



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0023261

(51)⁷ A61K 8/19; A61Q 11/00; A61K 8/24 (13) B

(21) 1-2013-03293 (22) 29/03/2012
(86) PCT/EP2012/055604 29/03/2012 (87) WO2012/143220A1 26/10/2012
(30) PCT/CN2011/000667 18/04/2011 CN
(45) 27/04/2020 385 (43) 25/02/2014 311A
(73) UNILEVER N.V (NL)
Weena 455, NL-3013 AL Rotterdam, The Netherlands
(72) LI, Xiaoke (CN); DENG, Yan (CN); DING, Guan-Jun (CN); XU, Yong (CN)
(74) Công ty TNHH Trần Hữu Nam và Đồng sự (TRAN H.N & ASS.)

(54) CHẾ PHẨM CHĂM SÓC RĂNG MIỆNG BÙ CHẤT KHOÁNG CHO RĂNG

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm chăm sóc răng miệng phù hợp để làm trắng và bù chất khoáng cho răng. Chế phẩm chăm sóc răng miệng chứa nguồn phosphat và muối canxi làm nguồn tái tạo có cỡ hạt là 5 micron hoặc ít hơn để có thể tạo ra hydroxyapatit tại chỗ khi sử dụng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế này đề cập đến chế phẩm chăm sóc răng miệng bù chất khoáng cho răng cũng như phương pháp để bù chất khoáng cho răng. Đặc biệt hơn là sáng chế này liên quan đến các chế phẩm như vậy và các phương pháp mà muối canxi dạng hạt trọng lượng trung bình có cỡ hạt nằm trong khoảng từ 0,01 đến 3 micron.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các sản phẩm chúng ta tiêu thụ như thực phẩm, không may, thường có tác động tiêu cực lên răng của chúng ta. Đồ uống có tính axit và đồ ngọt, ví dụ, có thể dẫn đến xói mòn răng bằng cách tấn công men răng mà phủ bên ngoài và bảo vệ răng. Hơn nữa, các sản phẩm từ thuốc lá cũng như đồ uống như cà phê và trà có thể làm ố răng và do đó dẫn đến một nụ cười thường không hấp dẫn.

Ngoài những gì chúng ta tiêu thụ, cân bằng tự nhiên giữa hydroxyapatit trong răng bị tan từ men răng và hydroxyapatit được hình thành trên hoặc trong răng từ các chất xảy ra tự nhiên trong nước bọt thay đổi liên tục. Sự thay đổi như vậy có thể khiến răng không hấp dẫn với tình trạng bị ung thư. Sản phẩm mà giải quyết sâu và/hoặc làm trắng răng, tuy nhiên, đã được phát triển. Sản phẩm thông thường thường chứa peroxit, chất mài mòn thô hoặc cả hai. Những loại sản phẩm này thường không được mong muốn vì chúng có thể gây tổn thương cho răng và nướu răng nếu sử dụng không đúng cách. Hơn nữa, các sản phẩm như vậy có thể rất tốn kém và không phải là hấp dẫn đối với người tiêu dùng thu nhập thấp có nhu cầu bù chất khoáng cho răng.

Chúng tôi đã nhận ra sự cần thiết để phát triển một sản phẩm chăm sóc răng miệng, thích hợp để làm trắng và khoáng hóa răng trong khi cùng lúc đó nhẹ nhàng để sử dụng và giá cả phải chăng cho phần lớn người tiêu dùng. Sáng

chế này, do đó, hướng đến chế phẩm chăm sóc răng miệng làm trắng và bù chất khoáng cho răng cũng như một phương pháp để bù chất khoáng cho răng. Chế phẩm chăm sóc răng miệng theo sáng chế này có cỡ hạt trung bình từ 0,01 đến 3 micron có kết quả bất ngờ trong thành phần tuyệt vời cho sự hình thành hydroxyapatit tại chỗ. Chế phẩm có thể bổ sung hoặc thay thế dẫn đến làm trắng và bù chất khoáng cho răng sau khi sử dụng trong đó chế phẩm thì nhẹ nhàng trên răng của người tiêu dùng.

Các nỗ lực đã được bộc lộ để hoàn thiện chế phẩm chăm sóc răng miệng. Trong WO 00/10520 và US 2003/0.072.721 A1, chế phẩm với canxi cacbonat tinh chế và đất tự nhiên tinh chế, tương ứng, được mô tả.

Những nỗ lực khác đã được bộc lộ để tạo ra chế phẩm chăm sóc răng miệng. Đơn PCT đã được xuất bản như WO 2008/068149 A1 và WO 2008/068248 A1; và sáng chế US số 4.083.955, 5.605.675 và 6.214.321, quy trình và chế phẩm cho bù chất khoáng men răng được mô tả.

Vẫn còn nỗ lực khác đã được bộc lộ để hoàn thiện chế phẩm chăm sóc răng miệng. Trong ứng dụng bằng sáng chế Mỹ công bố như US 2007/0 264291 A1, các chế phẩm và các phương pháp ngăn ngừa, giảm mảng bám và/hoặc viêm nướu bằng cách sử dụng kính hoạt tính sinh học có chứa kem đánh răng được mô tả.

Ngay cả những nỗ lực khác đã được công bố để hoàn thiện chế phẩm chăm sóc răng miệng. Trong ứng dụng của Mỹ công bố như US 2008/292565 A1, các chế phẩm bổ sung flo và bù chất khoáng cho răng được mô tả.

Không trong số các ấn phẩm tóm tắt ở trên mô tả chế phẩm chăm sóc răng miệng trong đó chế phẩm chứa muối canxi dạng hạt trọng lượng trung bình có cỡ hạt nằm trong khoảng từ 0,01 đến 3 micron, trong đó, cùng là chế phẩm tuyệt vời cho sự hình thành hydroxyapatit tại chỗ.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm chăm sóc răng miệng.

Theo khía cạnh thứ nhất, chế phẩm chăm sóc răng miệng chứa:

a) từ 5 đến 45% trọng lượng muối canxi dạng hạt trọng lượng trung bình có cỡ hạt nằm trong khoảng từ 0,01 đến 3 micron; và

b) từ 0,01 đến 30% trọng lượng của nguồn phosphat,

các muối canxi và nguồn phosphat, cùng nhau, là tiền chất cho sự hình thành hydroxyapatit tại chỗ.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế này hướng đến làm trắng và bù chất khoáng cho răng với các chế phẩm chăm sóc răng miệng theo khía cạnh đầu tiên của sáng chế.

