



(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) 
1-0023207

(51)⁷ **A61K 9/00, A61Q 11/00, A61K 47/34, (13) B**
36/61, 31/125

(21)	1-2015-02434	(22)	07.03.2013
(86)	PCT/IN2013/000136	07.03.2013	(87) WO2014/087420
(30)	3760/DEL/2012	06.12.2012	IN
(45)	25.02.2020	383	(43) 25.09.2015
(73)	COLGATE-PALMOLIVE COMPANY (US)		
	300 Park Avenue New York, New York 10022, United States of America		
(72)	POTNIS, Shashank (IN), SUBRAMANYAM, Ravi (IN), NAIR, Rajitha (IN)		
(74)	Văn phòng Luật sư Ân Nam (ANNAM IP & LAW)		

(54) **GEL GIẢM ĐAU TẠI CHỖ THÍCH HỢP DÙNG TRONG MIỆNG VÀ PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT GEL NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến gel giảm đau tại chỗ thích hợp dùng trong miệng chứa hỗn hợp dầu giảm đau gồm (a) dầu đinh hương và/hoặc eugenol, (b) chất làm mát răng, và (c) long não; và nền gel thích hợp để dùng trong miệng, trong đó nền gel này cho phép giải phóng có kiểm soát hỗn hợp dầu giảm đau sau khi đưa vào răng; cũng như phương pháp sản xuất gel này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến gel giảm đau tại chỗ có thể dùng trong miệng và phương pháp sản xuất gel này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh đau răng là do cấu trúc răng bị phân hủy, làm lộ ra các dây thần kinh răng mà bình thường được bảo vệ an toàn bởi ngà răng và men răng, do hậu quả của bệnh sâu răng, gãy răng, lộ chân răng, hoặc mòn men răng, bệnh viêm lợi, áp xe răng, hoặc chấn thương răng. Mức độ đau răng có thể từ mãn tính và nhẹ đến mạnh và dữ dội. Tình trạng đau răng có thể tăng khi nhai hoặc khi thời tiết lạnh hoặc nóng. Người bệnh không thể xác định được nguyên nhân gây đau nếu không khám răng. Các thuốc điều trị triệu chứng hiện nay bao gồm thuốc chống viêm giảm đau không steroid như aspirin, ibuprofen, hoặc acetaminophen, gel giảm đau tại chỗ chứa lidocain hoặc benzocain, và/hoặc chất gây mê như codein, nhưng các dược chất này đều là các thuốc cần phải kê đơn, có thể không có tác dụng giảm đau tức thì, và/hoặc có thể gây tác dụng không mong muốn. Các biện pháp điều trị tại chỗ có thể giúp giảm đau tạm thời, nhưng không có tác dụng kéo dài và thường không có tác dụng phân phối có kiểm soát dược chất hoặc giảm đau răng kéo dài.

Do đó, vẫn cần có phương pháp hữu hiệu hơn để điều trị các loại bệnh đau răng, như đau do sâu răng, đau do tình trạng quá nhạy cảm của răng, và có tác dụng giảm đau tức thì và kéo dài.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo khía cạnh thứ nhất, mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm gel giảm đau tại chỗ “lưu lại” cho phép phân phối kéo dài chiết xuất thảo dược giảm đau lên vùng răng bị ảnh hưởng.

Chế phẩm gel giảm đau tại chỗ có thể dùng trong miệng “lưu lại” theo sáng chế chứa hỗn hợp dầu giảm đau gồm (a) dầu đinh hương và/hoặc eugenol, (b) chất làm mát răng được chọn từ tinh dầu bạc hà, dầu bạc hà, mentyl este, mentoxyalkanol, và *p*-mentan carboxamit (ví dụ, N-etyl-*p*-mentan-3-carboxamit), và hỗn hợp của chúng; và (c) long não, trong nền gel thích hợp để dùng trong miệng, trong đó nền gel này cho phép giải

phóng kéo dài hỗn hợp dầu giảm đau sau khi đưa vào răng. Theo một phương án, nền gel này chứa:

- a. axit poly(axit acrylic), ví dụ homopolyme carbome loại B, ví dụ Carbopol®974P NF;
- b. propylen glycol;
- c. chất hoạt động bề mặt dạng không ion được chọn từ poloxame, polysorbat, và hỗn hợp của chúng;
- d. bazơ trung hòa, ví dụ natri hydroxit;
- e. nước; và
- f. tùy ý chất làm ngọt, chất thơm, và/hoặc chất bảo quản.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất chế phẩm gel nêu trên và mô tả ứng dụng của chế phẩm gel này trong việc làm giảm đau răng. Các tác giả sáng chế đã phát hiện thấy rằng tác dụng giảm đau sẽ cao hơn khi kết hợp nhiều chất giảm đau với nhau, có thể là do chúng có tác động lên nhiều thụ thể khác nhau. Tuy môi trường khoang miệng chủ yếu là môi trường nước, và các dầu giảm đau hòa tan rất ít trong nước, nhưng chế phẩm gel theo sáng chế này rất ổn định, có thể giải phóng một cách hữu hiệu và kéo dài các dầu giảm đau được sử dụng.

