



(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)



1-0025714

(51)⁷ A61Q 11/00; A61K 8/11; A61K 8/24; (13) B
A61Q 17/00; A61Q 11/02; A61K 8/02;
A61K 8/27

(21) 1-2016-00491

(22) 17/07/2014

(86) PCT/EP2014/065394 17/07/2014

(87) WO2015/022141 A1 19/02/2015

(30) PCT/CN2013/081607 16/08/2013 CN; 13184665.1 17/09/2013 EP

(45) 26/10/2020 391

(43) 25/07/2016 340A

(73) UNILEVER N.V. (NL)

Weena 455, 3013 AL Rotterdam, The Netherlands

(72) DENG Yan (CN); HOU Wentao (CN); JIANG Xue (CN); LI Xiaoke (CN); LIU Renjiang (CN).

(74) Công ty TNHH Trần Hữu Nam và Đồng sự (TRAN H.N & ASS.)

(54) CHẾ PHẨM CHĂM SÓC RĂNG MIỆNG

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm chăm sóc răng miệng chứa nguồn kẽm và nguồn orthophosphat, trong đó tỷ lệ mol của kẽm so với orthophosphat ($\text{Zn}:\text{PO}_4$) trong chế phẩm là ít hơn 1:1, độ pH của chế phẩm là lớn hơn 6,0, và nếu chế phẩm chăm sóc răng miệng chứa nguồn canxi thì tỷ lệ mol của kẽm so với canxi ($\text{Zn}:\text{Ca}$) ít nhất là 1:5. Chế phẩm theo sáng chế được đề xuất dưới dạng mà làm giảm khả năng phản ứng sớm của kẽm và orthophosphat, bao gồm chế phẩm đơn pha khan, chế phẩm hai pha, hoặc chế phẩm ngậm nước đơn pha trong đó một hoặc cả hai nguồn kẽm và orthophosphat được bao nang.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm chăm sóc răng miệng như kem đánh răng, gôm, nước súc miệng và các chế phẩm tương tự. Cụ thể là, sáng chế đề cập đến chế phẩm chăm sóc răng miệng chứa nguồn ion kẽm và nguồn orthophosphat.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Vệ sinh răng miệng là mối quan tâm hàng ngày đối với hầu hết người dùng. Tuy nhiên, đáng tiếc với thói quen vệ sinh răng miệng hàng ngày chỉ bảo vệ hạn chế chống lại các loại vi khuẩn trung gian và sâu răng vẫn là một trong các bệnh phổ biến nhất trên toàn thế giới.

Để tăng hiệu quả kháng khuẩn của các sản phẩm chăm sóc răng miệng, như được biết là sử dụng các kim loại kháng khuẩn như kẽm. Kẽm có thể làm ức chế quá trình glycol phân và các enzym glucotransferaza (GTFs) của vi khuẩn thậm chí ở nồng độ thấp khoảng 0,01 mM [Phan TN, Buckner T, Sheng J, et al. , Oral Microbiology and Immunology, 2004, 19(1): 31-38]. Do đó, kẽm được bào chế thành chế phẩm chăm sóc sức khỏe răng miệng để tạo ra các lợi ích: Nó có thể làm giảm sự hình thành cao răng, kiểm soát mảng bám và giảm mùi hôi miệng.

Sau khi thực hành vệ sinh răng miệng như đánh răng, có khoảng 15 đến 40% tổng lượng kẽm trong kem đánh răng còn lại trong khoang miệng nhưng lượng kẽm trong nước bọt và mảng bám giảm nhanh trong khoảng thời gian từ 30 đến 60 phút [Lynch, R. J. M. , International Dental Journal. 61:46-54, 2011]. Do đó, những nỗ lực đã được thực hiện để tạo ra thuốc đánh răng có tác dụng kháng khuẩn tại chỗ kéo dài.

Đơn sáng chế châu Âu được công bố như EP 0 539 651 A (SANGI CO, LTD) bộc lộ thuốc đánh răng có tác dụng kháng khuẩn để ngăn chặn sự

hình thành sâu răng và phát sinh bệnh nha chu như viêm mủ quanh răng. Thuốc đánh răng có chứa bột hydroxyapatit. Bột hydroxyapatit chứa kim loại kháng khuẩn như bạc, đồng và/hoặc kẽm. Kim loại kháng khuẩn được hấp phụ và/hoặc kết hợp, trao đổi ion, với bột hydroxyapatit. Kim loại kháng khuẩn được mang bởi các hợp chất canxi được cho là để có độ ổn định cao như vậy lượng kim loại giải phóng trong nước là vô cùng nhỏ, tức là ít hơn vài ppb.

DE 198 54 349 A1 (UP TO AG) bộc lộ chất chăm sóc miệng chứa các nguồn clo dioxit và muối kẽm ở nồng độ xác định, hữu ích để phòng ngừa sâu răng, viêm nướu và viêm nha chu.

WO 03/045344 A2 (PROCTER & GAMBLE) bộc lộ các chế phẩm thuốc đánh răng chứa polyphosphat mạch thẳng, thành phần hoạt chất ion và hệ thống chất kết dính, trong đó chế phẩm thuốc đánh răng có tổng lượng nước là dưới 10%.

WO 2006/012977 A1 (UNILEVER) bộc lộ chế phẩm kem đánh răng và phương pháp sản xuất chế phẩm như vậy, kem đánh răng chứa nước, muối kẽm, chất càngh hóa cho kẽm, chất càngh hóa có log Ks1 như được định nghĩa ở đây là từ 3,0 đến 7,0, và canxi cacbonat là chất mài mòn.

Thật không may, bằng cách kết hợp chặt chẽ kim loại kháng khuẩn với hydroxyapatit, ion kim loại có thể không tồn tại ở trong khoang miệng (như mô mềm) cách xa bề mặt răng và có thể là nơi tạo ra vi khuẩn gây sâu răng.

Hiện nay, các nhà sáng chế đã công nhận nhu cầu tạo ra chế phẩm chăm sóc răng miệng có khả năng lắng đọng kẽm trên bề mặt răng và có thể phát tán ít nhất một phần kẽm vào nước bọt.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

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

- a) nguồn kẽm; và
- b) nguồn orthophosphat;

trong đó tỷ lệ mol của kẽm so với orthophosphat (Zn:PO_4) trong chế phẩm là nhỏ hơn 1:1;

trong đó nếu chế phẩm chăm sóc răng miệng chứa nguồn canxi thì tỷ lệ mol của kẽm so với canxi (Zn:Ca) ít nhất là 1:5;

trong đó độ pH của chế phẩm lớn hơn 6,0;

trong đó độ pH của chế phẩm được đo khi 1 phần trọng lượng chế phẩm được phân tán đồng nhất và/hoặc được hòa tan trong 20 phần trọng lượng nước tinh khiết ở nhiệt độ 25°C ; và trong đó chế phẩm là:

I) chế phẩm đơn pha chứa nguồn kẽm và nguồn orthophosphat, trong đó chế phẩm chứa nước với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 5% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng chế phẩm;

II) chế phẩm đơn pha ngâm nước trong đó nguồn kẽm được bao nang, nguồn orthophosphat được bao nang, hoặc cả hai; hoặc

III) chế phẩm hai pha chứa:

(i) pha thứ nhất chứa nguồn kẽm; và

(ii) pha thứ hai chứa nguồn orthophosphat.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp cải thiện vệ sinh răng miệng cá nhân bao gồm việc áp dụng chế phẩm theo bất kỳ phương án của sáng chế lên ít nhất một bề mặt răng cá nhân. Phương pháp tốt hơn là phương pháp không mang tính chất điều trị. Ngoài ra, phương pháp này có thể được coi là sử dụng chế phẩm trong sản xuất thuốc để cải thiện vệ sinh răng miệng và/hoặc là chế phẩm được sử dụng như thuốc, tốt hơn là sử dụng như thuốc để cải thiện vệ sinh răng miệng.

Tất cả khía cạnh khác của sáng chế trở nên rõ ràng hơn trong phần mô tả chi tiết và các ví dụ dưới đây.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Một số khía cạnh hay phương án của sáng chế sẽ được mô tả bằng cách tham khảo các hình vẽ, trong đó:

Hình 1 thể hiện phổ FTIR của sản phẩm phản ứng được tạo ra trong huyền phù kẽm xitrat trong chất đệm natri phosphat với pH 8,0 và thời gian phản ứng dài, trong đó tỷ lệ Zn:PO_4 là: (a) 3:1, (b) 2:1, (c) 1:1, (d) 1:2, (e) 1:3 hoặc (f) 1:4. Cũng thể hiện phổ của (g) kẽm xitrat và (h) $\text{Zn}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

Hình 2 thể hiện phổ FTIR của sản phẩm phản ứng tạo thành trong huyền phù kali phosphat/kẽm sulfat trong thời gian phản ứng dài, trong đó tỷ lệ Zn:PO_4 là: (a) 2:1, (b) 1:1, (c) 1:2, (d) 1:3, (e) 1:4 hoặc (f) 1:5.