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

Tái tạo nguồn muối canxi, như sử dụng ở đây có nghĩa là các muối canxi dạng hạt trọng lượng trung bình có cỡ hạt nằm trong khoảng từ 0,01 đến 3 và tốt hơn là từ 0,02 đến 1,5 micron, theo đó cỡ hạt là có nghĩa là để có nghĩa là kích thước đo được lớn nhất của hạt và chứa cả đường kính của nó. Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên, từ 1 đến 100% trọng lượng của các muối canxi làm nguồn tái tạo được sử dụng trong sáng chế này dạng hạt trọng lượng trung bình có cỡ hạt nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2 micron. Tái tạo nguồn muối canxi như vậy được cung cấp để mang lại sự bù chất khoáng cho răng tại chỗ và cùng với nguồn phosphat.

Chế phẩm chăm sóc răng miệng có nghĩa là chế phẩm phù hợp để sử dụng trong các ứng dụng khoang miệng trong thú y và/hoặc con người nhưng đặc biệt để sử dụng trong ứng dụng khoang miệng của con người. Chế phẩm như vậy có thể là pha hoặc kết quả của hỗn hợp của pha canxi và phosphat. Hòa tan và không hòa tan, như sử dụng ở đây, đề cập đến khả năng hòa tan của nguồn (ví

dụ như muối canxi) trong nước. Hòa tan có nghĩa là nguồn mà hòa tan trong nước để cung cấp dung dịch với nồng độ ít nhất là 0,1 mol mỗi lít ở nhiệt độ phòng (25°C). Không hòa tan có nghĩa là nguồn mà hòa tan trong nước để cung cấp dung dịch với nồng độ ít hơn 0,001 mol mỗi lít ở nhiệt độ phòng. Ít tan, do đó, được định nghĩa là nguồn mà hòa tan trong nước để cung cấp dung dịch với một nồng độ lớn hơn 0,001 mol mỗi lít ở nhiệt độ phòng và ít hơn 0,1 mol mỗi lít ở nhiệt độ phòng. Bù chất khoáng, như sử dụng ở đây, có nghĩa là việc tạo ra tại chỗ của hydroxyapatit trên răng (chứa cả các lớp trên răng từ 10 nm đến 6 micron, và tốt hơn là từ 75 nm đến 5 micron, và tốt nhất là, dày từ 150 nm đến 4 micron chứa tất cả các phạm vi gộp trong đó) để làm giảm khả năng gây ra răng nhạy cảm, sâu răng, tái tạo men và/hoặc cải thiện sự xuất hiện của răng bằng cách làm trắng qua cách tạo ra hydroxyapatit mới như vậy. Hydroxyapatit mới, chứa các lớp của chúng, thường chứa ít nhất là 30 phần trăm, và tốt hơn là, ít nhất là 45 phần trăm và tốt nhất từ 48 đến 100 phần trăm bề mặt của răng là đối tượng của chế phẩm chăm sóc răng miệng theo sáng chế và chứa tất cả các thành phần trong đó. Chất làm trắng cũng có thể chứa các chất làm trắng răng thông qua sự kết dính của các muối canxi và dựa trên chất cản quang tạm thời khác trên bề mặt của răng. Chế phẩm chăm sóc răng miệng nghĩa là chứa, ví dụ, một loại bột, gel, chất lỏng (như nước súc miệng), phun, bọt, dưỡng, chế phẩm mang hoặc một mouthstrip hoặc một miếng vá dính miệng, viên thuốc nhai (hoặc kẹo), hình thoi, kem, nước giải khát hoặc một dải gôm. Tốt hơn là, tuy nhiên, chế phẩm là kem giống dạng kem đánh răng hoặc gel cho răng.

Tất cả các phạm vi có nghĩa là chứa tất cả các thành phần trong đó. Chứa, như được sử dụng ở đây, nghĩa là gồm có chủ yếu và gồm. Để tránh sự nghi ngờ, các tiền chất hydroxyapatit trong chế phẩm có thể chứa chủ yếu hoặc chứa muối canxi dạng hạt trọng lượng trung bình có cỡ hạt nằm trong khoảng từ 0,01 đến 3 micron và nguồn phosphat.

Mô tả chi tiết sáng chế

Những hạn chế chỉ đối với các muối canxi dạng hạt trọng lượng trung bình có cỡ hạt nằm trong khoảng từ 0,01 đến 3 micron có thể được sử dụng trong sáng chế đó là cũng phù hợp để sử dụng trong chế phẩm chăm sóc răng miệng.

Minh họa nhưng không hạn chế ví dụ về các loại muối canxi có thể được sử dụng trong sáng chế chứa những chất mà không hòa tan trong nước như canxi cacbonat, canxi silicat, canxi phosphat, canxi gluconat, canxi oxit, canxi lactat, canxi hydroxit, canxi sulfat, canxi xenluloza cacboxymetyl, canxi alginat, muối canxi của axit xitric, hỗn hợp của chúng hoặc tương tự. Theo một phương án được ưu tiên, các muối canxi chứa ít nhất 80 phần trăm trọng lượng canxi cacbonat dựa trên tổng trọng lượng của muối. Tốt nhất là, muối canxi là từ 90 đến 100 phần trăm trọng lượng canxi cacbonat.

Trong đó canxi silicat được sử dụng, cũng có thể chứa canxi oxit silic (CaO , SiO_2) như được mô tả trong đơn PCT thuộc sở hữu chung được công bố như WO 2008/015117 và WO 2008/068248.

