



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0024134

(51)⁷ A61K 8/27; A61Q 11/00; A61K 8/44; (13) B
A61K 8/20; A61K 8/41

(21) 1-2015-02604

(22) 19/12/2012

(86) PCT/US2012/070525 19/12/2012

(87) WO2014/098826 26/06/2014

(45) 25/06/2020 387

(43) 25/09/2015 330A

(73) COLGATE-PALMOLIVE COMPANY (US)

300 Park Avenue, New York, New York 10022, United States of America

(72) PAN Long (CN); YUAN Shaotang (US); PILCH Shira (US); MASTERS James G. (US); LIU Zhiqiang (US).

(74) Văn phòng Luật sư Ân Nam (ANNAM IP & LAW)

(54) CHẾ PHẨM CHĂM SÓC RĂNG MIỆNG CHỨA PHỨC CHẤT KẼM-AXIT
AMIN-HALOGENUA VÀ PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT KEM ĐÁNH RĂNG

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm chăm sóc răng miệng chứa phức chất kẽm-axit amin-halogenua và phương pháp sản xuất kem đánh răng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm chăm sóc răng miệng chứa phức chất kẽm-axit amin-halogenua.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hiện tượng mòn của răng dẫn đến sự khử khoáng và gây tổn hại cho cấu trúc răng do tác động của axit từ các nguồn không phải vi khuẩn. Quá trình bào mòn xuất hiện đầu tiên ở men răng và, nếu không được kiểm soát, có thể ăn sâu vào lớp ngà răng bên dưới. Sự mòn răng có thể có nguyên nhân hoặc bị làm tăng nặng bởi các loại thực phẩm và đồ uống có tính axit, do tiếp xúc với nước trong bể bơi chứa clo, và do sự trào ngược của axit dịch vị. Men răng là bề mặt mang điện âm, vốn thường hút các ion mang điện dương như các ion hydro và canxi, và đẩy các ion mang điện âm như ion florua.

Tính quá mẫn của ngà răng là hiện tượng đau răng cấp tính tại chỗ để đáp ứng lại kích thích vật lý của bề mặt ngà răng như bởi kích thích nhiệt (nóng hoặc lạnh), thẩm thấu và xúc giác hoặc tổ hợp các kích thích này. Sự lộ ngà răng, thường là do sự tụt lợi, hoặc mất men răng, sẽ dẫn đến tính quá mẫn. Ống ngà răng lộ trên bề mặt có liên quan trực tiếp đến tính quá mẫn của ngà răng. Ống ngà răng chạy từ tủy răng đến xương răng. Khi bề mặt xương răng bị mòn, thì ống ngà răng sẽ tiếp xúc với môi trường bên ngoài. Khi tiếp xúc, ống ngà răng tạo ra một con đường để truyền dẫn dòng chất lưu đến các dây thần kinh tủy răng, việc truyền dẫn này xảy ra khi có sự thay đổi về nhiệt độ, áp suất và gradien ion.

Mặc dù tình trạng kỹ thuật đã bộc lộ việc sử dụng các chế phẩm chăm sóc răng miệng khác nhau để xử lý tính quá mẫn của ngà răng, sâu răng, và mòn men răng và sự khử khoáng, nhưng vẫn cần có các chế phẩm và phương pháp mới có các tính năng cải thiện trong việc xử lý như vậy.

WO-A-2011/123123 bộc lộ chế phẩm chăm sóc răng miệng. GB-A-2052978 bộc lộ các chế phẩm chăm sóc răng miệng chứa các muối kẽm.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Đã phát hiện ra rằng các ion kẽm có thể tạo ra phức chất dễ tan với axit amin. Phức chất này chứa kẽm và axit amin và tùy ý anion và/hoặc oxy, tạo ra gốc cation hòa tan, gốc này lại có thể tạo ra muối với halogenua hoặc anion khác. Khi có mặt trong chế phẩm, phức chất này cung cấp các ion kẽm với nồng độ có hiệu quả cho men răng, nhờ đó bảo vệ chống mòn răng, giảm sự tích tụ vi khuẩn và sự phát triển màng sinh học, và tăng cường độ bóng cho răng. Hơn nữa, khi sử dụng, chế phẩm này tạo ra chất kết tủa có thể bít ống ngà răng, nhờ đó làm giảm độ nhạy cảm của răng. Các chế phẩm chứa phức chất kẽm-axit amin này không những tạo ra được sự phân phối kẽm hiệu quả hơn so với các chế phẩm chứa muối kẽm không hòa tan, mà còn không gây cảm giác khó chịu ở miệng, phân phối florua kém, và tạo bọt và làm sạch kém vốn có ở các sản phẩm chăm sóc răng miệng thông thường chứa các muối kẽm hòa tan.

Theo một phương án cụ thể, phức chất kẽm-axit amin là phức chất kẽm-lysin-HCl, còn được gọi là ZLC, có thể được tạo ra từ hỗn hợp gồm kẽm oxit và lysin hydroclorua. ZLC có cấu trúc hoá học $[Zn(C_6H_{14}N_2O_2)_2Cl]^+ Cl^-$, và có thể tồn tại trong dung dịch dưới dạng cation ($[Zn(C_6H_{14}N_2O_2)_2Cl]^+$) và anion clorua, hoặc có thể dưới dạng muối ở dạng rắn, ví dụ dạng tinh thể, tùy ý dưới dạng monohydrat hoặc dihydrat.

Do vậy, sáng chế đề xuất chế phẩm chăm sóc răng miệng, ví dụ nước súc miệng, gel chăm sóc miệng hoặc thuốc đánh răng, chứa phức chất kẽm-axit amin, ví dụ, phức chất kẽm – lysin – clorua, như ZLC. Chế phẩm này có thể tùy ý còn chứa nguồn florua và hoặc nguồn phosphat bổ sung. Các chế phẩm này có thể được bào chế trong chế phẩm chăm sóc răng miệng thích hợp, ví dụ chất nền cho thuốc đánh răng thông thường, gel chăm sóc miệng hoặc nước súc miệng, ví dụ chứa một hoặc nhiều trong số các chất bao gồm chất mài mòn, chất hoạt động bề mặt, chất tạo bọt, vitamin, polyme, enzym, chất giữ ẩm, chất làm đặc, chất kháng khuẩn, chất bảo quản, hương liệu, và/hoặc chất tạo màu.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp sử dụng chế phẩm theo sáng chế để làm giảm và ức chế quá trình ăn mòn men răng do axit, làm sạch răng, làm giảm màng sinh học và mảng bám do vi khuẩn tạo ra, giảm viêm lợi, hạn chế sâu răng và hình thành ổ sâu răng, và giảm tính quá mẫn của ngà răng, bao gồm bước đưa chế phẩm theo sáng

chế vào răng.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp sản xuất chế phẩm theo sáng chế bao gồm bước kết hợp nguồn ion kẽm (ví dụ ZnO), axit amin (ví dụ axit amin có tính bazơ, ví dụ arginin hoặc lysin), và tùy ý nguồn halogenua, ví dụ kết hợp kẽm oxit và lysin hydroclorua trong dung dịch nước, ví dụ với tỷ lệ mol của Zn:axit amin nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:3, ví dụ 1:2 và tỷ lệ mol của Zn:halogenua nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:3, ví dụ 1:2; tùy ý tách phức chất ion được tạo ra như vậy dưới dạng chất rắn; và trộn với chất nền cho nước súc miệng.

Các lĩnh vực ứng dụng tiếp theo của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng hơn qua phần mô tả chi tiết dưới đây.

Mô tả chi tiết sáng chế

Do đó, theo phương án thứ nhất, sáng chế đề xuất chế phẩm chăm sóc miệng (Chế phẩm 1), chứa kẽm ở dạng phức chất với axit amin; trong đó axit amin được chọn từ lysin, glyxin và arginin, ở dạng tự do hoặc muối cộng axit được phép dùng qua đường miệng, và trong đó chế phẩm; trong đó chế phẩm ở dạng kem đánh răng, bột, kem, dải hoặc gôm; ví dụ

1.1. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm nêu trên, trong đó tỷ lệ mol Zn: axit amin nằm trong khoảng từ 3:1 đến 1:5, ví dụ khoảng 1:2 và tỷ lệ mol Zn: halogenua nằm trong khoảng từ 3:1 đến 1:3, ví dụ khoảng 1:2.

1.2. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm nêu trên, trong đó phức chất kẽm – axit amin được tạo ra, toàn bộ hoặc một phần, *tại chỗ* sau khi dùng chế phẩm.

1.3. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm nêu trên, trong đó phức chất kẽm – axit amin được tạo ra, toàn bộ hoặc một phần, *tại chỗ* sau khi chế phẩm được bào chế.

1.4. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm nêu trên, trong đó axit amin là lysin.

1.5. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm nêu trên, trong đó kẽm có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,05 đến 10% trọng lượng chế phẩm, tùy ý ít nhất 0,1, ít nhất 0,2, ít nhất 0,3, ít nhất 0,4, ít nhất 0,5, ít nhất 1, ít nhất 2, ít nhất 3, hoặc ít nhất 4 đến 10% trọng lượng chế phẩm, ví dụ khoảng 0,5-3%, ví dụ khoảng 2-2,7% trọng lượng.

1.6. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm nêu trên, trong đó axit amin có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,05 đến 30% trọng lượng chế phẩm, tùy ý ít nhất 0,1, ít nhất 0,2, ít nhất 0,3, ít nhất 0,4, ít nhất 0,5, ít nhất 1, ít nhất 2, ít nhất 3, ít nhất 4, ít nhất 5, ít nhất 10, ít nhất 15, ít nhất 20 đến 30% trọng lượng, ví dụ khoảng 1-10% trọng lượng.

1.7. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm nêu trên, trong đó tỷ lệ mol giữa kẽm và axit amin nằm trong khoảng từ 2:1 đến 1:4, tùy ý nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:4, 1:2 đến 1:4, 1:3 đến 1:4, 2:1 đến 1:3, 2:1 đến 1:2, hoặc 2:1 đến 1:1, ví dụ khoảng 1:2 hoặc 1:3

1.8. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm nêu trên, chứa halogenua có liên quan về mặt ion với kẽm và axit amin, trong đó halogenua được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, và hỗn hợp của chúng.

1.9. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm nêu trên trong đó phức chất kẽm axit amin là phức chất kẽm lysin clorua (ví dụ $(\text{ZnLys}_2 \text{Cl})^+ \text{Cl}^-$ hoặc $(\text{ZnLys}_3)^{2+} \text{Cl}_2$) hoặc phức chất kẽm arginin clorua.

1.10. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm nêu trên, trong đó phức chất kẽm axit amin là phức chất kẽm lysin clorua, ví dụ ZLC, ví dụ phức chất kẽm lysin clorua có cấu trúc hoá học $[\text{Zn}(\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)_2\text{Cl}]^+ \text{Cl}^-$, ở dạng dung dịch chứa cation (ví dụ $[\text{Zn}(\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)_2\text{Cl}]^+$) và anion clorua, hoặc ở dạng muối ở dạng rắn, ví dụ dạng tinh thể, tùy ý ở dạng monohydrat hoặc dihydrat.

1.11. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm nêu trên dưới dạng kem đánh răng.

1.12. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm nêu trên trong chất nền được phép dùng qua đường miệng, ví dụ chất nền cho nước súc miệng.

1.13. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm nêu trên, dưới dạng thuốc đánh răng, ví dụ trong đó phức chất kẽm – axit amin có mặt với lượng hữu hiệu, ví dụ với lượng 0,5-4% trọng lượng kẽm, ví dụ khoảng 1-3% trọng lượng kẽm, trong chất nền cho thuốc đánh răng.

1.14. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm nêu trên dưới dạng thuốc đánh răng, trong đó chất nền cho thuốc đánh răng chứa chất mài mòn, ví dụ lượng hữu hiệu

chất mài mòn silic oxit, ví dụ 10-30%, ví dụ khoảng 20%.

1.15. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm nêu trên, còn chứa lượng hữu hiệu nguồn ion florua, ví dụ cung cấp từ 50 đến 3000ppm florua.

1.16. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm nêu trên, còn chứa lượng hữu hiệu florua, ví dụ trong đó florua là muối được chọn từ thiếc florua, natri florua, kali florua, natri monoflophosphat, natri flosilicat, amoni flosilicat, amin florua (ví dụ N'-octadexyltrimetylendi-amin-N,N,N'- tris(2-etanol)-đihydroflorua), amoni florua, titan florua, hexaflosulfat, và hỗn hợp của chúng.

1.17. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm nêu trên chứa lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều muối phosphat kiềm, ví dụ natri, kali hoặc canxi muối, ví dụ được chọn từ phosphat đibazơ kiềm và muối pyrophosphat kiềm, ví dụ các muối phosphat kiềm được chọn từ natri phosphat đibazơ, kali phosphat đibazơ, đicanxi phosphat đihydrat, canxi pyrophosphat, tetranatri pyrophosphat, tetrakali pyrophosphat, natri tripolyphosphat, và hỗn hợp của bất kỳ trong số hai hoặc nhiều hợp chất này, ví dụ với lượng nằm trong khoảng 1-20%, ví dụ 2-8%, ví dụ khoảng 5% trọng lượng chế phẩm.

1.18. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm nêu trên, chứa chất đệm, ví dụ dung dịch đệm phosphat natri (ví dụ natri phosphat monobazơ và đinatri phosphat).

1.19. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm nêu trên chứa chất giữ ẩm, ví dụ được chọn từ glyxerin, sorbitol, propylen glycol, polyetylen glycol, xylitol, và hỗn hợp của chúng, ví dụ bao gồm ít nhất 20%, ví dụ 20-40%, ví dụ 25-35% glyxerin.

