



(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)



1-0025142

(51)⁷ A61Q 11/00; A61K 8/22; A61K 8/23

(13) B

(21) 1-2016-01966

(22) 03/12/2013

(86) PCT/US2013/072755 03/12/2013

(87) WO2015/084321 11/06/2015

(45) 25/08/2020 389

(43) 25/11/2016 344A

(73) COLGATE-PALMOLIVE COMPANY (US)

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

(72) SANTARPIA, Ralph, Peter, III (US); SULLIVAN, Richard, J. (US); PETROU, Irene (US); JOSIAS, Wilbens (US); ROBINSON, Richard, S. (US).

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

(54) CHẾ PHẨM THUỐC ĐÁNH RĂNG

(57) Sáng chế bộc lộ các chế phẩm thuốc đánh răng bao gồm arginin cùng với muối florua, phosphat và pyrophosphat, trong chất nền thuốc đánh răng có chất mài mòn silic oxit không có canxi, và các chế phẩm như vậy để sử dụng trong việc tăng cường sự khoáng hóa.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các dạng chế phẩm thuốc đánh răng bao gồm arginin cùng với muối florua, phosphat và pyrophosphat, trong chất nền thuốc đánh răng có chất mài mòn silic oxit không có canxi, và các chế phẩm như vậy để tái khoáng hóa răng, điều trị răng bị khử khoáng và các tổn thương men răng, tăng cường sự khoáng hóa răng, ức chế hoặc làm giảm việc tích tụ các mảng bám, ức chế hoặc làm giảm tình trạng mục răng, ức chế hoặc làm giảm tình trạng ăn mòn răng, ức chế hoặc làm giảm tính quá mẫn của răng, và/hoặc ức chế hoặc làm giảm.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Môi trường có tính axit trong miệng, dù là từ các axit được giải phóng bởi vi khuẩn gây sâu răng hoặc các axit từ các nguồn không phải vi khuẩn, ví dụ, thức ăn và thức uống có tính axit, tình trạng tiếp xúc với nước bể bơi được clo hóa, và tình trạng ợ ra các axit dạ dày, có thể dẫn đến tình trạng khử khoáng và gây hại cho cấu trúc răng. Tính quá mẫn ngà răng là chứng đau răng khu trú cấp tính khi đáp ứng lại hiện tượng kích thích vật lý của bề mặt ngà răng như bằng hiện tượng kích thích thẩm thấu nhiệt (nóng hoặc lạnh), dạng kết hợp xúc giác của hiện tượng kích thích nhiệt, thẩm thấu và xúc giác của ngà răng bị lộ. Tình trạng bị lộ của ngà răng, tình trạng này thường là do hiện tượng tụt lợi, hoặc mất men răng, thường dẫn đến tính quá mẫn. Các ống ngà răng hở ra đến ngoài bề mặt có mức tương quan cao với tính quá mẫn ngà răng, khi mà các ống ngà răng bị lộ đem lại đường cho quá trình dẫn truyền dòng chất lỏng đến các dây thần kinh tủy răng, quá trình dẫn truyền này do sự thay đổi về nhiệt độ, áp suất và độ chênh lệch ion gây ra.

Arginin có các lợi ích đáng kể trong việc chống lại hiện tượng tạo khoang và tính nhạy cảm của răng. Các dạng chế phẩm kem đánh răng arginin thương mại bao gồm arginin bicarbonat và canxi carbonat, chất này cũng đóng vai trò là hệ thống chất mài mòn. Các dạng chế phẩm thuốc đánh răng bao gồm arginin và canxi kết hợp với florua đem lại lợi ích chống sâu răng được nâng cao đáng kể so với thuốc đánh răng thông thường chỉ chứa florua, như được ghi nhận trong các nghiên cứu lâm sàng về bệnh sâu răng trong miệng, các nghiên cứu lâm sàng về bệnh sâu răng 6 tháng và nghiên cứu lâm sàng về bệnh sâu răng 2 năm.

Tuy nhiên, vẫn còn có nhu cầu chưa được đáp ứng về các dạng chế phẩm thuốc đánh răng trên cơ sở silic oxit bao gồm arginin để thúc đẩy mức tái khoáng hóa răng và lợi ích chống sâu răng và lợi ích chống tình trạng ăn mòn được nâng cao.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất các dạng chế phẩm chế phẩm thuốc đánh răng bao gồm arginin cùng với muối florua, phosphat và pyrophosphat, trong chất nền thuốc đánh răng có chất mài mòn silic oxit không có canxi. Trong đó, đã phát hiện ra rằng các dạng chế phẩm thuốc đánh răng bao gồm arginin cùng với muối florua, phosphat và pyrophosphat, đem lại mức tái khoáng hóa được nâng cao, trong chất nền có chất mài mòn silic oxit hơn là chất mài mòn canxi. Sáng chế đề xuất, theo một phương án, chế phẩm thuốc đánh răng (chế phẩm 1) bao gồm:

lượng hữu hiệu của arginin, ở dạng muối có thể được chấp nhận dùng cho răng miệng hoặc muối tự do;

lượng hữu hiệu của nguồn ion florua;

lượng hữu hiệu của hỗn hợp gồm muối pyrophosphat và phosphat có thể được chấp nhận dùng cho răng miệng;

trong chất nền thuốc đánh răng có chất mài mòn silic oxit không có canxi.

Vì vậy, sáng chế đề xuất, ví dụ,

Chế phẩm 1 trong đó arginin là ở dạng bazơ tự do.

Chế phẩm 1 hoặc 1.1 trong đó chế phẩm này về cơ bản là không có canxi, ví dụ, bao gồm ít hơn 2%, ví dụ, ít hơn 1% canxi.

Chế phẩm bất kỳ trên đây trong đó hỗn hợp gồm muối pyrophosphat và phosphat có thể được chấp nhận dùng cho răng miệng này không bao gồm muối canxi phosphat hoặc muối canxi pyrophosphat.

Chế phẩm bất kỳ trên đây trong đó arginin có mặt với lượng là từ 4% đến 10%, ví dụ, 5%, theo trọng lượng của chế phẩm (được tính theo trọng lượng của đương lượng chất nền arginin tự do khi arginin ở dạng muối).

Chế phẩm bất kỳ trên đây trong đó nguồn ion florua đem lại 1000-5000 phần triệu ion florua cho chế phẩm, ví dụ, 1450 phần triệu ion florua.

Chế phẩm bất kỳ trên đây trong đó nguồn ion florua là natri florua hoặc natri monoflophosphat hoặc thiếc (II) florua.

Chế phẩm bất kỳ trên đây trong đó hỗn hợp gồm muối pyrophosphat và phosphat có thể được chấp nhận dùng cho răng miệng này bao gồm muối kim loại kiềm phosphat và muối kim loại kiềm pyrophosphat, trong đó các kim loại kiềm được chọn từ natri và kali.

Chế phẩm bất kỳ trên đây trong đó hỗn hợp gồm muối pyrophosphat và phosphat có thể được chấp nhận dùng cho răng miệng này bao gồm mononatri phosphat, đinatri phosphat và tetranatri pyrophosphat.