Chế phẩm chăm sóc răng miệng theo sáng chế này chứa từ 5 đến 45% trọng lượng muối canxi dạng hạt trọng lượng trung bình có cỡ hạt nằm trong khoảng từ 0,01 đến 3 micron, và tốt hơn là, từ 15 đến 35% trọng lượng của các muối canxi làm nguồn tái tạo, dựa trên tổng trọng lượng của chế phẩm và chứa tất cả các thành phần trong đó. Theo một phương án được ưu tiên, từ 10 đến 100%, và đặc biệt là từ 25 đến 100%, và đặc biệt nhất là, từ 70 đến 100% trọng lượng của các muối canxi làm nguồn tái tạo được sử dụng trong sáng chế này có cỡ hạt từ 0,1 đến 1,5 micron. Các muối canxi, phù hợp để sử dụng trong sáng chế thì có mặt trên thị trường và thường được bán trên thị trường từ các nhà cung cấp như Cole-Parmer, Great Lakes Calcium và Fujian Sannong Calcium Cacbonat Co., Ltd

Nguồn phosphat thích hợp để sử dụng trong sáng chế này là một trong đó có thể được sử dụng trong chế phẩm chăm sóc răng miệng và có thể cung cấp phosphat hình thành hydroxyapatit tại chỗ với lượng canxi cung cấp từ các muối canxi làm nguồn tái tạo được sử dụng. Ví dụ minh họa của các loại nguồn phosphat thích hợp để sử dụng trong sáng chế này chứa natri dihydrogen phosphat, dinatri hydro phosphat, natri pyrophosphat, Tetranatri pyrophosphat, natri tripolyphosphat, natri hexametaphosphat, kali dihydrogen phosphat, dikali hydrogen phosphat, trikali phosphat, hỗn hợp của chúng hoặc tương tự. Nguồn phosphat tốt hơn là đó là hòa tan trong nước.

Thông thường, nguồn phosphat chiếm từ 0,5 đến 25%, và tốt hơn là, từ 2 đến 20%, và tốt nhất là, từ 4 đến 16% trọng lượng của chế phẩm chăm sóc răng miệng, dựa trên tổng trọng lượng của chế phẩm chăm sóc răng miệng và chứa tất cả các thành phần trong đó.

Theo một phương án được ưu tiên, nguồn phosphat được sử dụng là chất mà tạo ra chế phẩm chăm sóc răng miệng có độ pH từ 5,5 đến 10, và tốt hơn là, từ 6 đến 8, và tốt nhất là, khoảng trung tính. Theo một phương án được ưu tiên nhất, nguồn phosphat được sử dụng là trinatri phosphat và mononatri dihydrogen phosphat tại một phosphat trinatri để mononatri dihydrogen phosphat tỷ lệ trọng lượng từ 1:4 đến 4:1, tốt hơn là, 1:3 đến 3:1, và tốt nhất là, 1:2 đến 2:1, chứa tất cả các tỷ lệ gộp vào trong đó.

Chế phẩm chăm sóc răng miệng để làm trắng và bù chất khoáng cho răng và chứa muối canxi làm nguồn tái tạo được mô tả trong tài liệu này có thể chứa chế phẩm tùy chọn mà phổ biến trong lĩnh vực kỹ thuật. Những thành phần này chứa:

chất kháng khuẩn, ví dụ như triclosan, chlorhexidin, đồng, kẽm và muối thiếc như kẽm xitrat, kẽm sulfat, glycinat kẽm, natri kẽm xitrat và thiếc pyrophosphat, chiết xuất sanguinarin, metronidazol, các hợp chất amoni bậc bốn, chẳng hạn như xetylpyridin clorua; bis-guanit, chẳng hạn như clohexidin

digluconat, hexetidin, octenidin, alexidin và dẫn xuất halogen hóa của các hợp chất bisphenolic như 2,2' metylenbis-(4-cloro-6-bromophenol);

các chất chống viêm như ibuprofen, flurbiprofen, aspirin, indometacin, v.v..;

các chất chống sâu răng như natri trimetaphosphat và casein;

chất đệm mảng bám như ure, canxi lactat, canxi glyxerophosphat và polyacrylat stronti;

vitamin như vitamin A, C và E;

chiết phẩm từ thực vật;

chất làm giảm độ nhạy cảm, ví dụ như kali xitrat, kali clorua, kali tartrat, kali bicarbonat, kali oxalat, và kali nitrat;

các chất chống tạo sỏi, ví dụ như pyrophosphat của kim loại kiềm, polyme chứa hypophosphit, phosphonat hữu cơ và phosphoxitrat, v.v..;

phân tử sinh học, ví dụ như vi khuẩn, kháng thể, các enzym, v.v..;

hương liệu, ví dụ như dầu bạc hà và bạc hà;

vật liệu có protein như collagen;

chất bảo quản;

chất cản quang (đặc biệt là titan dioxit);

chất tạo màu như FD&C màu xanh, màu vàng và/hoặc thuốc nhuộm/màu đỏ;

chất điều chỉnh độ pH;

các chất làm ngọt;

chất hoạt động bề mặt, chẳng hạn như chất hoạt động bề mặt anion, không ion, cation và ion lưỡng tính hoặc lưỡng tính (ví dụ, natri lauryl sulfat, natri dodexylbenzen sulfonat);

vật liệu mài mòn hạt như chất mài mòn silica, alumin, muối canxi mài mòn như canxi cacbonat, zirconi silicat, polymethylmetacrylat, dicanxi phosphat, canxi pyrophosphat, hydroxyapatits, trimetaphosphat, hexametaphosphat không hòa tan cũng như vật liệu mài mòn hạt kết tụ;

nguồn florua như natri florua, thiếc florua, natri monofluorophosphat, kẽm amoni florua, thiếc amoni florua, florua canxi, coban amoni florua hoặc hỗn hợp của chúng;

các hợp chất cao phân tử có thể tăng cường việc tạo ra chế phẩm có hoạt tính như chất kháng khuẩn cũng có thể có mặt. Ví dụ về các polyme như vậy là copolyme của polyvinylmetylete với anhydrit maleic và polyme tăng cường khác tương tự, ví dụ như được mô tả trong DE-A03,942,643;

chất đệm và muối để điều chỉnh độ pH và ion của chế phẩm chăm sóc răng miệng; và

thành phần tùy chọn khác có thể có mặt, ví dụ, các chất như các hợp chất peroxy, ví dụ như, peroxydiphosphat kali, hệ sủi bọt như hệ natri bicarbonat/axit xitric, hệ thay đổi màu sắc, và tương tự.