1.20. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm nêu trên chứa một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt, ví dụ được chọn từ các chất hoạt động bề mặt anion, cation, ion lưỡng tính, và không ion, và hỗn hợp của chúng, ví dụ chứa chất hoạt động bề mặt anion, ví dụ chất hoạt động bề mặt được chọn từ natri lauryl sulfat, natri ete lauryl sulfat, và hỗn hợp của chúng, ví dụ với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,3% đến 4,5% trọng lượng, ví dụ 1-2% natri lauryl sulfat (SLS); và/hoặc chất hoạt động bề mặt ion lưỡng tính, ví dụ chất hoạt động bề mặt betain, ví dụ cocamidopropylbetain, ví dụ với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 4,5% trọng lượng, ví dụ với lượng nằm trong khoảng 0,5-2% cocamidopropylbetain.

1.21. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm nêu trên, trong đó chế phẩm này

còn chứa lượng cải biến độ nhớt gồm một hoặc nhiều gồm polysacarit, ví dụ xanthan gồm hoặc caragen, chất làm đặc silic oxit, và hỗn hợp của chúng.

1.22. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm nêu trên, trong đó chế phẩm này còn chứa các mảnh hoặc các đoạn gồm.

1.23. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm nêu trên, trong đó chế phẩm này còn chứa hương liệu, chất tạo mùi thơm và/hoặc chất tạo màu.

1.24. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm nêu trên, trong đó chế phẩm này còn chứa lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều chất kháng khuẩn, ví dụ bao gồm chất kháng khuẩn được chọn từ diphenyl ete halogen hoá (ví dụ triclosan), tinh chất thảo dược và tinh dầu (ví dụ chiết xuất hương thảo, chiết xuất chè, chiết xuất hoa mộc lan, thymol, mentol, eucalyptol, geraniol, carvacrol, xitral, hinokitol, catechol, metyl salixylat, epigallocatechin gallat, epigallocatechin, axit gallic), chất kháng khuẩn bisguanit (ví dụ chlorhexidin, alexidin hoặc octenidin), và hợp chất amoni bậc bốn (ví dụ xetylpyridin clorua (CPC), benzalkonium clorua, tetradexylpyridin clorua (TPC), N-tetradexyl-4-etylpyridin clorua (TDEPC)), chất khử trùng phenol, hexetidin, octenidin, sanguinarin, povidon iot, delmopinol, saliflo, các ion kim loại (ví dụ muối kẽm, ví dụ, kẽm xitrat, muối thiếc, muối đồng, muối sắt), sanguinarin, propolis và các chất oxy hóa (ví dụ hydro peroxit, buffered natri peroxyborat hoặc peroxycarbonat), axit phtalic và muối của nó, axit monoperthalic và các muối và các este của nó, ascorbyl stearat, oleoyl sarcosin, alkyl sulfat, dioctyl sulfosuccinat, salixylanilit, domiphen bromua, delmopinol, octapinol và các dẫn xuất piperidino khác, chế phẩm nixin, các muối clorit; và hỗn hợp của các hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên; ví dụ bao gồm triclosan hoặc xetylpyridin clorua.

1.25. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm nêu trên, trong đó chế phẩm này chứa triclosan với lượng hữu hiệu kháng khuẩn, ví dụ nằm trong khoảng từ 0,1% đến 0,5% trọng lượng, ví dụ khoảng 0,3% trọng lượng.

1.26. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm nêu trên, trong đó chế phẩm này còn chứa chất làm trắng được chọn từ nhóm bao gồm peroxit, kim loại clorit, perborat, percarbonat, axit peroxy, hypoclorit, và hỗn hợp của chúng.

1.27. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm nêu trên, trong đó chế phẩm này

còn chứa hydro peroxit hoặc nguồn hydro peroxit, ví dụ urea peroxit, muối peroxit hoặc phức chất peroxit (ví dụ muối peroxyphosphat, peroxycarbonat, perborat, peroxyซิลicat, hoặc muối persulphat; ví dụ canxi peroxyphosphat, natri perborat, natri carbonat peroxit, natri peroxyphosphat, và kali persulfat);

1.28. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm nêu trên, trong đó chế phẩm này còn chứa chất ngăn ngừa hoặc phòng ngừa vi khuẩn bám, ví dụ solbrol hoặc chitosan.

1.29. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm nêu trên, trong đó chế phẩm này còn chứa nguồn canxi và phosphat được chọn từ (i) phức chất canxi-thủy tinh, ví dụ canxi natri phosphosilicat, và (ii) phức chất canxi-protein, ví dụ casein phosphopeptit-canxi phosphat dạng vô định hình.

1.30. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm nêu trên, trong đó chế phẩm này còn chứa muối canxi hòa tan được chọn từ nhóm bao gồm canxi sulfat, canxi clorua, canxi nitrat, canxi axetat, canxi lactat, và hỗn hợp của chúng.

1.31. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm nêu trên, trong đó chế phẩm này còn chứa muối kali được dụng hoặc muối kali sinh lý dụng, ví dụ kali nitrat hoặc kali clorua, với lượng hữu hiệu để làm giảm độ nhạy cảm của ngà răng.

1.32. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm nêu trên, trong đó chế phẩm này còn chứa polyme anion, ví dụ polyme anion polycacboxylat tổng hợp, ví dụ trong đó polyme anion được chọn từ 1:4 đến 4:1 copolyme của anhydrit maleic hoặc axit với dễ monome không bão hoà kiểu etylen polyme hóa khác; ví dụ trong đó polyme anion là copolyme metyl vinyl ete/anhydrit maleic (PVM/MA) có trọng lượng phân tử trung bình (M.W.) nằm trong khoảng từ 30.000 đến 1.000.000, ví dụ nằm trong khoảng từ 300.000 đến 800.000, ví dụ trong đó polyme anion nằm trong khoảng từ 1 đến 5%, ví dụ khoảng 2%, trọng lượng của chế phẩm.

1.33. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm nêu trên, trong đó chế phẩm này còn chứa chất làm thơm máy hơi thở, chất tạo mùi thơm hoặc hương liệu.

1.34. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm nêu trên, trong đó độ pH của chế phẩm này xấp xỉ trung tính, ví dụ độ pH nằm trong khoảng từ 6 đến 8, ví dụ khoảng 7.

1.1. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm nêu trên, để sử dụng trong việc

làm giảm và ức chế ăn mòn men răng bởi axit, làm sạch răng, giảm mảng sinh học và mảng bám do vi khuẩn tạo ra, giảm viêm lợi, ức chế sâu răng và hình thành ổ sâu răng, và giảm tính quá mẫn của ngà răng.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp làm giảm và ức chế ăn mòn men răng bởi axit, làm sạch răng, giảm mảng sinh học và mảng bám do vi khuẩn tạo ra, giảm viêm lợi, ức chế sâu răng và hình thành ổ sâu răng, và giảm tính quá mẫn của ngà răng, bao gồm bước đưa lượng hữu hiệu của chế phẩm theo sáng chế, ví dụ chế phẩm bất kỳ trong số các Chế phẩm 1, và các chế phẩm tiếp theo của nó vào răng, và tùy ý sau đó súc miệng bằng nước hoặc dung dịch nước đủ để làm kết tủa kẽm oxit từ chế phẩm này.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp sản xuất chế phẩm chăm sóc răng miệng chứa phức chất kẽm axit amin, ví dụ chế phẩm bất kỳ trong số các Chế phẩm 1, và các chế phẩm tiếp theo của nó bao gồm bước kết hợp nguồn ion kẽm với axit amin, ở dạng tự do hoặc ở dạng muối (ví dụ kết hợp kẽm oxit với lysin hydroclorua), trong môi trường nước, tùy ý tách phức chất được tạo ra như vậy ở dạng muối ở dạng rắn, và kết hợp phức chất với chất nền chăm sóc răng miệng, ví dụ thuốc đánh răng hoặc chất nền cho nước súc miệng.

Ví dụ, theo các phương án khác nhau, sáng chế đề xuất các phương pháp (i) giảm tính quá mẫn của ngà răng, (ii) giảm tích tụ mảng bám, (iii) giảm hoặc ức chế sự mất khoáng chất và tăng cường bù khoáng cho răng, (iv) ức chế hình thành mảng bám vi sinh vật ở khoảng miệng, (v) giảm hoặc ức chế viêm lợi, (vi) tăng cường làm lành vết xước hoặc vết thương ở miệng, (vii) giảm lượng vi khuẩn sinh axit, (viii) tăng lượng vi khuẩn không tạo mảng bám và/hoặc không gây ung thư, (ix) giảm hoặc ức chế hình thành sâu răng, (x), giảm, phục hồi hoặc ức chế các tổn thương tạm thời của men răng, ví dụ như được xác định bằng phương pháp huỳnh quang định lượng cảm ứng ánh sáng (quantitative light-induced fluorescence - QLF) hoặc phương pháp đánh giá mức độ sâu răng bằng dòng điện (electronic caries monitor - ECM), (xi) xử lý, ngăn ngừa hoặc giảm khô miệng, (xii) làm sạch răng và khoang miệng, (xiii) giảm ăn mòn răng, (xiv) làm trắng răng; (xv) giảm hình thành cao răng, và/hoặc (xvi) tăng cường sức khỏe toàn thân, bao gồm sức khỏe hệ tim mạch, ví dụ bằng cách giảm khả năng nhiễm trùng toàn thân thông qua các mô miệng, bao gồm bước đưa chế phẩm bất

kỳ trong số các Chế phẩm 1, và các chế phẩm tiếp theo của nó như nêu trên vào khoang miệng của người cần xử lý, ví dụ một hoặc nhiều lần mỗi ngày. Sáng chế còn đề xuất Chế phẩm 1, và các chế phẩm tiếp theo của nó để sử dụng trong phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp này.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng kẽm và axit amin để tạo ra chế phẩm chăm sóc răng miệng chứa phức chất kẽm axit amin.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng phức chất kẽm axit amin, ví dụ kẽm-axit amin-halogenua, ví dụ phức chất kẽm-lysine-clorua, để làm giảm và ức chế ăn mòn men răng bởi axit, làm sạch răng, giảm mảng sinh học và mảng bám do vi khuẩn tạo ra, giảm viêm lợi, ức chế sâu răng và hình thành ổ sâu răng, và/hoặc giảm tính quá mẫn của ngà răng.

Mặc dù không bị giới hạn bởi lý thuyết bất kỳ, nhưng tin rằng sự tạo ra kẽm-axit amin-halogenua được diễn ra thông qua việc tạo ra kẽm halogenua, sau đó là việc phối trí các gốc axit amin quanh kẽm ở trung tâm. Ví dụ, bằng cách sử dụng phản ứng ZnO với lysine hydrochlorua trong nước, kẽm có thể phản ứng với lysine và/hoặc lysine HCl để tạo ra dung dịch trong chứa phức chất Zn-lysine-clorua ($\text{ZnLys}_3\text{Cl}_2$), trong đó Zn^{++} nằm ở tâm bát diện được phối trí với hai nguyên tử oxy và hai nguyên tử nitơ trong mặt phẳng xích đạo lần lượt đến từ hai nhóm axit cacboxylic của lysine và các nhóm amin. Kẽm cũng được phối trí với lysine thứ ba qua nitơ và oxy trong nhóm cacboxyl của nó, ở vị trí đỉnh của hình học metric.

Theo phương án khác, cation kẽm tạo các phức chất với hai gốc axit amin và hai gốc clorua. Ví dụ, nếu axit amin là lysine, thì phức chất có công thức $[\text{Zn}(\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)_2\text{Cl}]^+\text{Cl}^-$. Trong phức chất này, cation Zn được phối trí bởi hai phối tử lysine với hai nguyên tử N từ các nhóm NH_2 và các nguyên tử O từ các nhóm cacboxylic trong mặt phẳng xích đạo. Nó có dạng hình chóp đáy vuông biến dạng với vị trí đỉnh được chiếm giữ bởi nguyên tử Cl^- . Cấu trúc mới này cho phép gốc cation dương mà kết hợp với nó là anion Cl^- để tạo ra muối ion.

Có thể có các phức chất khác của kẽm và axit amin, và dạng chính xác phụ thuộc một phần vào tỷ lệ mol của các hợp chất tiền chất, ví dụ nếu giới hạn halogenua, các phức chất không chứa halogenua có thể tạo ra, ví dụ ZnOLys_2 , có dạng hình chóp, với mặt phẳng xích đạo là giống như đối với hợp chất nêu trên (Zn liên kết với hai

nguyên tử oxy và hai nguyên tử nitơ từ các lysin khác nhau), trong đó đỉnh của hình chóp được chiếm giữ bởi nguyên tử O.

Hỗn hợp của các phức chất và/hoặc các cấu trúc phức chất bổ sung, ví dụ bao gồm nhiều ion kẽm trên cơ sở cấu trúc kẽm, có thể và được dự tính trong phạm vi của sáng chế. Khi các phức chất này ở dạng rắn, chúng có thể tạo ra các tinh thể, ví dụ ở dạng hydrat.

Tuy nhiên, bất kể cấu trúc cụ thể của phức chất hoặc các phức chất, sự tương tác của kẽm và axit amin làm biến đổi kẽm oxit hoặc các muối kẽm không hòa tan thành phức chất có khả năng hòa tan cao ở độ pH xấp xỉ trung tính. Tuy nhiên, với việc tăng cường pha loãng trong nước, phức chất này phân ly, và ion kẽm chuyển hóa thành kẽm oxit không hòa tan. Động lực này là bất ngờ – các chế phẩm ion thông thường trở nên dễ tan hơn khi pha loãng ở mức cao hơn, không nhỏ hơn – và điều này tạo điều kiện thuận lợi cho việc lắng phủ chất kết tủa kẽm lên răng khi dùng, với sự có mặt của nước bọt và với việc súc miệng. Kết tủa này bít kín ống ngà răng, nhờ đó làm giảm tính quá mẫn, và cũng cung cấp kẽm cho men răng, vì vậy làm giảm ăn mòn do axit, sự tạo thành mảng sinh học và mảng bám.

Cần phải hiểu rằng các axit amin khác có thể được sử dụng thay cho lysin trong quy trình nêu trên. Cũng cần phải hiểu rằng, mặc dù kẽm, axit amin và tùy ý halogenua có thể là chủ yếu ở dạng tiền chất hoặc ở dạng phức chất ion, nhưng có thể có sự cân bằng nào đó sao cho tỷ lệ giữa các chất thực sự có trong phức chất và tỷ lệ ở dạng tiền chất có thể thay đổi tùy thuộc vào các điều kiện cụ thể của chế phẩm, nồng độ của các chất, độ pH, khi có hoặc không có nước, khi có hoặc không có các phân tử mang điện khác, và v.v.