Hình 3 thể hiện hình ảnh SEM của khối lớp men bò sau khi đánh răng với huyền phù kẽm xitrat trong chất đệm natri phosphat có pH: (a) 6,0, (b) 7,0, (c) 8,0 hoặc (d) 9,0. Khung tỷ lệ là 5 micron.

Hình 4 thể hiện hình ảnh SEM của khối lớp men bò sau khi đánh răng với huyền phù kẽm xitrat trong chất đệm kali phosphat có pH: (a) 6,0 hoặc (b) 7,0. Khung tỷ lệ là 10 micron.

Hình 5 thể hiện phổ FTIR của sản phẩm phản ứng tạo thành trong khi chải các khối lớp men của hình 3, trong đó độ pH của chất đệm phosphat là: (b) 6,0, (c) 7,0, (d) 8,0 hoặc (e) 9,0. Cũng thể hiện phổ của (a) kẽm xitrat và (f) $\text{Zn}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

Hình 6 thể hiện phổ FTIR của sản phẩm phản ứng tạo thành trong huyền phù kẽm xitrat trong chất đệm natri phosphat trong thời gian phản ứng dài, trong đó độ pH của chất đệm là: (b) 6,0, (c) 7,0, (d) 8,0 hoặc (e) 9,0. Cũng thể hiện phổ của (a) xitrat kẽm và (f) $\text{Zn}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

Hình 7 thể hiện phổ FTIR của sản phẩm phản ứng tạo thành trong khi chải các khối lớp men của hình 4, trong đó pH của chất đệm phosphat là: (a) 4,0, (b) 5,0, (c) 6,0, (d) 7,0, (e) 8,0, (f) 9,0 hoặc (g) 10,0. Cũng thể hiện phổ của (h) $\text{Zn}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

Mô tả chi tiết sáng chế

Thử nghiệm và định nghĩa:

Thuốc đánh răng

"Thuốc đánh răng" đối với mục đích của sáng chế có nghĩa là dạng bột nhão, bột, chất lỏng, gồm hoặc dạng điều chế khác để làm sạch răng hoặc bề mặt khác trong khoang miệng.

Kem đánh răng

"Kem đánh răng" đối với mục đích của sáng chế có nghĩa là ở dạng bột nhão hoặc gel đánh răng để sử dụng với bàn chải đánh răng. Kem đánh răng thích hợp đặc biệt được ưu tiên để làm sạch răng bằng cách đánh răng trong thời gian hai phút.

Nước súc miệng

"Nước súc miệng" đối với mục đích của sáng chế có nghĩa là thuốc đánh răng dạng lỏng để súc miệng. Nước súc miệng thích hợp đặc biệt được ưu tiên là nước để rửa sạch miệng bằng cách súc miệng và/hoặc súc họng trong thời gian nửa phút trước khi nhổ.

Độ tan

Độ tan được sử dụng ở đây đề cập đến độ tan của chất trong nước tinh khiết ở nhiệt độ 25°C và 1 atm. Hòa tan đề cập đến chất có độ tan ít nhất là 0,1 mol dm⁻³. Không hòa tan đề cập đến chất có độ tan dưới 0,1 mmol dm⁻³ (0,0001 mol dm⁻³). Do đó, ít hòa tan đề cập đến chất có độ tan ít nhất 0,1 mmol dm⁻³ nhưng ít hơn 0,1 mol dm⁻³.

Độ pH

Khi đề cập đến độ pH của chế phẩm chăm sóc răng miệng, có nghĩa là độ pH được đo khi 1 phần trọng lượng chế phẩm được phân tán đồng nhất và/hoặc hòa tan trong 20 phần trọng lượng nước tinh khiết ở nhiệt độ 25°C. Cụ thể là, độ pH có thể được đo bằng cách trộn 1g chế phẩm chăm sóc răng miệng với 20ml nước trong thời gian 30 giây, sau đó ngay lập tức kiểm tra độ pH bằng giấy thử độ pH hoặc máy đo độ pH. Trong trường hợp chế phẩm là chế phẩm hai pha, độ pH được xác định ngay khi kết hợp hai pha, ví dụ, ngay sau khi điều chế chế phẩm từ bình chứa.

Về cơ bản là không có

"Về cơ bản là không có", như được sử dụng ở đây, có nghĩa là ít hơn 1,5%, và tốt hơn là dưới 1,0%, và tốt hơn nữa là nhỏ hơn 0,75%, và tốt hơn nữa vẫn là nhỏ hơn 0,5%, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 0 đến 0,1% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng chế phẩm chăm sóc răng miệng hoặc pha được đề cập.

Độ nhớt

Độ nhớt của kem đánh răng là trị số đo được ở nhiệt độ phòng (25°C) với dụng cụ nhớt kế Brookfield, con quay số 4 và ở tốc độ 5 vòng/phút. Các trị số được xác định theo centiPoa (cP = mPa.s) trừ khi có quy định khác.

Kích thước hạt

"Kích thước hạt" được sử dụng ở đây có nghĩa là kích thước đường kính và được coi như là kích thước hạt có trọng lượng trung bình. "Đường kính" có nghĩa là chiều dài lớn nhất đo được theo chiều bất kì trong trường hợp hạt không phải là khối cầu hoàn hảo. Kích thước hạt có thể đo được, ví dụ, bằng phương pháp tán xạ ánh sáng động lực học (DLS).

Tại chỗ

"Tại chỗ" được sử dụng ở đây có nghĩa là trong và/hoặc sau khi sử dụng chế phẩm chăm sóc răng miệng cho khoang miệng.

Các định nghĩa khác

Ngoại trừ các ví dụ, hoặc trường hợp có chỉ định rõ ràng khác, tất cả các số liệu trong bản mô tả này chỉ lượng của nguyên liệu hoặc điều kiện phản ứng, tính chất vật lý của các chất và/hoặc sử dụng tùy ý có thể được hiểu như là sự biến đổi của từ "khoảng".

Tất cả lượng là trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng chế phẩm chăm sóc răng miệng cuối cùng, trừ khi có quy định khác.

Cần lưu ý rằng trong cách xác định bất kỳ phạm vi của các trị số, bất kỳ trị số cụ thể trên có thể được liên kết với bất kỳ trị số cụ thể dưới.

Muối được đề cập ở đây (chẳng hạn như, ví dụ, kẽm xitrat, kẽm lactat, natri hydrophosphat v.v.) nên có nghĩa là muối ở dạng bất kỳ bao gồm, ví dụ, dạng hydrat.

Để tránh sự nghi ngờ, từ "chứa" được dùng để chỉ "chứa" nhưng không nhất thiết phải là "gồm" hay "bao gồm". Nói cách khác, các bước hoặc các phương án lựa chọn được liệt kê không cần phải là toàn diện.

Nội dung bộc lộ về sáng chế như được mô tả trong bản mô tả này được xem là bao gồm tất cả các phương án như được mô tả trong các điểm yêu cầu bảo hộ mà phụ thuộc vào nhiều điểm yêu cầu bảo hộ trước đó bất kể thực tế rằng các điểm yêu cầu bảo hộ có thể không phụ thuộc vào nhiều điểm trước đó.

Trong trường hợp dấu hiệu kỹ thuật được bộc lộ liên quan đến một khía cạnh cụ thể của sáng chế (ví dụ, chế phẩm theo sáng chế), dấu hiệu đó cũng được coi như là để áp dụng cho bất kỳ khía cạnh khác của sáng chế (ví dụ, phương pháp theo sáng chế) để sửa đổi thích hợp.

Giới hạn duy nhất đối với nguồn kẽm để sử dụng trong sáng chế đó là thích hợp để sử dụng cho đường uống. Ví dụ cụ thể về nguồn kẽm bao gồm kẽm clorua, kẽm axetat, kẽm ascorbat, kẽm sulfat, kẽm nitrat, kẽm oxit, kẽm xitrat, kẽm lactat, kẽm peroxit, kẽm florua, kẽm amoni sulfat, kẽm bromua, kẽm iodua, kẽm gluconat, kẽm tartarat, kẽm succinat, kẽm format, kẽm phenol sulfonat, kẽm salixylat, kẽm glyxerophosphat hoặc hỗn hợp của chúng.

Nếu không bị giới hạn bởi lý thuyết, các nhà sáng chế cho rằng nguồn kẽm có khả năng phản ứng với các ion phosphat để tạo ra muối phosphat chứa kẽm tại chỗ ngay cả khi sử dụng bình thường như một phần của thuốc đánh răng và không có bất kỳ quy trình hoặc thực hiện cụ thể. Muối phosphat chứa kẽm như vậy có thể có khả năng bám chặt vào bề mặt răng trong khi cho phép phân tán kẽm chậm trong khoang miệng, do đó hoạt tính kháng khuẩn

trên diện rộng sẽ kéo dài. Hơn nữa, nguồn kẽm có thể tạo điều kiện cho kẽm phủ hiệu quả trên răng mà kẽm không bị rửa sạch nhanh và/hoặc bị nuốt.