Thành phần như vậy thông thường và tập chung có mặt với lượng nhỏ hơn 20% trọng lượng của chế phẩm chăm sóc răng miệng chứa muối canxi làm nguồn tái tạo được mô tả trong tài liệu này, và tốt hơn là, từ 0,0 đến 15% trọng lượng, và tốt nhất là, 0,01 đến 12% trọng lượng của các chế phẩm chăm sóc răng miệng, chứa tất cả các thành phần trong đó. Muối canxi dạng hạt trọng lượng trung bình có cỡ hạt nằm trong khoảng lớn hơn 5 micron trong ít nhất một chiều có thể được sử dụng trong sáng chế này cùng với các muối canxi làm nguồn tái tạo được mô tả ở đây. Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên khác, từ 0,05 đến 7%, và tốt nhất là, từ 1,5 đến 5,5% trọng lượng TiO_2 có mặt trong chế phẩm chăm sóc răng miệng trên tổng trọng lượng của chế phẩm và chứa tất cả các thành phần trong đó.

Chất làm đặc cũng có thể được sử dụng trong sáng chế này và chỉ được giới hạn trong phạm vi tương tự có thể được thêm vào chế phẩm thích hợp để sử dụng trong miệng cùng với các muối canxi làm nguồn tái tạo của sáng chế. Ví dụ minh họa về các loại chất làm đặc có thể được sử dụng trong sáng chế chứa, natri cacboxymetyl xenluloza, hydroxyl ethyl xenluloza, metyl xenluloza, ethyl xenluloza, gôm tragacanth, gôm Ả Rập, gôm karaya, natri alginat, carrageenan, guar, gôm xanthan, rêu Ai-len, tinh bột, tinh bột biến tính, chất làm đặc silica gel chứa silic, magie nhôm silicat (tức là, Veegum) Cacbomer (acrylat liên kết ngang) và hỗn hợp của chúng.

Thông thường, natri cacboxymetyl xenluloza và/hoặc cacbomer là/được ưa thích. Khi cacbomer được sử dụng, những chất có trọng lượng phân tử của ít nhất 700,000 là được mong muốn, và tốt hơn là, những chất có trọng lượng phân tử ít nhất là 1,200,000, và tốt nhất là, những chất có trọng lượng phân tử của ít nhất khoảng 2,500,000 được mong muốn. Hỗn hợp của cacbomer cũng có thể được sử dụng ở đây.

Theo một phương án đặc biệt được ưu tiên, các cacbomer là Synthalen PNC, Synthalen KP hoặc hỗn hợp của chúng. Nó đã được mô tả là có trọng lượng phân tử cao và axit polyacrylic liên kết ngang và xác định thông qua số CAS 9063-87-0. Các loại vật liệu có sẵn trên thị trường từ các nhà cung cấp như Sigma.

Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên, natri xenluloza cacboxymetyl (SCMC) được sử dụng là 9H SCMC. Nó đã được mô tả như muối natri của dẫn xuất xenluloza với các nhóm cacboxymetyl liên kết với nhóm hydroxy của monome xurong sổng glucopyranoza và xác định thông qua số CAS 9004-32-4. Chất tương tự cũng có sẵn từ các nhà cung cấp như Alfa Chem.

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

Các chất mang phù hợp có thể được sử dụng trong sáng chế này, ví dụ, glycerin, sorbitol, propylen glycol, dipropylen glycol, diglyxerol, triaxetin, dầu khoáng, polyetylen glycol (tốt hơn là, PEG-400), alkan diol như butan diol và hexanediol, etanol, pentylen glycol, hoặc hỗn hợp của chúng. Các chất mang nên, trong mọi trường hợp, là không có nước đáng kể, và tốt hơn là, khan nếu một sản phẩm pha thích hợp để bù chất khoáng cho răng là được mong muốn và điều này cũng chứa cả một phosphat như một chất phụ gia và tái tạo nguồn muối canxi được mô tả ở đây như hydroxyapatit tiền chất. Các chất mang có thể, ví dụ, được sử dụng ở thể rắn, nhưng glycerin thường là chất mang được ưu tiên hoặc chất giữ ẩm trong các sản phẩm một pha duy nhất.

Các chất mang được sử dụng để có sự cân bằng của chế phẩm một pha lên đến 100%, và chất tương tự cũng có thể có mặt trong khoảng từ 10 đến 90% trọng lượng của chế phẩm chăm sóc răng miệng pha duy nhất. Tốt hơn là, chất mang chiếm từ 25 đến 80%, và tốt nhất là, từ 45 đến 70% trọng lượng của chế phẩm chăm sóc răng miệng pha duy nhất, dựa trên tổng trọng lượng của chế phẩm chăm sóc răng miệng pha duy nhất và chứa tất cả các thành phần trong đó.

Trong trường hợp chế phẩm chăm sóc răng miệng dung dịch nước thích hợp để làm trắng và bù chất khoáng cho răng là được mong muốn, chế phẩm chăm sóc răng miệng hai pha được khuyến cáo để ngăn chặn sự tương tác (trước khi sử dụng) giữa nguồn phát và tái tạo nguồn muối canxi.

Khi chế phẩm chăm sóc răng miệng hai pha là mong muốn, nước có thể hoạt động như một chất mang (cùng với chất làm đặc và/hoặc chất mang được mô tả trong tài liệu này) và tạo nên sự cân bằng của mỗi chế phẩm trong sản phẩm hai pha, trong đó chế phẩm đầu tiên sẽ chứa muối canxi làm nguồn tái tạo và chế phẩm thứ hai sẽ chứa các nguồn bổ sung phát. Trong sản phẩm hai pha, các chế phẩm đầu tiên và thứ hai (hoặc pha) không nên tiếp xúc với nhau cho đến khi được phân phối để sử dụng bởi người tiêu dùng trong miệng của họ. Khi chế phẩm chăm sóc răng miệng hai pha được sử dụng, phần trăm trọng lượng mô tả ở đây có nghĩa là để mô tả các chế phẩm chăm sóc răng miệng sau

khi chế phẩm đầu tiên và thứ hai đã được kết hợp. Việc tạo ra mỗi chế phẩm (trong trường hợp một sản phẩm chế phẩm đôi là được mong muốn) có thể là tuần tự hoặc đồng thời, nhưng tốt hơn là, đồng thời. Theo một phương án được ưu tiên, mỗi thành phần trong chế phẩm chăm sóc răng miệng hai pha chứa ít hơn 35% trọng lượng nước, và tốt nhất là, từ 15 đến 25% trọng lượng của nước, dựa trên tổng trọng lượng của mỗi chế phẩm và chứa tất cả các thành phần trong đó. Mỗi chế phẩm của sản phẩm hai pha thường được sử dụng với tỷ lệ trọng lượng từ 40:60 đến 60:40, nhưng tốt hơn là, với tỷ lệ trọng lượng 55:45 đến 45:55, và tốt nhất là, với tỷ lệ trọng lượng 50:50.