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn trong phần dưới đây. Cần hiểu rằng phần mô tả chi tiết sáng chế và ví dụ thực hiện sáng chế, được trình bày trên cơ sở các phương án ưu tiên, chỉ nhằm mục đích minh họa chứ không giới hạn phạm vi của sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các phương án ưu tiên của sáng chế được mô tả chi tiết trong phần dưới đây và chỉ nhằm mục đích minh họa chứ không giới hạn phạm vi của sáng chế.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu” được dùng trong bản mô tả để chỉ lượng dầu giảm đau cần có để tạo ra tác dụng giảm đau răng. Bệnh đau răng có thể là hậu quả của bệnh sâu răng, gãy răng, lộ chân răng, mòn men răng, bệnh viêm lợi, áp xe răng, chấn thương răng hoặc tình trạng quá nhạy cảm của răng.

Theo phương án thứ nhất, sáng chế đề xuất gel giảm đau tại chỗ có thể dùng trong miệng (chế phẩm 1), chứa hỗn hợp dầu giảm đau gồm (a) dầu đinh hương và/hoặc

eugenol, (b) chất làm mát răng, và (c) long não; trong nền gel thích hợp để dùng trong miệng, trong đó nền gel này cho phép giải phóng kéo dài hỗn hợp dầu giảm đau sau khi đưa vào răng.

Các phương án cụ thể của sáng chế bao gồm:

1.1. Chế phẩm 1, trong đó nền gel này cho phép giải phóng kéo dài dầu thảo dược giảm đau trong ít nhất 5 phút, ví dụ ít nhất 10 phút, ví dụ ít nhất 20 phút sau khi đưa chế phẩm vào răng.

1.2. Chế phẩm 1 hoặc 1.1, trong đó gel này chứa hỗn hợp dầu giảm đau với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 10% khối lượng, ví dụ khoảng 5% khối lượng.

1.3. Chế phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó tỷ lệ khối lượng giữa thành phần (a), thành phần (b) và thành phần (c) là 70-100 : 5-15 : 5-15, ví dụ nằm trong khoảng từ 8:1:1 đến 10:1:1.

1.4. Chế phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó hỗn hợp dầu giảm đau có tỷ lệ khối lượng eugenol hoặc dầu đinh hương : tinh dầu bạc hà : long não là 70-100 : 5-15 : 5-15, ví dụ nằm trong khoảng từ 8:1:1 đến 10:1:1.

1.5. Chế phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó chất làm mát răng là chất chủ vận thụ thể nhiệt TRMP8 được chọn từ dầu bạc hà, tinh dầu bạc hà, mentoxyalkanol (ví dụ, 3-(1-mentoxy)-2-metylpropan-1,2-di-ol, 3-(1-mentoxy)etanol, 3-(1-mentoxy)propan-1-ol, và 3-(1-mentoxy)butan-1-ol), mentyl este (ví dụ, mentyl lactat và mentyl 3-hydroxybutarat), và *p*-mentan 3-carboxamit (ví dụ, N-etyl-*p*-mentan-3-carboxamit (WS-3), (1R,2S,5R)-N-(4-metoxyphe-nyl)-*p*-mentancarboxamit (WS-12), (2S,5R)-N-[4-(2-amino-2-oxoetyl)phenyl]-*p*-mentancarboxamit, N-xyclopropyl-5-metyl-2-isopropylxyclohexancarbonocarboxamit, etyl 3-(*p*-mentan-3-carboxamido)axetat (WS-5), (1R,2S,5R)-N-(4-metoxyphe-nyl)-*p*-mentancarboxamit (WS-12), N-etyl-2,2-diisopropylbutanamit (WS-27), N-xyclopropyl-5-metyl-2-isopropylxyclohexancarbonocarboxamit, N-(1,1-dimetyl-2-hydroxyetyl)-2,2-dietylbutanamit (WS-116), N-(4-xyanometylphenyl)-*p*-mentancarboxamit, và N-(2-(pyridin-2-yl)etyl)-3-*p*-mentancarboxamit; ví dụ N-etyl-*p*-mentan-3-carboxamit), và hỗn hợp của chúng.

1.6. Chế phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó chất làm mát răng là tinh dầu bạc hà.

1.7. Chế phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó nền gel chứa polyme dạng anion, ví dụ polycarboxylat được chọn từ poly(axit acrylic) (tùy ý được tạo liên kết ngang, ví dụ với polyalkenyl ete hoặc đivinyl glycol) và tùy ý là copolyme theo tỷ lệ nằm trong khoảng từ 1:4 đến 4:1 của anhydrit maleic hoặc axit maleic với một monome etylen không no có thể polyme hóa khác (ví dụ, copolyme của metyl vinyl ete và anhydrit maleic), ở dạng tự do hoặc dạng muối.

1.8. Chế phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó nền gel chứa một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt dạng không ion được chọn từ poloxame, polysorbat, và hỗn hợp của chúng.

1.9. Chế phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó nền gel có độ pH nằm trong khoảng từ 6 đến 8, ví dụ nền gel có độ pH trung tính.

1.10. Chế phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó nền gel còn chứa một hoặc nhiều chất làm se răng, ví dụ chất làm se răng dạng thảo dược được chọn từ chất chiết hoặc bột cây bàng (*Terminalia arjuna*) và cây keo (*Acacia*).

1.11. Chế phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó nền gel còn chứa muối kali hòa tan, ví dụ kali nitrat.