Để hạn chế tối đa đặc tính cảm quan tiêu cực của ion kẽm (như tính chất làm se), ion kẽm được ưu tiên là nguồn kẽm ít tan. Tốt hơn là độ tan của nguồn kẽm là nhỏ hơn $0,07 \text{ mol dm}^{-3}$, tốt hơn nữa là nhỏ hơn $0,05 \text{ mol dm}^{-3}$ và tốt nhất là nhỏ hơn $0,03 \text{ mol dm}^{-3}$. Mặt khác, để cho phép nguồn kẽm giải phóng ion kẽm có sẵn để phản ứng với phosphat, tốt hơn là độ tan không quá thấp. Tốt hơn là độ tan của nguồn kẽm ít nhất là $0,5 \text{ mmol dm}^{-3}$, tốt hơn nữa ít nhất là 1 mmol dm^{-3} và tốt nhất là ít nhất là 2 mmol dm^{-3} .

Ví dụ minh họa về nguồn kẽm được ưu tiên nhất có thể được sử dụng trong sáng chế, ví dụ, kẽm xitrat, kẽm lactat hoặc hỗn hợp của chúng. Tốt nhất là, nguồn kẽm chứa hoặc là kẽm xitrat.

Trong một phương án thay thế, nguồn kẽm có thể hòa tan. Nguồn có thể hòa tan có thể phản ứng nhanh hơn với ion phosphat dẫn đến hiệu quả trực tiếp hơn. Ví dụ cụ thể của nguồn kẽm tan bao gồm, ví dụ, kẽm clorua, kẽm axetat, kẽm ascorbat, kẽm sulfat, kẽm nitrat, hoặc hỗn hợp của chúng.

Tốt hơn là, nguồn kẽm có mặt trong chế phẩm sao cho tổng lượng kẽm trong chế phẩm là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng chế phẩm. Tốt hơn là, chế phẩm chứa từ 0,05 đến 5%, và tốt nhất là từ 0,1 đến 2% trọng lượng kẽm, tính trên tổng trọng lượng chế phẩm.

Để tối đa hóa hiệu quả lắng đọng, cụ thể là trong trường hợp nguồn kẽm ít tan, nguồn kẽm dạng hạt được ưu tiên. Tốt hơn là nguồn kẽm có mặt trong chế phẩm với kích thước hạt nhỏ hơn 50 micron, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1 đến 20 micron, tốt nhất là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1 micron.

Các nhà sáng chế đã thấy rằng sự có mặt của lượng lớn canxi trong chế phẩm có thể ức chế sự lắng đọng của kẽm. Nếu không bị giới hạn bởi lý thuyết, các nhà sáng chế cho rằng điều này có thể là do sự hình thành của các muối canxi phosphat lắng đọng trên bề mặt răng để ức chế sự lắng đọng của

muối chứa kẽm. Do đó, nếu chế phẩm chăm sóc răng miệng chứa nguồn canxi thì tỷ lệ mol của kẽm so với canxi (Zn:Ca) ít nhất là 1:5, tốt hơn ít nhất là 1:2, tốt hơn nữa ít nhất là 1:1, tốt hơn nữa ít nhất là 2:1, thậm chí tốt hơn nữa là ít nhất là 5:1 và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 10:1 đến 1000:1. Trong một phương án ưu tiên, chế phẩm là không chứa canxi, tốt nhất là chế phẩm không chứa ion kim loại đa hóa trị khác ngoài kẽm.

Nguồn orthophosphat để sử dụng trong sáng chế tốt hơn là có tính tan. Nếu không bị giới hạn bởi lý thuyết, các nhà sáng chế cho rằng sự có mặt của nguồn phosphat tan tạo điều kiện cho ion phosphat phản ứng với nguồn kẽm để tạo ra muối phosphat chứa kẽm tại chỗ ngay cả khi sử dụng bình thường như là một phần của thuốc đánh răng và không có bất kỳ phương pháp hoặc dụng cụ cụ thể.

Nguồn orthophosphat thích hợp chứa một hoặc nhiều muối có công thức (I):



trong đó:

- M là kali, natri, amoni hoặc hỗn hợp của chúng;
- n là 0, 1 hoặc 2.

Muối có công thức (I) được ưu tiên nhất trong đó M là kali và/hoặc natri. Ví dụ cụ thể bao gồm natri dihydro phosphat, dinatri hydro phosphat, trinatri phosphat, kali dihydro phosphat, dikali hydro phosphat, trikali phosphat, hoặc hỗn hợp của chúng. Trong phương án được ưu tiên nhất, nguồn orthophosphat được sử dụng là trinatri phosphat và mononatri dihydro phosphat, trong đó tỷ lệ trọng lượng trinatri phosphat so với mononatri dihydro phosphat là nằm trong khoảng từ 1:4 đến 4:1, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1:3 đến 3:1, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 1:2 đến 2:1.

Tốt hơn là, nguồn orthophosphat có mặt trong chế phẩm sao cho tổng lượng orthophosphat (nghĩa là PO_4) trong chế phẩm là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 20% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng chế phẩm. Tốt hơn là,

chế phẩm chứa từ 0,1 đến 15%, và tốt nhất là từ 1 đến 10% trọng lượng orthophosphat, tính trên tổng trọng lượng chế phẩm.

Các nhà sáng chế đã thấy rằng với độ pH tương đối có tính axit, nguồn kẽm và orthophosphat có xu hướng phản ứng tại chỗ tạo thành sản phẩm phản ứng chủ yếu bao gồm $\text{Zn}_3(\text{PO}_4)_2$. Điều đáng tiếc là $\text{Zn}_3(\text{PO}_4)_2$ có độ tan rất thấp trong nước bọt và vì vậy không giải phóng lượng ion kẽm như mong muốn. Mặt khác, các muối phosphat kẽm mà cũng chứa cation hóa trị một có độ tan cao trong nước bọt. Vì vậy tốt hơn là, chế phẩm được điều chế sao cho nguồn kẽm và nguồn orthophosphat phản ứng tại chỗ để tạo ra sản phẩm phản ứng bao gồm một hoặc nhiều cation hóa trị một, cụ thể là natri, kali hoặc hỗn hợp của chúng.

Các nhà sáng chế đã thấy rằng sự hình thành của các loại muối khác $\text{Zn}_3(\text{PO}_4)_2$ được ưu tiên với độ pH lớn hơn 6,0. Do vậy, chế phẩm có độ pH lớn hơn 6,0. Tốt hơn là, độ pH của chế phẩm ít nhất là 6,2, tốt hơn nữa là ít nhất là 6,5, thậm chí tốt hơn nữa là ít nhất là 6,7, và tốt nhất là ít nhất là 7,0. Để tránh các đặc tính gây cảm giác khó chịu, tốt hơn là độ pH không quá cao. Tốt hơn là, độ pH của chế phẩm nhỏ hơn 11, tốt hơn là nhỏ hơn 10,5, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 9,5 và tốt nhất là nhỏ hơn 9,0.

Tỷ lệ mol kẽm so với orthophosphat ($\text{Zn}:\text{PO}_4$) trong chế phẩm là ít hơn 1:1. Các nhà sáng chế đã thấy rằng ở các tỷ lệ cao của $\text{Zn}:\text{PO}_4$ nguồn kẽm và orthophosphat không có xu hướng phản ứng tại chỗ để tạo ra các muối phosphat kẽm. Tuy nhiên, tỷ lệ $\text{Zn}:\text{PO}_4$ tốt là không quá thấp để ngăn chặn sự hình thành quá mức của $\text{Zn}_3(\text{PO}_4)_2$. Do đó, tỷ lệ của $\text{Zn}:\text{PO}_4$ tốt hơn ít nhất là 1:20, tốt hơn ít nhất là 1:10, tốt hơn nữa ít nhất là 1:5, và tốt nhất là ít nhất là 1:2.

Tốt hơn là, chế phẩm chăm sóc răng miệng được đề xuất ở dạng mà trong đó tránh được phản ứng sớm của nguồn kẽm và orthophosphat. Điều này có thể đạt được nhờ một số phương án được ưu tiên bao gồm chế phẩm hai pha và/hoặc chế phẩm khan. Như được sử dụng ở đây, "khan" có nghĩa là

chế phẩm chứa ít hơn 5% trọng lượng nước, tính trên tổng trọng lượng chế phẩm, và tốt hơn là không chứa nước. Do đó, "ngậm nước" là chế phẩm chứa ít nhất 5% trọng lượng nước, tính trên tổng trọng lượng chế phẩm, tốt hơn là từ 20 đến 90%.

Chế phẩm hai pha chứa:

- (i) pha thứ nhất chứa nguồn kẽm; và
- (ii) pha thứ hai chứa nguồn orthophosphat.

Thông thường pha thứ nhất hầu như không chứa orthophosphat. Tốt hơn, pha thứ hai cũng hầu như không chứa kẽm. Các pha thứ nhất và/hoặc thứ hai tốt hơn là ngậm nước và chứa ít nhất 5% trọng lượng nước, tính trên tổng trọng lượng của pha, tốt hơn là từ 20 đến 90%. Tốt hơn là, hai pha được lưu trữ trong khoang chứa đơn (chẳng hạn, ví dụ, ống) nhưng được tách về mặt vật lý trong khoang chứa (ví dụ, bằng cách được đựng trong các ngăn riêng biệt trong khoang chứa). Khoang chứa như vậy thường sẽ được bố trí phương tiện để đồng thời cung cấp các phần của từng pha đến bề mặt răng, ví dụ bằng cách đồng thời đùn ra các pha thông qua một lỗ.

