



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

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

(11)



1-0024567

(51)⁷ A61K 8/27; A61Q 11/00; A61P 1/02

(13) B

(21) 1-2016-02163

(22) 19/12/2014

(86) PCT/US2014/071335 19/12/2014

(87) WO2015/095627 25/06/2015

(30) 201310701692.8 19/12/2013 CN

(45) 27/07/2020 388

(43) 26/09/2016 342A

(73) Colgate-Palmolive Company (US)

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

(72) PRENCIPE, Michael (US); XU, Yun (US); HUANG, Xiao Yi (CN); FISHER, Steven (US); WON, Betty (US); SCHAEFFER-KORBYLO, Lyndsay (US).

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

(54) CHẾ PHẨM CHĂM SÓC RĂNG MIỆNG CHỨA KẼM OXIT VÀ KẼM XITRAT

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm chăm sóc răng miệng chứa hỗn hợp của kẽm oxit và kẽm xitrat và phương pháp điều chế chế phẩm này. Chế phẩm theo sáng chế được dùng để làm giảm hoặc ức chế hiện tượng tạo màng sinh học trong khoang miệng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm chăm sóc răng miệng chứa hỗn hợp của kẽm oxit và kẽm xitrat và phương pháp điều chế chế phẩm này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các muối kẽm tan được, như kẽm xitrat, đã được sử dụng trong các chế phẩm thuốc đánh răng. Có nhu cầu về các chất trong các sản phẩm chăm sóc răng miệng mà đem lại các lợi ích được nâng cao trong đó có chống vi khuẩn, chống sâu răng, phòng ngừa hiện tượng ăn mòn men răng, làm thơm mát hơi thở, và các lợi ích tương tự. Cụ thể là, có nhu cầu về hệ kẽm hữu hiệu trong các dạng chế phẩm thuốc đánh răng mà có hoạt tính chống vi khuẩn được cải thiện và đem lại tác dụng làm giảm mảng sinh học trong miệng được cải thiện.

WO2012087288 bộc lộ chế phẩm chứa muối kim loại và phương pháp điều chế và sử dụng muối này. WO2010138492 bộc lộ chế phẩm thuốc đánh răng chứa chất chấp nhận được dùng qua đường miệng và ít nhất một nguồn ion kim loại trong chất nền polyme, kim loại được chọn từ nhóm bao gồm kẽm, thiếc (II), đồng hoặc hỗn hợp các kim loại này, ít nhất một nguồn ion kim loại chứa từ 10% đến 75% trọng lượng trong tổng trọng lượng của chất nền polyme và ít nhất một nguồn ion kim loại, và trong đó chế phẩm thuốc đánh răng chứa nước với hàm lượng ít hơn 10% trọng lượng trên tổng trọng lượng của chế phẩm thuốc đánh răng. WO2014094225 (được nộp theo điều 54(3) EPC) bộc lộ chế phẩm chăm sóc răng miệng chứa: a) một hoặc nhiều hợp chất pyrophosphat, trong đó tổng hàm lượng của hợp chất pyrophosphat nằm trong khoảng từ 0,5% trọng lượng đến 1,5% trọng lượng, trên trọng lượng của chế phẩm chăm sóc răng miệng; b) một hoặc nhiều chất gồm làm dày, trong đó tổng hàm lượng của chất gồm làm dày trong chế phẩm nằm trong khoảng từ 1,25% trọng lượng đến 1,6% trọng lượng, trên trọng lượng của chế phẩm chăm sóc răng miệng; và c) nguồn ion kim loại. WO2014100928 (theo điều 54(3) EPC) bộc lộ chế phẩm chăm sóc răng miệng làm trắng răng, sử dụng chất mài mòn trong chế phẩm chăm sóc răng miệng này, phương pháp đánh bóng men răng, và bộ chăm sóc răng miệng và chứa chế phẩm

chăm sóc răng miệng. WO2014088575 (theo điều 54(3) EPC) bộc lộ chế phẩm chăm sóc răng miệng chứa chất chấp nhận dùng qua đường miệng, axit amin bazơ ở dạng tự do hoặc dạng muối, các hạt canxi carbonat kết tủa, nguồn ion kẽm, và hệ chất hoạt động bề mặt được lựa chọn từ ít nhất một chất hoạt động bề mặt phi ion poloxame và chất hoạt động bề mặt lưỡng tính betain hoặc hỗn hợp các chất này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm chăm sóc răng miệng chứa kẽm oxit và kẽm xitrat trong đó tỷ lệ trọng lượng giữa kẽm oxit:kẽm xitrat là từ 1,7:1 đến 2,3:1.; và lượng có hiệu quả muối florua, trong đó muối florua được chọn từ nhóm bao gồm thiếc (II) florua, natri florua, kali florua, natri flosilicat, amoni flosilicat, amin florua, amoni florua, titan florua, hexaflosulfat và hỗn hợp các muối này. Theo các phương án khác, tỷ lệ trọng lượng là từ 1,9:1 đến 2,1:1 hoặc khoảng 2:1. Ngoài ra, tỷ lệ mol tương ứng trên cơ sở các tỷ lệ trọng lượng này có thể được sử dụng.

Sáng chế cũng đề cập đến chế phẩm chăm sóc răng miệng để sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh ở khoang miệng, trong đó chế phẩm này được cho tiếp xúc với bề mặt khoang miệng của bệnh nhân cần dùng chế phẩm này.

Các lĩnh vực có khả năng áp dụng khác nữa của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng nhờ phần mô tả chi tiết sáng chế được đưa ra dưới đây. Cần phải hiểu rằng ví dụ cụ thể và các phương án được ưu tiên của sáng chế, thì có ý chỉ vì các mục đích minh họa mà thôi và không có ý làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Như được sử dụng xuyên suốt bản mô tả này, các khoảng giá trị được sử dụng làm cách ghi nhanh để mô tả mỗi và mọi trị số mà nằm trong phạm vi khoảng này. Trị số bất kỳ trong phạm vi khoảng này có thể được chọn làm trị số cuối của khoảng này. Trong trường hợp có sự xung đột về một định nghĩa nào đó trong sáng chế này và định nghĩa của tài liệu tham chiếu được trích dẫn, thì sáng chế này sẽ quyết định.

Trừ khi có quy định khác, tất cả các tỷ lệ phần trăm và các lượng được biểu đạt ở đây và nơi khác trong bản mô tả này cần phải được hiểu là chỉ các tỷ lệ phần trăm theo trọng lượng. Các hàm lượng được đưa ra là trên cơ sở trọng lượng có hoạt tính của chất liệu.