1.12. Chế phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó nền gel còn chứa hạt hút giữ kích cỡ nhỏ, ví dụ hạt silic oxit hoặc hạt canxi cacbonat kích cỡ nhỏ, có đường kính d_{50} nhỏ hơn $5\mu\text{m}$, ví dụ nằm trong khoảng từ $0,5\mu\text{m}$ đến $5\mu\text{m}$, ví dụ hạt silic oxit tổng hợp có kích cỡ nhỏ (ví dụ có đường kính d_{50} nằm trong khoảng từ $3\mu\text{m}$ đến $4\mu\text{m}$) và/hoặc hạt canxi cacbonat kết tủa có kích cỡ nhỏ (ví dụ có đường kính d_{50} nằm trong khoảng từ $0,5\mu\text{m}$ đến $3\mu\text{m}$).

1.13. Chế phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó hỗn hợp dầu giảm đau còn chứa chất làm ấm răng, ví dụ chất chủ vận thụ thể nhiệt TRPV1, ví dụ dầu hạt tiêu đen, dầu gừng, chiết xuất vani, vanillyl butyl ete, cinnol, hoặc hỗn hợp của chúng, ví dụ dầu gừng, dầu hạt tiêu hoặc hỗn hợp của chúng.

1.14. Chế phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó hỗn hợp dầu giảm đau còn chứa dầu thảo dược chống viêm, ví dụ dầu thảo dược dạng phenol, ví dụ thymol.

1.15. Chế phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó nền gel chứa chất làm ngọt, ví dụ sacarin, chất thơm (ngoài dầu giảm đau), và/hoặc chất bảo quản, ví dụ natri benzoat.

1.16. Chế phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó nền gel chứa:

a. poly(axit acrylic) liên kết ngang, ví dụ homopolyme carbome loại B, ví dụ Carbopol®974P NF;

b. propylen glycol;

c. chất hoạt động bề mặt dạng không ion được chọn từ poloxame, polysorbat, và hỗn hợp của chúng;

d. bazơ trung hòa, ví dụ natri hydroxit; và

e. nước.

Ví dụ, theo một khía cạnh của sáng chế, sáng chế đề cập đến chế phẩm 1.17 là gel giảm đau tại chỗ có thể dùng trong miệng theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó chế phẩm này chứa các thành phần được thể hiện trong Bảng dưới đây.

Thành phần	% Khối lượng
Homopolyme carbome loại B	nằm trong khoảng từ 1% đến 2%, ví dụ nằm trong khoảng từ 1% đến 1,5%
Propylen glycol	nằm trong khoảng từ 10% đến 20%, ví dụ khoảng 15%
Poloxame	nằm trong khoảng từ 5% đến 15%, ví dụ khoảng 9%
Polysorbat	nằm trong khoảng từ 2% đến 7%, ví dụ khoảng 5%
Natri sacarin	nằm trong khoảng từ 0% đến 0,5%, ví dụ khoảng 0,2%
Natri benzoat	nằm trong khoảng từ 0% đến 0,5%, ví dụ khoảng 0,2%
Bazơ, ví dụ NaOH	Để tạo ra độ pH nằm trong khoảng từ 6 đến 8
Dầu đinh hương hoặc eugenol	nằm trong khoảng từ 3% đến 6%, ví dụ nằm trong khoảng từ 4% đến 5%
Long não	nằm trong khoảng từ 0,2% đến 0,8%, ví dụ khoảng 0,5%
Tinh dầu bạc hà	nằm trong khoảng từ 0,2% đến 0,8%, ví dụ khoảng 0,5%
Nước	nằm trong khoảng từ 30% đến 75%

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất chế phẩm gel này. Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng chế phẩm gel này để giảm đau răng.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp làm giảm đau răng, bao gồm bước đưa lượng hữu hiệu của chế phẩm gel bất kỳ từ chế phẩm 1 nêu trên vào vùng răng bị ảnh hưởng, trong đó sau khi đưa vào gel này được giữ ở vùng răng bị ảnh hưởng, ví dụ trong ít nhất 1

phút, ví dụ ít nhất 5 phút. Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm gel bất kỳ từ chế phẩm 1 dùng để giảm đau răng.