Một hoặc tốt hơn là cả hai chế phẩm trong chế phẩm chăm sóc răng miệng hai pha có thể được áp dụng cho răng, điều trị của răng liên quan đến pha trộn của các chế phẩm. Cho dù pha đơn hoặc kép, các chế phẩm thì tốt hơn là còn lại trên răng sau khi ứng dụng. Những ứng dụng như vậy, các chế phẩm chăm sóc răng miệng theo sáng chế này thường nên được để lại trên răng trong 5 giây đến 10 giờ và thường hơn từ 35 giây đến 30 phút. Ứng dụng này có thể được thực hiện hàng ngày. Nếu chế phẩm đôi được sử dụng, chất tương tự có thể được áp dụng từ ngăn độc lập tại một ống ngăn kép hoặc từ pha đơn của một sản phẩm chứa trong một chỗ chứa duy nhất mà thường là một ống.

Trong những phương án nhất định, đặc biệt là liên quan đến chế phẩm gel, các phương pháp phân phối có thể tùy chọn liên quan đến một dải, đặc biệt là một dải dính, trên đó chế phẩm của sáng chế được áp dụng trước khi dải được đặt tiếp xúc với răng. Khi sử dụng như một phương pháp phân phối, chế phẩm có thể được giữ tiếp xúc gần với bề mặt của răng, tạo điều kiện cho một sự tập trung cao của hạt tổng hợp hoạt động và phosphat gần với bề mặt của răng.

Khi loại gel là mong muốn, chất tương tự thường chứa chất nền polyme, và tương tự hơn là hydrogel. Không chứa lượng nước có mặt bất kỳ, chất nền polyme thường có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 25% trọng lượng của chế phẩm, trong đó nó là một phần.

Monome được sử dụng để điều chế hydrogel có thể được lựa chọn từ, ví dụ, nhựa vinyl rượu và acrylat, đặc biệt là natri acrylat. Monome khác chứa một sự phong phú của các nhóm ưa nước cũng có thể được sử dụng.

Hydrogel thông thường được ưu tiên chứa một polysacarit, polyacrylamit, axit polyacrylic, hoặc hỗn hợp của chúng.

Polysacarit phù hợp có thể là polysacarit được lưu trữ, chẳng hạn như tinh bột hoặc glycogen, hoặc polysacarit cấu trúc, ví dụ như xenluloza hoặc chitin.

Polysacarit minh họa có thể được sử dụng chứa các đơn vị sacarit có được lựa chọn từ một hoặc nhiều chất sau đây: isomaltoza, glucoza, fructoza, galactoza, xyloza, mannoza, sorboza, arabinoza, rhamnoza, fucoza, maltoza, sucroza, lactoza, maltuloza, riboza, lyxoza, alloza, altroza, guloza, idoza, taloza, trehaloza, nigerioza, kojibioza, và lactuloza.

Hydrogel thường được ưu tiên chứa ít nhất một polysacarit được lựa chọn từ nhóm chứa: gồm me, gồm guar, đậu châu châu, Tara, Cỏ ca ri, Aloe, Chia, hạt lanh, hạt Psyllium, hạt mộc qua, Xanthan, gellan, welan, rhamnan, dextran, curdlan, pullulan, scleroglucan, schizophyllan, chitin, hydroxyalkyl xenluloza, arabinan, arabinan không nhánh, arabinoxylan, galactan, pectic galactan, galactomannan, glucomannan, lichenan, mannan, pachyman, rhamnogalacturonan, nhựa cây keo, agar, alginat, carrageenan, chitosan, clavan, axit hyaluronic, heparin, inulin, xenlodextrins, xenluloza, và các dẫn xuất xenluloza.

Đặc biệt được ưu tiên là hydrogel có thể chứa polysacarit như những chất được lựa chọn từ nhóm chứa: natri alginat, alginat hydroxypropyl, gồm carrageenan, gồm arabic, gồm guar, gồm karaya, chitosan và pectin.

Chế phẩm chứa tái tạo nguồn muối canxi được mô tả trong tài liệu này (cho dù pha đơn hoặc đôi) được điều chế bằng phương pháp thông thường trong việc tạo chế phẩm chăm sóc răng miệng. Phương pháp này chứa trộn các thành phần được cắt vừa phải và áp suất khí quyển. Các chế phẩm được mong muốn

để sử dụng trong miệng, và tốt hơn là, có dạng có thể được chải lên răng với bàn chải đánh răng. Thật bất ngờ, các chế phẩm chăm sóc răng miệng theo sáng chế này có kết quả trong việc bù chất khoáng xuất sắc của răng (tức là, sự hình thành hydroxyapatit mới) và làm trắng răng (có thể ngay lập tức và cung cấp muối canxi làm nguồn tái tạo và chất cản quang đã được sử dụng) kết quả là chế phẩm chăm sóc răng miệng tiếp xúc với men và/hoặc ngà răng của răng. Hơn nữa, sau khi đã sử dụng các chế phẩm theo sáng chế, răng tốt hơn là ít nhạy cảm hơn, và/hoặc sáng hơn, như vậy cũng là một kết quả trực tiếp của sự hình thành hydroxyapatit *tại chỗ*.