Trong phương án khác, chế phẩm chăm sóc răng miệng là chế phẩm đơn pha chứa nguồn kẽm và nguồn orthophosphat trong cùng một pha. Trong chế phẩm này, nguồn kẽm và orthophosphat bị ức chế phản ứng sớm do sự vắng mặt của dung môi thích hợp (nghĩa là nước).

Dạng hai pha được đặc biệt ưu tiên nếu là nguồn kẽm tan.

Phương pháp khác để tách các nguồn kẽm và phosphat mà có thể thích hợp cho các dạng khác (chẳng hạn như chế phẩm đơn pha ngậm nước), ví dụ, là phương pháp bao nang một hoặc cả hai nguồn.

Chế phẩm theo sáng chế ưu tiên chứa chất mang chấp nhận được về mặt sinh lý, thêm vào nguồn kẽm và orthophosphat. Thông thường, chất mang chứa ít nhất là chất hoạt động bề mặt, chất làm đặc, chất giữ ẩm hoặc hỗn hợp của chúng.

Tốt hơn là, chế phẩm chứa chất hoạt động bề mặt. Tốt hơn là, chế phẩm chứa ít nhất 0,01% trọng lượng chất hoạt động bề mặt, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm chăm sóc răng miệng, tốt hơn nữa ít nhất là 0,1% và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 7%. Các chất hoạt động bề mặt thích hợp bao gồm chất hoạt động bề mặt anion, chẳng hạn như natri, magie, muối amoni hoặc etanolamin của alkyl sulfat có từ 8 đến 18 nguyên tử cacbon (ví dụ natri lauryl sulfat), alkyl sulfosuccinat có từ 8 đến 18 nguyên tử cacbon (ví dụ dioctyl natri sulfosuccinat), alkyl sulfoacetat có từ 8 đến 18 nguyên tử cacbon (như natri lauryl sulfoacetat), alkyl sarcosinat có từ 8 đến 18 nguyên tử cacbon (như natri lauryl sarcosinat), alkyl phosphat có từ 8 đến 18 nguyên tử cacbon (có thể tùy ý chứa lên đến 10 đơn vị etylen oxit và/hoặc propylen oxit) và monoglycerit sulfat. Các chất hoạt động bề mặt thích hợp khác bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion, như là sorbitan este của axit béo tùy ý polyetoxylat hóa, axit béo etoxylat hóa, este của polyetylen glycol, etoxylat của axit béo chuyển hóa monoglycerit và diglycerit, và polyme khối etylen oxit/propylen oxit. Chất hoạt động bề mặt thích hợp khác bao gồm chất hoạt động bề mặt lưỡng tính, chẳng hạn như betain hoặc sulfobetain. Hỗn hợp của bất kỳ chất nào được mô tả ở trên cũng có thể sử dụng được. Tốt hơn nữa là, chất hoạt động bề mặt chứa hoặc là chất hoạt động bề mặt anion. Chất hoạt động bề mặt anion được ưu tiên là natri lauryl sulfat và/hoặc natri dodexylbenzen sulfonat. Chất hoạt động bề mặt tốt nhất là natri lauryl sulfat.

Chất làm đặc cũng có thể được sử dụng trong sáng chế này và được giới hạn trong phạm vi mà chất tương tự có thể được thêm vào chế phẩm thích hợp để sử dụng trong miệng. Ví dụ minh họa của các loại chất làm đặc có thể được sử dụng trong sáng chế này bao gồm, natri carboxymetyl xenluloza (SCMC), hydroxyl etyl xenluloza, metyl xenluloza, etyl xenluloza, gồm tragacanth, gồm Arabic, gồm karaya, natri alginat, carrageenan, guar, gồm xanthan, rêu Ailen, tinh bột, tinh bột biến tính, chất làm đặc gốc silic

oxit bao gồm gel khí silic oxit, magie nhôm silicat (ví dụ, Veegum), Carbome (acrylat liên kết ngang) và hỗn hợp của chúng.

Thông thường, natri carboxymetyl xenluloza và/hoặc Carbome được ưu tiên. Khi Carbome được sử dụng, nó có trọng lượng phân tử ít nhất là 700.000, và tốt hơn là có trọng lượng phân tử ít nhất là 1.200.000, và tốt nhất là có trọng lượng phân tử ít nhất là 2.500.000. Hỗn hợp Carbome cũng có thể được sử dụng ở đây.

Trong một phương án đặc biệt được ưu tiên, Carbome là Synthalen PNC, Synthalen KP hoặc hỗn hợp của chúng. Nó được mô tả là có trọng lượng phân tử lớn và là axit polyacrylic liên kết ngang và có số CAS 9063-87-0. Các loại chất này có bán trên thị trường được cung cấp bởi Sigma.

Trong một phương án đặc biệt được ưu tiên khác, natri carboxymetyl xenluloza (SCMC) được sử dụng là SCMC 9H. Chất này được mô tả là muối natri của dẫn xuất xenluloza với nhóm carboxymetyl liên kết với nhóm hydroxy của monome có chuỗi glucopyranoza chính và có số CAS 9004-32-4. Chất tương tự cũng có bán trên thị trường bởi nhà cung cấp Alfa Chem.

Lượng chất làm đặc thường nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10%, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 8%, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 1,5 đến 6% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng chế phẩm.

Nếu chế phẩm thuốc đánh răng của sáng chế là kem đánh răng, chế phẩm tương tự thường có độ nhớt nằm trong khoảng từ 50.000 đến 180.000 cP, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 60.000 đến 170.000 cP, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 65.000 đến 165.000 cP.

Các chất giữ ẩm thích hợp ưu tiên được sử dụng trong chế phẩm chăm sóc răng miệng của sáng chế bao gồm, ví dụ, glyxerin, sorbitol, propylen glycol, dipropylen glycol, diglyxerol, triaxetin, dầu khoáng, polyetylen glycol (thường gọi là PEG-400), alkyl diol như butan diol và hexan diol, etanol, pentylen glycol, hoặc hỗn hợp của chúng. Glyxerin, polyetylen glycol, sorbitol hoặc hỗn hợp của chúng là các chất giữ ẩm được ưu tiên.

Lượng các chất giữ ẩm có thể nằm trong khoảng từ 10 đến 90% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng chế phẩm chăm sóc răng miệng. Tốt hơn là, lượng chất giữ ẩm nằm trong khoảng từ 25 đến 80%, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 45 đến 70% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng chế phẩm chăm sóc răng miệng tính theo tổng trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng chế phẩm.

Chế phẩm chăm sóc răng miệng được mô tả ở đây có thể chứa các thành phần tùy ý thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật. Các thành phần này bao gồm chất chống khuẩn, chất chống viêm, chất chống sâu răng, đệm mảng bám, các vitamin, các nguồn florua, chiết xuất từ thực vật, chất gây tê, chất chống cao răng, phân tử sinh học, hương liệu, chất chứa protein, chất bảo quản, chất làm mờ (cụ thể là titan dioxit), chất tạo màu, chất điều chỉnh độ pH, chất tạo ngọt, các chất mài mòn dạng hạt, hợp chất polyme, chất đệm và muối để đệm pH và cường độ ion của chế phẩm, và hỗn hợp của chúng. Các thành phần như vậy thông thường có mặt với tổng lượng nhỏ hơn 20% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng chế phẩm chăm sóc răng miệng được mô tả ở đây, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,0 đến 15% trọng lượng, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 12% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng chế phẩm.

Chế phẩm chăm sóc răng miệng có thể được sử dụng trong phương pháp cải thiện vệ sinh răng miệng của người dùng bao gồm việc sử dụng chế phẩm với ít nhất bề mặt răng người dùng. Chế phẩm chăm sóc răng miệng của sáng chế có thể được sử dụng bổ sung hoặc thay thế trong việc sản xuất thuốc để cung cấp lợi ích trong việc chăm sóc răng miệng như được mô tả ở đây, ví dụ, để điều trị hoặc ngăn ngừa sâu răng.

Thông thường, chế phẩm sẽ được đóng gói. Với dạng kem hoặc dạng gel đánh răng, chế phẩm có thể được đóng gói trong ống nhựa laminat, ống kim loại hoặc ống định lượng một ngăn. Chế phẩm tương tự cũng có thể được áp dụng cho các bề mặt răng bằng bất kỳ phương pháp vật lý nào, chẳng hạn

như bàn chải đánh răng, ngón tay hoặc bằng bôi trực tiếp vào vùng nhạy cảm. Ở dạng nước súc miệng, chế phẩm có thể được đóng gói trong chai, túi hoặc hộp đựng tiện lợi khác.