Hoạt chất có thể được cung cấp dưới dạng các chế phẩm chăm sóc răng miệng được chọn từ kem đánh răng, gel, nước súc miệng, bột, kem, dải, gôm.

Theo phương án khác, hỗn hợp được điều chế và ngay lập tức được chuyển vào khay đựng, như các khay được sử dụng để giữ các gel làm trắng, và khay này có thể được sử dụng trong thời gian có hiệu quả. Răng tiếp xúc với hỗn hợp sẽ được xử lý. Để sử dụng với khay đựng, hỗn hợp có thể ở dạng chất lỏng hoặc gel có độ nhớt thấp.

Theo phương án khác, dung dịch gốc, hoặc hỗn hợp chứa dung dịch gốc với

nước, được đưa vào răng ở dạng chế phẩm gel, ví dụ trong đó gel này có thể nằm lại răng trong thời gian kéo dài để cho phép xử lý một cách hiệu quả.

Theo phương án khác, hoạt chất được tạo ra trong kem đánh răng. Khi chải, hoạt chất được pha loãng bằng nước bọt và nước, dẫn đến việc kết tủa và tạo thành chất kết lắng và các hạt bít kín.

Mức độ kết tủa từ chế phẩm có thể được điều biến bằng cách điều chỉnh nồng độ của phức chất trong dung dịch gốc, và thay đổi tỷ lệ giữa dung dịch và nước. Chế phẩm được pha loãng hơn dẫn đến việc kết tủa nhanh hơn và do vậy được ưu tiên khi cần xử lý nhanh.

Chế phẩm chăm sóc răng miệng theo sáng chế có nhiều đặc tính có lợi. Bằng cách tạo ra các hợp chất chứa ion kẽm và kẽm có thể giải phóng các ion kẽm trong khoang miệng, chế phẩm chăm sóc răng miệng theo sáng chế tạo ra đặc tính kháng khuẩn, chống mảng bám, chống viêm lợi, chống hôi miệng, chống sâu răng, và chống tạo vôi răng. Các hạt bít kín và chất kết lắng bề mặt là các hợp chất chứa kẽm (đặc biệt là ZnO), cũng như các dẫn xuất kẽm khác có thể giải phóng các ion kẽm vào khoang miệng và tạo ra các ưu điểm nêu trên. Các ưu điểm bổ sung bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở chống bám dính, kháng viêm quanh răng và chống tiêu xương, cũng như xúc tiến quá trình hồi phục vết thương.

Ưu điểm thứ hai là các đặc tính chống ăn mòn của các ion kẽm, chúng tạo ra chất kết lắng chống ăn mòn trên các bề mặt răng thông qua quá trình oxy hoá và thủy phân. Việc lắng phủ bề mặt, cũng như các hạt bít kín, có thể phản ứng với và trung hòa các axit, do vậy bảo vệ bề mặt răng khỏi tác động ăn mòn của axit. Về mặt này, mức độ lắng phủ/bít kín bề mặt càng nhiều, thì hiệu quả xử lý càng cao, và do đó kẽm-arginin và kẽm-lysin là được ưu tiên. Cũng lưu ý rằng khi chất kết lắng bề mặt và các hạt bít kín trung hòa axit, các ion kẽm và axit amin có lợi (ở mức cực thấp) có thể được giải phóng, tạo ra tác dụng chăm sóc răng miệng chứ không phải là chống ăn mòn.

Ưu điểm thứ ba là ưu điểm chống nhạy cảm nhờ sự bít kín. Sự bít kín ống ngà răng dẫn đến việc làm giảm độ nhạy cảm.

Ưu điểm thứ tư là ưu điểm liên quan đến axit amin. Các hạt bít kín và chất kết

lắng bề mặt chứa các axit amin tương ứng, như arginin và lysin. Các axit amin này mang lại nhiều ưu điểm. Ví dụ, axit amin có tính bazơ làm màng bám có độ pH cao hơn và có thể tạo ra tác dụng chống sâu răng.

Chế phẩm có thể chứa phức chất kẽm-axit amin-halogenua và/hoặc các tiền chất của chúng. Các tiền chất, có thể phản ứng *tại chỗ* với nước để tạo ra kẽm-axit amin-halogenua, bao gồm (i) kẽm và axit amin hydrohalogenua, hoặc (ii) kẽm clorua và axit amin, hoặc (iii) nguồn ion kẽm, an xit amin, và axit halogen, hoặc (iv) hỗn hợp của (i), (ii), và/hoặc (iii). Theo một phương án, kẽm-axit amin-halogenua có thể được điều chế ở nhiệt độ trong phòng bằng cách trộn các tiền chất trong dung dịch, như nước. Sự hình thành *tại chỗ* tạo ra chế phẩm một cách dễ dàng. Các tiền chất có thể được sử dụng thay vì trước đó phải tạo ra kẽm-axit amin-halogenua. Theo phương án khác, nước cho phép tạo ra kẽm-axit amin-halogenua từ tiền chất từ nước bột và/hoặc nước súc miệng sẽ tiếp xúc với chế phẩm sau khi dùng.

Kẽm-axit amin-halogenua là phức chất dễ tan trong nước được tạo ra từ muối cộng axit halogenua của kẽm (ví dụ kẽm clorua) và axit amin, hoặc từ muối cộng axit halogenua của axit amin (ví dụ lysin hydroclorua) và nguồn ion kẽm, và/hoặc từ hỗn hợp của tất cả ba axit halogen, axit amin, và nguồn ion kẽm.

Ví dụ về axit amin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit amin tự nhiên thông thường, ví dụ: lysin, arginin, histidin, glyxin, serin, threonin, asparagin, glutamin, xystein, selenoxystein, prolin, alanin, valin, isoleuxin, leuxin, methionin, phenylalanin, tyrosin, tryptophan, axit aspartic, và axit glutamic. Theo một số phương án, axit amin là axit amin trung tính hoặc axit, ví dụ glyxin.

Từ các ví dụ dưới đây, có thể thấy rằng kết tủa kẽm từ phức chất khi pha loãng với nước là đáng chú ý nhất khi phức chất được tạo ra từ axit amin có tính bazơ. Do vậy, nếu kết tủa khi pha loãng là mong muốn, thì axit amin có tính bazơ có thể được ưu tiên. Do đó, theo một số phương án, axit amin là axit amin có tính bazơ. Thuật ngữ “axit amin có tính bazơ” được dùng để chỉ các axit amin có tính bazơ có trong tự nhiên, như arginin, lysin, và histidin, cũng như axit amin có tính bazơ bất kỳ có nhóm cacboxyl và nhóm amino trong phân tử, tan trong nước và tạo ra dung dịch nước có độ pH khoảng 7 hoặc lớn hơn. Do đó, axit amin có tính bazơ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, arginin, lysin, xitruilin, ornithin, creatin, histidin, axit điaminobutanoic, axit

điaminopropionic, các muối của chúng hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án nhất định, axit amin là lysin. Theo các phương án khác, axit amin là arginin.

Halogenua có thể là clo, brom, hoặc iot, thông thường nhất là clo. Muối cộng axit của axit amin và axit halogen (ví dụ HCl, HBr, hoặc HI) đôi khi được gọi trong bản mô tả này là axit amin hydrohalogenua. Do vậy, một ví dụ về axit amin hydrohalogenua là lysin hydroclorua. Một ví dụ khác về axit amin hydrohalogenua là glyxin hydroclorua.

Nguồn ion kẽm để kết hợp với axit amin halogenua hoặc axit amin tùy ý cộng với axit halogen trong trường hợp này có thể là, ví dụ kẽm oxit hoặc kẽm clorua.

Theo một số phương án nhất định, lượng kẽm-axit amin-halogenua trong chế phẩm nằm trong khoảng từ 0,05 đến 10% trọng lượng chế phẩm. Theo một số phương án nhất định, các tiền chất, ví dụ kẽm và axit amin hydrohalogenua, có mặt với lượng sao cho khi được kết hợp thành kẽm-axit amin-halogenua, thig kẽm-axit amin-halogenua sẽ có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,05 đến 10% trọng lượng chế phẩm. Trong các phương án này, lượng kẽm-axit amin-halogenua có thể được thay đổi theo mục đích mong muốn, như thuốc đánh răng hoặc nước súc miệng. Theo các phương án khác, lượng kẽm-axit amin-halogenua là ít nhất 0,1, ít nhất 0,2, ít nhất 0,3, ít nhất 0,4, ít nhất 0,5, ít nhất 1, ít nhất 2, ít nhất 3, hoặc ít nhất 4 đến 10% trọng lượng chế phẩm. Theo các phương án khác, lượng kẽm-axit amin-halogenua nhỏ hơn 9, nhỏ hơn 8, nhỏ hơn 7, nhỏ hơn 6, nhỏ hơn 5, nhỏ hơn 4, nhỏ hơn 3, nhỏ hơn 2, nhỏ hơn 1, nhỏ hơn 0,5 to 0,05% trọng lượng chế phẩm. Theo các phương án khác, lượng này nằm trong khoảng từ 0,05 đến 5%, 0,05 đến 4%, 0,05 đến 3%, 0,05 đến 2%, 0,1 đến 5%, 0,1 đến 4%, 0,1 đến 3%, 0,1 đến 2%, 0,5 đến 5%, 0,5 đến 4%, 0,5 đến 3%, hoặc 0,5 đến 2% trọng lượng chế phẩm.

Theo một số phương án nhất định, kẽm có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,05 đến 10% trọng lượng chế phẩm. Theo các phương án khác, lượng kẽm là ít nhất 0,1, ít nhất 0,2, ít nhất 0,3, ít nhất 0,4, ít nhất 0,5, ít nhất 1, ít nhất 2, ít nhất 3, hoặc ít nhất 4 đến 10% trọng lượng chế phẩm. Theo các phương án khác, lượng kẽm nhỏ hơn 9, nhỏ hơn 8, nhỏ hơn 7, nhỏ hơn 6, nhỏ hơn 5, nhỏ hơn 4, nhỏ hơn 3, nhỏ hơn 2, nhỏ hơn 1, nhỏ hơn 0,5 to 0,05% trọng lượng chế phẩm. Theo các phương án khác, lượng này nằm trong khoảng từ 0,05 đến 5%, 0,05 đến 4%, 0,05 đến 3%, 0,05 đến 2%, 0,1

đến 5%, 0,1 đến 4%, 0,1 đến 3%, 0,1 đến 2%, 0,5 đến 5%, 0,5 đến 4%, 0,5 đến 3%, hoặc 0,5 đến 2% trọng lượng chế phẩm.

Theo một số phương án nhất định, axit amin hydrohalogenua có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,05 đến 30% trọng lượng. Theo các phương án khác, lượng này là ít nhất 0,1, ít nhất 0,2, ít nhất 0,3, ít nhất 0,4, ít nhất 0,5, ít nhất 1, ít nhất 2, ít nhất 3, ít nhất 4, ít nhất 5, ít nhất 10, ít nhất 15, ít nhất 20 đến 30% trọng lượng. Theo các phương án khác, lượng này nhỏ hơn 30, nhỏ hơn 25, nhỏ hơn 20, nhỏ hơn 15, nhỏ hơn 10, nhỏ hơn 5, nhỏ hơn 4, nhỏ hơn 3, nhỏ hơn 2, hoặc nhỏ hơn 1 đến 0,05% trọng lượng chế phẩm.

Nếu tiền chất có mặt, tốt hơn nếu chúng có mặt với tỷ lệ mol gần như cần thiết để tạo ra kẽm-axit amin-halogenua mong muốn, mặc dù lượng dư của chúng có thể được mong muốn trong một số chế phẩm nhất định, ví dụ để làm cân bằng độ pH đối với các thành phần khác của chế phẩm, để tạo ra kẽm có tính kháng khuẩn bổ sung, hoặc để tạo ra chất đệm axit amin. Tuy nhiên, tốt hơn nếu lượng halogenua được giới hạn, khi giới hạn mức halogenua ở mức nào đó để giúp cho môi tương tác giữa kẽm và axit amin.

Theo một số phương án, tổng lượng kẽm trong chế phẩm nằm trong khoảng từ 0,05 đến 8% trọng lượng chế phẩm. Theo các phương án khác, tổng lượng kẽm là ít nhất 0,1, ít nhất 0,2, ít nhất 0,3, ít nhất 0,4, ít nhất 0,5, hoặc ít nhất 1 đến 8% trọng lượng chế phẩm. Theo các phương án khác, tổng lượng kẽm trong chế phẩm nhỏ hơn 5, nhỏ hơn 4, nhỏ hơn 3, nhỏ hơn 2, hoặc nhỏ hơn 1 đến 0,05% trọng lượng chế phẩm.

Theo một số phương án nhất định, tỷ lệ mol giữa kẽm và axit amin là ít nhất 2:1. Theo các phương án khác, tỷ lệ mol là ít nhất 1:1, ít nhất 1:2, ít nhất 1:3, ít nhất 1:4, 2:1 đến 1:4, 1:1 đến 1:4, 1:2 đến 1:4, 1:3 đến 1:4, 2:1 đến 1:3, 2:1 đến 1:2, 2:1 đến 1:1, hoặc 1:3. Dự định rằng trên 1:4, kẽm sẽ được hoà tan hoàn toàn.

Theo một số phương án nhất định, chế phẩm là khan. Thuật ngữ khan để chỉ lượng nước có mặt nhỏ hơn 5% trọng lượng, tùy ý nhỏ hơn 4, nhỏ hơn 3, nhỏ hơn 2, nhỏ hơn 1, nhỏ hơn 0,5, nhỏ hơn 0,1 đến 0% trọng lượng.