Theo một phương án khác, sáng chế cũng đề cập đến việc sử dụng hỗn hợp dầu giảm đau gồm (a) dầu đinh hương và/hoặc eugenol, (b) chất làm mát răng (ví dụ được chọn từ tinh dầu bạc hà, dầu bạc hà, mentyl este, mentoxyalkanol, và *p*-mentan carboxamit (ví dụ, N-etyl-*p*-mentan-3-carboxamit), và hỗn hợp của chúng); và (c) long não, để sản xuất gel giảm đau tại chỗ trong miệng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến phương pháp sản xuất gel giảm đau tại chỗ có thể dùng trong miệng, chứa hỗn hợp dầu giảm đau gồm (a) dầu đinh hương và/hoặc eugenol, (b) chất làm mát răng, và (c) long não; trong nền gel thích hợp để dùng trong miệng chứa polyme poly(axit acrylic) liên kết ngang, chất hoạt động bề mặt dạng không ion, và nước, bao gồm các bước: a) tạo nhũ tương nước trong dầu, trong đó pha dầu chứa hỗn hợp dầu giảm đau, pha nước chứa polyme poly(axit acrylic) và nước, và chất hoạt động bề mặt dạng không ion để thúc đẩy hình thành nhũ tương, và b) nâng độ pH của nhũ tương thu được đến mức độ đủ để ion hóa các nhóm carboxyl trên polyme poly(axit acrylic) liên kết ngang, nhờ đó tạo ra gel ổn định.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa hỗn hợp dầu giảm đau gồm (a) dầu đinh hương và/hoặc eugenol; (b) chất làm mát răng được chọn từ dầu bạc hà, tinh dầu bạc hà, mentyl este, mentoxyalkanol, và *p*-mentan 3-carboxamit), và hỗn hợp của chúng; và (c) long não. Các dầu giảm đau này có thể có nguồn gốc tự nhiên hoặc tổng hợp. Dầu đinh hương được chiết xuất từ chồi, lá hoặc thân của cây đinh hương (*Syzygium aromaticum*). Khi dầu đinh hương được sử dụng thay cho eugenol, thì lượng dầu đinh hương được sử dụng có thể được điều chỉnh sao cho lượng eugenol (thường nằm trong khoảng từ 80% đến 90% khối lượng dầu đinh hương) không đổi. Long não có thể được chiết xuất từ thực vật, ví dụ từ cây nguyệt quế hoặc cây hương thảo, hoặc được tổng hợp, ví dụ từ dầu thông. Ví dụ về chất làm mát răng đã biết trong lĩnh vực này được mô tả trong tài liệu: Leffingwell, “*Cooling Ingredients and Their Mechanisms of Action*”, Chapter 65, from Barel, et al. (Eds), *Handbook of Cosmetic Science and Technology*, 3rd ed. Informa Healthcare (2009), được kết hợp vào sáng chế bằng cách viện dẫn. Ví dụ về chất làm mát răng bao gồm chất chủ vận thụ thể nhiệt TRMP8 tự nhiên hoặc tổng hợp, ví dụ tinh dầu bạc hà, là thành phần chính của dầu bạc hà, và các dẫn xuất khác của nó, ví

dự hợp chất có gốc *p*-mentan (1-metyl-4-isopropyl-xyclohexyl), ví dụ mentyl este, mentoxyalkanol, và *p*-mentan 3-carboxamit. Theo một số phương án, dầu giảm đau theo sáng chế tùy ý chứa một hoặc nhiều chất làm ẩm răng, ví dụ chất chủ vận thụ thể nhiệt TRPV1, ví dụ dầu hạt tiêu đen, dầu gừng, chiết xuất vani, vanillyl butyl ete, cồn ốt, hoặc hỗn hợp của chúng, ở lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 2% khối lượng, ví dụ dầu gừng với lượng khoảng 0,5% khối lượng và dầu hạt tiêu đen với lượng khoảng 0,5% khối lượng. Theo một số phương án, dầu giảm đau theo sáng chế tùy ý chứa một hoặc nhiều dầu thảo dược chống viêm được chọn từ dầu thảo dược dạng phenol, ví dụ thymol, ở lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 2% khối lượng, ví dụ thymol với lượng khoảng 0,5% khối lượng.

Theo các phương án khác, gel giảm đau tại chỗ có thể dùng trong miệng theo sáng chế chứa polyme dạng anion, có xu hướng bám dính vào bề mặt cứng và mềm của khoang miệng, cho phép giải phóng kéo dài dầu giảm đau. Theo một số phương án, polyme poly(axit acrylic) liên kết ngang, như carbome hoặc polyacrylat, ví dụ Carbopol®, được chọn để tạo ra cấu trúc gel cho chế phẩm theo sáng chế. Gel giảm đau tại chỗ có thể dùng trong miệng theo sáng chế có thể chứa poly(axit acrylic) liên kết ngang, ví dụ homopolyme carbome loại B, như Carbopol®974P NF. Các polyme này có độ nhớt thấp ở độ pH thấp, cho phép trộn dễ dàng các thành phần của gel, và tạo ra nhũ tương hoặc hỗn dịch chứa các dầu giảm đau, nhưng khi độ pH được gia tăng bằng cách bổ sung bazơ, thì các gốc carboxyl bị ion hóa và dịch chuyển lẫn nhau dẫn đến làm trương nở polyme và tăng độ nhớt. Các giọt dầu vẫn nằm trong chất nền và được hỗn dịch hóa ổn định trong chế phẩm, sau đó được giải phóng khi sử dụng. Do đó, thành phần polyacrylat thường được bổ sung ở dạng axit tự do, sau đó được trung hòa một phần hoặc hoàn toàn bằng bazơ thích hợp trong chế phẩm cuối cùng để tạo ra muối kim loại kiềm tan trong nước (ví dụ, kali và natri) hoặc muối amoni. Polyacrylat được sử dụng ở lượng đủ để tạo ra chế phẩm dạng gel nhớt cuối cùng, ví dụ polyacrylat được sử dụng ở lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 3% khối lượng, ví dụ nằm trong khoảng từ 1% đến 1,5% khối lượng. Theo một số phương án, chế phẩm gel theo sáng chế có thể chứa polyme hỗ trợ, ví dụ copolyme của anhydrit maleic hoặc axit maleic với một monome etylen không no có thể polyme hóa khác theo tỷ lệ nằm trong khoảng từ 1:4 đến 4:1 (ví dụ copolyme của metyl vinyl ete và anhydrit maleic) có trọng lượng phân tử nằm trong khoảng từ 30.000 đến 1.000.000, tốt nhất nếu nằm trong khoảng từ 300.000 đến 800.000. Copolyme