Chế phẩm có hiệu quả ngay cả khi được sử dụng để vệ sinh răng miệng cá nhân hàng ngày. Ví dụ, chế phẩm có thể được chải lên răng và/hoặc rửa sạch khoang miệng của người dùng. Chế phẩm có thể, ví dụ, được tiếp xúc với răng trong khoảng thời gian từ một giây đến 20 giờ. Tốt hơn là, trong khoảng thời gian từ 10 giây đến 10 giờ, tốt hơn nữa là từ 30 giây đến 1 giờ và tốt nhất là từ 1 phút đến 5 phút. Chế phẩm có thể được sử dụng hàng ngày, ví dụ như sử dụng bởi cá nhân một lần, hai lần hoặc ba lần mỗi ngày.

Các ví dụ sau đây được đưa ra tạo thuận lợi để hiểu rõ sáng chế. Các ví dụ không được đưa ra để giới hạn phạm vi của yêu cầu bảo hộ.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

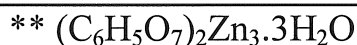
Ví dụ này chứng minh ảnh hưởng của canxi đến sự lắng đọng của kẽm trên bề mặt răng mô phỏng (đĩa hydroxyapatit).

Đĩa hydroxyapatit có đường kính 6 mm được đánh bóng bằng cách sử dụng giấy nhám (1500) trong thời gian 2 phút, để đảm bảo bề mặt nhẵn.

Hệ kem đánh răng đơn giản đã được điều chế với các chế phẩm được thể hiện trong Bảng 1.

Bảng 1

Thành phần % trọng lượng	Mẫu A	Mẫu B
Glyxerin	bổ sung đến 100	bổ sung đến 100
Canxi Silicat *	15	---
Na ₃ PO ₄	3,82	3,82
NaH ₂ PO ₄	3,21	3,21
Kẽm xitrat trihydrat **	2,00	2,00
* Canxi Silicat hiệu PQ với tỷ lệ mol CaO:SiO ₂ là 1:3,66		



Tỷ lệ mol Zn:PO₄ trong các mẫu này là 1:5,2. Tỷ lệ mol của Zn:Ca trong mẫu A là 1:5,7.

Các phần của mỗi mẫu được tạo huyền phù với nước khử ion với tỷ lệ trọng lượng là 2:1 (nước:mẫu). Các đĩa HAP ngay lập tức được đánh bằng huyền phù trong thời gian 1 phút bằng cách sử dụng quy trình tự động. Sau khi ngâm trong huyền phù thêm 1 phút, các đĩa được rửa hai lần với nước được khử ion. Một số đĩa được lặp lại quá trình đánh để có tổng cộng 14 lần, trong khi những đĩa khác được đánh tổng cộng 46 lần.

Kẽm đọng lại trên đĩa sau đó được định lượng bằng ICP-OES (Quang phổ phát xạ nguyên tử Plasma cảm ứng). Để chuẩn bị xử lý đĩa đối với quy trình phân tích, tất cả các bề mặt ngoại trừ bề mặt bên trên (đã được đánh) được phủ lớp sơn bóng móng tay (thử nghiệm riêng biệt cho thấy sơn bóng móng tay là không tan trong dung dịch 10% HNO₃) để ngăn kẽm bị tách ra khỏi các bề mặt này. Các đĩa này sau đó phải chịu ba lần chiết tách bằng cách ngâm trong 1ml dung dịch 10% HNO₃ trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ 37°C và ba lần rửa với cùng dung dịch HNO₃.

Lượng kẽm được chiết tách bằng HNO₃ và diện tích bề mặt đã biết của đĩa được sử dụng để tính toán lượng kẽm đã lắng đọng (μg trên cm²). Các kết quả được trình bày ở Bảng 2, trong đó các giá trị là giá trị trung bình của 4 lần đo và sai số trích dẫn là khoảng tin cậy 95%.

Bảng 2

Mẫu	Lượng kẽm lắng đọng sau 14 lần đánh	Lượng kẽm lắng đọng sau 46 lần đánh
A	105 ± 19	106 ± 23
B	146 ± 12	661 ± 48

Những kết quả này cho thấy rằng các mẫu có chứa lượng lớn canxi (mẫu A) có lượng lắng đọng kẽm ít hơn so với các mẫu không chứa canxi (mẫu B).

Ví dụ 2

Ví dụ này chứng minh ảnh hưởng của tỷ lệ kẽm so với orthophosphat đến chế phẩm của các sản phẩm phản ứng.

Chất đệm phosphat (0,23M) với độ pH 8,0 đã được điều chế bằng cách hòa tan 2,8299g natri phosphat khan và 2,0710g dinatri hydro phosphat khan trong 150ml nước khử ion.

Huyền phù phản ứng sau đó được điều chế bằng cách bổ sung 0,576g, 0,385g, 0,193g, 0,096g, 0,064g hoặc 0,048g kẽm xitrat trihydrat vào các phần 4ml của chất đệm phosphat. Mỗi loại huyền phù sau đó được pha loãng bằng cách bổ sung 46ml nước khử ion để thu được huyền phù với tỷ lệ mol cuối cùng Zn:PO₄ là 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3 và 1:4. Huyền phù này được lắc qua đêm và sau đó được ly tâm với tốc độ 10.000 vòng/phút trong 3 phút. Các dịch nổi trên bề mặt đã được loại bỏ và chất rắn được rửa hai lần, sử dụng 10ml nước khử ion mỗi lần. Các mẫu được ly tâm một lần nữa để loại bỏ nước và sấy khô trong lò ở nhiệt độ 37°C trong thời gian 5 giờ.

Phổ hồng ngoại của chất kết tủa từ mỗi loại huyền phù phản ứng đã được ghi lại bằng cách sử dụng phổ kế Nicolet 6700 FTIR với ATR kim cương và quang phổ được thể hiện trong Hình 1.

Có thể thấy từ hình này, các sản phẩm phản ứng được tạo ra khi tỷ lệ mol Zn:PO₄ là 3:1 (Hình 1a) tương tự như kẽm xitrat mà không có bất kỳ phosphat nào (Hình 1g). Ngược lại, các sản phẩm được tạo ra khi tỷ lệ mol Zn:PO₄ là 2:1 và thấp hơn (các hình 1b-f) có phổ khá khác so với phổ của kẽm xitrat hoặc so với phổ của Zn₃(PO₄)₂ (Hình 1h). Các dữ liệu này cho thấy ở các tỷ lệ mol Zn:PO₄ trên 2:1, ngay cả sau khi thời gian phản ứng dài, một lượng lớn các kẽm xitrat không phản ứng để tạo ra các muối kẽm phosphat và

với tỷ lệ mol 2:1 và thấp hơn, các muối kẽm phosphat khác ngoài $\text{Zn}_3(\text{PO}_4)_2$ được tạo ra.

Ví dụ 3

Ví dụ này chứng minh ảnh hưởng của tỷ lệ kẽm so với orthophosphat đến chế phẩm của sản phẩm phản ứng.

Chất đệm phosphat (0,23M) với độ pH khoảng 9 đã được điều chế bằng cách hòa tan 26,2453g $\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ trong nước khử ion và pha loãng đến 500ml.

Huyền phù phản ứng sau đó được điều chế bằng cách bổ sung 0,1329g, 0,1660g, 0,2218g, 0,3315g, 0,6620g hoặc 1,3230g $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ vào các phần 10ml của chất đệm phosphat (tỷ lệ mol $\text{Zn}:\text{PO}_4$ tương ứng là 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1 và 2:1). Huyền phù này được lắc qua đêm và sau đó ly tâm với tốc độ 10.000 vòng/phút trong 3 phút. Các dịch nổi đã được loại bỏ và chất rắn được rửa hai lần, sử dụng 10ml nước cất mỗi lần. Mẫu được ly tâm một lần nữa để loại bỏ nước và sấy khô trong lò ở nhiệt độ 37°C trong thời gian 5 giờ.

Phổ hồng ngoại của chất kết tủa từ mỗi huyền phù phản ứng đã được ghi lại bằng cách sử dụng phổ kế Nicolet 6700 FTIR với ATR kim cương và quang phổ được thể hiện trong Hình 2.

Có thể thấy từ hình này, các sản phẩm phản ứng được tạo ra khi tỷ lệ mol $\text{Zn}:\text{PO}_4$ là 2:1 (Hình 2a) và 1:1 (Hình 2b) có quang phổ tương tự như của $\text{Zn}_3(\text{PO}_4)_2$ (Hình 1h). Ngược lại, các sản phẩm được tạo ra khi tỷ lệ mol $\text{Zn}:\text{PO}_4$ là 1:2, 1:3, 1:4 và 1:5 (hình 2c-f) có phổ khá khác so với phổ của $\text{Zn}_3(\text{PO}_4)_2$, cho thấy rằng các sản phẩm phản ứng kết hợp các ion khác ngoài kẽm và orthophosphat.

Ví dụ này cho thấy rằng tỷ lệ mol thấp của $\text{Zn}:\text{PO}_4$ nói chung có lợi cho sự hình thành của các muối phosphat ngoài $\text{Zn}_3(\text{PO}_4)_2$.