Đã phát hiện được một cách bất ngờ và ngạc nhiên rằng tỷ lệ cụ thể giữa kẽm oxit và kẽm xitrat đem lại mức độ hiệu nghiệm cao, ví dụ, mức giảm mảng sinh học trong khoang miệng, tác dụng chống vi sinh vật tăng, và các tác dụng tương tự.

Sáng chế đề xuất là chế phẩm chăm sóc răng miệng chứa kẽm oxit và kẽm xitrat trong đó tỷ lệ trọng lượng giữa kẽm oxit và kẽm xitrat là từ 1,7:1 đến 2,3:1; và lượng có hiệu quả muối florua, trong đó muối florua được chọn từ nhóm bao gồm thiếc (II) florua, natri florua, kali florua, natri flosilicat, amoni flosilicat, amin florua, amoni florua, titan florua, hexaflosulfat và hỗn hợp các muối này. Theo các phương án khác, tỷ lệ trọng lượng là từ 1,9:1 đến 2,1:1 hoặc khoảng 2:1, và lượng kẽm oxit có thể nằm trong khoảng từ 0,5% đến 1,5% và hàm lượng của kẽm xitrat có thể nằm trong khoảng 0,25% đến 0,75% trọng lượng chế phẩm. Theo một số phương án, hàm lượng của kẽm oxit là 1% và hàm lượng của kẽm xitrat là 0,5%. Theo một số phương án, tính hiệu quả của tỷ lệ có tính sáng tạo giữa kẽm oxit và kẽm xitrat đem lại tác dụng chống vi sinh vật và/hoặc tác dụng chống mảng sinh học trong miệng hiệp trợ. Theo một số phương án, mức phân phối hoặc hấp thụ kẽm được làm tăng theo kiểu hiệp trợ ở bề mặt cứng hoặc bề mặt mềm của khoang miệng, ví dụ, răng.

Các chế phẩm này cũng thường bao gồm chất dẫn hoặc chất mang chấp nhận dùng qua đường miệng. Chất mang có thể bao gồm chất mài mòn, chất làm đặc, chất giữ ẩm, polyme, chất tạo màu, chất cải biến độ nhớt, chất điều biến bột, chất nhũ hóa, chất cải biến độ pH, chất pha loãng, chất thay đổi cảm giác miệng, chất làm ngọt, chất tạo hương vị, chất bảo quản, mỹ phẩm thích hợp và/hoặc các hoạt chất trị liệu, và các dạng kết hợp của chúng. Cần phải hiểu rằng trong khi các thuộc tính chung của mỗi loại trong số các loại trên đây của các chất liệu có thể khác đi, thì có thể có một số các thuộc tính chung và chất liệu đã cho bất kỳ có thể phục vụ nhiều mục đích trong phạm vi hai loại chất liệu trở lên trong số các loại chất liệu này. Tất cả các thành phần trong các chế phẩm có thể có các chức năng ngoài chức năng chính của chúng ra, và có thể góp phần vào toàn bộ các thuộc tính của chế phẩm, trong đó có tính ổn định, độ hiệu nghiệm, độ quánh, cảm giác miệng, vị giác, mùi của nó v.v.. Tốt hơn, nếu chất mang được lựa chọn vì tính tương hợp với các thành phần khác của chế phẩm.

Tốt hơn, nếu chế phẩm cụ thể của chất mang phụ thuộc vào cách dùng được dự định của chế phẩm. Theo các phương án khác nhau, chất mang là nước, chứa từ 5% đến 95% trọng lượng, nước hoặc từ 10% đến 70% trọng lượng, nước. Theo các

phương án khác, chất mang này về cơ bản là không chứa nước. Trong chất mang thuốc đánh răng, hàm lượng nước có thể là từ 5% đến 70%, từ 10% đến 50%, hoặc từ 20% đến 40% trọng lượng.

Theo sáng chế, chế phẩm này chứa muối florua như được xác định trong bộ yêu cầu bảo hộ và tùy ý một hoặc nhiều thành phần được lựa chọn từ nhóm bao gồm chất kiểm soát vôi răng; chất đệm; chất chống vi khuẩn; chất mài mòn; và dạng kết hợp của từ hai chất trong số chúng trở lên.

Theo sáng chế, muối florua được lựa chọn từ: thiếc (II) florua, natri florua, kali florua, natri flosilicat, amoni flosilicat, amin florua, amoni florua, và dạng kết hợp của từ hai chất trong số chúng trở lên.

Các chất phụ gia tùy ý khác có thể được lấy vào. Trong số các chất phụ gia tùy ý như vậy, được lấy vào là những loại được đề xuất để thay đổi về ngoài hoặc về quyền rũ thẩm mỹ, và/hoặc để bảo quản sản phẩm cuối cùng, và/hoặc để có được vị giác/về quyền rũ thẩm mỹ và/hoặc làm thành phần trị liệu và thành phần phòng bệnh để có được sức khỏe răng miệng, phòng ngừa hoặc điều trị tình trạng hoặc rối loạn của mô cứng hoặc mô mềm của khoang miệng, hoặc phòng ngừa hoặc điều trị tình trạng hoặc rối loạn sinh lý.

Một số phương án đề xuất chế phẩm trong đó có mặt chất bảo quản. Theo một số phương án, chất bảo quản được lựa chọn từ paraben, kali sorbat, rượu benzylic, phenoxyetanol, polyaminopropyl biguanit, axit caprylic, natri benzoat và xetylpyridini clorua. Theo một số phương án, chất bảo quản có mặt ở nồng độ là 0,0001% đến 1% trọng lượng.

Các chất tạo màu như thuốc nhuộm có thể là các chất phụ gia màu thực phẩm hiện được chứng nhận theo Đạo luật về Thực phẩm, Dược phẩm & Mỹ phẩm để sử dụng trong thực phẩm và các dược phẩm uống vào bụng, trong đó có các thuốc nhuộm như FD&C Red No. 3 (muối natri của tetraiotfloresxein), Food Red 17, muối dinatri của axit 6-hydroxy-5-[(2-metoxi-5-metyl-4-sulphophenyl)azo]-2-n-aphtalensulfonic, Food Yellow 13, muối natri của hỗn hợp của axit monosulphonic và axit disulphonic của quinophtalon hoặc 2-(2-quinolyl) indandion, FD&C Yellow No. 5 (muối natri của axit 4-p-sulphophenylazo-1-p-sulphophenyl-5-hydroxypyrazol-3 carboxylic), FD&C Yellow No. 6 (muối natri của p-sulphophenylazo-B-naphtol-6-monosulfonat), FD&C

Green No. 3 (muối đinatri của 4-{[4-(N-etyl-p-sulfobenzylamin)-phenyl]-(4-hydroxy-2-sulfoniphenyl)-metylen}-[1-(N-etyl-N-p-sulfobenzyl)-DELTA-3,5-xycl-ohehexadienimin], FD&C Blue No. 1 (muối đinatri của anhydrit axit đibenzylđietylđiamin- triphenylcarbinol trisulfonic), FD&C Blue No. 2 (muối natri của axit disulfonic của thuốc nhuộm chàm) và các hỗn hợp của chúng theo các tỷ lệ khác nhau. Thông thường, các chất tạo màu có mặt với số lượng rất nhỏ, nếu được lấy vào.