của metyl vinyl ete và anhydrit maleic bao gồm các chế phẩm Gantrez®, ví dụ AN 139 (trọng lượng phân tử bằng 500.000), AN 119 (trọng lượng phân tử bằng 250.000) và S-97 Pharmaceutical Grade (trọng lượng phân tử bằng 700.000) do ISP Technologies, Inc., Bound Brook, N.J. 08805 cung cấp. Polyme dạng anion hỗ trợ có thể được sử dụng ở lượng nằm trong khoảng từ 0,05% đến 3% khối lượng. Theo một số phương án, chế phẩm gel theo sáng chế còn chứa chất làm đặc, ví dụ polyvinyl pyrrolidon (PVP, ví dụ Plasdone® S-630), và/hoặc chất làm đặc silic oxit để tạo ra cấu trúc polyme hoặc cấu trúc gel trong môi trường nước. Lưu ý rằng chất làm đặc silic oxit có đặc tính vật lý và chức năng khác với hạt mài mòn silic oxit được sử dụng trong chế phẩm chăm sóc răng miệng, do chất làm đặc silic oxit có kích cỡ rất nhỏ nên nó không có hoặc có ít tác dụng mài mòn. Ví dụ về các chất làm đặc khác có thể bao gồm carboxyvinyl polyme, caragen, hydroxyetyl xenluloza và/hoặc nước muối tan của ete xenluloza như natri carboxymetyl xenluloza và natri carboxymetyl hydroxyetyl xenluloza. Các gồm tự nhiên như gồm karaya, gồm arabic, và gồm tragacanth cũng có thể được sử dụng làm chất làm đặc. Magie nhôm silic oxit dạng keo cũng có thể được sử dụng làm chất làm đặc để tiếp tục cải thiện cấu trúc của chế phẩm theo sáng chế. Theo một số phương án, chất làm đặc khác với polycarboxylat có thể được sử dụng ở lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 10,0% khối lượng chế phẩm.

Theo một số phương án, chế phẩm gel theo sáng chế chứa hạt hút giữ kích cỡ nhỏ, có khả năng bít kín các ống ngà răng và làm giảm tình trạng nhạy cảm của răng. Hạt hút giữ kích cỡ nhỏ có thể là hạt silic oxit hoặc hạt canxi cacbonat kích cỡ nhỏ, có đường kính d_{50} nhỏ hơn $5\mu\text{m}$, ví dụ nằm trong khoảng từ $0,5\mu\text{m}$ đến $5\mu\text{m}$, ví dụ hạt silic oxit vô định hình tổng hợp kích cỡ nhỏ (có đường kính d_{50} nằm trong khoảng từ $3\mu\text{m}$ đến $4\mu\text{m}$) và/hoặc hạt canxi cacbonat kết tủa kích cỡ nhỏ (có đường kính d_{50} nằm trong khoảng từ $0,5\mu\text{m}$ đến $3\mu\text{m}$). Ví dụ, silic oxit Sorbosil AC43 có bán trên thị trường có đường kính d_{50} bằng $3,95\mu\text{m}$. Đường kính d_{50} được đo bằng các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, phân bố kích cỡ hạt có thể được đo bằng máy phân tích kích cỡ hạt Malvern, Model Mastersizer 2000 (hoặc mô-đen tương đương) (Malvern Instruments, Inc., Southborough, Mass.), trong đó trong đó chùm tia laze chứa khí heli và neon được chiếu qua ống trong suốt chứa silic oxit, ví dụ hạt silic oxit hydrogel được hỗn dịch hóa trong dung dịch nước. Các tia sáng chiếu vào các hạt này được tán xạ ở các góc tỉ lệ nghịch với kích cỡ hạt. Bộ phận phát hiện đo mật độ ánh sáng ở các góc định trước. Sau đó, các tín hiệu điện tỷ lệ

với các trị số thông lượng ánh sáng đo được được phân tích bởi hệ thống máy vi tính, tương phản với mẫu tán xạ được dự đoán từ các hạt lý thuyết như được xác định bởi chiết xuất của mẫu và dung môi phân tán chứa nước để xác định phân bố kích cỡ của hạt silic oxit hydrogel. Chuyên gia trung bình trong lĩnh vực này hiểu rằng các phương pháp khác để xác định kích cỡ hạt là đã biết, và dựa vào phần mô tả sáng chế sẽ xác định được kích cỡ trung vị, kích cỡ trung bình, và/hoặc phân bố kích cỡ của các hạt theo sáng chế.