Ví dụ 4:

Ví dụ này cho thấy ảnh hưởng của pH đến sự lắng đọng và chế phẩm của sản phẩm phản ứng của natri orthophosphat và kẽm xitrat.

Dung dịch phosphat được điều chế bằng cách chuẩn độ dung dịch 0,15M NaH_2PO_4 đến pH 6,0, 7,0, 8,0 và 9,0 sử dụng dung dịch 2,5M NaOH.

Khối men răng bò được đánh bóng sau đó đã được xử lý bằng 0,06g kẽm xitrat trihydrat được tạo huyền phù trong 10ml mỗi dung dịch phosphat. Quy trình xử lý dùng máy đánh các khối trong thời gian 1 phút, ngâm các khối trong huyền phù thêm 1 phút, và sau đó rửa mỗi khối hai lần (15ml nước khử ion cho mỗi lần rửa).

Các khối men răng của bò rửa sạch được để khô ở nhiệt độ phòng (25°C) và được phân tích đặc điểm bằng phương pháp SEM.

Mỗi loại huyền phù được thu thập và ly tâm và các kết tủa thu được được rửa sạch với 25ml nước khử ion 3 lần trước khi sấy khô ở nhiệt độ phòng. Phổ hồng ngoại của mỗi kết tủa được ghi lại bằng cách sử dụng phổ kế Nicolet 6700 FTIR với ATR kim cương.

Phương pháp hiển vi SEM cho kết quả bề mặt được xử lý của các khối được thể hiện trong Hình 3. Từ đó có thể thấy rằng hầu như chẳng có bất kỳ hạt lắng đọng nào trên bề mặt của khối đã xử lý bằng chất đệm phosphat với độ pH bằng 6,0 (Hình 3a). Ngược lại, các khối được đã xử lý với chất đệm phosphat với độ pH bằng 7,0 (Hình 3b), 8,0 (Hình 3c) hoặc 9,0 (Hình 3d) cho thấy một lượng lớn các hạt lắng đọng trên bề mặt.

Quang phổ FTIR trong Hình 5 chứng minh rằng sản phẩm của phản ứng được tạo ra từ chất đệm phosphat với độ pH bằng 6,0 (Hình 5b) phần lớn đều tương tự như kẽm xitrat (Hình 5a), chỉ ra rằng có ít biến đổi thành các muối kẽm phosphat xảy ra trong thời gian đánh răng 2 phút. Ngược lại, các sản phẩm được tạo ra từ chất đệm phosphat với độ pH bằng 7,0 (Hình 5c), 8,0 (Hình 5d) hoặc 9,0 (Hình 5e) có quang phổ gần hơn với phổ của $\text{Zn}_3(\text{PO}_4)_2$ (Hình 3f). Tuy nhiên, phổ này không giống hoàn toàn phổ của $\text{Zn}_3(\text{PO}_4)_2$, cho thấy rằng các ion khác (ví dụ như Na^+) đã được tích hợp vào các sản phẩm phản ứng. Điều này cũng đã được khẳng định bởi phân tích nguyên tố

(sử dụng EDX = năng lượng phân tán quang phổ tia X) cho thấy rằng một lượng đáng kể natri đã được kết hợp trong các kết tủa.

Các huyền phù khác đã được điều chế giống hệt như mô tả ở trên, ngoại trừ thay vì việc đánh răng trong thời gian 2 phút, huyền phù được khuấy qua đêm (khoảng 18 giờ) trước khi phân tách và làm khô kết tủa.

Các phổ FTIR của các kết tủa được thể hiện trong Hình 6. Như có thể thấy từ hình này, các sản phẩm phản ứng hình thành từ đệm phosphat với pH bằng 6,0 (Hình 6b) tương tự như $\text{Zn}_3(\text{PO}_4)_2$ (Hình 6f). Ngược lại, các sản phẩm được tạo thành từ chất đệm phosphat với pH bằng 7,0 (Hình 6c), 8,0 (Hình 6d) hoặc 9,0 (Hình 6e) có phổ khá khác so với phổ của $\text{Zn}_3(\text{PO}_4)_2$ (Hình 6f). Các dữ liệu này một lần nữa cho thấy rằng sử dụng đệm phosphat với độ pH trên 6,0, các sản phẩm phản ứng kết hợp các ion khác ngoài kẽm và orthophosphat.

Ví dụ 5

Ví dụ này chứng minh ảnh hưởng của pH đến sự lắng đọng và chế phẩm của sản phẩm phản ứng của kali orthophosphat và kẽm xitrat.

Dung dịch phosphat được điều chế bằng cách chuẩn độ dung dịch 0,15M KH_2PO_4 đến pH 4,0, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0, 9,0 và 10,0 sử dụng dung dịch 2,5M NaOH hoặc dung dịch 10% axit nitric.

Khối men răng bò được đánh bằng huyền phù chứa kẽm xitrat và dung dịch phosphat theo cách giống như mô tả trong ví dụ 4.

Phương pháp hiển vi SEM của bề mặt xử lý của các khối được thể hiện trong Hình 4. Với chất đệm phosphat với độ pH bằng 6,0 và thấp hơn (xem ví dụ Hình 4a) chỉ một số ít các hạt phân lập được lắng đọng và chúng có kích thước và hình dạng của chất kẽm xitrat thô. Ngược lại, các khối xử lý bằng chất đệm phosphat với pH 7,0 và cao hơn (xem ví dụ Hình 4b) mỗi loại đều có lượng của các hạt có hình khối nhỏ bao phủ toàn bộ bề mặt.

Hình 7 cho thấy phổ FTIR của các kết tủa thu thập từ huyền phù sau khi đánh răng. Các sản phẩm phản ứng được tạo ra từ đệm phosphat với độ

pH bằng 6,0 và thấp hơn (các Hình 7a-c) là giống nhất với $\text{Zn}_3(\text{PO}_4)_2$ (Hình 7h). Ngược lại, các sản phẩm được tạo ra từ chất đệm phosphat với độ pH bằng 7,0 hoặc cao hơn (các Hình 7d-g) mỗi loại đều có một phổ khá khác so với của $\text{Zn}_3(\text{PO}_4)_2$, chỉ ra rằng với đệm phosphat với độ pH trên 6,0, các sản phẩm phản ứng kết hợp các ion khác ngoài kẽm và orthophosphat. Điều này cũng đã được khẳng định bởi phân tích nguyên tố (sử dụng EDX) cho thấy rằng một lượng đáng kể kali đã được kết hợp trong các kết tủa.

Ví dụ 6

Một ví dụ của chế phẩm kem đánh răng pha đơn khan được bào chế theo sáng chế được đưa ra trong Bảng 3.

Bảng 3

Thành phần	% trọng lượng
Glyxerin	bổ sung đến 100
PEG 400	10,50
Hương liệu	1,20
Trinatri phosphat	4,36
Kẽm xitrat trihydrat	2,00
Natri monoflophosphat	1,11
Chất tạo ngọt	0,20
Mononatri phosphat	3,20
PEG 3000	1,75
Bột màu	0,05
Chất mài mòn silic oxit	7,00
Natri Lauryl Sulfat	2,00

Ví dụ 7

Chế phẩm kem đánh răng hai pha bào chế theo sáng chế được đưa ra trong Bảng 4, trong đó các pha có thể được kết hợp theo tỷ lệ trọng lượng khoảng 1:1 ngay lập tức trước khi sử dụng.

Bảng 4

Kem đánh răng hai pha			
Pha Kẽm		Pha Phosphat	
Thành phần	% trọng lượng	Thành phần	% trọng lượng
Nước clo	bổ sung đến 100	Nước Clo	bổ sung đến 100
Chất tạo ngọt	0,20	PEG1500	2,000
Kali nitrat	0,50	Chất tạo ngọt	0,200
Sorbitol (70%)	50,00	NaH ₂ PO ₄	5,620
Rượu Benz.	0,50	Na ₃ PO ₄	8,720
Kẽm xitrat trihydrat	4,00	Sorbitol (70%)	55,000
Chất mài mòn silic oxit	8,00	Chất mài mòn silic oxit	8,000
SCMC	0,50	Chất làm đặc silic oxit	5,500
Natri monoflophosphat	1,11	Natri Lauryl Sulfat	2,200
Hương liệu	0,90	Hương liệu	1,200
Natri Lauryl Sulfat	2,20	SCMC	0,500
Kali xitrat	0,50	Natri monoflophosphat	1,110
Chất làm đặc silic oxit	8,50	Chất màu	0,002

Yêu cầu bảo hộ:

1. Chế phẩm chăm sóc răng miệng chứa:

- a) nguồn kẽm, và
- b) nguồn orthophosphat;

trong đó tỷ lệ mol của kẽm so với orthophosphat (Zn:PO_4) trong chế phẩm nhỏ hơn 1:1;

trong đó nếu chế phẩm chăm sóc răng miệng chứa nguồn canxi thì tỷ lệ mol của kẽm so với canxi (Zn:Ca) ít nhất là 1:5;

trong đó độ pH của chế phẩm lớn hơn 6,0;

trong đó độ pH của chế phẩm được đo khi 1 phần trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng chế phẩm được phân tán đồng nhất và/hoặc được hòa tan trong 20 phần trọng lượng nước tinh khiết ở nhiệt độ 25°C ; và

trong đó chế phẩm là:

I) chế phẩm đơn pha chứa nguồn kẽm và nguồn orthophosphat, trong đó chế phẩm chứa nước với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 5% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng chế phẩm;

II) chế phẩm đơn pha ngâm nước trong đó nguồn kẽm được bao nang, nguồn orthophosphat được bao nang, hoặc là cả hai; hoặc

III) chế phẩm hai pha chứa:

- i) pha đầu tiên chứa nguồn kẽm; và
- ii) pha thứ hai chứa nguồn orthophosphat.