Các chất tạo hương vị bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất tạo hương vị tự nhiên và chất tạo hương vị nhân tạo. Các chất tạo hương vị này có thể được chọn từ các dầu tạo hương vị tổng hợp, các hợp chất thơm tạo hương vị, và/hoặc các dầu, nhựa dầu và các phần chiết được dẫn xuất từ thực vật, lá, hoa, quả và v.v., và các dạng kết hợp của chúng. Các dầu tạo hương vị tiêu biểu bao gồm: dầu bạc hà lục, dầu quế, dầu bạc hà cay, dầu đinh hương, dầu nguyệt quế, dầu húng tây, dầu lá tuyết tùng, dầu của hạt nhục đậu khấu, dầu của cây xô thơm, và dầu của hạnh nhân đắng. Các chất tạo hương vị này có thể được sử dụng một cách riêng biệt hoặc ở dạng hỗn hợp. Các chất tạo hương vị thường được sử dụng bao gồm bạc hà như bạc hà cay, vani nhân tạo, chất dẫn xuất của quế, và các chất tạo hương vị quả khác nhau, dù là được sử dụng một cách riêng biệt hay ở dạng hỗn hợp. Nhìn chung, chất tạo hương vị hoặc chất phụ gia thực phẩm bất kỳ, như những loại được mô tả trong tài liệu: Chemicals Used in Food Processing, công bố 1274 bởi Viện hàn lâm khoa học quốc gia, các trang 63-258, có thể được sử dụng. Thông thường, các chất tạo hương vị, nếu được lấy vào, thì có mặt ở nồng độ là từ 0,01% đến 1% trọng lượng. Theo một số phương án, chất tạo hương vị có thể có mặt ở nồng độ là 0,2% trọng lượng.

Các chất làm ngọt bao gồm cả chất làm ngọt tự nhiên và chất làm ngọt nhân tạo. Các chất làm ngọt thích hợp bao gồm các chất làm ngọt tan được trong nước như monosacarit, disacarit và polysacarit như xyloza, riboza, glucoza (dextroza), mannoza, galactoza, fructoza (levuloza), sucroza (đường), maltoza, các chất làm ngọt nhân tạo tan được trong nước như các muối sacarin tan được, tức là, muối natri sacarin hoặc muối canxi sacarin, các chất làm ngọt trên cơ sở muối dipeptit xyclamat, các chất làm ngọt được dẫn xuất từ axit L-aspartic, như L-aspartyl-L-phenylalanin methyl este (aspartam). Nhìn chung, lượng hữu hiệu của chất làm ngọt được sử dụng để đem lại mức độ ngọt mong muốn cho một chế phẩm cụ thể, sẽ thay đổi với chất làm ngọt được

lựa chọn. Lượng này bình thường sẽ là từ 0,001% đến 5% trọng lượng. Theo một số phương án, chất làm ngọt là natri sacarin và có mặt ở nồng độ là 0,01% trọng lượng.

Các chất làm trắng, chất liệu mà hữu hiệu để thực hiện quá trình làm trắng bề mặt răng mà nó được áp dụng cho, như hydro peroxit và ure peroxit, silic oxit có độ làm sạch cao, chất bảo quản, silicon, và các hợp chất chlorophyl có thể được sáp nhập vào các chế phẩm này. Theo các phương án khác nhau, chế phẩm này bao gồm chất làm trắng peroxit, bao gồm hợp chất peroxit. Hợp chất peroxit là một hợp chất oxy hóa bao gồm nhóm oxy-oxy hóa trị hai. Các hợp chất peroxit bao gồm peroxit và hydroperoxit, như hydro peroxit, peroxit của kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, hợp chất peroxy hữu cơ, axit peroxy, các muối được dùng của chúng, và các hỗn hợp của chúng. Peroxit của kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ bao gồm lithi peroxit, kali peroxit, natri peroxit, magie peroxit, canxi peroxit, bari peroxit, và các hỗn hợp của chúng. Các hợp chất peroxy hữu cơ bao gồm carbamit peroxit (còn được gọi là ure hydro peroxit), glyxeryl hydro peroxit, alkyl hydro peroxit, dialkyl peroxit, axit peroxy alkyl, peroxy este, điaxyl peroxit, benzoyl peroxit, và monoperoxyphthalat, và các hỗn hợp của chúng. Axit peroxy và các muối của chúng bao gồm các axit peroxy hữu cơ như axit peroxy alkyl, và monoperoxyphthalat và các hỗn hợp của chúng, cũng như các muối của axit peroxy vô cơ như persulfat, dipersulfat, percarbonat, perphosphat, perborat và muối persilicat của kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ như lithi, kali, natri, magie, canxi và bari, và các hỗn hợp của chúng. Theo các phương án khác nhau, hợp chất peroxit bao gồm hydro peroxit, ure peroxit, natri percarbonat và các hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, hợp chất peroxit bao gồm hydro peroxit. Theo một số phương án, hợp chất peroxit về cơ bản bao gồm hydro peroxit. Theo một số phương án, chất làm trắng không peroxit có thể được đề xuất. Các chất làm trắng trong số những loại hữu ích trong bản mô tả này bao gồm các hợp chất không peroxy, như clo đioxit, clorit và hypoclorit. Clorit và hypoclorit bao gồm những loại của kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ như lithi, kali, natri, magie, canxi và bari. Các chất làm trắng không peroxit còn bao gồm các chất tạo màu, như titan đioxit và hydroxyapatit. Một hoặc nhiều chất làm trắng tùy ý có mặt trong tổng lượng hữu hiệu làm trắng răng. Theo một số phương án, chất làm trắng được tách từ chất mang nước. Theo một số phương án, chất làm trắng được tách từ chất mang nước bằng quá trình bao nang chất làm trắng.