Khi được tạo ra trong chế phẩm khan, các tiền chất, ví dụ TBZC và axit amin hydrohalogenua, sẽ không phản ứng đáng kể để tạo ra kẽm-axit amin-halogenua. Khi

tiếp xúc với lượng nước đủ, có thể dưới dạng nước bọt và/hoặc nước được sử dụng để súc miệng trong khi hoặc sau khi dùng chế phẩm, sau đó các tiền chất sẽ phản ứng để tạo ra kẽm-axit amin-halogenua, sau đó khi pha loãng tiếp, sẽ tạo ra chất kết tủa chứa kẽm cho răng.

Chất mang là tất cả các chất trong chế phẩm mà không phải là phức chất kẽm-axit amin-halogenua hoặc các tiền chất của nó. Lượng chất mang là lượng đạt đến 100% bởi việc bổ sung lượng kẽm-axit amin-halogenua, kể cả các tiền chất bất kỳ.

Hoạt chất: Ngoài phức chất kẽm – axit amin – halogenua, chế phẩm theo sáng chế có thể chứa các chất khác nhau có hoạt tính để bảo vệ và tăng cường độ bền và tình trạng nguyên vẹn của men răng và cấu trúc răng và/hoặc làm giảm vi khuẩn và mức độ sâu răng và/hoặc bệnh lợi. Nồng độ có hiệu quả của các hoạt chất được sử dụng trong bản mô tả này sẽ phụ thuộc vào chất cụ thể và hệ phân phối được sử dụng. Cần hiểu rằng kem đánh răng, ví dụ, sẽ thường được pha loãng với nước khi sử dụng, trong khi nước súc miệng thường là sẽ không được pha loãng với nước. Do đó, nồng độ hữu hiệu của hoạt chất trong chế phẩm kem đánh răng thường sẽ gấp từ 5 đến 15 lần nồng độ hoạt chất trong nước súc miệng. Nồng độ của các hoạt chất cũng sẽ phụ thuộc vào muối hoặc polyme cụ thể được sử dụng. Ví dụ, khi hoạt chất được sử dụng ở dạng muối, dạng ion trái dấu sẽ ảnh hưởng đến khối lượng của muối, để khi các dạng ion trái dấu có trọng lượng càng lớn, thì lượng muối cần có càng lớn để tạo ra nồng độ tương đương của ion hoạt tính trong sản phẩm cuối cùng. Chế phẩm kem đánh răng có thể chứa arginin với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 20 % trọng lượng (tính theo trọng lượng của dạng bazơ tự do), ví dụ nằm trong khoảng từ 1% đến 10 % trọng lượng hoặc sản phẩm xử lý đặc hiệu hoặc sản phẩm kê đơn có thể chứa arginin với lượng nằm trong khoảng từ 7% đến 20 % trọng lượng. Khi được sử dụng, chế phẩm kem đánh răng có thể chứa florua với lượng nằm trong khoảng từ 25ppm đến 25000ppm, ví dụ nằm trong khoảng từ 750ppm đến 2000ppm, hoặc sản phẩm xử lý đặc hiệu hoặc sản phẩm kê đơn có thể chứa florua nằm trong khoảng từ 2000ppm đến 25000ppm. Hàm lượng chất kháng khuẩn sẽ thay đổi giống với hàm lượng được sử dụng trong chế phẩm kem đánh răng, ví dụ gấp từ 5 đến 15 lần hàm lượng được sử dụng trong nước súc miệng. Ví dụ, chế phẩm kem đánh răng có thể chứa triclosan với hàm lượng khoảng 0,3% trọng lượng.

Nguồn ion florua: Chế phẩm chăm sóc răng miệng theo sáng chế có thể còn chứa một hoặc nhiều nguồn ion florua, ví dụ muối florua hòa tan. Nhiều nguồn ion florua có thể được sử dụng làm nguồn florua hòa tan trong chế phẩm theo sáng chế. Ví dụ về nguồn ion florua thích hợp được bộc lộ trong Patent Mỹ số 3,535,421, cấp cho Briner et al.; Patent Mỹ số 4,885,155, cấp cho Parran, Jr. et al. và Patent Mỹ số 3,678,154, cấp cho Widder et al. Ví dụ cụ thể về nguồn ion florua bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thiếc (II) florua, natri florua, kali florua, natri monoflophosphat, natri flosilicat, amoni flosilicat, amin florua, amoni florua, và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án nguồn ion florua được chọn từ nhóm bao gồm thiếc (II) florua, natri florua, natri monoflophosphat và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, chế phẩm chăm sóc răng miệng theo sáng chế cũng có thể chứa nguồn ion florua hoặc hợp chất tạo flo ở lượng đủ để tạo ra ion florua ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 25 ppm đến 25000 ppm, ví dụ ít nhất khoảng 500ppm, ví dụ nằm trong khoảng từ 500ppm đến 2000ppm, ví dụ nằm trong khoảng từ 1000ppm đến 1600ppm, ví dụ khoảng 1450ppm. Hàm lượng florua thích hợp sẽ phụ thuộc vào chế phẩm cụ thể. Chế phẩm kem đánh răng dùng cho người lớn thường chứa ion florua với lượng nằm trong khoảng từ 1000ppm đến 1500ppm, trong khi đó chế phẩm kem đánh răng dùng cho trẻ em chứa ion florua với hàm lượng thấp hơn. Chế phẩm chăm sóc răng miệng hoặc hoặc màng phủ nha khoa dùng cho các xử lý đặc hiệu có thể chứa ion florua với hàm lượng khoảng 5000ppm hoặc thậm chí khoảng 25000ppm. Theo một phương án, nguồn ion florua có thể được bổ sung vào chế phẩm theo sáng chế ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,01% đến 10% trọng lượng, hoặc nguồn ion florua có thể được bổ sung vào chế phẩm theo sáng chế ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,03% đến 5% trọng lượng, và theo phương án khác nguồn ion florua có thể được bổ sung vào chế phẩm theo sáng chế ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 1% trọng lượng chế phẩm. Khối lượng muối florua để tạo ra lượng ion florua thích hợp sẽ thay đổi dựa trên khối lượng của ion trái dấu trong muối này. Chế phẩm chăm sóc răng miệng theo sáng chế có thể còn chứa một hoặc nhiều nguồn ion florua, ví dụ muối florua hòa tan. Nhiều nguồn ion florua có thể được sử dụng làm nguồn florua hòa tan trong chế phẩm theo sáng chế. Ví dụ về nguồn ion florua thích hợp được bộc lộ trong Patent Mỹ số 3,535,421, cấp cho Briner et al.; Patent Mỹ số 4,885,155, cấp cho Parran, Jr. et al. và Patent Mỹ số 3,678,154, cấp cho Widder et al. Ví dụ cụ thể về nguồn ion florua bao

gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thiếc (II) florua, natri florua, kali florua, natri monoflophosphat, natri flosilicat, amoni flosilicat, amin florua, amoni florua, và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án nguồn ion florua được chọn từ nhóm bao gồm thiếc (II) florua, natri florua, natri monoflophosphat và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, chế phẩm chăm sóc răng miệng theo sáng chế cũng có thể chứa nguồn ion florua hoặc hợp chất tạo flo ở lượng đủ để tạo ra ion florua ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 25 ppm đến 25000 ppm, ví dụ ít nhất khoảng 500ppm, ví dụ nằm trong khoảng từ 500ppm đến 2000ppm, ví dụ nằm trong khoảng từ 1000ppm đến 1600ppm, ví dụ khoảng 1450ppm. Hàm lượng florua thích hợp sẽ phụ thuộc vào chế phẩm cụ thể. Chế phẩm kem đánh răng dùng cho người lớn thường chứa ion florua với lượng nằm trong khoảng từ 1000ppm đến 1500ppm, trong khi đó chế phẩm kem đánh răng dùng cho trẻ em chứa ion florua với hàm lượng thấp hơn. Chế phẩm chăm sóc răng miệng hoặc hoặc màng phủ nha khoa dùng cho các xử lý đặc hiệu có thể chứa ion florua với hàm lượng khoảng 5000ppm hoặc thậm chí khoảng 25000ppm. Theo một phương án, nguồn ion florua có thể được bổ sung vào chế phẩm theo sáng chế ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,01% đến 10% trọng lượng, hoặc nguồn ion florua có thể được bổ sung vào chế phẩm theo sáng chế ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,03% đến 5% trọng lượng, và theo phương án khác nguồn ion florua có thể được bổ sung vào chế phẩm theo sáng chế ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 1% trọng lượng chế phẩm. Khối lượng muối florua để tạo ra lượng ion florua thích hợp sẽ thay đổi theo khối lượng của ion trái dấu trong muối này.

Axit amin: Theo một số phương án, chế phẩm theo sáng chế chứa axit amin. Các phương án cụ thể, axit amin có thể là axit amin có tính bazơ. Thuật ngữ “axit amin có tính bazơ” được dùng để chỉ axit amin có tính bazơ có trong tự nhiên, như arginin, lysin, và histidin, cũng như axit amin có tính bazơ bất kỳ có nhóm cacboxyl và nhóm amino trong phân tử, nó tan trong nước và tạo ra dung dịch nước với độ pH khoảng 7 hoặc lớn hơn. Do đó, axit amin có tính bazơ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, arginin, lysin, xitruilin, ornithin, creatin, histidin, axit điaminobutanoic, axit điaminopropionic, các muối của chúng hoặc hỗn hợp của chúng. Theo phương án cụ thể, axit amin có tính bazơ được chọn từ arginin, xitruilin, và ornithin. Theo một số phương án nhất định, axit amin có tính bazơ là arginin, ví dụ, l-arginin, hoặc muối của nó.

Theo các phương án khác nhau, axit amin có mặt với lượng nằm khoảng 0,5% trọng lượng đến 20% tổng khối lượng hỗn hợp, khoảng 0,5% trọng lượng đến 10% tổng trọng lượng hỗn hợp, ví dụ khoảng 1,5% trọng lượng, khoảng 3,75% trọng lượng, khoảng 5% trọng lượng, hoặc khoảng 7,5% tổng trọng lượng hỗn hợp trong trường hợp thuốc đánh răng, hoặc ví dụ khoảng 0,5-2% trọng lượng, ví dụ khoảng 1% trong trường hợp nước súc miệng.

Chất mài mòn: Chế phẩm theo sáng chế, ví dụ Chế phẩm 1 và tiếp theo bao gồm chất mài mòn silic oxit, và có thể chứa các chất mài mòn bổ sung, ví dụ chất mài mòn canxi phosphat, ví dụ tricanxi phosphat ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), hydroxyapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), hoặc đicanxi phosphat đihydrat ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, trong bản mô tả này đôi khi còn được gọi là DiCal) hoặc canxi pyrophosphat; canxi cacbonat chất mài mòn; hoặc chất mài mòn như natri metaphosphat, kali metaphosphat, nhôm silicat, nhôm oxit nung, bentonit hoặc các chất liệu silic khác, hoặc hỗn hợp của chúng.

Các chất đánh bóng là các chất mài mòn silic oxit khác có thể được sử dụng trong bản mô tả này, cũng như các chất mài mòn khác, nói chung có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 0,1 đến 30 micro, nằm trong khoảng từ 5 đến 15 micro. Chất mài mòn silic oxit có thể là từ silic oxit kết tủa hoặc silicagel, như silic oxit xerogel đã được mô tả trong Patent Mỹ số 3,538,230, cấp cho Pader và các đồng tác giả và Patent Mỹ số 3,862,307 cấp cho Digiulio. Silic oxit xerogel cụ thể được W. R. Grace & Co., Davison Chemical Division bán trên thị trường dưới tên thương mại Syloid®. Silic oxit kết tủa bao gồm silic oxit kết tủa được J. M. Huber Corp. bán trên thị trường dưới tên thương mại Zeodent®, kể cả silic oxit có nhãn hiệu hàng hóa Zeodent 115 và 119. Các chất mài mòn silic oxit này đã được mô tả trong Patent Mỹ số 4,340,583, cấp cho Wason. Theo một số phương án nhất định, chất mài mòn có thể được sử dụng trong thực tế của chế phẩm chăm sóc răng miệng theo sáng chế bao gồm silicagel và silic oxit vô định hình kết tủa có chỉ số hấp thụ dầu nhỏ hơn khoảng 100 cc/100 g silic oxit và nằm trong khoảng từ 45 cc/100 g đến 70 cc/100 g silic oxit. Chỉ số hấp thụ dầu được đo bằng cách sử dụng ASTA Rub-Out Phương pháp D281. Theo một số phương án nhất định, silic oxit là các hạt silic oxit dạng keo có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 3 micro đến 12 micro, và nằm trong khoảng từ 5 đến 10 micro. Chất mài mòn silic oxit hấp thụ dầu thấp đặc biệt hữu dụng trong sử dụng thực tế của sáng chế

được Davison Chemical Division ở W.R. Grace & Co., Baltimore, Md. 21203 bán trên thị trường dưới nhãn hiệu hàng hóa Sylodent XWA®. Sylodent 650 XWA®, một silic oxit hydrogel bao gồm các hạt silic oxit dạng keo chứa nước với hàm lượng 29% trọng lượng có đường kính trung bình nằm trong khoảng từ 7 đến 10 micro, và chỉ số hấp thụ dầu nhỏ hơn khoảng 70 cc/100 g silic oxit là một ví dụ về chất mài mòn silic oxit hấp thụ dầu thấp có thể được sử dụng trong thực tế sáng chế.