Chế phẩm bất kỳ trên đây trong đó hỗn hợp gồm muối pyrophosphat và phosphat có thể được chấp nhận dùng cho răng miệng này có mặt với lượng của hỗn hợp gồm muối phosphat và muối pyrophosphat là 3% đến 7% theo trọng lượng của chế phẩm, ví dụ, 4% đến 5%.

Chế phẩm bất kỳ trên đây trong đó hỗn hợp gồm muối pyrophosphat và phosphat có thể được chấp nhận dùng cho răng miệng này có mặt với tỷ lệ theo trọng lượng giữa muối phosphat và muối pyrophosphat là từ 5:1 đến 10:1, ví dụ, 7,5:1.

Chế phẩm bất kỳ trên đây trong đó chất nền thuốc đánh răng còn bao gồm một hoặc nhiều chất trong số nước, 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.

Chế phẩm bất kỳ trên đây trong đó

lượng hữu hiệu của arginin ở dạng muối có thể được chấp nhận dùng cho răng miệng hoặc muối tự do là L-arginin, có mặt với lượng từ 4% đến 8%, ví dụ, 5%;

lượng hữu hiệu của nguồn ion florua là natri florua có mặt với lượng là từ 0,1% đến 0,5%, ví dụ, 0,32%;

lượng hữu hiệu của hỗn hợp gồm muối pyrophosphat và phosphat có thể được chấp nhận dùng cho răng miệng bao gồm:

đinatri phosphat với lượng là từ 3% đến 4%, ví dụ, 3,5%,

mononatri phosphat với lượng là từ 0,1% đến 0,5%, ví dụ, 0,25%, và

tetranatri pyrophosphat với lượng là từ 0,1% đến 1%, ví dụ, 0,5%; và

chất nền thuốc đánh răng có chất mài mòn silic oxit bao gồm:

chất giữ ẩm, ví dụ, được chọn từ sorbitol, glyxerin và các hỗn hợp của chúng với lượng là từ 40% đến 60%, ví dụ, 50%;

chất làm đặc silic oxit với lượng là từ 5% đến 15%, ví dụ, 8%;

silic oxit mài mòn với lượng là từ 5% đến 25%, ví dụ, 8%;

polyetylen glycol, ví dụ, PEG 600 với lượng là từ 1% đến 5%, ví dụ, 3%;

chất kết dính, ví dụ, natri carboxymetyl xenluloza với lượng là từ 0,5% đến 2%, ví dụ, 1%;

natri lauryl sulfat với lượng là từ 1% đến 2%, ví dụ, 1,5%;

chất tạo hương vị và chất làm ngọt với lượng là từ 1% đến 3%;

sắc tố, ví dụ, titan đioxit: 0,5% đến 2%, ví dụ, 1%; và

nước.

Chế phẩm bất kỳ trên đây để sử dụng trong việc thúc đẩy mức tái khoáng hóa khi được áp dụng cho răng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất chế phẩm theo chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm 1, và tiếp theo để sử dụng trong việc tái khoáng hóa răng, điều trị răng bị khử khoáng và các tổn thương men răng, nâng cao mức khoáng hóa răng, ức chế hoặc làm giảm sự tích tụ của mảng bám, ức chế hoặc làm giảm tình trạng mục răng, ức chế hoặc làm giảm tình trạng ăn mòn răng, ức chế hoặc làm giảm tính quá mẫn của răng, và/hoặc ức chế hoặc làm giảm bệnh viêm lợi, bằng cách chải răng của người cần đến, bằng chế phẩm theo chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm 1, và tiếp theo, ví dụ, trong đó việc chải này là ít nhất một lần hằng ngày (ví dụ, 2 hoặc 3 lần hằng ngày) trong khoảng thời gian là ít nhất một tuần, ví dụ, ít nhất một tháng.

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 phần mô tả chi tiết sáng chế và các ví dụ cụ thể, trong khi thể hiện 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

Các hoạt chất: Các mức của thành phần hoạt tính sẽ thay đổi trên cơ sở bản chất của hệ thống phân phối và hoạt chất cụ thể. Ví dụ, axit amin cơ bản có thể có mặt ở các mức từ, ví dụ, 4% đến 10% trọng lượng (được biểu đạt ở dạng trọng lượng của bazơ tự do), đối với kem đánh răng dành cho người tiêu dùng (ví dụ, 5% trọng lượng), hoặc 7% đến 20% trọng lượng đối với sản phẩm điều trị kê đơn hoặc dành cho nhà chuyên môn. Florua có thể có mặt ở các mức là, ví dụ, 25 đến 25.000 phần triệu, ví dụ, 25 đến 250 phần triệu đối với nước súc miệng, 750 đến 2.000 phần triệu đối với kem đánh răng dành cho người tiêu dùng, (ví dụ, 1450 phần triệu) hoặc 2.000 đến 25.000 phần triệu đối với sản phẩm điều trị kê đơn hoặc dành cho nhà chuyên môn. Khi chất chống vi khuẩn có mặt, thì các mức của chống vi khuẩn sẽ thay đổi một cách tương tự, tùy thuộc vào dạng chế phẩm và chất cụ thể. Ví dụ, kem đánh răng triclosan có thể chứa 0,3% trọng lượng triclosan.

Các chế phẩm 1, và tiếp theo được dự định để dùng khu trú trong miệng và vì vậy, các muối để sử dụng trong sáng chế này cần phải an toàn đối với cách sử dụng như vậy, với các lượng và nồng độ được đề xuất. Các muối thích hợp bao gồm các muối đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này là các muối được dụng thường được xem là chấp nhận được về mặt sinh lý với các lượng và nồng độ được đề xuất. Các muối chấp nhận được về mặt sinh lý bao gồm những loại được dẫn xuất từ bazơ hoặc axit hữu cơ hoặc vô cơ được dụng, ví dụ, các muối cộng axit được tạo ra bằng các axit mà tạo ra anion chấp nhận được về mặt sinh lý, ví dụ, muối bromua hoặc hydroclorua, và các muối cộng bazơ được tạo ra bằng các bazơ mà tạo ra cation chấp nhận được về mặt sinh lý, ví dụ, những loại được dẫn xuất từ các kim loại kiềm như kali và natri hoặc các kim loại kiềm thổ như canxi và magie. Có thể thu được các muối chấp nhận được về mặt sinh lý bằng cách sử dụng các quy trình tiêu chuẩn đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, bằng cách cho một hợp chất có tính bazơ đủ như amin phản ứng với một axit thích hợp đem lại anion chấp nhận được về mặt sinh lý.