Ở dạng kem đánh răng hoặc gel, chế phẩm có thể được đóng gói trong một ống nhựa, ống kim loại thông thường hoặc một thiết bị phân phối duy nhất. Chất tương tự cũng có thể được áp dụng cho bề mặt răng bằng bất kỳ phương pháp vật lý, chẳng hạn như bàn chải đánh răng, ngón tay hoặc bằng cách bôi trực tiếp vào khu vực nhạy cảm. Các loại dạng rắn bào chế dạng viên chứa, viên ngậm, gôm, viên nhộng, miếng ngậm, dầu dưỡng, và tương tự. Chúng có thể được chứa trong bao bì thông thường mong muốn của người tiêu dùng.

Chế phẩm có thể dùng để cung cấp ít nhất một lợi ích cho răng của một cá nhân, lợi ích nói trên được lựa chọn từ bù chất khoáng, giảm sự nhạy cảm, làm trắng và sự kết hợp của chúng. Chế phẩm cũng có thể được dùng trong sản xuất thuốc cung cấp ít nhất một trong những lợi ích nói trên. Chế phẩm cũng có thể được sử dụng trong việc cung cấp ít nhất một trong những lợi ích nói trên. Sử dụng như trên tốt hơn là chứa sử dụng chế phẩm trên bề mặt của răng của cá nhân.

Các ví dụ sau đây được cung cấp để tạo điều kiện cho sự hiểu biết về sáng chế này. Các ví dụ này không có ý định giới hạn phạm vi của yêu cầu bảo hộ.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Pha nước dựa trên chế phẩm chăm sóc răng miệng kép có khả năng bù chất khoáng cho răng và phù hợp với sáng chế đã được thực hiện bằng cách pha trộn các thành phần dưới đây trong điều kiện cắt vừa phải, áp suất khí quyển và nhiệt độ môi trường xung quanh. Các chế phẩm được thực hiện là phù hợp để sử dụng với một bàn chải đánh răng, và khi kết hợp với nhau là không sần sùi và dẫn đến một dải tuyệt vời khi áp dụng lên một bàn chải đánh răng. Các chế phẩm được kết hợp, tạo ra chế phẩm chăm sóc răng miệng theo sáng chế, người tiêu dùng có thể chấp nhận được hương vị đặc trưng.

Pha chứa canxi:

Mẫu

Thành phần	1 (% trọng lượng)	2 (% trọng lượng)	3 (% trọng lượng)
Sorbitol (70%)	20,0	20,0	20,0
Nước	Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng
Chất bảo quản	0,5	0,5	0,5
Chất tạo ngọt (nhân tạo)	0,2	0,2	0,2
Nguồn tái tạo canxi cacbonat *	30,0	30,0	30,0
Chất làm đặc silica (silica được hun khói)	3,5	3,0	3,5
Chất mài mòn silica	4	4	4
TiO ₂	0	4	2

Hương liệu	1,0	1,0	1,0
Natri cacboxymetyl xenluloza	0,6	0,5	0,5
Natri lauryl sulfat (30%)	6,6	6,6	6,6

* Đường kính hạt từ 0,1-2 micron

Pha chứa phosphat:

Thành phần	Phần trăm trọng lượng
Sorbitol (70%)	55,0
Trinatri phosphat	7,7
Nước	cân bằng
Polyetylen glycol (1500)	2,0
Chất tạo ngọt (nhân tạo)	0,27
Chất mài mòn silica	12,0
Mononatri phosphat	6,4
Chất làm đặc silica (silica được hun khói)	3,5
Natri lauryl sulfat 30%	6,6
Hương liệu	1,0
Natri cacboxymetyl xenluloza	0,5

Ví dụ 2

Pha chứa canxi của ví dụ này đã được thực hiện một cách tương tự như mô tả trong ví dụ 1, ngoại trừ 40% trọng lượng cacbonat canxi (đường kính 30 micron) được sử dụng thay cho sự tái tạo nguồn canxi cacbonat. Phosphat chứa pha trong ví dụ này đã được thực hiện trong cùng một cách thức cơ bản được mô tả cho việc tạo ra pha phosphat trong ví dụ 1.

Pha chứa canxi

Thành phần	Phần trăm trọng lượng
Sorbitol (70%)	20/0
Nước	Cân bằng
Chất bảo quản	0,5
Chất làm ngọt (nhân tạo)	0,2
Canxi cacbonat*	40,0
Chất làm đặc silica (silica được hun khói)	3,5
Hương liệu	1,0
Natri cacboxymetyl xenluloza	0,6
Natri lauryl sulfat (30%)	6,6

* Cỡ hạt trung bình gia trọng là 30 micron

Ví dụ 3

Nghiên cứu tác dụng bù chất khoáng của chế phẩm chăm sóc răng miệng hai pha của ví dụ 1 và 2, sau đây thử nghiệm trong ống nghiệm đã được thực hiện.

Chiết xuất răng tử thi con người đã được làm sạch bằng cách rửa cùng với ethanol 75% và cạo răng để cạo vôi và/hoặc các vết bẩn cho đến khi không có bụi bẩn bề mặt nhìn thấy hoặc vết bẩn vẫn còn trên bề mặt của răng. Tám khối răng đã được sử dụng trong mỗi nhóm thử nghiệm. Tất cả nhóm đều cũng ngâm nước trong nước ít nhất 1 ngày trước khi thử nghiệm. Muối canxi pha huyền phù và muối phosphat pha huyền phù đã được điều chế một cách riêng biệt bằng cách trộn kem đánh răng và nước theo tỷ lệ 1:2. Mẫu răng được chải bằng tay cho 2 phút trong 10 ml hỗn hợp huyền phù (5 ml canxi huyền phù và 5 ml phosphat huyền phù, chải ngay khi được trộn), sau đó rửa sạch bằng nước cất và được lưu trữ trong nước bọt mô phỏng ở 37°C trong 2 giờ. Sau hai tiếng đồng hồ lưu trữ, các nhóm của răng đã được lấy ra, và chải một lần nữa trong một mẫu tương tự. Quy trình này được lặp đi lặp lại 28 lần (hai lần mỗi ngày và hơn 2 tuần). Nước bọt mô phỏng được thực hiện bằng cách kết hợp sau đây:

Nước bọt mô phỏng

Thành phần	Số lượng
NaCl	16,1g
NaHCO ₃	0,7g
KCl	0,4g
K ₂ HPO ₃ * H ₂ O	3,3g
MgCl ₂ * 6H ₂ O	0,6g
1M HCl	40 ml
CaCl ₂	0,2g
Na ₂ SO ₄	0,14g
Chất đệm	Điều chỉnh độ pH đến

	7,0
Nước	Cân bằng với hai lít

Các phương pháp điều trị cho răng của nhóm II là như nhau như đối với nhóm I, ngoại trừ các chế phẩm của ví dụ 2 đã được sử dụng thay cho các chế phẩm được điều chế trong ví dụ 1.