Chất tạo bọt: Chế phẩm chăm sóc răng miệng theo sáng chế cũng có thể chứa chất làm tăng lượng bọt được tạo ra khi chải trong khoang miệng. Ví dụ về chất làm tăng lượng bọt bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở polyoxyetylen và một số polyme bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, alginat polyme. Poxoxyetylen có thể làm tăng lượng bọt và độ dày lớp bọt được tạo ra bởi thành phần chất mang của sáng chế. Poxoxyetylen cũng được gọi là polyetylen glycol ("PEG") hoặc polyetylen oxit. Poxoxyetylen thích hợp cho sáng chế có trọng lượng phân tử nằm trong khoảng từ 200.000 đến 7.000.000. Theo một phương án, polyoxyetylen có trọng lượng phân tử nằm trong khoảng từ 600000 đến 2.000.000 và theo phương án khác, polyoxyetylen có trọng lượng phân tử nằm trong khoảng từ 800.000 đến 1.000.000. Polyox® là tên thương mại của polyoxyetylen có trọng lượng phân tử cao do Union Carbide sản xuất. Poxoxyetylen có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 90% trọng lượng, theo một phương án polyoxyetylen có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 50% trọng lượng vào theo phương án khác polyoxyetylen có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 20% trọng lượng thành phần chất mang của chế phẩm chăm sóc răng miệng theo sáng chế. Chế phẩm chăm sóc răng miệng theo sáng chế có thể chứa chất tạo bọt (tức là liều đơn) với lượng nằm trong khoảng từ 0,01% đến 0,9% trọng lượng, nằm trong khoảng từ 0,05% đến 0,5% trọng lượng, và theo phương án khác nằm trong khoảng từ 0,1% đến 0,2 % trọng lượng.

Chất hoạt động bề mặt: Chế phẩm chăm sóc răng miệng theo sáng chế có thể chứa chất hoạt động bề mặt anion, ví dụ:

i. muối hòa tan trong nước của axit béo mạch dài monoglyxerit monosulfat, như muối natri monosulfat monoglyxerit của axit béo dầu dừa hydro như natri *N*-metyl *N*-cocoyl taurat, natri cocomonoglyxerit sulfat,

ii. alkyl sulfat mạch dài, như natri lauryl sulfat,

iii. alkyl-ete sulfat mạch dài, ví dụ có công thức:



trong đó m nằm trong khoảng từ 6 đến 16, ví dụ m bằng 10, n nằm trong khoảng từ 1 đến 6, ví dụ n bằng 2, 3 hoặc 4, và X là Na hoặc K, ví dụ natri laureth-2 sulfat ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OSO}_3\text{Na}$).

iv. alkyl aryl sulfonat mạch dài như natri dodecyl benzen sulfonat (natri lauryl benzen sulfonat)

v. alkyl sulfoaxetat mạch dài, như natri lauryl sulfoaxetat (dodecyl natri sulfoaxetat), este của axit béo mạch dài với 1,2 dihydroxy propan sulfonat, sulfocolaurat (*N*-2-etyl laurat kali sulfoaxetamit) và natri lauryl sarcosinat.

Thuật ngữ “alkyl mạch dài” được dùng trong bản mô tả để chỉ phân tử thể C_{6-30} alkyl. Theo các phương án cụ thể, chất hoạt động bề mặt anion được chọn từ natri lauryl sulfat và natri ete lauryl sulfat. Chất hoạt động bề mặt anion có thể có mặt ở lượng hữu hiệu, ví dụ $> 0,01\%$ trọng lượng của chế phẩm, nhưng không ở nồng độ gây kích ứng cho mô miệng, ví dụ $< 10\%$, và nồng độ tối ưu phụ thuộc vào chất hoạt động bề mặt cụ thể. Ví dụ, nồng độ chất hoạt động bề mặt anion được sử dụng hoặc để điều chế nước súc miệng thường có nồng độ bằng một phần mười nồng độ chất hoạt động bề mặt anion được sử dụng cho chế phẩm kem đánh răng. Theo một phương án, chế phẩm kem đánh răng chứa chất hoạt động bề mặt anion ở nồng độ nằm trong khoảng $0,3\%$ đến $4,5\%$ trọng lượng, ví dụ khoảng $1,5\%$ trọng lượng. Chế phẩm theo sáng chế có thể tùy ý chứa hỗn hợp chất hoạt động bề mặt, ví dụ hỗn hợp chất hoạt động bề mặt anion và chất hoạt động bề mặt khác có thể là chất hoạt động bề mặt anion, chất hoạt động bề mặt dạng cation, chất hoạt động bề mặt dạng lưỡng tính hoặc chất hoạt động bề mặt dạng không ion. Thông thường, chất hoạt động bề mặt là ổn định trong khoảng pH rộng. Chất hoạt động bề mặt được mô tả chi tiết, ví dụ, trong Patent Mỹ số 3,959,458, cấp cho Agricola et al.; Patent Mỹ số 3,937,807, cấp cho Haefele; và Patent Mỹ số 4,051,234, cấp cho Gieske et al. Theo một số phương án, chất hoạt động bề mặt anion hữu ích theo sáng chế bao gồm muối hòa tan trong nước của alkyl sulfat có từ 10 đến 18 nguyên tử cacbon ở gốc alkyl và muối hòa tan trong nước của sulfonat monoglyxerit của axit béo có từ 10 đến 18 nguyên tử cacbon. Ví dụ về chất hoạt động bề mặt anion thích hợp bao gồm natri lauryl sulfat, natri lauroyl sarcosinat và natri

coconut monoglyxerit sulfonat. Theo phương án cụ thể, chế phẩm theo sáng chế, ví dụ Chế phẩm 1, chứa natri lauryl sulfat.

Chế phẩm theo sáng chế có thể chứa chất hoạt động bề mặt hoặc hỗn hợp chất hoạt động bề mặt ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 5,0% tổng trọng lượng chế phẩm tổng trọng lượng chế phẩm, theo phương án khác chế phẩm theo sáng chế có thể chứa chất hoạt động bề mặt hoặc hỗn hợp chất hoạt động bề mặt ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,3% đến 3,0% tổng trọng lượng chế phẩm và theo phương án tiếp theo khác chế phẩm theo sáng chế có thể chứa chất hoạt động bề mặt hoặc hỗn hợp chất hoạt động bề mặt ở hàm lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,5% đến 2,0% tổng trọng lượng chế phẩm.

Chất kiểm soát cao răng: Theo các phương án khác nhau, chế phẩm theo sáng chế chứa chất chống tạo vôi răng (chất kiểm soát cao răng). Các chất chống tạo vôi răng thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở phosphat và polyphosphat (ví dụ pyrophosphat), axit polyaminopropansulfonic (AMPS), muối hexametaphosphat, kẽm xitrat trihydrat, polypeptit, polyolefin sulfonat, polyolefin phosphat, điphosphonat. Do đó, chế phẩm theo sáng chế có thể chứa muối phosphat. Theo các phương án cụ thể, các muối này là muối phosphat kim loại kiềm, tức là muối của kim loại kiềm hydroxit hoặc kiềm thổ hydroxit, ví dụ muối natri, muối kali hoặc muối canxi. Thuật ngữ “phosphat” được dùng trong bản mô tả để chỉ monophosphat và polyphosphat được dùng, ví dụ P_{1-6} phosphat, ví dụ monome phosphat như monobazơ, đibazơ hoặc tribazơ phosphat; đime phosphat như pyrophosphat; và đa phosphat, ví dụ natri hexametaphosphat. Đặc biệt là, phosphat được chọn từ muối đibazơ phosphat kim loại kiềm và muối pyrophosphat kim loại kiềm được chọn từ natri phosphat đibazơ, kali phosphat đibazơ, đicanxi phosphat dihydrat, canxi pyrophosphat, tetranatri pyrophosphat, tetrakali pyrophosphat, natri tripolyphosphat, và hỗn hợp của chúng. Theo phương án cụ thể, chế phẩm theo sáng chế chứa hỗn hợp tetranatri pyrophosphat ($Na_4P_2O_7$), canxi pyrophosphat ($Ca_2P_2O_7$), và natri phosphat đibazơ (Na_2HPO_4) ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 3% đến 4% trọng lượng natri phosphat đibazơ và nằm trong khoảng từ 0,2% đến 1% trọng lượng của mỗi pyrophosphat. Theo một phương án khác, chế phẩm theo sáng chế chứa hỗn hợp tetranatri pyrophosphat (TSPP) và natri tripolyphosphat (STPP) ($Na_5P_3O_{10}$), ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 2%

trọng lượng TSPP và nằm trong khoảng từ 7% đến 10% trọng lượng STPP. Các phosphat này được sử dụng ở lượng hữu hiệu để giảm ăn mòn răng men răng, và hỗ trợ làm trắng răng, và/hoặc để giảm cao răng hình thành trên răng, với lượng nằm trong khoảng từ 2% đến 20% trọng lượng, ví dụ nằm trong khoảng từ 5% đến 15% trọng lượng chế phẩm.

Chất tạo hương: Sản phẩm chăm sóc răng miệng theo sáng chế cũng có thể chứa chất tạo hương. Chất tạo hương có thể được sử dụng trong chế phẩm theo sáng chế bao gồm tinh dầu cũng như các chất tạo hương aldehyt, este, rượu, và các chất tương tự. Ví dụ về tinh dầu bao gồm dầu bạc hà lục, dầu bạc hà cay, dầu lộc đề, dầu de vàng, dầu đinh hương, dầu cây xô thơm, dầu bạch đàn, dầu kinh giới, dầu quế, dầu chanh, dầu chanh lá cam, dầu bưởi chùm, và dầu cam. Các chất tạo hương hóa học cũng hữu ích theo sáng chế bao gồm mentol, carvon, và anethol. Trong số này, được sử dụng chủ yếu nhất dầu bạc hà lục và dầu bạc hà cay. Sản phẩm chăm sóc răng miệng theo sáng chế có thể chứa chất tạo hương với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 5% trọng lượng, ví dụ nằm trong khoảng từ 0,5% đến 1,5% trọng lượng.

Polyme: Chế phẩm chăm sóc răng miệng theo sáng chế cũng có thể chứa polyme bổ sung để điều chỉnh độ nhớt của chế phẩm hoặc làm tăng độ hòa tan của các thành phần còn lại. Ví dụ về polyme bổ sung bao gồm polyetylen glycol, polysacarit (ví dụ dẫn xuất xenluloza, ví dụ xenluloza carboxymetyl, hoặc gồm polysacarit, ví dụ gồm xanthan hoặc gồm caragen). Polyme có tính axit, ví dụ gel polyacrylat, có thể được sử dụng ở dạng axit tự do hoặc muối kim loại kiềm tan trong nước được trung hòa hoàn toàn hoặc một phần (ví dụ kali và natri) hoặc muối amoni.

Chế phẩm theo sáng chế có thể chứa chất làm đặc silic oxit để tạo ra cấu trúc polyme hoặc cấu trúc gel trong môi trường nước. Lưu ý rằng các chất làm đặc silic oxit này có đặc tính vật lý và chức năng khác biệt so với các hạt mài mòn silic oxit cũng có trong chế phẩm theo sáng chế, do chất làm đặc silic oxit kích cỡ rất nhỏ và không có tác dụng mài mòn. Chất làm đặc thích hợp khác bao gồm carboxyvinyl polyme, gồm caragen, hydroxyetyl xenluloza và muối hòa tan trong nước của ete xenluloza như natri xenluloza carboxymetyl và natri carboxymetyl hydroxyetyl xenluloza. Gôm tự nhiên như gôm karaya, gôm arabic, và gôm tragacanth cũng có thể được sử dụng. 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 một số phương án, chế phẩm theo sáng chế có thể chứa chất làm đặc ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 5,0% trọng lượng.

Chế phẩm theo sáng chế có thể chứa polyme anion, ví dụ ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,05% đến 5% trọng lượng. Các chất này thường được sử dụng trong chế phẩm chăm sóc răng miệng, mặc dù không được sử dụng cho chế phẩm cụ thể này, hữu ích trong sáng chế được bộc lộ trong Patent Mỹ số 5,188,821 và 5,192,531; và bao gồm polyme polycarboxylat dạng anion tổng hợp, như copolyme của anhydrit maleic hoặc axit maleic và monome etylen không no khác ở tỷ lệ nằm trong khoảng từ 1:4 đến 4:1, tốt hơn nếu metyl vinyl ete/anhydrit maleic có trọng lượng phân tử nằm trong khoảng từ 30000 đến 1000000, tốt nhất nếu nằm trong khoảng từ 300000 đến 800000. Các copolyme này là sẵn có ví dụ như Gantrez, ví dụ AN 139 (trọng lượng phân tử bằng 500000), AN 119 (trọng lượng phân tử bằng 250000) và tốt hơn nếu polyme anion là S-97 Pharmaceutical Grade (trọng lượng phân tử bằng 700000) do ISP Technologies, Inc., Bound Brook, N.J. 08805 sản xuất. Chế phẩm theo sáng chế có thể chứa chất tăng cường với lượng nằm trong khoảng từ 0,05% đến 3% trọng lượng. Polyme anion thích hợp khác bao gồm copolyme của anhydrit maleic và etyl acrylat theo tỷ lệ 1:1, hydroxyetyl metacrylat, N-vinyl-2-pyrrolidon, hoặc etylen, etylen là sẵn có, ví dụ Monsanto EMA số. 1103 có trọng lượng phân tử bằng 10000, EMA Grade 61, và copolyme của axit acrylic với metyl metacrylat hoặc hydroxyetyl metacrylat theo tỷ lệ 1:1, metyl acrylat hoặc etyl acrylat, isobutyl vinyl ete hoặc N-vinyl-2-pyrrolidon. Nhìn chung, polyme anion thích hợp bao gồm polyme của axit carboxylic không no olefin hoặc polyme của axit carboxylic không no etylen chứa liên kết đôi carbon-carbon olefin hoạt hóa và ít nhất một nhóm carboxyl, tức là các axit chứa liên kết đôi olefin có khả năng trùng hợp do nó có mặt trên phân tử monome ở vị trí alpha-beta so với nhóm carboxyl hoặc là một phần của nhóm metylen tận cùng. Ví dụ về các axit này bao gồm acrylic, metacrylic, ethacrylic, alpha-cloacrylic, crotonic, beta-acryloxy propionic, sorbic, alpha-chlorsorbic, xinamic, beta-styrylacrylic, muconic, itaconic, citraconic, mesaconic, glutaconic, aconitic, alpha-phenylacrylic, 2-benzyl acrylic, 2-xyclohexylacrylic, angelic, umbellic, fumaric, axit maleic và anhydrit. Các monome olefin khác có thể copolyme hóa với monome carboxylic này bao gồm vinylaxetat, vinyl clorua, dimetyl maleat và các monome tương tự. Copolyme