Tùy ý, các chất làm thơm mát hơi thở có thể được đề xuất. Chất làm thơm mát hơi thở chấp nhận dùng qua đường miệng bất kỳ có thể được sử dụng, bao gồm, mà không chỉ giới hạn. Một hoặc nhiều chất làm thơm mát hơi thở tùy ý có mặt trong tổng lượng hữu hiệu làm thơm mát hơi thở.

Các phương án khác đề xuất chế phẩm trong đó ít nhất một hợp phần trong số một hoặc nhiều hợp phần này là chất kiểm soát vôi răng. Các chất kiểm soát vôi răng trong số những loại hữu ích trong bản mô tả này bao gồm phosphat và polyphosphat (ví dụ, pyrophosphat), axit polyaminpropansulfonic (AMPS), polyolefin sulfonat, polyolefin phosphat, các điphosphonat như azaxycloalkan-2,2-điphosphonat (ví dụ, axit azaxycloheptan-2,2-điphosphonic), axit N-metyl azaxyclopentan-2,3-điphosphonic, axit etan-1-hydroxy-1,1-điphosphonic (EHDP) và etan-1-amin-1,1-điphosphonat, axit phosphonoalkan carboxylic và các muối của chất bất kỳ trong số các chất này, ví dụ, muối kim loại kiềm và muối amoni của chúng. Các muối phosphat và polyphosphat vô cơ hữu ích bao gồm natri phosphat, natri tripolyphosphat, tetrapolyphosphat, mononatri pyrophosphat, đinatri pyrophosphat, trinatri pyrophosphat và tetranatri pyrophosphat, natri trimetaphosphat, natri hexametaphosphat một bazơ, hai bazơ và ba bazơ và các hỗn hợp của chúng, trong đó natri có thể được tùy ý thay thế bằng kali hoặc amoni. Các chất chống cao răng hữu ích khác bao gồm các polyme polycarboxylat và các copolyme polyvinyl metyl ete/maleic anhydrit (PVME/MA), như những loại sẵn có dưới nhãn hiệu GantrezTM từ ISP, Wayne, N.J. Theo một số phương án, phosphat có mặt ở nồng độ là từ 0,01% đến 10% trọng lượng. Theo một số phương án, phosphat có mặt ở nồng độ là từ 1% trọng lượng.

Một số phương án đề xuất chế phẩm trong đó chất đệm có mặt. Theo một số phương án, natri phosphat một bazơ có mặt ở nồng độ là từ 0,01% đến 5% trọng lượng. Theo một số phương án, natri phosphat một bazơ phosphat có mặt ở nồng độ là 1% trọng lượng. Theo một số phương án, natri phosphat hai bazơ có mặt ở nồng độ là từ 0,01% đến 5% trọng lượng. Theo một số phương án, natri phosphat hai bazơ phosphat có mặt ở nồng độ là 0,15% trọng lượng.

Các chất phụ gia tùy ý khác bao gồm các chất chống vi sinh vật (ví dụ, chống vi khuẩn). Chất chống vi sinh vật chấp nhận dùng qua đường miệng bất kỳ có thể được sử dụng, trong đó có Triclosan (5-clo-2-(2,4-điclophenoxy)phenol); 8-hydroxyquinolin

và các muối của chúng, các nguồn ion kẽm và thiếc (II) như kẽm xitrat, kẽm sulphat, kẽm glyxinat, natri kẽm xitrat và thiếc (II) pyrophosphat; các hợp chất đồng (II) như đồng (II) clorua, florua, sulfat và hydroxit; axit phtalic và các muối của chúng như magie monokali phtalat; sanguinarin; các hợp chất amoni bậc bốn, như alkylpyridini clorua (ví dụ, xetylpyridini clorua (CPC), các dạng kết hợp của CPC với kẽm và/hoặc enzym, tetradexylpyridini clorua, và N-tetradexyl-4-etylpyridini clorua,); các bisguanit, như clohexidin digluconat, hexetidín, octenidin, alexidin; các hợp chất bisphenolic được halogen hóa, như 2,2' metylenbis-(4-clo-6-bromophenol); benzalkoni clorua; salixylanilit, domiphen bromua; iot; sulfonamit; bisbiguanit; phenolic; các chất dẫn xuất piperidino như delmopinol và octapinol; phần chiết hoa mộc lan; phần chiết hạt nho; thymol; eugenol; menthol; geraniol; carvacrol; xitral; eucalyptol; catechol; 4-allylcatechol; hexyl resorxinol; metyl salixylat; các chất kháng sinh như augmentin, amoxicillin, tetracyclin, doxyxycilin, minoxycilin, metronidazol, neomycin, kanamycin và clindamycin; và các hỗn hợp của chúng. Một danh mục minh họa khác nữa về các chất chống vi khuẩn hữu ích được đề xuất trong Patent Mỹ số 5,776,435, Gaffar, et al., được cấp ngày 7 tháng 7 năm 1998. Theo một số phương án, chất chống vi sinh vật có mặt ở nồng độ là từ 0,001% đến 1% trọng lượng. Theo một số phương án, chất chống vi sinh vật là xetylpyridini clorua. Theo một số phương án, xetylpyridini clorua có mặt ở nồng độ là từ 0,001% đến 1% trọng lượng. Theo các phương án khác, xetylpyridini clorua có mặt ở nồng độ là 0,05% trọng lượng.

Các chất chống oxy hóa là một nhóm khác của các chất phụ gia tùy ý. Có thể sử dụng chất chống oxy hóa chấp nhận dùng qua đường miệng bất kỳ, trong đó có hydroxyanisol được butyl hóa (butylated hydroxyanisole-BHA), hydroxytoluen được butyl hóa (butylated hydroxytoluene-BHT), vitamin A, carotenoit, vitamin E, flavonoit, polyphenol, axit ascorbic, chất chống oxy hóa thảo dược, chlorophyl, melatonin, và các hỗn hợp của chúng.

Cũng tùy ý, chất kích thích nước bọt, hữu ích, ví dụ, trong việc làm giảm tình trạng miệng khô, có thể được lấy vào. Có thể sử dụng chất kích thích nước bọt chấp nhận dùng qua đường miệng bất kỳ, bao gồm, mà không chỉ giới hạn ở, các axit thực phẩm như axit xitric, axit lactic, axit malic, axit suxinic, axit ascorbic, axit adipic, axit fumaric và axit tartaric, và các hỗn hợp của chúng. Một hoặc nhiều chất kích thích nước bọt tùy ý có mặt trong tổng lượng hữu hiệu kích thích nước bọt.