Các chế phẩm 1, và tiếp theo có thể còn bao gồm một hoặc nhiều nguồn ion florua, ví dụ, các muối florua tan được. Một loạt rất nhiều chất liệu đem lại ion florua có thể được sử dụng làm các nguồn của florua tan được trong các chế phẩm này. Nguồn ion florua tiêu biểu 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 các dạng kết hợp của chúng. Theo các phương án nhất định, nguồn ion florua bao gồm thiếc (II) florua, natri florua, natri monoflophosphat cũng như các hỗn hợp của chúng. Theo các phương án nhất định, chế phẩm chăm sóc răng miệng theo sáng chế cũng có thể chứa nguồn của ion florua hoặc thành phần cung cấp flo theo lượng đủ để cung cấp từ 25 phần triệu đến 25.000 phần triệu của ion florua, thường ít nhất là 500 phần triệu, ví dụ, từ 500 đến 2000 phần triệu, ví dụ, từ 1000 đến 1600 phần triệu, ví dụ, 1450 phần triệu. Kem đánh răng dùng cho việc sử dụng chung của người tiêu dùng thường có từ 1000 đến 1500 phần triệu, mà kem đánh răng nhi khoa có hơi ít hơn một chút. Thuốc đánh răng hoặc chất phủ dùng cho ứng dụng của nhà chuyên môn có thể có nhiều đến mức là 5.000 hoặc thậm chí 25.000 phần triệu florua. Các nguồn ion florua có thể được bổ sung vào các chế phẩm theo sáng chế ở mức là từ 0,01% trọng lượng đến 10% trọng lượng theo một phương án hoặc từ 0,03% trọng lượng đến 5% trọng lượng, và theo một phương án khác, từ 0,1% trọng lượng đến 1% trọng lượng theo trọng lượng của chế phẩm theo một phương án khác. Các trọng lượng của các muối florua để đem lại mức ion florua thích hợp rõ ràng sẽ thay đổi trên cơ sở trọng lượng của ion đối trong muối.

Chất mài mòn: Các chế phẩm 1, và tiếp theo bao gồm chất mài mòn silic oxit, ví dụ, silic oxit được kết tủa có cỡ hạt trung bình là lên đến 20micron, như Zeodent 115®, được J. M. Huber đưa ra thị trường. Các chất liệu đánh bóng chất mài mòn silic oxit hữu ích trong bản mô tả này, thường có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 0,1micron đến 30micron, từ 5micron đến 15micron. Chất mài mòn silic oxit có thể là từ silic oxit được kết tủa hoặc gel silic oxit, như xerogel silic oxit được mô tả trong bằng sáng chế Mỹ số Mỹ số 3,538,230, cấp cho Pader et al. và bằng sáng chế Mỹ số Mỹ số 3,862,307, cấp cho Digiulio, cả hai được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Xerogel silic oxit cụ thể được đưa ra thị trường dưới tên thương mại Syloid® do W. R. Grace & Co. Davison Chemical Division. Các chất liệu silic oxit được kết tủa bao gồm những loại do J. M. Huber Corp. đưa ra thị trường dưới tên thương mại Zeodent®, trong đó có silic oxit mang tên Zeodent 115 và 119. Các chất mài mòn silic oxit này được mô tả trong bằng sáng chế Mỹ số Mỹ số 4,340,583, cấp cho Wason, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo các phương án nhất định, các chất liệu mài mòn hữu ích trong việc thực hiện các chế phẩm chăm sóc răng miệng theo sáng chế bao gồm gel silic oxit và silic

oxit vô định hình được kết tủa có trị số hấp thụ dầu là nhỏ hơn 100 cc/100g silic oxit và nằm trong khoảng từ 45 cc/100g đến 70 cc/100g silic oxit. Trị số hấp thụ dầu được đo bằng cách sử dụng ASTA Rub-Out Method D281. Theo các phương án nhất định, silic oxit là các hạt dạng keo có cỡ hạt trung bình từ 3micron đến 12micron, và từ 5micron đến 10micron.

Theo các phương án nhất định, chất hạt hoặc các chất liệu mài mòn bao gồm phần lớn các hạt rất nhỏ, ví dụ, có d₅₀ nhỏ hơn 5micron, ví dụ, silic oxit hạt nhỏ (small particle silica-SPS) có d₅₀ từ 3micron đến 4micron, ví dụ, Sorbosil AC43® (Ineos). Các hạt nhỏ như vậy thì đặc biệt hữu ích ở các dạng chế phẩm nhắm đến việc làm giảm tính quá mẫn. Hợp phần hạt nhỏ có thể có mặt kết hợp với chất mài mòn thứ hai hạt lớn hơn. Theo các phương án nhất định, ví dụ, dạng chế phẩm này bao gồm từ 3% đến 8% SPS và từ 25% đến 45% chất mài mòn thông thường.

Chất mài mòn silic oxit có độ hấp thụ dầu thấp đặc biệt hữu ích trong việc thực hiện sáng chế được đưa ra thị trường dưới tên thương mại Sylodent XWA® do Davison Chemical Division của W.R. Grace & Co., Baltimore, Md. 21203. Sylodent 650 XWA®, một hydrogel silic oxit bao gồm các hạt của silic oxit dạng keo có hàm lượng nước là 29% theo trọng lượng tính trung bình có đường kính từ 7micron đến 10micron, và độ hấp thụ dầu là nhỏ hơn 70 cc/100g silic oxit là một ví dụ về chất mài mòn silic oxit có độ hấp thụ dầu thấp hữu ích trong việc thực hiện sáng chế. Chất mài mòn có mặt trong chế phẩm chăm sóc răng miệng theo sáng chế ở mức nồng độ là 10% đến 60% theo trọng lượng, theo phương án khác, từ 20% đến 45% theo trọng lượng, và theo một phương án khác, 30% đến 50% theo trọng lượng.

Các chất làm tăng lượng tạo bọt: Các chế phẩm 1, và tiếp theo còn có thể bao gồm chất làm tăng lượng bọt mà được tạo ra khi khoang miệng được chải. Các ví dụ minh họa về các chất mà làm tăng lượng bọt bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, polyoxyetylen và các polyme nhất định bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, polyme alginat. Polyoxyetylen có thể làm tăng lượng của bọt và độ đặc của bọt do hợp phần chất mang chăm sóc răng miệng theo sáng chế tạo ra. Polyoxyetylen cũng thường được gọi là polyetylen glycol (“PEG”) hoặc polyetylen oxit. Các polyoxyetylen thích hợp cho sáng chế này sẽ có trọng lượng phân tử là từ 200.000 đến 7.000.000. Theo một phương án, trọng lượng phân tử sẽ là từ 600.000 đến 2.000.000 và theo một phương án khác, 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. Polyoxyetylen có thể có mặt với lượng là 1% đến 90%, theo một phương án, từ 5% đến 50% và theo một phương án khác, từ 10% đến 20% theo trọng lượng của hợp phần chất mang chăm sóc răng miệng của các chế phẩm chăm sóc răng miệng theo sáng chế. Liều lượng của chất tạo bọt trong chế phẩm chăm sóc răng miệng (tức là, liều đơn) là từ 0,01 đến 0,9% theo trọng lượng, từ 0,05% đến 0,5% theo trọng lượng, và theo một phương án khác, từ 0,1% đến 0,2% theo trọng lượng.