chứa nhóm chức carboxylic với lượng vừa đủ để hòa tan trong nước. Các polyme hữu ích khác bao gồm chế phẩm chứa homopolyme của acrylamit được thể và/hoặc homopolyme của axit sulfonic không no và muối của nó, đặc biệt khi polyme chứa axit sulfonic không no được chọn từ axit acrylamidoalkyl sulfonic như axit 2-acrylamit-2-metylpropan sulfonic có trọng lượng phân tử nằm trong khoảng từ 1.000 đến 2.000.000, được mô tả trong Patent Mỹ số 4,842,847, 27/06/1989 cấp cho Zahid. Các polyme hữu ích khác bao gồm axit polyamino chứa một đoạn gồm các axit amin có hoạt tính bề mặt dạng anion như axit aspartic, axit glutamic và phosphoserin, như được bộc lộ trong Patent Mỹ số 4,866,161 cấp cho Sikes et al. Chế phẩm theo sáng chế có thể chứa polyme anion, ví dụ ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,05% đến 5% trọng lượng. Các chất này thường được sử dụng trong chế phẩm chăm sóc răng miệng, mặc dù không được sử dụng cho chế phẩm cụ thể này, hữu ích trong sáng chế được bộc lộ trong Patent Mỹ số 5,188,821 và 5,192,531; và bao gồm polyme polycarboxylat dạng anion tổng hợp, như copolyme của anhydrit maleic hoặc axit maleic và monome etylen không no khác ở tỷ lệ nằm trong khoảng từ 1:4 đến 4:1, tốt hơn nếu metyl vinyl ete/anhydrit maleic có trọng lượng phân tử nằm trong khoảng từ 30000 đến 1000000, tốt nhất nếu nằm trong khoảng từ 300000 đến 800000. Các copolyme này là sẵn có ví dụ như Gantrez, ví dụ AN 139 (trọng lượng phân tử bằng 500000), AN 119 (trọng lượng phân tử bằng 250000) và tốt hơn nếu polyme anion là S-97 Pharmaceutical Grade (trọng lượng phân tử bằng 700000) do ISP Technologies, Inc., Bound Brook, N.J. 08805 sản xuất. Chế phẩm theo sáng chế có thể chứa chất tăng cường với lượng nằm trong khoảng từ 0,05% đến 3% trọng lượng. Polyme anion thích hợp khác bao gồm copolyme của anhydrit maleic và etyl acrylat theo tỷ lệ 1:1, hydroxyetyl metacrylat, N-vinyl-2-pyrrolidon, hoặc etylen, etylen là sẵn có, ví dụ Monsanto EMA số. 1103 có trọng lượng phân tử bằng 10000, EMA Grade 61, và copolyme của axit acrylic với metyl metacrylat hoặc hydroxyetyl metacrylat theo tỷ lệ 1:1, metyl acrylat hoặc etyl acrylat, isobutyl vinyl ete hoặc N-vinyl-2-pyrrolidon. Nhìn chung, polyme anion thích hợp bao gồm polyme của axit carboxylic không no olefin hoặc polyme của axit carboxylic không no etylen chứa liên kết đôi carbon-carbon olefin hoạt hóa và ít nhất một nhóm carboxyl, tức là các axit chứa liên kết đôi olefin có khả năng trùng hợp do nó có mặt trên phân tử monome ở vị trí alpha-beta so với nhóm carboxyl hoặc là một phần của nhóm metylen tận cùng. Ví dụ về các axit này bao gồm acrylic,

metacrylic, ethacrylic, alpha-cloacrylic, crotonic, beta-acryloxy propionic, sorbic, alpha-chlorsorbic, xinamic, beta-styrylacrylic, muconic, itaconic, citraconic, mesaconic, glutaconic, aconitic, alpha-phenylacrylic, 2-benzyl acrylic, 2-xyclohexylacrylic, angelic, umbellic, fumaric, axit maleic và anhydrit. Các monome olefin khác có thể copolyme hóa với monome carboxylic này bao gồm vinylaxetat, vinyl clorua, đimetyl maleat và các monome tương tự. Copolyme chứa nhóm chức carboxylic với lượng vừa đủ để hòa tan trong nước. Các polyme hữu ích khác bao gồm chế phẩm chứa homopolyme của acrylamit được thế và/hoặc homopolyme của axit sulfonic không no và muối của nó, đặc biệt khi polyme chứa axit sulfonic không no được chọn từ axit acrylamidoalykan sulfonic như axit 2-acrylamit-2-metylpropan sulfonic có trọng lượng phân tử nằm trong khoảng từ 1.000 đến 2.000.000, được mô tả trong Patent Mỹ số 4,842,847, 27/06/1989 cấp cho Zahid. Các polyme hữu ích khác bao gồm axit polyamino chứa một đoạn gồm các axit amin có hoạt tính bề mặt dạng anion như axit aspartic, axit glutamic và phosphoserin, như được bộc lộ trong Patent Mỹ số 4,866,161 cấp cho Sikes et al.

Nước: Chế phẩm chăm sóc răng miệng theo sáng chế có thể chứa lượng nước đáng kể. Nước được sử dụng để điều chế chế phẩm chăm sóc răng miệng theo sáng chế là nước đã được khử ion và không chứa tạp chất hữu cơ. Lượng nước trong chế phẩm theo sáng chế bao gồm lượng nước tự do được bổ sung vào cộng với lượng được thêm vào với các chất khác.

Chất giữ ẩm: Theo một số phương án, chế phẩm chăm sóc răng miệng theo sáng chế cũng có thể chứa chất giữ ẩm để ngăn ngừa hiện tượng chế phẩm hóa cứng khi tiếp xúc với không khí. Một số chất giữ ẩm cũng có thể tạo ra độ ngọt hoặc hương thơm mong muốn cho chế phẩm chăm sóc răng miệng theo sáng chế. Chất giữ ẩm thích hợp bao gồm rượu đa chức dùng trong thực phẩm như glyxerin, sorbitol, xylitol, propylen glycol và các rượu đa chức khác và hỗn hợp của chúng. Theo một phương án, chế phẩm theo sáng chế có thể chứa chất giữ ẩm thích hợp là glyxerin với hàm lượng lớn hơn 25% trọng lượng, ví dụ nằm trong khoảng từ 25% đến 35% trọng lượng, khoảng 30% trọng lượng, và các chất giữ ẩm khác với hàm lượng bằng 5% trọng lượng hoặc nhỏ hơn.

Các thành phần tùy ý khác: Ngoài các thành phần nêu trên, chế phẩm theo sáng

chế có thể chứa nhiều thành phần tùy ý khác. Các thành phần này bao gồm, ví dụ, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất kết dính, chất sủi bọt, chất thơm, chất làm ngọt, chất chống mảng bám bổ sung, bột nhám, và chất màu. Các thành phần này và các thành phần tùy ý khác được mô tả cụ thể trong Patent Mỹ số 5,004,597, cấp cho Majeti; Patent Mỹ số 3,959,458 cấp cho Agricola et al. và Patent Mỹ số 3,937,807, cấp cho Haeferle, được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Trừ khi có quy định cụ thể, tất cả tỷ lệ phần trăm phần trăm của các hợp phần trong chế phẩm được nêu trong bản mô tả này được tính theo trọng lượng trên cơ sở tổng trọng lượng chế phẩm là 100%.

Trừ khi có quy định cụ thể, tốt hơn nếu các thành phần để sử dụng trong các chế phẩm theo sáng chế là các thành phần được phép dùng trong mỹ phẩm. Thuật ngữ “được phép dùng trong mỹ phẩm” có nghĩa là thích hợp để sử dụng trong chế phẩm để dùng khu trú cho da người. Tá dược được phép dùng trong mỹ phẩm, ví dụ, là tá dược là thích hợp cho việc bôi ngoài với lượng và nồng độ được dự tính trong các chế phẩm theo sáng chế, và bao gồm ví dụ các tá dược “nói chung được cho là an toàn” (GRAS) theo Cơ quan quản lý thực phẩm và dược phẩm Mỹ.

Các thành phần và chế phẩm theo sáng chế được mô tả và yêu cầu bảo hộ cùng với các thành phần của chúng, như được sử dụng trong lĩnh vực này. Do chuyên gia trung bình trong lĩnh vực này hiểu rằng, trong một số trường hợp các thành phần có thể phản ứng với nhau, nên các thành phần thực của chế phẩm cuối cùng có thể không tương đương chính xác với các thành phần được thể hiện. Do đó, được hiểu rằng chế phẩm cũng bao gồm sản phẩm kết hợp của các thành phần đã thể hiện.

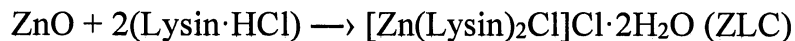
Khi được sử dụng trong toàn bản mô tả, thuật ngữ “khoảng” được dùng để chỉ trị số bất kỳ nằm trong khoảng đó. Trị số bất kỳ nằm trong khoảng có thể được chọn làm các trị số đầu mút của khoảng này. Ngoài ra, toàn bộ các tài liệu tham khảo được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn. Trong trường hợp 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 cụ thể, toàn bộ tỷ lệ phần trăm và lượng được sử dụng trong bản mô tả là tính theo phần trăm trọng lượng. Các lượng đã cho được tính theo trọng lượng của hoạt chất.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Phản ứng chung để tạo ra ZLC là như sau:



Huyền phù ZnO:Lysin·HCl với tỷ lệ mol 2:1 được điều chế cùng với khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian khoảng 12 giờ. Hỗn hợp này được ly tâm. 1ml dịch nổi bề mặt được chuyển vào ống NMR. Sau đó, ống NMR được đặt trong ống thử nghiệm kín đã được nạp ethanol để phát triển tinh thể. Số tinh thể khối lập phương không màu được tạo ra sau 1 tuần. Cấu trúc tinh thể của tinh thể ZLC được xác định bằng phương pháp nhiễu xạ tia X đơn tinh thể. Kích thước của phân tử phức chất này là 1,7nm*7,8nm*4,3nm. Trong phức chất này, cation Zn được phối trí bằng hai phối tử lysin với hai nguyên tử N từ các nhóm NH₂ và các nguyên tử O từ các nhóm cacboxylic trong mặt phẳng xích đạo. Nó có dạng hình chóp đáy vuông biến dạng với vị trí đỉnh được chiếm giữ bởi nguyên tử Cl. Cấu trúc mới này tạo ra gốc cation dương, mà anion Cl được kết hợp để tạo ra muối ion.

Tổng hợp trên quy mô phòng thí nghiệm ZLC tinh khiết ở dạng bột: 2 mol LysinHCl được hòa tan trong 1000ml nước DI cùng với khuấy ở nhiệt độ trong phòng, 1 mol ZnO rắn được bổ sung từ từ vào dung dịch LysinHCl cùng với khuấy và việc khuấy được diễn ra liên tục ở nhiệt độ trong phòng qua đêm (khoảng 12 giờ). Dung dịch huyền phù được ly tâm ở tốc độ cao trong thời gian 15 phút. Dịch nổi bề mặt được rót từ từ vào EtOH. Chất kết tủa được tạo ra ngay lập tức. Cần khoảng 5-8ml EtOH để có được 1g bột. Dung môi EtOH với bột được lọc, và thu được bột màu trắng nhò. Bột này được đặt trong lò sấy 50°C để làm khô và thu được hiệu suất sản phẩm 88%. PXRD khẳng định độ tinh khiết của bột ZLC so với tinh thể ZLC.

Ví dụ 2

Bốn mẻ nước súc miệng 500g chứa hoạt chất là NaF, ZLC, ZnCl₂ và ZnO được bào chế cùng với các thành phần được thể hiện trong Bảng 1. Mục đích của nghiên cứu này là để so sánh độ trong của các mẫu có các hoạt chất khác nhau. Độ đục được đánh giá bằng tỷ lệ phần trăm truyền sáng qua dung dịch khi đo được bằng thiết bị

phân tích độ ổn định phân tán TurbiScan®. Tỷ lệ phần trăm truyền sáng càng cao, chế phẩm càng trong. Do vậy, tỷ lệ phần trăm truyền sáng nhỏ hơn chứng tỏ rằng dung dịch là đục hơn. Nồng độ của các ion kẽm trong dung dịch ZLC là 25300ppm thu được bằng phân tích ICP (Inductively Coupled Plasma - Huyết tương liên hợp cảm ứng), tương ứng với xấp xỉ 17% trọng lượng hoạt chất ZLC trong dung dịch. Nồng độ ion kẽm trong tất cả các mẻ được kiểm soát ở cùng một mức, tức là 1,01% trọng lượng. Trong số 4 mẻ, mẻ chứa hoạt chất ZnO có màu trắng sữa, với độ truyền sáng 0%, trong khi ba mẫu còn lại là trong suốt vì sử dụng nước đã khử ion (Bảng 2).