Tùy ý, chất chống mảng bám (ví dụ, phá vỡ mảng bám) có thể được lấy vào. Có thể sử dụng chất chống mảng bám chấp nhận dùng qua đường miệng bất kỳ, bao gồm, mà không chỉ giới hạn ở, các muối thiếc (II), đồng, magie và stronti, các copolyol dimethicon như copolyol xetyl dimethicon, papain, glucoamylaza, glucoza oxidaza, ure, canxi lactat, canxi glyxerophosphat, stronti polyacrylat và các hỗn hợp của chúng.

Các chất khử nhạy cảm tùy ý bao gồm các muối kali xitrat, kali clorua, kali tartrat, kali bicarbonat, kali oxalat, kali nitrat, stronti, và các hỗn hợp của chúng.

Các chất phụ gia tùy ý còn bao gồm vitamin, thảo dược và protein. Các vitamin bao gồm các vitamin C và D, thiamin, riboflavin, canxi pantothenat, niacin, axit folic, nicotinamit, pyridoxin, xyanocobalamin, axit para-aminobenzoic, bioflavonoit, pantheon, retinyl palmitat, tocopherol axetat, và các hỗn hợp của chúng. Thảo dược như *Chamomilla recutita*, *Mentha piperita*, *Salvia officinalis*, và *Commiphora myrrha* có thể được tùy ý lấy vào. Các protein thích hợp bao gồm protein sữa và enzym như enzym tạo ra peroxit, amylaza, các chất phá vỡ mảng bám như papain, glucoamylaza, glucoza oxidaza, và các enzym “thể hệ tiếp theo”.

Theo một số phương án, chế phẩm này có hàm lượng nước tự do là lớn hơn 10% trọng lượng. Theo một số phương án, chế phẩm này có hàm lượng nước tự do là lớn hơn 11% trọng lượng. Theo các phương án khác, chế phẩm này có hàm lượng nước tự do là lớn hơn 12% trọng lượng. Các phương án khác nữa đề xuất chế phẩm trong đó hàm lượng nước tự do là lớn hơn 13% trọng lượng. Các phương án khác nữa đề xuất chế phẩm này có hàm lượng nước tự do là lớn hơn 14% trọng lượng. Theo một số phương án, chế phẩm này có hàm lượng nước tự do là lớn hơn 15% trọng lượng. Trong khi các phương án khác đề xuất chế phẩm có hàm lượng nước tự do là lớn hơn 16% trọng lượng. Theo một số phương án, chế phẩm này có hàm lượng nước tự do là 17% trọng lượng. Theo một số phương án, chế phẩm này có hàm lượng nước tự do là lớn hơn 17% trọng lượng. Theo một số phương án, chế phẩm này có hàm lượng nước tự do là từ 10% đến 20% trọng lượng.

Theo một số phương án, chất mang bao gồm chất giữ ẩm, như glyxerin, sorbitol hoặc một alkylen glycol như polyetylen glycol hoặc propylen glycol. Theo một số phương án, chất mang bao gồm chất giữ ẩm ở mức là từ 10% đến 80% theo trọng lượng, hoặc 20% đến 60% trọng lượng chế phẩm. Các chế phẩm chất mang trong số

những loại hữu ích trong bản mô tả này được bộc lộ trong các Patent Mỹ 5,695,746 cấp cho Garlick, Jr., et al. và 4,839,157 cấp cho Mei-King Ng et al..

Các chất làm đặc hoặc các chất tạo gel hữu ích trong bản mô tả này bao gồm các chất làm đặc hoặc các chất tạo gel vô cơ, tự nhiên hoặc tổng hợp. Theo một số dạng kết cấu, chất mang bao gồm chất làm đặc và chất tạo gel ở tổng mức là từ 0,1% đến 15% theo trọng lượng, hoặc từ 0,4% đến 10% trọng lượng chế phẩm. Các ví dụ về các chất làm đặc và các chất tạo gel hữu ích trong bản mô tả này bao gồm các silic oxit làm đặc vô cơ như: silic oxit vô định hình, ví dụ Zeodent® 165 (Huber Corporation); rong biển Ai-len; iota-caragenan; gôm tragacan; hoặc polyvinylpyrrolidon.

Theo các phương án nhất định, chất mang bao gồm chất mài mòn hoặc chất đánh bóng, như silic oxit, nhôm oxit được nung kết, natri bicarbonat, canxi carbonat, đicacxi phosphat hoặc canxi pyrophosphat. Theo các phương án khác nhau, chất mang này là trong suốt. Theo các phương án khác nhau, chất mang bao gồm chất mài mòn ở mức là từ 5% đến 70% trọng lượng chế phẩm.

Theo một số phương án, chế phẩm này bao gồm chất hoạt động bề mặt hoặc hỗn hợp của các chất hoạt động bề mặt. Các chất hoạt động bề mặt trong số những loại hữu ích trong bản mô tả này bao gồm các muối tan được trong nước của ít nhất một monoglyxerit monosulfat của axit béo cao, như muối natri của monoglyxerit được monosulfat hóa của các axit béo dầu dừa được hydro hóa; cocamidopropyl betain; một alkyl sulfat cao như natri lauryl sulfat; alkyl aryl sulfonat như natri dodecyl benzen sulfonat; alkyl sulfoaxetat cao; natri lauryl sulfoaxetat; este của axit béo cao của 1,2-di-hydroxy propan sulfonat; và axyl amit béo cao về cơ bản là no của axit amin carboxylic béo thấp, như những loại có từ 12 carbon đến 16 carbon trong axit béo, gốc alkyl hoặc gốc axyl; và các hỗn hợp của chúng. Các amit có thể là, ví dụ, N-lauroyl sarcosin, và natri, kali, và các muối etanolamin của N-lauroyl, N-myristoyl, hoặc N-palmitoyl sarcosin. Theo các phương án khác nhau, chất hoạt động bề mặt có mặt ở nồng độ là từ 0,3% đến 5% trọng lượng chế phẩm, hoặc 0,5% đến 3% trọng lượng chế phẩm.

Theo phương án thứ nhất, sáng chế đề xuất chế phẩm dùng qua đường miệng (chế phẩm 1) chứa kẽm oxit và kẽm xitrat trong đó tỷ lệ trọng lượng giữa kẽm oxit:kẽm xitrat là 1,7:1 đến 2,3:1, và lượng có hiệu quả muối florua, trong đó muối

florua được chọn từ nhóm bao gồm thiếc (II) florua, natri florua, kali florua, natri flosilicat, amoni flosilicat, amin florua, amoni florua, titan florua, hexaflosulfat và hỗn hợp các muối này; ví dụ: 1,1.