Các chất hoạt động bề mặt: Một chất khác tùy ý nằm trong các chế phẩm 1, và tiếp theo là chất hoạt động bề mặt hoặc hỗn hợp gồm các chất hoạt động bề mặt tương hợp. Các chất hoạt động bề mặt thích hợp là những loại mà ổn định một cách hợp lý khắp khoảng pH rộng, ví dụ, chất hoạt động bề mặt anion, chất hoạt động bề mặt cation, chất hoạt động bề mặt không ion hoặc chất hoạt động bề mặt lưỡng cực. Các chất hoạt động bề mặt thích hợp được mô tả một cách đầy đủ hơn, ví dụ, trong bằng sáng chế Mỹ số Mỹ số 3,959,458, cấp cho Agricola et al.; bằng sáng chế Mỹ số Mỹ số 3,937,807, cấp cho Haefele; và bằng sáng chế Mỹ số Mỹ số 4,051,234, cấp cho Gieske et al., tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Theo các phương án nhất định, các chất hoạt động bề mặt anion hữu ích trong bản mô tả này bao gồm các muối tan trong nước của alkyl sulfat có từ 10 đến 18 nguyên tử cacbon ở gốc alkyl và các muối tan trong nước của các monoglyxerit được sulfonat hóa của các axit béo có từ 10 đến 18 nguyên tử cacbon. Natri lauryl sulfat, natri lauroyl sarcosinat và natri monoglyxerit sulfonat đều là các ví dụ về các chất hoạt động bề mặt anion thuộc loại này. Cũng có thể sử dụng các hỗn hợp gồm các chất hoạt động bề mặt anion.

Theo một phương án khác, các chất hoạt động bề mặt cation hữu ích trong sáng chế này có thể được định nghĩa theo nghĩa rộng là các dẫn xuất của các hợp chất amoni bậc bốn béo có một mạch alkyl dài chứa từ 8 đến 18 nguyên tử cacbon như lauryl trimetylamoni clorua, xetyl pyridini clorua, xetyl trimetylamoni bromua, diisobutylphenoxyetylđimetylbenzylamoni clorua, alkyltrimetylamoni nitrit đều, xetyl pyridini florua, và các hỗn hợp của chúng. Các chất hoạt động bề mặt cation minh họa là amoni bậc bốn florua được mô tả trong bằng sáng chế Mỹ số Mỹ số 3,535,421, cấp cho Briner et al., được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Các chất hoạt động bề mặt cation nhất định cũng có thể đóng vai trò là chất sát trùng trong các chế phẩm này.

Các chất hoạt động bề mặt không ion minh họa mà có thể được sử dụng trong các chế phẩm 1, và tiếp theo có thể được định nghĩa theo nghĩa rộng là các hợp chất được tạo ra bằng phương pháp ngưng tụ các nhóm alkylen oxit (về bản chất là ưa nước) với một hợp chất hữu cơ kỵ nước mà về bản chất có thể là béo hoặc alkyl thơm. Các ví dụ về các chất hoạt động bề mặt không ion thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các Pluronic, các chất ngưng tụ polyetylen oxit của alkyl phenol, các sản phẩm được dẫn xuất từ dạng ngưng tụ của etylen oxit với sản phẩm phản ứng của propylen oxit và etylen điamin, các chất ngưng tụ etylen oxit của các rượu béo, oxit amin bậc ba mạch dài, oxit phosphin bậc ba mạch dài, dialkyl sulfoxit mạch dài và các hỗn hợp của những chất liệu như vậy.

Theo các phương án nhất định, các chất hoạt động bề mặt tổng hợp lưỡng cực hữu ích trong sáng chế này có thể được mô tả theo nghĩa rộng là các dẫn xuất của các hợp chất phosphoni, sulfoni và amoni bậc bốn béo, mà trong đó các gốc béo có thể là mạch thẳng hoặc phân nhánh, và trong đó một phần tử thể trong số các phần tử thể béo chứa từ 8 đến 18 nguyên tử cacbon và một phần tử thể chứa nhóm hòa tan nước anion, ví dụ, carboxy, sulfonat, sulfat, phosphat hoặc phosphonat. Các ví dụ minh họa về các chất hoạt động bề mặt thích hợp để đưa vào chế phẩm này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, natri alkyl sulfat, natri lauroyl sarcosinat, cocoamitpropyl betain và polysorbat 20, và các dạng kết hợp của chúng. Theo một phương án cụ thể, các chế phẩm 1, và tiếp theo bao gồm chất hoạt động bề mặt anion, ví dụ, natri lauryl sulfat.

Chất hoạt động bề mặt hoặc các hỗn hợp gồm các chất hoạt động bề mặt tương hợp có thể có mặt trong các chế phẩm theo sáng chế với lượng là từ 0,1% đến 5,0%, theo một phương án khác, từ 0,3% đến 3,0% và theo một phương án khác, từ 0,5% đến 2,0% theo trọng lượng của tổng chế phẩm.

Các chất tạo hương vị: Các chế phẩm 1, và tiếp theo có thể còn bao gồm chất tạo hương vị. Chất tạo hương vị mà được sử dụng trong việc thực hiện sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tinh dầu cũng như các rượu, este, aldehyt tạo hương vị khác nhau, và các chất liệu tương tự. Các ví dụ về tinh dầu bao gồm dầu của bạc hà lục, bạc hà cay, lộc đề, de vàng, đinh hương, xô thơm, khuynh diệp, kinh giới, quế, chanh, chanh vỏ xanh, bưởi chùm, và cam. Cũng hữu ích là các hóa chất như mentol, carvon và anethol. Các phương án nhất định sử dụng dầu của bạc hà cay và bạc hà lục. Chất tạo hương vị được sáp nhập vào chế phẩm dùng cho răng miệng ở mức nồng độ

là 0,1% đến 5% theo trọng lượng và từ 0,5% đến 1,5% theo trọng lượng. Liều lượng của chất tạo hương vị trong liều lượng chế phẩm chăm sóc răng miệng riêng biệt (tức là, liều đơn) là từ 0,001% đến 0,05% theo trọng lượng và theo một phương án khác, từ 0,005% đến 0,015% theo trọng lượng.

Chất tạo chelat: Các chế phẩm 1, và tiếp theo bao gồm các pyrophosphat và tùy ý một hoặc nhiều chất tạo chelat bổ sung có khả năng tạo phức chất canxi được tìm thấy ở thành tế bào của vi khuẩn. Hiện tượng liên kết canxi này làm yếu thành tế bào vi khuẩn và làm tăng mức phân giải vi khuẩn. Các muối pyrophosphat được sử dụng trong các chế phẩm này có thể là muối bất kỳ trong số các muối kim loại kiềm pyrophosphat. Theo các phương án nhất định, các muối bao gồm tetra-kim loại kiềm pyrophosphat, điaxit di-kim loại kiềm pyrophosphat, monoaxit ba kim loại kiềm pyrophosphat và các hỗn hợp của chúng, trong đó các kim loại kiềm là natri hoặc kali. Các muối này là hữu ích ở cả dạng được hydrat hóa và dạng không được hydrat hóa của chúng. Lượng hữu hiệu của muối pyrophosphat hữu ích trong chế phẩm này thường đủ để đem lại ít nhất là 1,0% trọng lượng ion pyrophosphat, 1,5% trọng lượng đến 6% trọng lượng, từ 3,5% trọng lượng đến 6% trọng lượng các ion như vậy.