Canxi cacbonat lắng đọng hạt trên bề mặt của răng đối tượng được đánh giá bằng kính hiển vi điện tử quét (SEM) quan sát sau một lần đánh răng trong ống nghiệm. Sau 1 lần điều trị đánh răng trong ống nghiệm, các mẫu được rửa sạch với nước và không khí khô trước khi được mô tả đặc điểm, tiếp theo là đánh giá thông qua SEM (máy S-4800, Hitachi, Nhật Bản). Kết quả bất ngờ bộc lộ rằng canxi có sự lắng đọng đáng kể trên bề mặt của răng khi chế phẩm với muối canxi làm nguồn tái tạo được sử dụng. Sự lắng đọng canxi quan sát được là canxi cacbonat. Với chế phẩm ba mươi (30) micron muối canxi, chỉ có một số lượng dấu vết của canxi chứa các hạt đã được quan sát thấy trên bề mặt của răng được đánh giá.

Tác dụng bù chất khoáng của chế phẩm chăm sóc răng miệng hai pha thực hiện phù hợp với sáng chế này được đánh giá bằng cách quan sát sự hình thành lớp hydroxyapatit mới trên bề mặt của răng sau 2 tuần điều trị đánh răng trong ống nghiệm. Sau 2 tuần đánh răng, nhóm được điều trị răng đã được nhúng trong nhựa epoxy, và sau đó cắt thành lát mỏng (ví dụ, mặt cắt ngang) với một lưỡi cưa kim cương. Các lát sau đó được đánh bóng với một huyền phù nhôm. Để quan sát ranh giới của men răng và hydroxyapatit được hình thành mới tại chỗ, những lát được ủ trong dung dịch axit xitric 0,1% trong 3 phút để tiếp xúc với các vi cấu trúc của men trong răng. Sau khi rửa bằng nước và sấy ở 50°C trong 24 giờ, mặt cắt ngang đã được quan sát qua SEM để đánh giá men mới hoặc lớp hydroxyapatit đã tích lũy được trong thử nghiệm.

Kết quả bất ngờ bộc lộ rằng, một lớp hydroxyapatit mới hình thành trên bề mặt men răng. Độ dày của lớp hydroxyapatit mới đáng ngạc nhiên khoảng 1-

3 micron sau 2 tuần điều trị với các chế phẩm chăm sóc răng miệng theo sáng chế. Tia X phân tán (EDS) phân tích năng lượng cho thấy lớp mới đã cơ bản chứa Ca và P với Ca/P có tỷ lệ khoảng 1,7.

Lớp hydroxyapatit mới thành lập tăng phản xạ ánh sáng như lớp hydroxyapatit mới làm dày. Các kết quả của toàn bộ các phản xạ ánh sáng trên các mẫu đánh giá trước và sau khi hình thành lớp mới bất ngờ bộc lộ rằng phản chiếu ánh sáng được tăng cường triệt để khi lớp hydroxyapatit mới đạt 1 micron. Như sự gia tăng bất ngờ trong việc phản chiếu ánh sáng ở răng được trắng hơn đáng kể sau đó để điều trị với các chế phẩm được thực hiện phù hợp với sáng chế này.

Kết quả đáng ngạc nhiên được chứng minh rằng các muối canxi làm nguồn tái tạo chứa chế phẩm của sáng chế này dẫn đến việc làm trắng và bù chất khoáng của răng, kết quả trực tiếp của sự hình thành hydroxyapatit.

Chế phẩm chứa các pha của ví dụ 2 đã không mang lại nhận biết được hình thành lớp hydroxyapatit và làm trắng.

Ví dụ 4

Chế phẩm chăm sóc răng miệng pha phù hợp với sáng chế đã được điều chế bằng cách trộn (theo phần trăm trọng lượng) các thành phần sau khi cắt vừa phải cho đến khi thu được chế phẩm đồng nhất.

Thành phần	Mẫu 1 (% trọng lượng)	Mẫu 2 (% trọng lượng)
Glyxerin	Cân bằng	Cân bằng
TiO ₂	2	0
Canxi cacbonat *	15	15
Chất mài mòn silica	8	8

Trinatri phosphat	3,8	3,8
Mononatri dihydrogen phosphat	3,2	3,2
Natri monofluorophosphat	10,8	10,8
Natri lauryl sulfat (70%)	2,2	2,2
Hương liệu	1	1
Chất làm đặc (dựa trên acrylat)	0,3	0,3
Chất làm đặc silica	3	2

* đường kính hạt từ 0,1-2 micron

Ví dụ 5

Các chế phẩm chăm sóc răng miệng pha của ví dụ này đã được thực hiện một cách tương tự như được mô tả trong ví dụ 4, ngoại trừ 15% trọng lượng cacbonat canxi (đường kính 30 micron) được sử dụng thay cho việc tái tạo nguồn canxi cacbonat phù hợp với sáng chế này.

Ví dụ 6

Xét nghiệm trong ví dụ 3 đã được lặp lại, ngoại trừ các chế phẩm pha của ví dụ 4 và 5 đã được sử dụng thay cho hai pha được mô tả trong ví dụ 1 và 2 và điều trị là trong 4 tuần điều trị đánh răng trong ống nghiệm.

Kết quả bất ngờ bộc lộ rằng một lớp hydroxyapatit mới hình thành trên bề mặt của răng được đánh giá. Độ dày của lớp hydroxyapatit mới đáng ngạc nhiên là khoảng 1 micron sau 4 tuần điều trị với các chế phẩm chăm sóc răng miệng theo sáng chế này. Phân tích chế phẩm EDS cho thấy lớp mới được chủ yếu chứa Ca và P với tỷ lệ Ca/P khoảng 1,9.