- 1.1. Chế phẩm 1 trong đó hàm lượng của kẽm oxit là 0,5% đến 1,5% và hàm lượng của kẽm xitrat là 0,25% đến 0,75% trọng lượng chế phẩm;
- 1.2. Chế phẩm 1.1 trong đó hàm lượng của kẽm oxit là 1% và hàm lượng của kẽm xitrat là 0,5%;
- 1.3. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm trên đây bao gồm L-arginin ở dạng muối tự do hoặc muối chấp nhận dùng qua đường miệng;
- 1.4. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm trên đây chứa các chất đệm, ví dụ, dung dịch đệm natri phosphat (ví dụ, natri phosphat một bazơ và đinatri phosphat);
- 1.5. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm trên đây chứa chất giữ ẩm, ví dụ, được lựa chọn từ glyxerin, sorbitol, propylen glycol, polyetylen glycol, xylitol, và các hỗn hợp của chúng;
- 1.6. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm trên đây còn chứa chất mài mòn hoặc chất dạng hạt;
- 1.7. Chế phẩm ngay trên đây trong đó chất mài mòn hoặc chất dạng hạt này được lựa chọn từ natri bicarbonat, canxi phosphat (ví dụ, đicanxi phosphat dihydrat), canxi sulfat, canxi carbonat đã được làm kết tủa, canxi pyrophosphat, silic oxit (ví dụ, silic oxit đã được hydrat hóa), sắt oxit, nhôm oxit, đá trân châu, các hạt nhựa, ví dụ, polyetylen, và các dạng kết hợp của chúng;
- 1.8. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm trên đây chứa chất mài mòn với lượng là 15% trọng lượng đến 70% trọng lượng của tổng trọng lượng chế phẩm;
- 1.9. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm trên đây chứa một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt, ví dụ, được lựa chọn từ chất hoạt động bề mặt anion, chất hoạt động bề mặt cation, chất hoạt động bề mặt lưỡng cực và chất hoạt động bề mặt không ion, và các hỗn hợp của chúng, ví dụ, bao gồm chất hoạt động bề mặt anion, ví dụ, chất hoạt động bề mặt được lựa chọn từ natri lauryl sulfat, natri ete

lauryl sulfat, và các hỗn hợp của chúng, ví dụ, với lượng là từ 0,3% đến 4,5% theo trọng lượng;

- 1.10. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm trên đây còn chứa lượng cải biến độ nhớt của một hoặc nhiều polyme được lựa chọn từ polyetylen glycol, polysacarit (ví dụ, các chất dẫn xuất của xenluloza, ví dụ carboxymetyl xenluloza, các gồm polysacarit, ví dụ gồm xanthan hoặc gồm caragenan), và các dạng kết hợp của chúng;
- 1.11. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm trên đây ở dạng thuốc đánh răng, dung dịch súc miệng, kẹo cao su hoặc viên thuốc hình thoi;
- 1.12. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm trên đây còn chứa chất tạo hương vị, chất tạo hương và/hoặc chất tạo màu;
- 1.13. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm trên đây còn chứa nước;
- 1.14. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm trên đây chứa một hoặc nhiều chất chống vi khuẩn, ví dụ, bao gồm chất chống vi khuẩn được lựa chọn từ điphenyl ete được halogen hóa (ví dụ, triclosan), các phần chiết thảo dược và các tinh dầu (ví dụ, phần chiết hương thảo, phần chiết trà, phần chiết hoa mộc lan, thymol, menthol, eucalyptol, geraniol, carvacrol, xitral, hinokitol, catechol, metyl salixylat, epigalocatechin galat, epigalocatechin, axit galic, phần chiết miswak, phần chiết mai biển), các chất sát trùng bisguanit (ví dụ, clohexidin, alexidin hoặc octenidin), các hợp chất amoni bậc bốn (ví dụ, xetylpyridini clorua (CPC), benzalkoni clorua, tetradexylpyridini clorua (TPC), N-tetradexyl-4-etylpyridini clorua (TDEPC)), các chất sát trùng phenolic, hexetidín, octenidin, sanguinarin, povidon iot, đelmopinol, salifluor, các ion kim loại (ví dụ, các muối kẽm, ví dụ, kẽm xitrat, muối thiếc (II), muối đồng, muối sắt), sanguinarin, keo ong và các chất oxy hóa (ví dụ, hydro peroxit, natri peroxyborat hoặc peroxycarbonat được đệm), axit phtalic và các muối của nó, axit monoperthalic và các muối của nó và este, ascorbyl stearat, oleoyl sarcosin, alkyl sulfat, dioctyl sulfosuxinat, salixylanilit, đomiphen bromua, đelmopinol, octapinol và các chất dẫn xuất piperidin khác, các chế phẩm nicin, muối clorit; và các hỗn hợp của chất bất kỳ trong số các chất trên đây; ví dụ, bao gồm triclosan hoặc xetylpyridini clorua;

- 1.15. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm trên đây còn chứa chất làm trắng, ví dụ, được lựa chọn từ nhóm bao gồm peroxit, kim loại clorit, perborat, percarbonat, axit peroxy, hypoclorit, và các dạng kết hợp của chúng;
- 1.16. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm trên đây còn chứa hydro peroxit hoặc nguồn hydro peroxit, ví dụ, ure peroxit hoặc muối peroxit hoặc phức chất (ví dụ, như các muối peroxyphosphat, peroxycarbonat, perborat, peroxydicat, hoặc persulphat; ví dụ, canxi peroxyphosphat, natri perborat, natri carbonat peroxit, natri peroxyphosphat, và kali persulfat);
- 1.17. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm trên đây còn chứa một chất mà cản trở hoặc phòng ngừa hiện tượng gắn kết vi khuẩn, ví dụ, solbrol hoặc chitosan;
- 1.18. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm trên đây còn chứa nguồn của canxi và phosphat được lựa chọn từ (i) các phức chất canxi-thủy tinh, ví dụ, canxi natri phosphosilicat, và (ii) các phức chất canxi-protein, ví dụ, casein phosphopeptit-canxi phosphat vô định hình;
- 1.19. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm trên đây còn chứa muối canxi tan được, ví dụ, được lựa chọn từ canxi sulfat, canxi clorua, canxi nitrat, canxi axetat, canxi lactat, và các dạng kết hợp của chúng;
- 1.20. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm trên đây còn chứa muối kali chấp nhận dùng qua đường miệng hoặc có thể chấp nhận được về mặt sinh lý, ví dụ, kali nitrat hoặc kali clorua, với lượng hữu hiệu để làm giảm tính nhạy cảm ngà răng;
- 1.21. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm trên đây còn chứa chất làm thơm mát hơi thở, chất tạo hương hoặc chất tạo hương vị;
- 1.22. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm trên đây hữu hiệu khi áp dụng cho khoang miệng, ví dụ, bằng việc chải, để (i) làm giảm tính quá mẫn của răng, (ii) để làm giảm hiện tượng tích tụ mảng bám, (iii) làm giảm hoặc ức chế hiện tượng khử khoáng và thúc đẩy hiện tượng tái khoáng hóa của răng, (iv) ức chế hiện tượng tạo màng sinh học vi sinh vật trong khoang miệng, (v) làm giảm hoặc ức chế bệnh viêm lợi, (vi) thúc đẩy hiện tượng lành thương của vết đau hoặc vết đứt trong miệng, (vii) làm giảm các mức vi khuẩn sản sinh axit, (viii) để làm tăng các mức tương đối của vi khuẩn không gây sâu răng và/hoặc vi