Các polyme: Các chế phẩm 1, và tiếp theo tùy ý còn có thể bao gồm một hoặc nhiều polyme, như polyetylen glycol, copolyme polyvinylmetyl ete axit maleic, các polysacarit (ví dụ, các dẫn xuất xenluloza, ví dụ, carboxymetyl xenluloza, hoặc gồm polysacarit, ví dụ, gồm xanthan hoặc gồm caragenan). Các polyme axit, ví dụ, gel polyacrylat, có thể được bố trí ở dạng axit tự do hoặc kim loại kiềm tan trong nước được trung tính hóa một phần hoặc hoàn toàn (ví dụ, kali và natri) hoặc các muối amoni của chúng. Các phương án nhất định bao gồm các copolyme từ 1:4 đến 4:1 của anhydrit của maleic hoặc axit với một monome không no về etylen có thể polyme hóa được khác, ví dụ, metyl vinyl ete (metoxyetylen) có trọng lượng phân tử (M.W.) là từ 30.000 đến 1.000.000. Các copolyme này là sẵn có, ví dụ, ở dạng Gantrez AN 139 (M.W. 500.000), AN 119 (M.W. 250.000) và S-97 Pharmaceutical Grade (M.W. 70.000), của GAF Chemicals Corporation. Các polyme có tác dụng khác bao gồm những loại như các copolyme 1:1 của anhydrit của maleic với etyl acrylat, hydroxyetyl metacrylat, N-vinyl-2-pyrrolidon, hoặc etylen, chất sau thì sẵn có, ví dụ, ở dạng Monsanto EMA No. 1103, M.W. 10.000 và EMA Grade 61, và các copolyme 1:1 của

axit acrylic với metyl hoặc hydroxyetyl metacrylat, metyl hoặc etyl acrylat, isobutyl vinyl ete hoặc N-vinyl-2-pyrrolidon.

Nhìn chung thích hợp, là các axit carboxylic không no về olefin hoặc etylen được polyme hóa chứa liên kết đôi olefin cacbon-với-cacbon được hoạt hóa và ít nhất một nhóm carboxyl, đó là, axit chứa liên kết đôi olefin mà dễ hoạt động trong quá trình polyme hóa bởi vì sự có mặt của nó trong phân tử monome ở vị trí alpha-beta so với nhóm carboxyl hoặc như là một phần của nhóm metylen tận cùng. Minh họa về các axit như vậy là các axit acrylic, metacrylic, etacrylic, alpha-cloacrylic, crotonic, beta-acryloxy propionic, sorbic, alpha-clorsorbic, xinamic, beta-styrylacrylic, muconic, itaconic, xitraconic, mesaconic, glutaconic, aconitic, alpha-phenylacrylic, 2-benzyl acrylic, 2-xyclohexylacrylic, angelic, umbelic, fumaric, maleic và anhydrit. Các monome olefin khác nhau khác có thể copolyme hóa với các monome carboxylic như vậy bao gồm vinylaxetat, vinyl clorua, dimetyl maleat và các chất tương tự. Các copolyme chứa đủ các nhóm muối carboxylic để có sự hòa tan trong nước.

Một nhóm gồm các chất polyme khác nữa bao gồm chế phẩm chứa các homopolyme của acrylamit được thế và/hoặc các homopolyme của các axit sulfonic không no và các muối của chúng, cụ thể là khi các polyme là trên cơ sở các axit sulfonic không no được chọn từ các axit acrylamitylkan sulfonic như axit 2-acrylamit 2 metylpropan sulfonic có trọng lượng phân tử là từ 1.000 đến 2.000.000, được mô tả trong bằng sáng chế Mỹ số Mỹ số 4,842,847, ngày 27 tháng 6 năm 1989 cấp cho Zahid, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Một nhóm gồm các chất polyme hữu ích khác bao gồm các axit polyamin, cụ thể là, những loại chứa các tỷ lệ của các axit amin có hoạt tính bề mặt anion như axit aspartic, axit glutamic và phosphoserin, như được bộc lộ trong bằng sáng chế Mỹ số Mỹ số 4,866,161 Sikes et al., được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Trong khi điều chế các chế phẩm chăm sóc răng miệng, đôi khi cần thiết phải bổ sung một số chất liệu làm đặc để đem lại độ quán mong muốn hoặc để làm ổn định hoặc nâng cao hiệu suất của dạng chế phẩm. Theo các phương án nhất định, các chất làm đặc là các polyme carboxyvinyl, caragenan, hydroxyetyl xenluloza và các muối tan trong nước của ete xenluloza như natri carboxymetyl xenluloza và natri carboxymetyl hydroxyetyl xenluloza. Các gồm tự nhiên như karaya, gồm arabic, và

gôm tragacan cũng có thể được sáp nhập. Magie nhôm silicat dạng keo hoặc silic oxit được nghiền mịn có thể được sử dụng làm hợp phần của chế phẩm làm đặc để cải thiện thêm kết cấu bề mặt của chế phẩm. Theo các phương án nhất định, các chất làm đặc với lượng là 0,5% đến 5,0% theo trọng lượng của tổng chế phẩm được sử dụng.

Các enzym: Các chế phẩm 1, và tiếp theo tùy ý còn có thể bao gồm một hoặc nhiều enzym. Các enzym hữu ích bao gồm emzym bất kỳ trong số proteaza, glucanohydrolaza, endoglycosidaza, amylaza, mutanaza, lipaza và muxinaza sẵn có hoặc các hỗn hợp tương hợp của chúng. Theo các phương án nhất định, enzym này là proteaza, dextranaza, endoglycosidaza và mutanaza. Theo một phương án khác, enzym này là papain, endoglycosidaza hoặc hỗn hợp của dextranaza và mutanaza. Các enzym bổ sung thích hợp để sử dụng trong sáng chế này được bộc lộ trong bằng sáng chế Mỹ số Mỹ số 5.000,939 cấp cho Dring et al., bằng sáng chế Mỹ số Mỹ số 4,992,420; bằng sáng chế Mỹ số Mỹ số 4,355,022; bằng sáng chế Mỹ số Mỹ số 4,154,815; bằng sáng chế Mỹ số Mỹ số 4,058,595; bằng sáng chế Mỹ số Mỹ số 3,991,177; và bằng sáng chế Mỹ số Mỹ số 3,696,191 đều được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Enzym của hỗn hợp gồm một vài enzym tương hợp trong sáng chế này cấu thành từ 0,002% đến 2% theo một phương án hoặc từ 0,05% đến 1,5% theo một phương án khác hoặc theo phương án khác nữa, từ 0,1% đến 0,5%.

Nước: Nước cũng có thể có mặt trong các chế phẩm 1, và tiếp theo. Nước được sử dụng trong việc điều chế các chế phẩm thương mại dùng cho răng miệng cần phải được khử ion và không có các tạp chất hữu cơ. Nước thường tạo ra độ cân bằng của các chế phẩm và bao gồm từ 10% đến 90%, từ 20% đến 60% hoặc từ 10% đến 30% theo trọng lượng của các chế phẩm dùng cho răng miệng. Lượng nước này bao gồm nước tự do mà được bổ sung cộng với lượng đó, lượng này được đưa vào với các chất liệu khác như với sorbitol hoặc các hợp phần bất kỳ theo sáng chế.