2. Chế phẩm chăm sóc răng miệng theo điểm 1, trong đó tỷ lệ Zn:PO_4 nằm trong khoảng từ nhỏ hơn 1:1 đến 1:20.

3. Chế phẩm chăm sóc răng miệng theo điểm 1 hoặc điểm 2, trong đó chế phẩm là chế phẩm đơn pha chứa nước với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 5% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng chế phẩm.

4. Chế phẩm chăm sóc răng miệng theo điểm bất kì trong số các điểm nêu trên, trong đó độ pH của chế phẩm ít nhất là 6,5.

5. Chế phẩm chăm sóc răng miệng theo điểm bất kì trong số các điểm nêu trên, trong đó nguồn kẽm ít tan có độ tan ít nhất là $0,1 \text{ mmol dm}^{-3}$ nhưng nhỏ hơn $0,1 \text{ mol dm}^{-3}$, tốt hơn là nguồn kẽm ít tan chứa kẽm xitrat, kẽm lactat hoặc hỗn hợp của chúng.

6. Chế phẩm chăm sóc răng miệng theo điểm bất kì trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó nguồn kẽm tan có độ tan ít nhất là $0,1 \text{ mol dm}^{-3}$, tốt hơn là nguồn kẽm tan chứa kẽm clorua, kẽm axetat, kẽm ascorbat, kẽm sulfat, kẽm nitrat, hoặc hỗn hợp của chúng.

7. Chế phẩm chăm sóc răng miệng theo điểm bất kì trong số các điểm nêu trên, trong đó nguồn orthophosphat tan có độ tan ít nhất là $0,1 \text{ mol dm}^{-3}$.

8. Chế phẩm chăm sóc răng miệng theo điểm 7, trong đó nguồn orthophosphat chứa một hoặc nhiều muối có công thức (I):



trong đó:

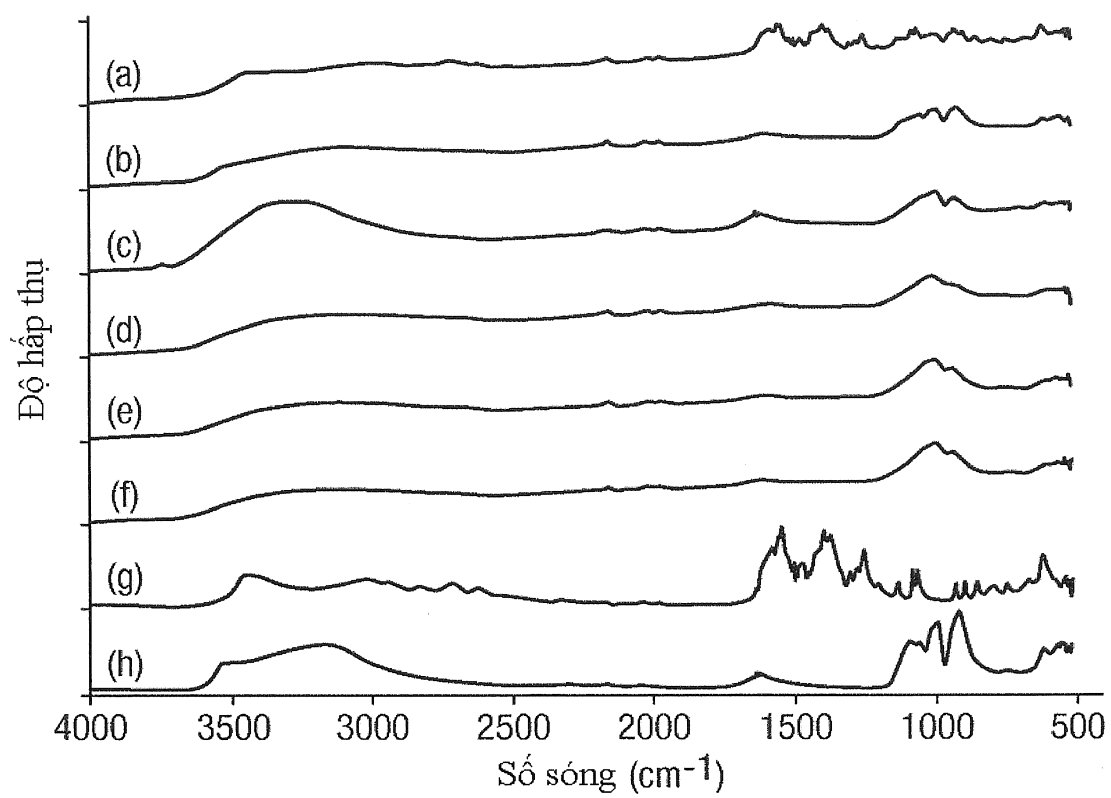
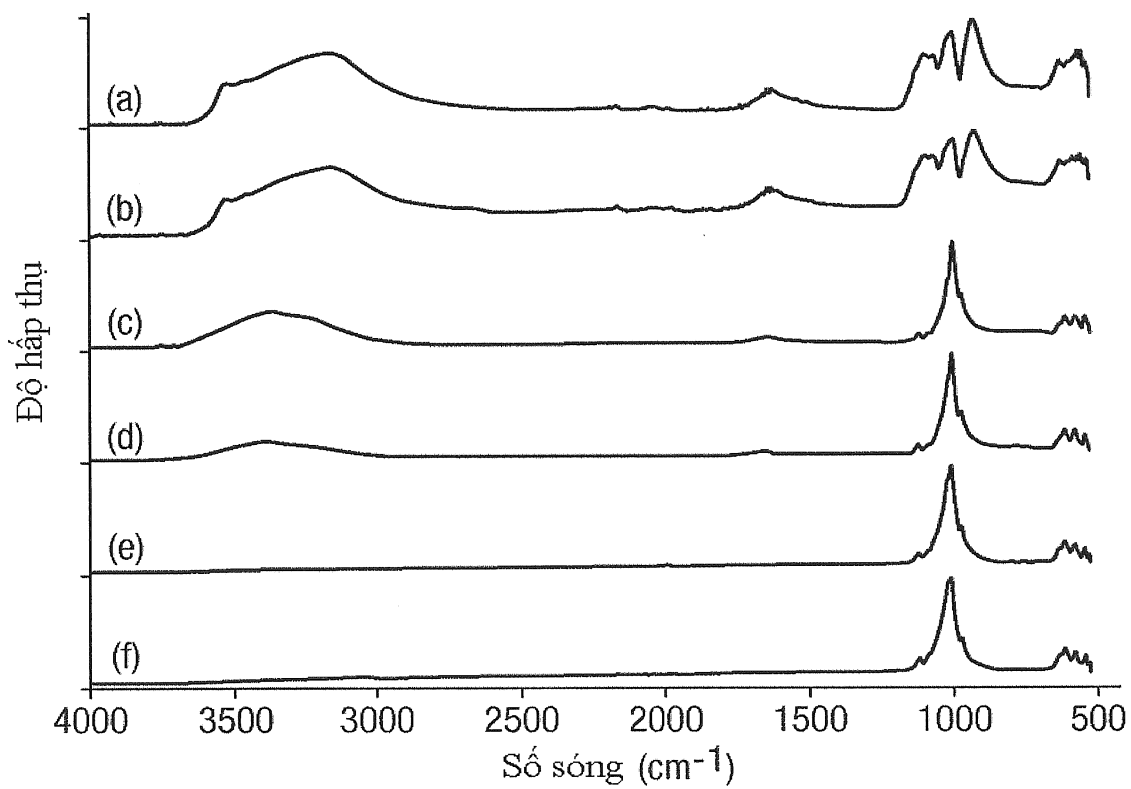
- M là kali, natri, amoni hoặc tổ hợp của chúng;
- n là 0, 1 hoặc 2.