khuẩn không tạo mảng bám, (ix) làm giảm hoặc ức chế hiện tượng tạo vết sâu răng, (x), làm giảm, sửa chữa hoặc ức chế các tổn thương tiền sâu răng của men răng, ví dụ, như được phát hiện bằng phương pháp phát huỳnh quang do ánh sáng kích thích định lượng (quantitative light-induced fluorescence -QLF) hoặc đo vết sâu răng bằng điện (electrical caries measurement-ECM), (xi) điều trị, làm dịu hoặc làm giảm tình trạng miệng khô, (xii) làm sạch răng và khoang miệng, (xiii) làm giảm hiện tượng ăn mòn, (xiv) làm trắng răng; và/hoặc (xv) thúc đẩy sức khỏe toàn thân, trong đó có sức khỏe tim mạch, ví dụ, bằng cách làm giảm nguy cơ đối với hiện tượng lây nhiễm toàn thân thông qua mô răng miệng;

- 1.23. Chế phẩm đã đạt được hoặc có thể đạt được bằng cách kết hợp các thành phần như được nêu ra ở chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm trên đây;
- 1.24. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm trên đây trong đó chế phẩm này là kem đánh răng hoặc dung dịch súc miệng tùy ý còn bao gồm một hoặc nhiều chất trong số nước, chất mài mòn, chất hoạt động bề mặt, chất tạo bọt, vitamin, polyme, enzym, chất giữ ẩm, chất làm đặc, chất chống vi sinh vật, chất bảo quản, chất tạo hương vị, chất tạo màu và/hoặc các dạng kết hợp của chúng;
- 1.25. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm trên đây trong đó chế phẩm này là kem đánh răng.

Theo một số phương án, kẽm oxit và kẽm xitrat thì không được chứa trong màng. Theo một số phương án, kẽm oxit và kẽm xitrat là ở pha đơn lẻ.

Sáng chế đề xuất chế phẩm để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc tình trạng của khoang miệng bao gồm việc cho bề mặt khoang miệng của bệnh nhân cần điều trị tiếp xúc với một chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án khác, bệnh hoặc tình trạng của khoang miệng là chứng hôi miệng.

Theo các phương án nhất định, chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng, ví dụ, cho việc phòng ngừa sâu răng, phòng ngừa hoặc làm giảm mảng bám, phòng ngừa hoặc làm giảm bệnh viêm lợi, kiểm soát vôi răng, và phòng ngừa hoặc làm giảm mùi hôi của hơi thở.

Các ví dụ về các dạng sản phẩm thích hợp cho chế phẩm bao gồm thuốc đánh răng, dung dịch súc miệng, kẹo cao su và viên thuốc hình thoi.

Một loại dạng sản phẩm là thuốc đánh răng. Thuật ngữ “thuốc đánh răng” nhìn chung biểu đạt các dạng chế phẩm mà được sử dụng để làm sạch các bề mặt của khoang miệng. Thuốc đánh răng là chế phẩm dùng qua đường miệng mà không được nuốt vào một cách cố ý vì mục đích cho dùng điều trị toàn thân các chất trị liệu, nhưng được áp dụng cho khoang miệng, được sử dụng để điều trị khoang miệng và sau đó, được khắc nhỏ ra. Thông thường, thuốc đánh răng được sử dụng cùng với dụng cụ làm sạch như bàn chải đánh răng, thường là bằng cách áp dụng nó cho lông của bàn chải đánh răng và sau đó, chải các bề mặt có thể tiếp cận được của khoang miệng. Tốt hơn, nếu thuốc đánh răng này là ở dạng kem hoặc gel (hoặc một dạng kết hợp của chúng).

Một loại dạng sản phẩm khác là dung dịch súc miệng. Thuật ngữ “dung dịch súc miệng” nhìn chung biểu đạt các dạng chế phẩm lỏng mà được sử dụng để súc các bề mặt của khoang miệng và đem lại cho người sử dụng một cảm giác về sự thơm mát và sạch sẽ của răng miệng. Dung dịch súc miệng này là chế phẩm dùng qua đường miệng mà không được nuốt vào một cách cố ý vì mục đích cho dùng điều trị toàn thân các chất trị liệu, nhưng được áp dụng cho khoang miệng, được sử dụng để điều trị khoang miệng và sau đó, được khắc nhỏ ra. Chế phẩm dung dịch súc miệng thường là sẽ chứa pha nước liên tục. Nhìn chung, hàm lượng của nước nằm trong khoảng từ 70% đến 99% theo trọng lượng trên cơ sở tổng trọng lượng của dung dịch súc miệng.

Có thể điều chế các chế phẩm như được mô tả trong bản mô tả này theo các phương pháp mà chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này dễ dàng biết.

Các phương án của sáng chế này được mô tả thêm ở các ví dụ dưới đây. Các ví dụ này đơn thuần chỉ có tính minh họa và không làm giới hạn phạm vi của sáng chế này theo cách bất kỳ như được mô tả và được yêu cầu bảo hộ.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Các công thức có các lượng và tỷ lệ khác nhau của kẽm oxit và kẽm xitrat được thử nghiệm ở dạng chế phẩm kem đánh răng tiêu chuẩn bằng cách sử dụng thử nghiệm trên cơ sở thuốc nhuộm chỉ báo chuyển hóa, resazurin để đánh giá khả năng sống của

vi khuẩn sau điều trị. Một hỗn hợp năm loài của các loài tiêu biểu trong khoang miệng được sử dụng trong thử nghiệm này (*Actinomyces viscosus*, *Lactobacillus casei*, *Streptococcus oralis*, *Fusobacterium nucleatum* và *Veillonella parvula*) và được điều trị ở nồng độ cuối cùng là 1:100 thuốc đánh răng. Vi khuẩn được ủ với các dung dịch thử nghiệm trong 1 giờ trước khi nhuộm bằng 50mg/ml dung dịch resazurin. Khi vi khuẩn có khả năng sống được ủ với resazurin, thuốc nhuộm xanh lam không phát huỳnh quang được khử bằng vi khuẩn thành thuốc nhuộm phát huỳnh quang màu hồng resorufin. Hiện tượng phát huỳnh quang của các mẫu thử nghiệm được đọc ở mức kích thích 560nm/phát xạ 590nm và được đem so sánh với hiện tượng phát huỳnh quang của các hỗn hợp đã được chuẩn hóa của vi khuẩn sống và vi khuẩn chết để xác định tỷ lệ phần trăm của quần thể ban đầu mà vẫn còn có khả năng sống sau điều trị. Các kết quả này là ở bảng 1.