Các chất giữ ẩm: Trong phạm vi các phương án nhất định của các chế phẩm 1, và tiếp theo, cũng thích hợp khi sáp nhập chất giữ ẩm để phòng ngừa chế phẩm khỏi hiện tượng đông cứng khi tiếp xúc với không khí. Các chất giữ ẩm nhất định cũng có thể truyền độ ngọt hoặc hương vị mong muốn vào các chế phẩm thuốc đánh răng. Chất giữ ẩm, trên cơ sở chất giữ ẩm tinh khiết, thường bao gồm từ 15% đến 70% theo một phương án hoặc từ 30% đến 65% theo một phương án khác theo trọng lượng của chế phẩm thuốc đánh răng. Các chất giữ ẩm thích hợp bao gồm các rượu polyhydric uống

được như glyxerin, sorbitol, xylitol, propylen glycol cũng như các polyol khác và các hỗn hợp của các chất giữ ẩm này. Các hỗn hợp gồm glyxerin và sorbitol có thể được sử dụng theo các phương án cụ thể làm hợp phần chất giữ ẩm của các chế phẩm kem đánh răng trong bản mô tả này.

Ngoài các hợp phần được mô tả trên đây ra, các phương án của sáng chế này có thể chứa một loạt thành phần thuốc đánh răng tùy ý, một số thành phần này được mô tả dưới đây. Các thành phần tùy ý bao gồm, ví dụ, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất kết dính, chất tạo bột, chất tạo hương vị, chất làm ngọt, chất chống mảng bám bổ sung, chất mài mòn và chất tạo màu. Các hợp phần này và các hợp phần tùy ý khác được mô tả thêm trong bằng sáng chế Mỹ số Mỹ số 5,004,597, cấp cho Majeti; bằng sáng chế Mỹ số Mỹ số 3,959,458 cấp cho Agricola et al. và bằng sáng chế Mỹ số Mỹ số 3,937,807, cấp cho Haefele, tất cả đều được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Cách sử dụng chế phẩm: Chế phẩm theo sáng chế có thể được áp dụng cho khoang miệng với một lượng an toàn và hữu hiệu. Các chế phẩm này là để sử dụng để bảo vệ răng bằng cách tạo thuận lợi cho việc sửa chữa và tái khoáng hóa, cụ thể là để làm giảm hoặc ức chế quá trình hình thành sâu răng, làm giảm hoặc ức chế tình trạng khử khoáng và thúc đẩy mức tái khoáng hóa răng, làm giảm tính quá mẫn của răng, và làm giảm, sửa chữa hoặc ức chế các tổn thương men răng sớm, ví dụ, như phát hiện được bằng các nghiên cứu lâm sàng in situ, phát huỳnh quang do ánh sáng kích thích định lượng (quantitative light-induced fluorescence-QLF) hoặc thiết bị theo dõi sâu răng điện tử (electronic caries monitor-ECM).

Phát huỳnh quang do ánh sáng kích thích định lượng là phát huỳnh quang ánh sáng nhìn thấy mà có thể phát hiện các tổn thương sớm và theo dõi theo chiều dọc sự tiến triển hoặc sự thoái triển. Sự phát huỳnh quang răng bình thường ở ánh sáng nhìn thấy; răng bị khử khoáng không phát hoặc phát như vậy chỉ đến một mức độ thấp hơn. Diện tích khử khoáng có thể được định lượng và sự tiến triển của nó được theo dõi. Ánh sáng laze xanh lam được sử dụng để làm cho răng tự phát huỳnh quang. Các vùng mà có khoáng chất bị mất có mức phát huỳnh quang thấp hơn và có vẻ tối hơn so với bề mặt răng khỏe mạnh. Phần mềm được sử dụng để định lượng mức phát huỳnh quang từ đốm trắng hoặc diện tích/thể tích gắn liền với tổn thương. Nhìn chung, các đối tượng có các tổn thương đốm trắng hiện có được thu nạp làm thành viên nhóm. Các lần đo được thực hiện in vivo với răng thật. Thể tích/diện tích tổn thương được đo

lúc bắt đầu nghiên cứu lâm sàng. Sự giảm (cải thiện) về thể tích/điện tích tổn thương được đo lúc kết thúc 6 tháng sử dụng sản phẩm. Dữ liệu thường được ghi nhận ở dạng mức cải thiện tính theo phần trăm so với đường chuẩn. Electrical Caries Monitoring (theo dõi sâu răng điện tử) là kỹ thuật được sử dụng để đo hàm lượng khoáng chất của răng trên cơ sở điện trở. Việc đo độ dẫn điện khai thác thực tế là các ống được làm đầy chất lỏng lộ ra khi tình trạng khử khoáng và tình trạng ăn mòn men răng dẫn điện. Khi mà răng mất khoáng chất, nó trở nên ít điện trở hơn đối với dòng điện do độ xốp tăng. Do đó, sự tăng độ dẫn của răng của bệnh nhân có thể biểu lộ tình trạng khử khoáng. Nhìn chung, các nghiên cứu được thực hiện đối với các bề mặt chân răng có tổn thương hiện có. Các lần đo được thực hiện in vivo với răng thật. Sự thay đổi về điện trở trước và sau thời gian điều trị 6 tháng được tạo ra. Ngoài ra, điểm số sâu răng cổ điển của các bề mặt chân răng được tạo ra bằng cách sử dụng đầu dò xúc giác. Độ cứng được phân loại trên thang ba điểm: cứng, dai, hoặc mềm. Trong loại nghiên cứu này, thông thường, các kết quả này được ghi nhận là điện trở (con số cao hơn thì tốt hơn) của các lần đo ECM và mức cải thiện về độ cứng của tổn thương trên cơ sở điểm số đầu dò xúc giác.

Vì vậy, các chế phẩm 1, và tiếp theo là để sử dụng trong việc làm giảm các tổn thương men răng sớm (như được đo bằng các nghiên cứu lâm sàng in situ hoặc QLF hoặc ECM) so với chế phẩm thiếu các lượng hữu hiệu của flo và/hoặc arginin.

Ngoài ra, các chế phẩm 1, và tiếp theo là để sử dụng trong việc làm giảm vi khuẩn có hại trong khoang miệng, ví dụ, làm giảm hoặc ức chế bệnh viêm lợi, làm giảm các mức vi khuẩn sinh axit, để làm tăng các mức tương đối của vi khuẩn phân giải arginin, ức chế hiện tượng tạo màng sinh học vi sinh vật trong khoang miệng, tạo ra và/hoặc duy trì độ pH mảng bám ở các mức là ít nhất bằng pH 5,5 sau khi thử thách bằng đường, làm giảm mức tích tụ mảng bám, điều trị chứng miệng khô, và/hoặc làm sạch răng và khoang miệng.