Theo một số phương án, nhũ tương dầu trong gel giảm đau tại chỗ có thể dùng trong miệng theo sáng chế được làm ổn định bằng chất hoạt động bề mặt. Theo một số phương án, chất hoạt động bề mặt là chất hoạt động bề mặt dạng không ion. Ví dụ về chất hoạt động bề mặt dạng không ion được sử dụng trong chế phẩm gel theo sáng chế bao gồm hợp chất được điều chế bằng cách ngưng tụ nhóm alkylen oxit (thường ưa nước) với hợp chất hữu cơ kỵ nước mà có thể là chất béo hoặc alkyl thơm. Ví dụ về chất hoạt động bề mặt dạng không ion bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, poloxame (ví dụ, copolyme ba khối dạng không ion chứa mạch chính polyoxypropylen kỵ nước và hai mạch bên polyoxyetylen ưa nước ở hai đầu, ví dụ Pluronic® hoặc Kolliphor®, ví dụ poloxame 407), polysorbat (polyetoxyl sorbitan được este hóa bằng axit béo, ví dụ Alkest®, Canarcel® hoặc Tween®, ví dụ polysorbat 20) và hỗn hợp của chúng. Các chất hoạt động bề mặt dạng không ion khác có thể được sử dụng bao gồm sản phẩm ngưng tụ của polyetylen oxit với alkyl phenol, sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với sản phẩm của phản ứng giữa propylen oxit và etylen điamin, sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với rượu béo, oxit amin bậc ba mạch dài, oxit phosphin bậc ba mạch dài, dialkyl sulfoxit mạch dài và hỗn hợp của chúng. Chế phẩm gel theo sáng chế có thể chứa chất hoạt động bề mặt hoặc hỗn hợp tương thích của chúng ở lượng đủ để tạo ra nhũ tương dầu trong nước giữa (i) nước và các thành phần ưa nước khác của gel và (ii) các dầu giảm đau, ví dụ nằm trong khoảng từ 0,1% đến 20,0% khối lượng, ví dụ nằm trong khoảng từ 5% đến 20% khối lượng chế phẩm.

Theo một số phương án, độ nhớt của chế phẩm gel theo sáng chế nằm trong khoảng từ 1.000 cPs đến 900.000 cPs, tốt hơn là nếu nằm trong khoảng từ 10.000 cPs đến 100.000 cPs, tốt hơn nữa là nếu nằm trong khoảng từ 50.000 cPs đến 900.000 cPs, và tốt nhất là nếu nằm trong khoảng từ 200.000 cPs đến 600.000 cPs.

Chế phẩm gel theo sáng chế có thể chứa các thành phần tùy ý khác, ví dụ chất làm ẩm, ví dụ propylen glycol và/hoặc glycerin, chất thơm (ngoài dầu giảm đau), chất làm ngọt, ví dụ natri sacarin, chất bảo quản, ví dụ natri benzoat, chất bazơ hóa, ví dụ natri hydroxit, và/hoặc chất màu.

Thuật ngữ “khoảng” được dùng trong bản mô tả để chỉ mọi trị số nằm trong khoảng đó. Trị số bất kỳ nằm trong khoảng có thể được chọn làm các trị số đầu mút của khoảng này. Ngoài ra, toàn bộ các tài liệu tham khảo được kết hợp vào sáng chế bằng cách viện dẫn. Trong trường hợp có sự khác biệt về một thuật ngữ trong sáng chế và tài liệu tham khảo được viện dẫn, ưu tiên sử dụng thuật ngữ được mô tả trong sáng chế.

Trừ khi có quy định khác, toàn bộ tỷ lệ phần trăm và lượng được sử dụng trong bản mô tả là tỷ lệ phần trăm khối lượng. Lượng thu được được tính theo lượng của hoạt chất.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các phương án theo sáng chế được mô tả chi tiết hơn trong các ví dụ sau và chỉ nhằm mục đích minh họa chứ không giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ 1

Các chế phẩm gel giảm đau tại chỗ có thể dùng trong miệng được điều chế với các thành phần sau:

Bảng 1

1% khối lượng dầu	
Thành phần	% khối lượng
Carbome (Carbopol 974P NF)	1%
Propylen glycol	30%
Dung dịch NaOH 18% khối lượng/thể tích	1%
Natri sacarin	0,2%
Poloxame 407	10%
Hỗn hợp dầu (dầu đinh hương : tinh dầu bạc hà : long não 50:20:30)	1%
Nước	vừa đủ

Bảng 2

2% khối lượng dầu	
Thành phần	% khối lượng
Carbome (Carbopol 974P NF)	1%
Propylen glycol	40%
Dung dịch NaOH 18% khối lượng/thể tích	1%
Natri sacarin	0,2%
Poloxame 407	4%
Polysorbat 20	2%
Hỗn hợp dầu (dầu đinh hương : tinh dầu bạc hà : long não 50:30:20)	2%
Nước	vừa đủ

Bảng 3

3% khối lượng dầu	
Thành phần	% khối lượng
Carbome (Carbopol 974P NF)	1%
Propylen glycol	15%
Dung dịch NaOH 18% khối lượng/thể tích	0,5%
Natri sacarin	0,2%
Poloxame 407	9%
Polysorbat 20	3%
Natri benzoat	0,2%
Hỗn hợp dầu (dầu đinh hương : tinh dầu bạc hà : long não 50:20:30)	3%
Nước	vừa đủ

Bảng 4

5% khối lượng dầu	
Thành phần	% khối lượng
Carbome (Carbopol 974P NF)	1%
Propylen glycol	15%
Dung dịch NaOH 18% khối lượng/thể tích	0,5%
Natri sacarin	0,2%
Poloxame 407	9%
Polysorbat 20	3%
Natri benzoat	0,2%
Hỗn hợp dầu (dầu đinh hương : tinh dầu bạc hà : long não 50:20:30)	5%
Nước	vừa đủ