Bảng 1

Dạng chế phẩm	Quần thể có khả năng sống tính theo phần trăm
0% ZnO/0% ZnXitrat	21,9
0,5% ZnO/0,5% ZnXitrat	17,88
1% ZnO/0,5% ZnXitrat	12,64
2% ZnO/0,5% ZnXitrat	14,32
3% ZnO/0,5% ZnXitrat	13,33

Các kết quả này ở bảng 1 thể hiện rằng ở tỷ lệ là 2:1 của kẽm oxit:kẽm xitrat, đã có các quần thể có khả năng sống thấp hơn. Kết quả này thậm chí còn tốt hơn hai dạng chế phẩm có tổng nồng độ kẽm cao hơn.

Ở ví dụ dưới đây, hệ phương pháp thử nghiệm được sử dụng là Biofilm Growth Inhibition University of Manchester Model. Giao thức dùng cho mô hình này là như sau:

- (1) Màng bám răng được thu gom từ bốn người tình nguyện khỏe mạnh và được kết hợp lại ở dạng chất tiêu chuẩn. Mật độ quang học (Optical Density) của chất tiêu chuẩn được so khớp với hệ số hấp thụ 0,3 ở 610nm

- (2) Các đĩa hydroxyapatit (HAP) vô trùng được ủ trong điều kiện kỵ khí ở 37°C trong 24 giờ với 1ml nước bọt nhân tạo vô trùng (có sucroza 0,01% trọng lượng) và 1ml nước bọt được kết hợp trong vi đĩa 24 lỗ.
- (3) Đối với mỗi thuốc đánh răng thử nghiệm (và đối với mỗi đối chứng), dung dịch điều trị gồm 1 một phần thuốc đánh răng: 2 phần nước cất vô trùng theo trọng lượng được tạo ra. Mỗi dung dịch điều trị mới được điều chế được bổ sung vào ba lỗ và được phép tiếp xúc với đĩa HAP trong đó trong 10 phút.
- (4) Sau đó, pha lỏng của mỗi lỗ được loại ra và được thay bằng 2ml nước bọt nhân tạo vô trùng.
- (5) Sau đó, các đĩa này được duy trì ở 37°C trong điều kiện kỵ khí trong 8 ngày.
- (6) Ở các khoảng thời gian gián cách là 2, 4 và 8 ngày, các đĩa này được thu gom một cách vô trùng và được chuyển sang môi trường thioglycolat đã được khử trước một nửa độ mạnh (4,5 ml cho mỗi đĩa).
- (7) 100µl dung dịch pha loãng 10-4, 10-5 và 10-6 được dàn mỏng hai lần giống hệt nhau đối với mỗi đĩa trên Neomycin/Vancomycin (NV) Agar dùng cho tổng số sinh vật kỵ khí gam âm.
- (8) Các đĩa này được làm lan ra bề mặt bằng cách sử dụng thiết bị làm lan ra vô trùng và được ủ theo kiểu kỵ khí ở 37°C trong 72 giờ, sau thời gian này, con số khuẩn lạc trên mỗi đĩa được đếm.

Logarit cơ số 10 của CFU/ml (trong đó CFU = đơn vị tạo khuẩn lạc) của mỗi thuốc đánh răng thử nghiệm hoặc đối chứng được tính. Logarit cơ số 10 của CFU/ml thấp hơn biểu đạt rằng thuốc đánh răng được thử nghiệm có độ hiệu nghiệm lớn hơn trong việc ức chế sự sinh trưởng màng sinh học.

Ví dụ 2

Các kết quả đạt được bằng cách sử dụng hệ phương pháp mô hình của đại học Manchester về sự ức chế sinh trưởng màng sinh học (Biofilm Growth Inhibition University of Manchester Model) (trên đây) được thể hiện ở bảng 2, có logarit cơ số 10 của CFU/ml trung bình đạt được từ đĩa được ủ trong 8 ngày ở bước 6 của phương pháp này.

Bảng 2

Số	Công thức	Logarit cơ số 10 của CFU/ml trung bình
1	0% ZnO, 3,08% ZnXit	5,72
2	0,67% ZnO, 1,35% ZnXit	5,29
3	0,86% ZnO, 0,86% ZnXit	4,94
4	1%ZnO, 0,5% ZnXit	4,57
5	1,09% ZnO, 0,27% ZnXit	4,69
6	1,2% ZnO, 0% ZnXit	5,03
7	Giả dược	7,21

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm chăm sóc răng miệng chứa kẽm oxit và kẽm xitrat trong đó tỷ lệ trọng lượng giữa kẽm oxit:kẽm xitrat là từ 1,7:1 đến 2,3:1; và lượng có hiệu quả muối florua, trong đó muối florua được chọn từ nhóm bao gồm thiếc (II) florua, natri florua, kali florua, natri flosilicat, amoni flosilicat, amin florua, amoni florua, titan florua, hexaflosulfat và hỗn hợp các muối này.
2. Chế phẩm chăm sóc răng miệng theo điểm 1, trong đó tỷ lệ trọng lượng này là từ 1,9:1 đến 2,1:1 hoặc 2:1.
3. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó hàm lượng của kẽm oxit là từ 0,5% đến 1,5% và hàm lượng của kẽm xitrat là từ 0,25% đến 0,75% trọng lượng chế phẩm.
4. Chế phẩm theo điểm 1 hoặc điểm 2, trong đó hàm lượng của kẽm oxit là 1% và hàm lượng của kẽm xitrat là 0,5% trọng lượng chế phẩm.
5. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm trên đây còn chứa chất mang chấp nhận dùng qua đường miệng.
6. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm trên đây ở dạng thuốc đánh răng.
7. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm trên đây ở dạng kem đánh răng hoặc gel răng.
8. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm trên đây, trong đó chế phẩm này chứa nước tự do với hàm lượng lớn hơn 15% trọng lượng.