Cuối cùng, bằng cách làm tăng độ pH trong miệng và ngăn cản vi khuẩn gây bệnh, các chế phẩm 1, và tiếp theo là để sử dụng trong việc thúc đẩy quá trình lành thương của chỗ đau hoặc vết đứt trong miệng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Những ví dụ dưới đây mô tả và chứng minh thêm các phương án minh họa trong phạm vi của sáng chế. Các ví dụ được đưa ra chỉ vì mục đích minh họa mà thôi và không để hiểu là những hạn chế của sáng chế này khi mà nhiều dạng biến đổi là có thể được chấp nhận mà không đi trệch khỏi tinh thần và phạm vi của nó. Các dạng cải biến khác nhau của sáng chế ngoài những loại được thể hiện và được mô tả trong bản mô tả này ra sẽ trở nên sáng tỏ đối với chuyên gia trong lĩnh vực này và được dự định là nằm trong phạm vi các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Ví dụ 1

Việc bổ sung 1,5% arginin vào thuốc đánh răng chứa NaF/silic oxit 1450 phần triệu không đem lại sự cải thiện đáng kể về khả năng phòng ngừa hiện tượng mất khoáng chất từ men răng so với thuốc đánh răng NaF 1450 phần triệu. Các nghiên cứu lâm sàng in situ, tình trạng khử khoáng-tái khoáng hóa trong miệng, được thực hiện để xác định xem liệu việc bổ sung 1,5% arginin có nâng cao một cách đáng kể độ hiệu nghiệm chống sâu răng của thuốc đánh răng chứa NaP/silic oxit 1450 phần triệu như được đo bằng độ cứng tế vi của men răng hay không. Các thay đổi của khoáng chất trước và sau mỗi lần điều trị được đo về độ cứng tế vi của men răng.

Bảng 1

Hợp chất	Đối chứng dương (% trọng lượng)	Đối chứng âm (%) trọng lượng)	Hợp chất thử nghiệm (% trọng lượng)
Dung dịch sorbitol - không kết tinh - 70%.	29%	29%	29%
99,0% - 101,0% glyxerin - USP thực vật	20%	20%	20%
Nước được khử khoáng	25,56%	26,88%	24,06%
Chất làm đặc-silic oxit vô định hình tổng hợp được kết tủa	8%	8%	8%
Chất mài mòn-silic oxit vô định hình tổng hợp được kết tủa	8%	8%	8%
L-arginin	0%	0%	1,5%
Điazit natri phosphat khan	0%	0%	0%

Polyetylen glycol 600	3%	3%	3%
Bột natri lauryl sulfat	1,5%	1,5%	1,5%
Chất tạo hương vị bạc hà ngọt dạng băng K91-4266	1,25%	1,25%	1,25%
Titan đioxit - loại dùng cho dược phẩm, thực phẩm & mỹ phẩm	1%	1%	1%
NATRI CMC Loại 7 Nghiền thông thường	1,1%	1,1%	1,1%
Tetranatri pyrophosphat - mịn	0%	0%	0%
Natri florua - USP hoặc EP	0,32%	0%	0,32%
Natri sacarin USP hoặc EP	0,27%	0,27%	0,27%
Chế phẩm monoaxit natri phosphat - USP	0%	0%	0%

Các kết quả bảng 1:

Đối chứng âm (NaF/silic oxit 250 phần triệu) có mức khử khoáng 19,18%.

Đối chứng dương (NaF/silic oxit 1450 phần triệu) có mức khử khoáng 5,36%.

Sản phẩm thử nghiệm (NaF/silic oxit 1450 phần triệu và 1,5% arginin) có mức khử khoáng 3,81%.

Vì vậy, việc sử dụng 1,5% arginin mà không có phosphat không đem lại sự cải thiện đáng kể về mặt thống kê về việc phòng ngừa tình trạng khử khoáng so với đối chứng dương.

Ví dụ 2

Việc bổ sung 5,0% arginin và phosphat vào thuốc đánh răng chứa NaF/silic oxit 1450 phần triệu đem lại sự cải thiện đáng kể về khả năng của nó trong việc tái khoáng hóa men răng từ men răng so với thuốc đánh răng NaF 1450 phần triệu. Nghiên cứu tình trạng khử khoáng-tái khoáng hóa trong miệng được thực hiện để xác định xem liệu việc bổ sung 5,0% arginin có bổ sung phosphat vào thuốc đánh răng có chất nền NaF silic oxit 1450 phần triệu nâng cao một cách đáng kể độ hiệu nghiệm chống sâu răng hay không. Các thay đổi của khoáng chất ở các phần cắt men răng-mỏng được đo bằng phương pháp chụp tia X vi cấu trúc và phương pháp phân tích hình ảnh để xác định mức thay đổi khoáng chất tính theo phần trăm hoặc mức tái khoáng hóa thực.

Bảng 2

Hợp chất	Đối chứng dương (% trọng lượng)	Đối chứng âm (%) trọng lượng)	5% arginin + phosphat & TSPP (%) trọng lượng)
Dung dịch sorbitol – không kết tinh – 70%.	29%	29%	29%
99,0% - 101,0% glyxerin – USP thực vật	20%	20%	20%
Nước được khử khoáng	25,56%	26,88%	17,41%
Chất làm đặc-silic oxit vô định hình tổng hợp được kết tủa	8%	8%	8%
Chất mài mòn-silic oxit vô định hình tổng hợp được kết tủa	8%	8%	8%
L-arginin	0%	0%	5%
Điazit natri phosphat khan	0%	0%	3,5%
Polyetylen glycol 600	3%	3%	3%
Bột natri lauryl sulfat	1,5%	1,5%	1,5%
Chất tạo hương vị bạc hà ngọt dạng băng K91-4266	1,25%	1,25%	1,25%
Titan đioxit – loại dùng cho dược phẩm, thực phẩm & mỹ phẩm	1%	1%	1%
NATRI CMC Loại 7 Nghiền thông thường	1,1%	1,1%	1%
Tetranatri pyrophosphat – mịn	0%	0%	0,5%
Natri florua – USP hoặc EP	0,32%	0%	0,32%
Natri sacarin USP hoặc EP	0,27%	0,27%	0,27%
Chế phẩm monoaxit natri phosphat – USP	0%	0%	0,25%

Các kết quả của bảng 2:

Đối chứng âm (NaF/silic oxit 250 phần triệu) có lượng tăng khoáng chất 11,6%.

Đối chứng dương (NaF/silic oxit 1450 phần triệu) có lượng tăng khoáng chất 19,6%.

Sản phẩm thử nghiệm (NaF/silic oxit 1450 phần triệu và 5,0% arginin (có bổ sung phosphat)) có lượng tăng khoáng chất 33,5%.

Trong nghiên cứu này, sản phẩm thử nghiệm, chứa arginin có phosphat thì tốt hơn một cách đáng kể trong việc thúc đẩy mức tái khoáng hóa so với đối chứng dương.

Ví dụ 3

So sánh việc bổ sung 3% arginin vào thuốc đánh răng chứa NaF/silic oxit 1450 phần triệu (có bổ sung phosphat) và việc bổ sung 5% arginin vào thuốc đánh răng chứa NaF/silic oxit 1450 phần triệu (không bổ sung phosphat). Nghiên cứu tình trạng khử khoáng-tái khoáng hóa trong miệng như được mô tả trong ví dụ 2 trên đây được sử dụng để đánh giá các hợp chất này.