Bảng 1

Nước súc miệng chứa NaF				
	Các thành phần	%	Mức nạp (g)	Thực tế (g)
	Sorbitol 70%sol	5,5	27,5	27,51
	Natri Florua	0,05	0,25	0,25
	Na Saccharin	0,02	0,1	0,1
	Propylen Glycol	7	35	35
	Poloxomer 407	0,4	2	2,01
	Axit xitric	0,02	0,1	0,1
	Kali Sorbitol	0,05	0,25	0,25
	Glyxerin	7,5	37,5	37,5
	Hương liệu bạc hà	0,1	0,5	0,5
	Nước đã khử ion	79,36	396,8	396,8
	Tổng	100	500	500,02

Nước súc miệng chứa ZnCl_2				
	Các thành phần	%	Mức nạp (g)	Thực tế (g)
	Sorbitol 70%sol	5,5	27,5	27,5
	ZnCl_2 47,97%Zn	2,11	10,55	10,56
	Na Saccharin	0,02	0,1	0,1
	Propylen Glycol	7	35	34,98
	Poloxomer 407	0,4	2	2
	Axit xitric	0,02	0,1	0,1
	Kali Sorbitol	0,05	0,25	0,25
	Glyxerin	7,5	37,5	37,48
	Hương liệu bạc hà	0,10	0,5	0,48
	Nước đã khử ion	77,3	386,5	386,88
	Tổng	100	500	500,33
	Zn%	1,01		
Nước súc miệng chứa ZnO				
	Các thành phần	%	Mức nạp (g)	Thực tế (g)
	Sorbitol 70%sol	5,5	27,5	27,55
	ZnO 80,34%Zn	1,26	6,3	6,28
	Na Saccharin	0,02	0,1	0,1

	Propylen Glycol	7	35	34,98
	Poloxomer 407	0,4	2	2,02
	Axit xitric	0,02	0,1	0,1
	Kali Sorbitol	0,05	0,25	0,25
	Glyxerin	7,5	37,5	37,52
	Hương liệu bạc hà	0,10	0,5	0,52
	Nước đã khử ion	78,15	390,75	390,62
	Tổng	100	500	499,94
	Zn%	1,01		
Nước súc miệng chứa ZLC				
	Các thành phần	%	Mức nạp (g)	Thực tế (g)
	Sorbitol 70%sol	5,5	27,5	27,49
	ZLC 2,53%Zn	40	200	200
	Na Saccharin	0,02	0,1	0,1
	Propylen Glycol	7	35	35,01
	Poloxomer 407	0,4	2	2
	Axit xitric	0,02	0,1	0,1
	Kali Sorbitol	0,05	0,25	0,25
	Glyxerin	7,5	37,5	37,5

	Hương liệu bạc hà	0,10	0,5	0,5
	Nước đã khử ion	39,41	197,05	196,98
	Tổng	100	500	499,93
	Zn%	1,01		

Bảng 2

	Nước đã khử ion	NaF MW	ZLC MW	ZnCl ₂ MW	ZnO MW
Độ pH	5,89	4,79	7,18	3,49	7,03
Độ đục (% truyền sáng)	88,68%	88,40%	86,23%	89,03	0,0016%

Tất cả các mẻ nước súc miệng ban đầu được pha loãng gấp 2 lần, 4 lần, 8 lần, 16 lần và 32 lần. Việc đo độ đục được tiến hành sau khi tất cả các dung dịch được điều chế và được lắc kỹ. Dữ liệu độ đục của các mẫu được thể hiện trong các bảng 3, 4, 5 và 6, lần lượt đối với các dung dịch pha loãng của nước súc miệng chứa NaF, ZLC, ZnCl₂ và ZnO. Kết quả được quan sát khi mẫu nước súc miệng ZLC được pha loãng, nhưng độ đục của các mẫu còn lại không thay đổi.

Bảng 3

	2X	4X	8X	16X	32X
Độ đục (% truyền sáng)	89,85%	88,90%	88,44%	88,77%	88,61%

Bảng 4

	2X	4X	8X	16X	32X
độ pH	7,46	7,67	7,86	7,80	7,94

Độ đục (% truyền sáng)	86,73%	85,99%	60,50%	59,61%	23,21%
------------------------	--------	--------	--------	--------	--------

Bảng 5

	2X	4X	8X	16X	32X
Độ đục (% truyền sáng)	88,63%	88,04%	87,77%	87,42%	87,99%

Bảng 6

	2X	4X	8X	16X	32X
Độ đục (% truyền sáng)	0%	0%	0%	0%	0%

Các mẫu nước súc miệng ZLC pha loãng được đặt trong lò 37°C đến cuối tuần (khoảng 60 giờ) để nghiên cứu độ ổn định. Các kết quả được thể hiện trong Bảng 7. Kết tủa có thể được quan sát bắt đầu từ việc pha loãng 4 lần. Lượng kết tủa lớn nhất được thấy ở dung dịch pha loãng 16 lần. Tuy nhiên, mẻ ban đầu vẫn ổn định và không có kết tủa thậm chí khi được hóa già trong thời gian 60 giờ.

Bảng 7

	0X	2X	4X	8X	16X	32X
Độ pH	7,16	7,48	7,65	7,82	7,85	7,95
Độ đục (% truyền sáng)	86,16%	86,15%	8,33%	6,37%	0,14%	9,91%

So với các mẻ nước súc miệng được bào chế bằng cách sử dụng ZnCl_2 và ZnO , chỉ chế phẩm với hoạt chất là ZLC có thể tạo ra dung dịch trong, ổn định nhưng lại tạo ra chất kết tủa khi pha loãng. Chế phẩm nước súc miệng ZLC này có độ pH trung tính và ổn định ở nhiệt độ 37°C. ZLC tạo cho chế phẩm nước súc miệng ổn định khi cất giữ nhưng lại kết tủa khi pha loãng. Sự tạo ra chất kết tủa không hòa tan bằng cách pha loãng cho phép tạo ra “các nút” trong ống ngà răng, cung cấp các ưu điểm cho tính quá mẫn.

Ví dụ 3

Chế phẩm nước súc miệng theo ví dụ nêu trên bằng cách sử dụng hoạt chất ZLC không chỉ cho thấy độ trong cạnh tranh với sản phẩm nước súc miệng thương mại hiện có chứa hoạt chất NaF, mà còn có khả năng kết tủa khi pha loãng bằng nước. Đặc tính độc đáo này tạo điều kiện thuận lợi cho các tác động chống nhạy cảm cho răng và chống tạo ổ sâu răng, và do đó ZLC được quan tâm để sử dụng trong sản phẩm kem đánh răng.

Gel chăm sóc miệng kem đánh răng với hoạt chất ZLC được bào chế và được so sánh với các chế phẩm khác chứa $ZnCl_2$, ZnO, và NaF. Chỉ chế phẩm chứa ZLC cho thấy độ trong cạnh tranh như chế phẩm dạng pha gel chứa NaF hiện có. Đặc tính kết tủa của pha gel ZLC cũng được đánh giá bằng nghiên cứu phản ứng thủy phân, cho thấy bằng chứng là khi răng được chải bằng kem đánh răng chứa hoạt chất ZLC, các hạt không hòa tan được tạo ra trong khi việc chải có thể thâm nhập vào ống ngà răng và bịt các ống này, dẫn tới tác dụng chống nhạy cảm và mang lại tín hiệu cho người tiêu dùng.

4 mẻ pha gel 500,0g chứa hoạt chất là NaF (mẫu đối chứng), ZLC, $ZnCl_2$ và ZnO được bào chế cùng với các thành phần được thể hiện trong Bảng 8. Độ trong của các mẫu chứa các hoạt chất khác nhau được so sánh, và đặc tính kết tủa của pha gel ZLC bằng cách pha loãng được đánh giá. Nồng độ của các ion kẽm trong dung dịch ZLC là 25300ppm thu được bằng phương pháp ICP, tương đương xấp xỉ 17% trọng lượng hoạt chất ZLC trong dung dịch. Nồng độ ion kẽm trong các mẻ sau đều được điều chế với lượng kẽm là 0,5% (trọng lượng/trọng lượng).

Bảng 8

Gel chăm sóc miệng chứa ZLC (2,53% Zn)				
	Các thành phần	%	Mức nạp (g)	Thực tế (g)
	Sorbitol 70%sol	76,03	380,15	380,14
	dung dịch gốc ZLC chứa 2,53%Zn	20	100	100
	Carboxymetyl xenluloza (CMC) và	0,7	3,5	3,51

Trimetyl xenluloza (TMC)			
Na Saccharin	0,27	1,35	1,35
Propylen Glycol	3	15	15
Tổng	100	500	500
%Zn	0,506		0,5060%

Gel chăm sóc miệng chứa ZnCl_2 (47,97% Zn)				
	Các thành phần	%	Mức nạp (g)	Thực tế (g)
	Sorbitol 70%sol	80	400	399,99
	ZnCl_2 47,97%Zn	1,06	5,275	5,27
	CMC TMC	0,7	3,5	3,5
	Na Saccharin	0,27	1,35	1,35
	Propylen Glycol	3	15	14,98
	Nước đã khử ion	14,98	74,875	74,91
	Tổng	100	500	500
	%Zn	0,508		0,5056%

Gel chăm sóc miệng chứa ZnO (80,34% Zn)				
	Các thành phần	%	Mức nạp (g)	Thực tế (g)
	Sorbitol 70%sol	80,2	401	400,99

	ZnO 80,34%Zn	0,63	3,15	3,15
	CMC TMC	0,7	3,5	3,5
	Na Saccharin	0,27	1,35	1,35
	Propylen Glycol	3	15	15
	Nước đã khử ion	15,2	76	75,99
	Tổng	100	500	499,98
	%Zn	0,505		0,5062%
Gel chăm sóc miệng chứa NaF				
	Các thành phần	%	Mức nạp (g)	Thực tế (g)
	Sorbitol 70%sol	80,2	401	401
	NaF	0,76	3,8	3,79
	CMC TMC	0,7	3,5	3,51
	Na Saccharin	0,27	1,35	1,35
	Propylen Glycol	3	15	15,01
	Nước đã khử ion	15,07	75,35	75,36
	Tổng	100	500	500,02

Quang phổ kế Lambda 25 UV/VIS (PerkinElmer) được sử dụng để thu được thông tin độ hấp thụ cho tất cả các mẫu để so sánh độ trong của pha gel giữa các hoạt chất khác nhau. Độ hấp thụ là số đo lôgarit của lượng ánh sáng được hấp thụ khi đi qua chất. Do các hạt trong ánh sáng hấp thụ gel, càng nhiều hạt có trong dung dịch, thì càng nhiều ánh sáng được hấp thụ bởi gel. Do vậy, mức độ độ hấp thụ nhỏ của gel cho biết độ trong cao hơn. Độ hấp thụ được hiệu chỉnh bằng cách sử dụng nước đã được khử ion (DI) làm dung dịch trắng dưới nguồn ánh sáng có bước sóng 610nm. ZnO

không được hoà tan và được tạo huyền phù trong pha gel, dẫn đến độ hấp thụ cao. Mặc dù ZnCl_2 là tan trong nước, nhưng pha gel chứa ZnCl_2 dường như đục. Chỉ pha gel được điều chế bằng ZLC tạo ra dung dịch đồng nhất và có độ trong cạnh tranh như pha gel được điều chế bằng NaF. Độ hấp thụ và độ pH của tất cả các mẫu được thể hiện trong Bảng 9.

Bảng 9

	NaF	ZLC	ZnCl_2	ZnO
Độ hấp thụ	0,0344	0,1765	0,9204	2,4626
độ pH	7,63	7,37	5,25	8,30

Thử nghiệm pha loãng: Tất cả mẻ pha gel ban đầu được pha loãng làm 2 lần, 4 lần, 8 lần, 16 lần và 32 lần. Độ hấp thụ giảm khi gel NaF, gel ZnCl_2 , và gel ZnO được pha loãng thêm, và độ hấp thụ tăng ở dung dịch gel ZLC được pha loãng thêm. Sự quan sát này khẳng định sự tạo thành chất kết tủa khi gel ZLC được pha loãng bằng nước. Độ pH của dung dịch gel ZLC được pha loãng 2 lần, 4 lần, 8 lần, 16 lần, và 32 lần lần lượt là 7,71, 7,91, 8,03, 8,12, và 8,14.

Bảng 10

Hoạt chất	pha loãng 2 lần	pha loãng 4 lần	pha loãng 8 lần	pha loãng 16 lần	pha loãng 32 lần
NaF	0,0106	0,0104	0,0107	0,0075	0,0137
ZLC	0,1436	0,1887	0,1860	0,1336	0,2998
ZnCl_2	0,7315	0,3700	0,1701	0,0570	0,0280
ZnO	2,4630	2,5340	2,1883	1,8638	1,0492

Các gel nêu trên có thể được sử dụng một mình hoặc trong kem đánh răng có pha gel và pha chứa chất mài mòn dạng bột nhão. Hoạt chất là ZLC trong pha gel của chế phẩm kem đánh răng. So với các mẻ pha gel được bào chế bằng ZnCl_2 và ZnO, chỉ

chế phẩm với hoạt tính là ZLC có độ trong cạnh tranh và độ pH như trong sản phẩm thương mại (hoạt chất là NaF). Thử nghiệm pha loãng cho thấy rằng chỉ pha gel ZLC mới có thể tạo ra chất kết tủa không hòa tan từ gel trong suốt khi nó được pha loãng. Sự tạo thành chất kết tủa không hòa tan bằng cách pha loãng tạo điều kiện thuận lợi sự tạo thành “các nút” trong ống ngà răng sau khi dùng loại kem đánh răng này, và ngoài ra, nó cung cấp tín hiệu kết tủa màu trắng khi người tiêu dùng sử dụng.

Ví dụ 4

Mức độ bít kín ngà răng bởi gel chăm sóc miệng bằng ZLC được đo để so sánh với gel chăm sóc miệng không chứa ZLC về đặc tính kháng tính quá mẫn. Dụng cụ Flodec được sử dụng để đo dòng chất lưu qua ống ngà răng. Phương pháp tế bào Pashley (ví dụ Pashley DH, O'Meara JA, Kepler EE, et al. Dentin permeability effects of desensitizing dentifrices in vitro. *J Periodontol.* 1984;55(9):522-525) được sử dụng theo quy trình được sử dụng để đo sự bít kín ngà răng ở các chế phẩm súc miệng của S. Mello. Hai lần xử lý, mỗi lần kéo dài 10 phút bằng 400 μ l mẫu được áp dụng bằng pipet lên các đĩa ngà răng trong khoảng thời gian cách nhau 10 phút. Sau mỗi lần xử lý, các đĩa này được rửa bằng dung dịch nước muối đệm phosphat (PBS) và được đo tốc độ dòng bằng cách sử dụng thiết bị FLODEC, một thiết bị đánh dấu vị trí của mặt khum chất lỏng trong ống mao quản để đo sự thay đổi nhỏ về thể tích. Bảng 11 cho thấy tốc độ dòng trung bình của gel chăm sóc miệng chứa ZLC và tỷ lệ phần trăm mức giảm tốc độ dòng sau khi áp dụng mẫu.