Chế phẩm chứa các thành phần chăm sóc răng miệng một pha của ví dụ 5 đã không mang lại bất kỳ hình thành lớp hydroxyapatit thể nhận biết và làm trắng.

Kết quả thu được bất ngờ bộc lộ rằng bù chất khoáng và làm trắng cho răng tuyệt vời có thể đạt được khi chế phẩm chăm sóc răng miệng được điều chế với việc tái tạo nguồn muối canxi phù hợp với sáng chế và thay cho muối canxi dạng hạt trọng lượng trung bình có cỡ hạt lớn hơn 5 micron.

Ví dụ 7

Chế phẩm chăm sóc răng miệng hai pha tương tự như mô tả trong ví dụ 1 đã được thực hiện ngoại trừ 14 phần trăm trọng lượng natri phosphat được sử dụng như là nguồn phosphat duy nhất trong pha phosphat và tái tạo nguồn muối canxi (đường kính hạt từ 0,1 đến 2 micron) được sử dụng trong pha canxi ở các mức được chỉ ra dưới đây. Hai pha đã được sử dụng vào khoảng tỷ lệ trọng lượng 50:50.

Mẫu	% trọng lượng canxi cacbonat
1	0
2	20
3	30

Sáu mươi (60) thí nghiệm viên đã tham gia vào một nghiên cứu người tiêu dùng. 3 nhóm hai mươi (20) được thiết lập nơi mà các nhóm đầu tiên sử dụng chế phẩm của mẫu 1, nhóm thứ hai sử dụng chế phẩm của mẫu 2 và nhóm thứ ba sử dụng chế phẩm của mẫu 3. Răng của các thí nghiệm viên được đánh giá trước khi nghiên cứu bắt đầu. Độ sáng ban đầu (L) được đánh giá bằng một máy ảnh kỹ thuật số thông thường. Độ sáng cuối cùng (L) được đánh giá sau khi tất cả các thí nghiệm viên đã đánh răng hai lần mỗi ngày trong 4 tuần trong đó các thí nghiệm viên đã được hướng dẫn để đánh răng như bình thường.

Kết quả cho thấy không có cải tiến cho răng của thí nghiệm viên sử dụng mẫu 1. Sử dụng mẫu 2 trong khoảng thời gian đã dẫn đến một sự cải thiện nhẹ nhưng sử dụng các mẫu 3 trong khoảng thời gian đã dẫn đến một sự cải thiện đáng kể cho độ sáng (L) của răng được điều trị.

Kết quả như vậy bộc lộ một cách bất ngờ rằng việc sử dụng chế phẩm chăm sóc răng miệng phù hợp với sáng chế sẽ dẫn đến lợi ích tuyệt vời để làm trắng răng của người tiêu dùng.

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

a) muối canxi dạng hạt trọng lượng trung bình có cỡ hạt nằm trong khoảng từ 0,01 đến 3 micron với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 45% trọng lượng; và

b) nguồn phosphat hòa tan với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 30% trọng lượng,

trong đó các muối canxi và nguồn phosphat hòa tan với nhau, là tiền chất cho sự hình thành hydroxyapatit tại chỗ trên răng.

2. Chế phẩm chăm sóc răng miệng theo điểm 1, trong đó muối canxi là canxi cacbonat, canxi silicat, canxi sulfat, canxi phosphat, canxi gluconat, canxi oxit, canxi lactat, canxi hydroxit, canxi cacboxymetyl xenluloza, canxi alginat, muối canxi của axit xitric, hoặc hỗn hợp của chúng.

3. Chế phẩm chăm sóc răng miệng theo điểm 1 hoặc điểm 2, trong đó muối canxi chứa ít nhất 80% trọng lượng canxi cacbonat trên tổng trọng lượng của muối canxi.

4. Chế phẩm chăm sóc răng miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó chế phẩm chăm sóc răng miệng chứa muối canxi với lượng nằm trong khoảng từ 15 đến 35% trọng lượng.

5. Chế phẩm chăm sóc răng miệng theo điểm bất kỳ nêu trên, trong đó các tiền chất trong chế phẩm chăm sóc răng miệng để hình thành hydroxyapatit tại chỗ trên răng chứa chủ yếu là muối canxi và nguồn phosphat.

6. Chế phẩm chăm sóc răng miệng theo điểm bất kỳ nêu trên, trong đó muối canxi dạng hạt trọng lượng trung bình có cỡ hạt nằm trong khoảng từ 0,02 đến 1,5 micron.

7. Chế phẩm chăm sóc răng miệng theo điểm 6, trong đó từ 10 đến 100% trọng lượng trên tổng trọng lượng của muối canxi được sử dụng dạng hạt trọng lượng trung bình có cỡ hạt nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1,5 micron.
8. Chế phẩm chăm sóc răng miệng theo điểm 7, trong đó từ 25 đến 100% trọng lượng trên tổng trọng lượng của muối canxi được sử dụng dạng hạt trọng lượng trung bình có cỡ hạt nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1,5 micron.
9. Chế phẩm chăm sóc răng miệng theo điểm 8, trong đó từ 70 đến 100% trọng lượng trên tổng trọng lượng của muối canxi được sử dụng dạng hạt trọng lượng trung bình có cỡ hạt nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1,5 micron.
10. Chế phẩm chăm sóc răng miệng theo điểm bất kỳ nêu trên, trong đó nguồn phosphat chứa natri dihydrogen phosphat, dinatri hydro phosphat, natri pyrophosphat, tetranatri pyrophosphat, natri tripolyphosphat, natri hexametaphosphat, kali dihydrogen phosphat, dikali hydrogen phosphat, trikali phosphat hoặc hỗn hợp của chúng.
11. Chế phẩm chăm sóc răng miệng theo điểm bất kỳ nêu trên, trong đó nguồn phosphat có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 25% trọng lượng của chế phẩm chăm sóc răng miệng.
12. Chế phẩm chăm sóc răng miệng theo điểm bất kỳ nêu trên, trong đó chế phẩm chứa thêm TiO_2 với lượng nằm trong khoảng từ 0,05 đến 7% trọng lượng.