Bảng 3

Hợp chất	Đối chứng dương (% trọng lượng)	Đối chứng âm (%) trọng lượng)	3% arginin + Monophos & 0,5%TSPP (% trọng lượng)	5% Arg không bổ sung phosph at
Dung dịch sorbitol - không kết tinh - 70%.	29%	29%	29%	29%
99,0% - 101,0% glycerin - USP thực vật	20%	20%	20%	20%
Nước được khử khoáng	25,56%	26,88%	19,41%	21,6%
Chất làm đặc-silic oxit vô định hình tổng hợp được kết tủa	8%	8%	8%	8%
Chất mài mòn-silic oxit vô định hình tổng hợp được kết tủa	8%	8%	8%	8%
L-arginin	0%	0%	3%	5%
Điazit natri phosphat khan	0%	0%	3,5%	0%

Polyetylen glycol 600	3%	3%	3%	3%
Bột natri lauryl sulfat	1,50%	1,50%	1,5%	1,5%
Chất tạo hương vị bạc hà ngọt dạng băng K91-4266	1,25%	1,25%	1,25%	1,25%
Titan đioxit - loại dùng cho dược phẩm, thực phẩm & mỹ phẩm	1%	1%	1%	1%
NATRI CMC Loại 7 Nghiền thông thường	1,10%	1,10%	1%	1%
Tetranatri pyrophosphat - mịn	0%	0%	0,5%	0%
Natri florua - USP hoặc EP	0,32%	0%	0,32%	0,32%
Natri sacarin USP hoặc EP	0,27%	0,27%	0,27%	0,27%
Chế phẩm monoaxit natri phosphat - USP	0%	0%	0,25%	0%

Bảng 3 mô tả chi tiết các kết quả của nghiên cứu:

Đối chứng âm (NaF/silic oxit 0 phần triệu) có lượng tăng khoáng chất 10,6%.

Đối chứng dương (NaF/silic oxit 1450 phần triệu) có lượng tăng khoáng chất 14,6%.

Sản phẩm thử nghiệm (NaF/silic oxit 1450 phần triệu và 3,0% arginin) (có bổ sung phosphat) có lượng tăng khoáng chất 14,3%.

Sản phẩm thử nghiệm (NaF/silic oxit 1450 phần triệu và 5,0% arginin) (không bổ sung phosphat) có lượng tăng khoáng chất 12,9%.

Cả 3% arginin + NaF/Silic oxit 1450 phần triệu (có bổ sung phosphat) và 5% arginin + NaF/silic oxit 1450 phần triệu (không bổ sung phosphat) đều không khác biệt một cách đáng kể so với đối chứng dương. Các kết quả tốt nhất, thể hiện các ưu điểm đáng kể về mặt thống kê so với các dạng chế phẩm thông thường, vì vậy được xem với các chế phẩm bao gồm 5% arginin + NaF/silic oxit 1450 phần triệu (có bổ sung phosphat).

YÊU CẦU BẢO HỘ**1. Chế phẩm thuốc đánh răng bao gồm:**

lượng hữu hiệu của arginin, ở dạng muối có thể được chấp nhận dùng cho răng miệng hoặc tự do;

lượng hữu hiệu của nguồn ion florua;

lượng hữu hiệu của hỗn hợp gồm muối pyrophosphat và phosphat có thể được chấp nhận dùng cho răng miệng;

trong chất nền thuốc đánh răng có chất mài mòn silic oxit không có canxi, trong đó chế phẩm bao gồm ít hơn 1% canxi; và

trong đó arginin có mặt với lượng trong khoảng từ 4% đến 10% trọng lượng của chế phẩm, được tính theo trọng lượng của đương lượng chất nền arginin tự do khi mà arginin ở dạng muối.

2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó arginin là ở dạng bazơ tự do.

3. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm trên đây, trong đó hỗn hợp gồm muối pyrophosphat và phosphat có thể được chấp nhận dùng cho răng miệng này không bao gồm muối canxi phosphat hoặc muối canxi pyrophosphat.

4. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm trên đây, trong đó nguồn ion florua đem lại 1000-5000 phần triệu ion florua cho chế phẩm.

5. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm trên đây, trong đó nguồn ion florua là natri florua hoặc natri monoflophosphat.

6. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm trên đây, trong đó hỗn hợp gồm muối pyrophosphat và phosphat có thể được chấp nhận dùng cho răng miệng này bao gồm muối kim loại kiềm phosphat và muối kim loại kiềm pyrophosphat, trong đó các kim loại kiềm được chọn từ natri và kali.

7. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm trên đây, trong đó hỗn hợp gồm muối pyrophosphat và phosphat có thể được chấp nhận dùng cho răng miệng này bao gồm mononatri phosphat, đिनatri phosphat và tetranatri pyrophosphat.

8. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm trên đây, trong đó hỗn hợp gồm muối pyrophosphat và phosphat có thể được chấp nhận dùng cho răng miệng này có mặt với lượng là từ 3% đến 7% theo trọng lượng của chế phẩm.

9. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm trên đây, trong đó hỗn hợp gồm muối pyrophosphat và phosphat có thể được chấp nhận dùng cho răng miệng này có mặt với tỷ lệ theo trọng lượng giữa muối phosphat và muối pyrophosphat là từ 5:1 đến 10:1.

10. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm trên đây, trong đó chất nền thuốc đánh răng còn bao gồm một hoặc nhiều chất trong số nước, 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.

11. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm trên đây, trong đó:

lượng hữu hiệu của arginin ở dạng muối có thể được chấp nhận dùng cho răng miệng hoặc muối tự do là L-arginin, có mặt với lượng từ 4% đến 8%;

lượng hữu hiệu của nguồn ion florua là natri florua có mặt với lượng là từ 0,1% đến 0,5%;

lượng hữu hiệu của hỗn hợp gồm muối pyrophosphat và phosphat có thể được chấp nhận dùng cho răng miệng bao gồm:

đinatri phosphat với lượng là từ 3% đến 4%,

mononatri phosphat với lượng là từ 0,1% đến 0,5%, và

tetranatri pyrophosphat với lượng là từ 0,1% đến 1%; và

chất nền thuốc đánh răng có chất mài mòn silic oxit bao gồm:

chất giữ ẩm, ví dụ, được chọn từ sorbitol, glyxerin và các hỗn hợp của chúng với lượng là từ 40% đến 60%;

chất làm đặc silic oxit với lượng là từ 5% đến 15%;

silic oxit mài mòn với lượng là từ 5% đến 25%;

polyetylen glycol với lượng là từ 1% đến 5%;

chất kết dính với lượng là từ 0,5% đến 2%;

natri lauryl sulfat với lượng là từ 1% đến 2%;

chất tạo hương vị và chất làm ngọt với lượng là từ 1% đến 3%;

sắc tố, ví dụ, titan đioxit: 0,5% đến 2%; và

nước.

12. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm trên đây, trong đó chế phẩm này thu được hoặc có thể thu được bằng cách trộn các thành phần như được đề cập trong bất kỳ điểm nào trên đây.