Bảng 11

Tốc độ dòng trung bình (μ l/phút) của gel chăm sóc miệng chứa ZLC				% Mức giảm tốc độ dòng
	Giá trị cơ sở	Xử lý #2	Mức độ chênh lệch	(so với giá trị cơ sở)
Rep#1	7,51	3,47	4,05	53,87
Rep#2	13,02	7,20	5,82	44,68
Rep#3	25,74	19,79	5,95	23,13

AVG				40,56
STDEV				15,78

Như được thể hiện trên đây, mức giảm tốc độ dòng trung bình của gel chăm sóc miệng chứa ZLC sau 3 lần thực hiện giống hệt nhau là khoảng 41% qua ống ngà răng.

Bảng 12 cho thấy tốc độ dòng trung bình của gel chăm sóc miệng không chứa ZLC (mẫu đối chứng) và mức giảm tốc độ dòng sau khi áp dụng mẫu.

Bảng 12

Tốc độ dòng trung bình (μ l/phút) của gel chăm sóc miệng không chứa ZLC (mẫu đối chứng)				% Mức giảm tốc độ dòng
	Cơ sở	Xử lý #2	Mức độ chênh lệch	(từ giá trị cơ sở)
Rep#1	7,25	5,02	2,23	30,85
Rep#2	13,94	8,43	5,51	39,57
Rep#3	22,84	17,93	4,91	21,53
AVG				30,65
STDEV				9,02

Như được thể hiện trên đây, mức giảm tốc độ dòng trung bình của gel chăm sóc miệng không chứa ZLC (đối chứng) sau 3 lần thực hiện giống hệt nhau là khoảng 31% qua ống ngà răng.

Gel chăm sóc miệng chứa ZLC cho thấy tính năng tốt hơn khi so với gel chăm sóc miệng không chứa ZLC (mẫu đối chứng) trên mô hình thử nghiệm dẫn thủy lực in-vitro bằng cách sử dụng thiết bị FLODEC.

Các dung dịch pha loãng khác nhau chứa ZLC được điều chế để đánh giá hiệu quả của chúng trong việc tạo ra chất kết tủa và/hoặc chất kết bông nhìn thấy được, các chất này có thể được phân phối tại chỗ trên bề mặt răng miệng hoặc vào chỗ hở của răng, như ống ngà răng hở.

Dung dịch nguyên chất chứa ZLC được điều chế bằng cách 1), cho 0,5 mol ZnO bột phản ứng với 1 mol lysin HCl trong 1 lít nước ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian khoảng 2 giờ, và 2) thu gom dịch nổi bề mặt bằng cách ly tâm, sau đó là lọc bằng cách sử dụng màng 0,45 micron. Dung dịch nguyên chất này có nồng độ kẽm bằng 2,39% trọng lượng, và độ pH khoảng 7,03.

Thử nghiệm pha loãng được tiến hành bằng cách trộn dung dịch nguyên chất với nước đã khử ion. Dung dịch nguyên chất này được pha loãng gấp 2x, 4x, 6x, 7x, 8x, 10x, 12x, 16x, 20x, 24x, 28x, và 32x, lần lượt tương ứng với các nồng độ kẽm ban đầu là 1,20%, 0,598%, 0,398%, 0,341%, 0,299%, 0,239%, 0,199%, 0,149%, 0,120%, 0,0996%, 0,0854%, 0,0747%, theo trọng lượng. Các mẫu đã được pha loãng được giữ ở nhiệt độ 37°C, và mức độ mà tại đó quá trình kết bông/kết tủa xảy ra được kiểm tra. Các dung dịch pha loãng với các nồng độ kẽm ban đầu 0,149% và 0,199% có khả năng tạo ra một số kết bông nhìn thấy được trong vòng 30 phút từ thời điểm khi dung dịch gốc được trộn với nước. Một giờ sau khi trộn, sự kết bông nhìn thấy được được quan sát trong các dung dịch pha loãng với các nồng độ kẽm ban đầu nằm trong khoảng từ 0,0854% đến 0,239%. Sau khi trộn một giờ rưỡi, sự kết bông nhìn thấy được được quan sát trong các dung dịch pha loãng với các nồng độ kẽm ban đầu nằm trong khoảng từ 0,0747% đến 0,239%. Sau khi trộn hai giờ, mẫu bổ sung với nồng độ kẽm ban đầu bằng 0,299% cũng thể hiện sự kết bông. Sau tổng thời gian khi 19 giờ, sự kết bông và/hoặc kết tủa có thể được quan sát trong tất cả các mẫu, trừ mẫu có nồng độ kẽm ban đầu là 1,20%, và các mẫu còn lại có các nồng độ kẽm ban đầu nằm trong khoảng từ 0,0747% đến 0,239% kết tủa nhiều nhất.

Các giá trị độ pH của mẫu được pha loãng cuối cùng là thích hợp cho việc chăm sóc răng miệng. Các mẫu với các nồng độ kẽm ban đầu bằng 0,0747%, 0,0854%, 0,0996%, 0,120%, 0,149%, 0,199% trọng lượng và 0,239% lần lượt có giá trị độ pH cuối bằng 7,99, 8,13, 8,11, 7,97, 7,99, 6,80, và 6,70. Các giá trị độ pH này nằm trong khoảng từ 5,5 đến 10, là khoảng thích hợp đối với các chế phẩm chăm sóc răng miệng.

Kẽm có mặt trong chất kết tủa chủ yếu dưới dạng kẽm oxit. Lysin có mặt trong chất kết tủa dưới dạng thành phần kết hợp của chúng và/hoặc dưới dạng tạp chất.

Ví dụ 6

Các hình ảnh đồng tiêu cho thấy hiệu quả của ZLC trong việc tạo ra chất kết lắng bề mặt và bít kín các lỗ ống trên bề mặt ngà răng, trong các điều kiện mà có thể được tạo thành kết tủa nhìn thấy được.

Thử nghiệm lắng phủ/bít kín được tiến hành bằng cách sử dụng các lát mỏng ngà răng người và dung dịch nguyên chất của Ví dụ 5. Các lát mỏng ngà răng được chuẩn bị bằng cách cắt răng người thành các lát ngà răng mỏng có độ dày khoảng 800 micro, chọn phía thử nghiệm, đánh bằng giấy ráp phía thử nghiệm này bằng cách sử dụng giấy ráp loại 600 grit, đánh bóng phía thử nghiệm này bằng cách sử dụng dẻ đánh bóng Buehler và nhôm oxit Buehler cỡ 5 micron, khắc ăn mòn bằng axit các lát ngà răng này trong dung dịch axit xitric 1% (theo trọng lượng) trong thời gian khoảng 20 giây, siêu âm các lát ngà răng này trong 10 phút, và lưu giữ lát ngà răng này trong dung dịch nước muối đệm phosphat (PBS, độ pH bằng 7,4).

Để xử lý, dung dịch nguyên chất này được pha loãng 16 lần bằng nước, để thu được dung dịch xử lý có nồng độ kẽm ban đầu khoảng 0,149% trọng lượng. Lát ngà răng được ngâm trong dung dịch xử lý trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 37°C. Sau đó, lát ngà răng đã được xử lý này được lấy ra khỏi dung dịch xử lý, và được rửa 4 lần, mỗi lần bằng 1mL PBS. Sau đó, lát ngà răng được làm khô bằng cách sử dụng khăn giấy và được xét nghiệm trên kính hiển vi đồng tiêu trong cả hai kiểu XYZ và XYZ. Sau đó việc xử lý được tiến hành theo cùng cách.

Sự lắng phủ và bít kín tăng dần có thể được quan sát qua hình ảnh đồng tiêu. Việc xử lý lần thứ nhất dẫn đến việc lắng phủ đáng kể. Việc xử lý lần dẫn đến việc bao phủ bề mặt hoàn toàn, bao gồm cả việc bít kín hầu như tất cả các lỗ ống. Lớp chất kết lắng bề mặt có thể dày 10 micro hoặc hơn. Sau lần xử lý thứ ba, việc bao phủ bề mặt hoàn toàn và bít kín hoàn toàn các lỗ ống được quan sát. Lớp chất kết lắng bề mặt có thể dày 25 micro hoặc hơn. Chất kết lắng tạo cho bề mặt ngà răng có màu trắng.

Chất kết lắng bề mặt đã mang lại các ưu điểm khác nhau, bao gồm các ưu điểm thường liên quan đến kẽm và lysin, cũng như sự bảo vệ từ ăn mòn thông qua việc

trung hoà các axit ăn mòn bằng cách lắng phủ, sự bảo vệ chống nhạy cảm thông qua việc bít kín các ống, và giải phóng có kiểm soát các hoạt chất nhờ việc giải phóng từ từ kẽm và lysin khỏi lớp lắng phủ, đặc biệt là khi bị tác động bởi axit.

Ví dụ 7

Các hình ảnh đồng tiêu cho thấy hiệu quả của ZLC trong việc tạo ra chất kết lắng bề mặt và bít kín các lỗ ống trên bề mặt ngà răng, trong các điều kiện không quan sát thấy kết tủa nhìn thấy được.

Các lát ngà răng, như được chuẩn bị trong ví dụ 6, được xử lý bằng dung dịch pha loãng chứa ZLC với nồng độ kẽm ban đầu là 0,0747% trọng lượng. Mỗi lần xử lý dùng 32 mL dung dịch pha loãng (1 mL dung dịch nguyên chất từ Ví dụ 5 và 31 mL nước đã khử ion) và để trong 10 phút ở nhiệt độ 37°C, trong thời gian đó, bằng mắt thường không quan sát thấy kết tủa. Lát ngà răng được xét nghiệm dưới kính hiển vi đồng tiêu sau mỗi lần xử lý. Sau 4 lần xử lý liên tục, quan sát thấy mức độ lắng phủ bề mặt đáng kể. Sau 12 lần xử lý liên tục, sự bao phủ bề mặt hoàn toàn được quan sát mà không cho thấy có một dấu hiệu nào về sự có mặt của các lỗ ống.

Do đó, cả về tỷ lệ pha loãng lẫn thời gian xử lý, có thể xảy ra sự lắng phủ bề mặt và sự bít kín ống trong các điều kiện mà không tạo ra kết tủa nhìn thấy được.

Ví dụ 8

Thuốc đánh răng thử nghiệm chứa kẽm-lysine, 1450ppm florua, và phosphat được điều chế như được mô tả trong Bảng 13:

Bảng 13

Thành phần	% trọng lượng
PEG600	3,0
CMC-7	0,65
Xanthan	0,2
Sorbitol	27,0

Glyxerin	20,0
Saccharin	0,3
Tetranatri pyrophosphat	0,5
Canxi pyrophosphat	0,25
Natri phosphat đibazo	3,5
Natri florua (để tạo ra 1450ppm florua)	0,32
Titan đioxit	0,5
Chất mài mòn silic oxit	8,0
Chất làm đặc silic oxit	8,0
ZLC	7,0
Natri lauryl sulfat	1,5
Hương liệu	1,2
Nước	Lượng vừa đủ

Mặc dù sáng chế được mô tả qua các ví dụ cụ thể, bao gồm cả các phương án ưu tiên để thực hiện sáng chế, nhưng người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ đánh giá được rằng có thể có nhiều biến đổi và cải biến từ các hệ thống và kỹ thuật được mô tả trên đây. Cần phải hiểu rằng các phương án khác cũng có thể được sử dụng và các phương án cải biến về cấu trúc và chức năng có thể được tạo ra mà không nằm ngoài phạm vi của sáng chế. Do vậy, phạm vi của sáng chế phải được coi là rộng như được nêu trong các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm chăm sóc răng miệng chứa phức chất kẽm-axit amin-halogenua, trong đó axit amin là lysin, ở dạng tự do hoặc dạng muối axit được chấp nhận dùng qua đường miệng; trong đó chế phẩm này ở dạng kem đánh răng, bột, kem, dải, hoặc gôm và trong đó phức chất kẽm axit amin là phức chất kẽm lysin clorua có cấu trúc hoá học $[Zn(C_6H_{14}N_2O_2)_2Cl]^+ Cl^-$, ở dạng dung dịch chứa cation và anion clorua.
2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó phức chất kẽm-axit amin-halogenua được tạo ra từ các tiền chất, tùy ý trong đó các tiền chất là nguồn ion kẽm, nguồn axit amin, và nguồn halogenua.
3. Chế phẩm theo điểm 2, trong đó nguồn halogenua có thể là một phần của nguồn ion kẽm, nguồn axit amin, hoặc axit halogen.
4. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó lượng kẽm chiếm từ 0,05% đến 4% trọng lượng của chế phẩm.
5. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chế phẩm này ở dạng kem đánh răng.
6. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chế phẩm này còn chứa lượng hữu hiệu nguồn ion florua.
7. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chế phẩm này chứa chất nền được chấp nhận dùng qua đường miệng có các thành phần được chọn từ một hoặc nhiều trong số các chất bao gồm chất mài mòn, chất đệm, chất giữ ẩm, chất hoạt động bề mặt, chất làm đặc, các mảnh hoặc các đoạn gôm, chất làm thơm mát hơi thở, hương liệu, chất tạo mùi thơm, chất tạo màu, chất kháng khuẩn, chất làm trắng, chất làm cản trở hoặc ngăn ngừa vi khuẩn bám, các nguồn canxi, các nguồn phosphat, muối kali được phép dùng qua đường miệng, các polyme anion, và hỗn hợp của chúng.
8. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó độ pH của chế phẩm này nằm trong khoảng từ 6 đến 8.
9. Phương pháp sản xuất kem đánh răng chứa phức chất kẽm-axit amin-halogenua, trong đó phương pháp này bao gồm bước kết hợp kẽm oxit với lysin hydroclorua trong

môi trường dung dịch nước để tạo ra phức chất, và kết hợp phức chất này với chất nền kem đánh răng, trong đó phức chất kẽm axit amin-halogenua là phức chất kẽm lysin clorua có cấu trúc hoá học $[Zn(C_6H_{14}N_2O_2)_2Cl]^+Cl^-$, ở dạng dung dịch chứa cation và anion clorua, hoặc ở dạng muối ở dạng rắn; tùy ý trong đó phức chất kẽm lysin clorua ở dạng monohydrat hoặc dihydrat.