Carbome được phân tán vào propylen glycol và nước và khuấy, sau đó các chất hoạt động bề mặt, chất làm ngọt, và chất bảo quản được trộn trước với nhau, bổ sung vào và khuấy. Sau đó, hỗn hợp dầu được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được được làm đồng nhất. Cuối cùng, dung dịch kiềm được bổ sung vào để tăng độ pH của hỗn hợp và ion hóa các nhóm carboxylat của carbome, và tạo ra chế phẩm gel đặc. Các chế phẩm nêu trên chứa thành phần dầu với lượng khác nhau được điều chế, đặc tính của các chế phẩm này được cảm nhận, và đưa vào răng lợi của người tình nguyện:

Bảng 5

Tối ưu hóa nồng độ hỗn hợp dầu	
Chế phẩm thử nghiệm	Chỉ tiêu chất lượng
1,0% gel Carbopol 974P NF và 1% hỗn hợp dầu	Độ quánh của gel giống thuốc mỡ. Cảm giác ẩm-mát được cảm nhận, nhưng hơi tê
1,0% gel Carbopol 974P NF và 2% hỗn hợp dầu	Độ quánh của gel thấp, cảm giác ẩm-mát được cảm nhận nhưng hơi tê, độ ngọt cao, hơi phân tách dầu
1,0% gel Carbopol 974P NF và 3% hỗn hợp dầu	Gel đặc không trong suốt, khả năng dàn trải cao, đồng nhất, độ ngọt cao, cảm giác ẩm-mát, không tê
1,0% gel Carbopol 974P NF và 5% hỗn hợp dầu	Gel đặc không trong suốt, khả năng dàn trải cao, đồng nhất, độ ngọt thấp, gây tê tức thời, cảm giác rất, cảm giác mát lạnh của tinh dầu bạc hà được cảm nhận.

Mặc dù các chế phẩm nêu trên đều không đáp ứng tiêu chuẩn thử nghiệm, nhưng chế phẩm chứa 5% hỗn hợp dầu có vẻ ổn định, dù chứa lượng dầu cao, và có khả năng phân phối tốt lượng hữu hiệu của các hoạt chất.

Tối ưu hóa thành phần hỗn hợp dầu

Sau đó, công thức điều chế chế phẩm chứa 5% hỗn hợp dầu nêu trên được điều chỉnh bằng cách sử dụng các hỗn hợp dầu khác nhau, như sau:

Bảng 6

Tối ưu hóa thành phần hỗn hợp dầu	
Chế phẩm thử nghiệm	Chỉ tiêu chất lượng
1,0% gel Carbopol 974P NF và 5% khối lượng dầu đinh hương: Tinh dầu bạc hà: Long não (50:20:30)	Gel đặc không trong suốt, khả năng dàn trải cao, đồng nhất, gây tê tức thời, cảm giác rất, cảm giác mát lạnh của tinh dầu bạc hà được cảm nhận.
1,0% gel Carbopol 974P NF và 5% Eugenol: Tinh dầu bạc hà: Long não (50:20:30)	Gel đặc không trong suốt, khả năng dàn trải cao, đồng nhất, độ ngọt thấp, gây tê chậm và ít cảm giác rất, không cảm nhận được cảm giác mát lạnh, vị cay được cảm nhận
1,0% gel Carbopol 974P NF và 5% Eugenol : N-etyl- <i>p</i> -mentan-3-carboxamit : Long não (50:20:30)	Gel đặc không trong suốt, khả năng dàn trải cao, đồng nhất, độ ngọt thấp, gây tê chậm và ít cảm giác rất, cảm giác mát lạnh tức thì nhưng không kéo dài, không tốt như tinh dầu bạc hà
1,0% gel Carbopol 974P NF và 5% Eugenol: Mento l: Long não (70:10:20)	Độ đặc của gel cao, hình thái không trong suốt và hấp dẫn. Gây tê mạnh với cảm giác ẩm mát dịu nhẹ, vị cay thấp.
1,0% gel Carbopol 974P NF và 5% Eugenol :Tinh dầu bạc hà : Long não (80:10:10)	Đặc tính gel tốt, chất lượng cáo nhất, được tiếp tục kiểm nghiệm đánh giá.

Các chế phẩm cuối cùng được điều chế trên quy mô lớn, cùng với chế phẩm giả được chứa 0,5% metanol, nhưng không chứa dầu đinh hương hoặc long não, cũng như chế phẩm bổ sung chứa dầu đinh hương thay cho eugenol (lượng dầu đinh hương được điều chỉnh để thu được lượng eugenol tương đương) được thể hiện trong bảng dưới đây.

Các chế phẩm này được thử nghiệm trên đối tượng, và chế phẩm thử nghiệm 1 và chế phẩm thử nghiệm 1A có các đặc tính lưu giữ, bám dính tốt và tác dụng giảm đau răng cao hơn nhiều so với chế phẩm giả được.

