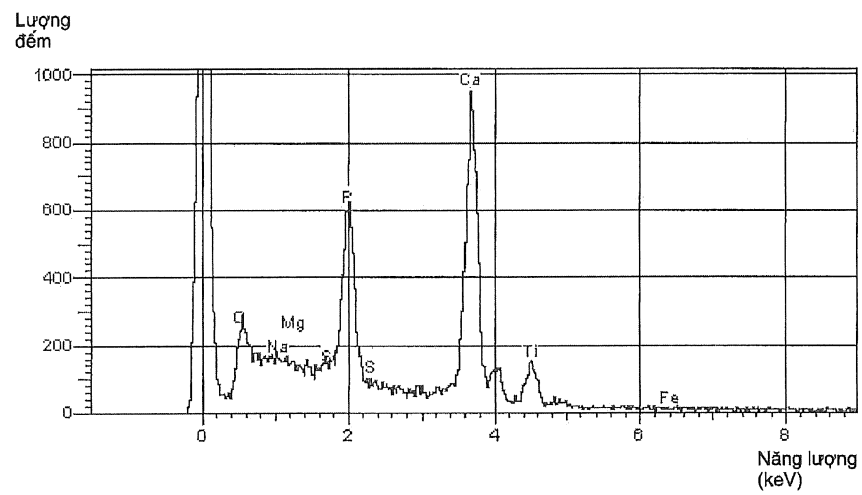


FIG. 6b

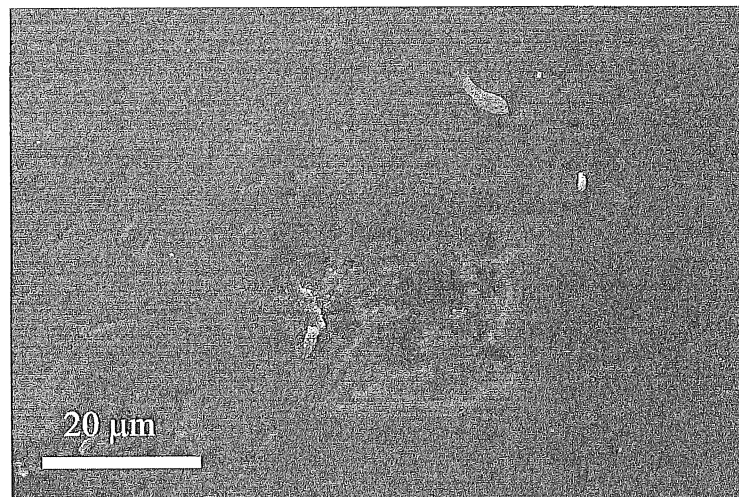


FIG. 7a

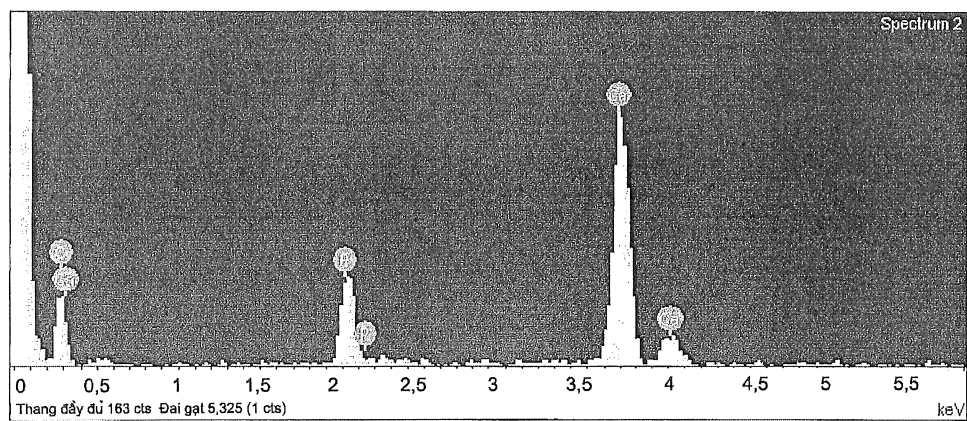


FIG. 7b