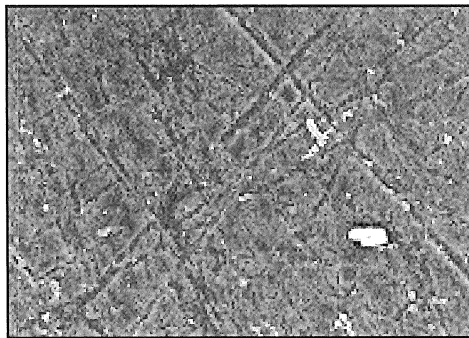
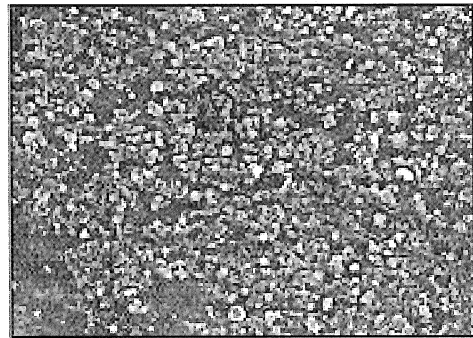
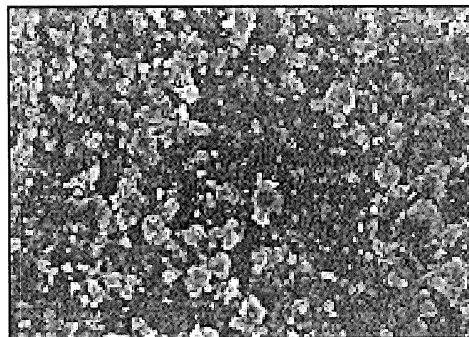
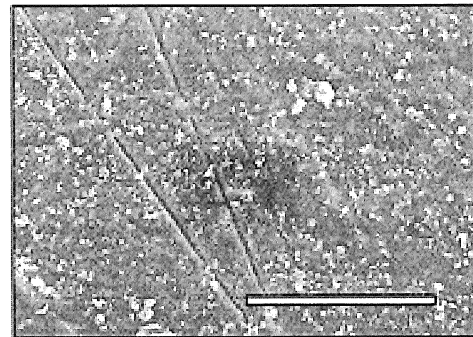
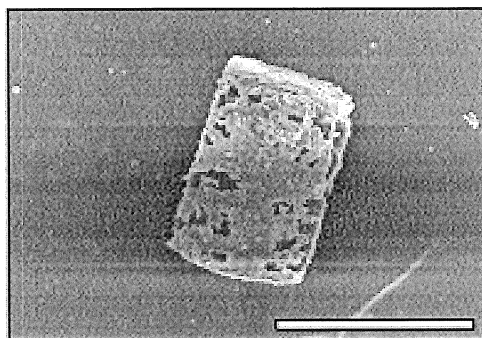
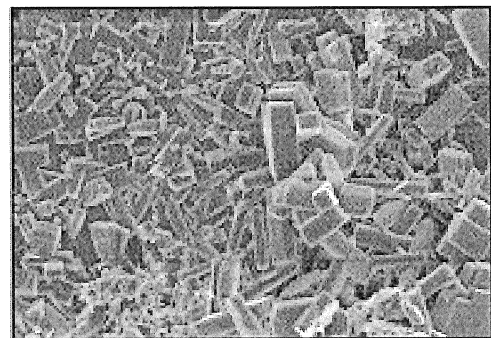
9. Chế phẩm chăm sóc răng miệng theo điểm bất kì trong số các điểm nêu trên, trong đó chế phẩm là thuốc đánh răng, tốt hơn là kem đánh răng.

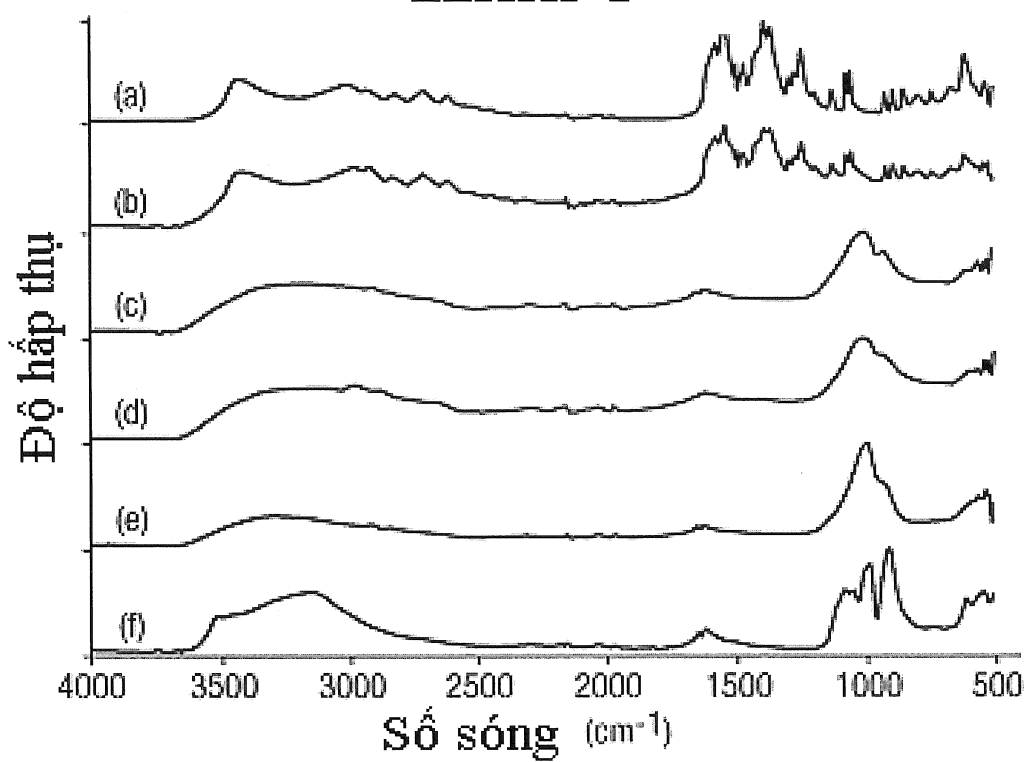
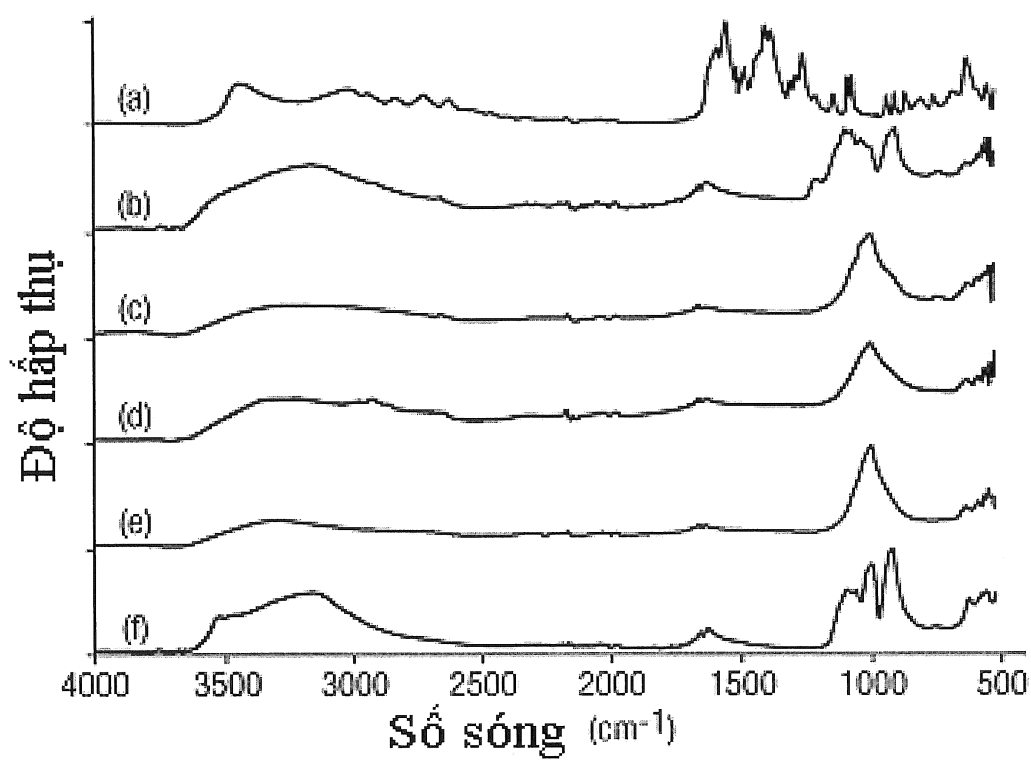
10. Chế phẩm chăm sóc răng miệng theo điểm bất kì trong số các điểm nêu trên, trong đó chế phẩm chứa chất hoạt động bề mặt.

11. Chế phẩm chăm sóc răng miệng theo điểm bất kì trong số các điểm nêu trên, trong đó tổng lượng kẽm trong chế phẩm nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng chế phẩm.

12. Chế phẩm chăm sóc răng miệng theo điểm bất kì trong số các điểm nêu trên, trong đó tổng lượng nguồn orthophosphat (PO_4) trong chế phẩm nằm trong khoảng từ 0,05 đến 20% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng chế phẩm.

Hình 1**Hình 2**

Hình 3(a)**Hình 3(b)****Hình 3(c)****Hình 3(d)****Hình 4(a)****Hình 4(b)**

Hình 5**Hình 6**

Hình 7