Bảng 7

Chế phẩm thử nghiệm	Chế phẩm giả được	Chế phẩm thử nghiệm 1	Chế phẩm thử nghiệm 1A
Thành phần	Chế phẩm giả được chứa 0,5% tinh dầu bạc hà	5% hỗn hợp dầu (Eugenol :Tinh dầu bạc hà : Long não, 80:10:10)	5,7% hỗn hợp dầu (Dầu đinh hương : Tinh dầu bạc hà : Long não, 94:10:10)
Carbopol 974P NF	1	1	1
Propylen glycol	15	15	15
Poloxame 407	9	9	9
Polysorbat 20	5	5	6
Natri sacarin	0,2	0,2	0,2
Natri benzoat	0,2	0,2	0,2
Dung dịch NaOH 50%	0,6	0,6	0,56
Dầu đinh hương	--	--	4,71
Eugenol	--	4	--
Long não	--	0,5	0,5
Tinh dầu bạc hà	0,5	0,5	0,5
Nước	68,5	64	62,33
Tổng cộng	100	100	100

Ví dụ 2

Chế phẩm gel theo sáng chế có thể được điều chế theo phương pháp, bao gồm các bước sau:

1. Phân tán Carbopol 974P NF trong propylen glycol (lượng sử dụng) và một phần nước.
2. Làm đồng nhất để đảm bảo phân tán và làm ẩm Carbopol trong hỗn hợp propylen glycol và nước bằng máy đồng nhất.
3. Khuấy ở tốc độ chậm để ngăn ngừa tạo bọt và tăng khí.
4. Bổ sung Poloxame 407, Polysorbat 20, Natri sacarin và Natri benzoat vào lượng nước còn lại.
5. Trộn toàn bộ các thành phần này với nhau ở tốc độ thấp bằng máy trộn.
6. Tiếp tục trộn cho đến khi thu được thể phân tán đồng nhất.

7. Sau khi thu được thể phân tán đồng nhất của cả hai hỗn hợp, bổ sung thể phân tán polyme vào thể phân tán poloxame trong máy trộn.

8. Tiếp tục trộn cả hai thành phần này cho đến khi thu được thể phân tán đồng nhất.

9. Bổ sung hỗn hợp dầu vào thể phân tán này và trộn trong vài giờ mà không cần điều kiện chân không.

10. Sau đó, trộn ở tốc độ cao trong điều kiện chân không tuyệt đối để đảm bảo nhũ tương hóa hoàn toàn

11. Bổ sung dung dịch kiềm vào thể phân tán này ở tốc độ cao trong điều kiện chân không tuyệt đối để trung hòa polyme và thu được gel đặc cuối cùng.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Gel giảm đau tại chỗ thích hợp dùng trong miệng chứa:

hỗn hợp dầu giảm đau gồm (a) dầu đinh hương và/hoặc eugenol, (b) chất làm mát răng, và (c) long não; và

nền gel thích hợp để dùng trong miệng;

trong đó, nền gel này cho phép giải phóng có kiểm soát hỗn hợp dầu giảm đau sau khi đưa vào răng, và nền gel này chứa polyme dạng anion ở dạng tự do hoặc dạng muối.

2. Gel giảm đau theo điểm 1, trong đó gel này chứa hỗn hợp dầu giảm đau với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 10% khối lượng.

3. Gel giảm đau theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chất làm mát răng là tinh dầu bạc hà.

4. Gel giảm đau theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó tỷ lệ khối lượng giữa thành phần (a), thành phần (b) và thành phần (c) nằm trong khoảng từ 8:1:1 đến 10:1:1.

5. Gel giảm đau theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó hỗn hợp dầu giảm đau có tỷ lệ khối lượng dầu đinh hương : tinh dầu bạc hà : long não nằm trong khoảng từ 8:1:1 đến 10:1:1.

6. Gel giảm đau theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó nền gel chứa poly(axit acrylic) liên kết ngang.

7. Gel giảm đau theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó nền gel chứa copolyme của metyl vinyl ete/anhydrit maleic (PVM/MA).

8. Gel giảm đau theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó nền gel chứa một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt dạng không ion được chọn từ poloxame, polysorbat, và hỗn hợp của chúng.

9. Gel giảm đau theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó nền gel có độ pH nằm trong khoảng từ 6 đến 8.

10. Gel giảm đau theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó nền gel chứa một hoặc nhiều chất làm se.

11. Gel giảm đau theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó hỗn hợp dầu giảm đau còn chứa chất làm ấm.

12. Gel giảm đau theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó hỗn hợp dầu giảm đau còn chứa dầu thảo dược chống viêm.

13. Phương pháp sản xuất gel giảm đau tại chỗ thích hợp dùng trong miệng chứa hỗn hợp dầu giảm đau gồm (a) dầu đinh hương và/hoặc eugenol, (b) chất làm mát răng, và (c) long não; và nền gel thích hợp để dùng trong miệng chứa polyme poly(axit acrylic) liên kết ngang, chất hoạt động bề mặt dạng không ion, và nước, bao gồm các bước:

a) tạo nhũ tương nước trong dầu, trong đó pha dầu chứa hỗn hợp dầu giảm đau, pha nước chứa polyme poly(axit acrylic) và nước, và chất hoạt động bề mặt dạng không ion để thúc đẩy hình thành nhũ tương, và

b) nâng độ pH của nhũ tương thu được đến mức độ đủ để ion hóa các nhóm carboxyl của polyme poly(axit acrylic) liên kết ngang, nhờ đó tạo ra gel ổn định.