



(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)



1-0025806

(51)⁷ A61K 8/25; A61Q 11/00; A61K 8/73

(13) B

(21) 1-2015-00148

(22) 29/06/2012

(86) PCT/US2012/044832 29/06/2012

(87) WO2014/003776 03/01/2014

(45) 26/10/2020 391

(43) 25/03/2015 324A

(73) COLGATE-PALMOLIVE COMPANY (US)

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

(72) MELLO, Sarita (BR); PRENCIPE, Michael (US); FISHER, Steve (US); LAMBERT, Pierre (BE); DELVENNE, Jean-Paul (BE); VOGT, Robert (US).

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

(54) CHẾ PHẨM CHĂM SÓC RĂNG MIỆNG VÀ PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT CHẾ PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề xuất chế phẩm chăm sóc răng miệng có hàm lượng nước cao gồm bột nhám silic oxit và hỗn hợp chứa xenluloza vi tinh thể và xenluloza carboxymetyl, và phương pháp sản xuất chế phẩm này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm chăm sóc răng miệng và phương pháp sản xuất chế phẩm này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Muốn có chế phẩm kem đánh răng chứa hàm lượng nước cao, do có thể giảm thiểu được các thành phần khác, như bột nhám silic oxit, tuy nhiên đây là vấn đề kỹ thuật khó thực hiện. Khi hàm lượng nước trong chế phẩm cao hơn 20%, thì không đạt được sự phân phối hương thơm và đặc tính lưu biến như mong muốn, gây ra các chỉ trích như “chế phẩm chứa quá nhiều nước, hương thơm không tinh khiết, hương thơm không kéo dài”, v.v. Nhược điểm của các chế phẩm chăm sóc răng miệng chứa bột nhám silic oxit là silic oxit tương tác với nước và tạo ra hiện tượng vón cục, và hương thơm có thể bị hấp thụ hoặc tương tác với silic oxit. Các hệ làm đặc được dùng để tăng độ nhớt ở hàm lượng nước cao, tuy nhiên chúng có thể ảnh hưởng không tốt đến hương thơm, và không tạo ra được đặc tính lưu biến mong muốn, đặc biệt sau khi được bóp ra khỏi ống đựng chế phẩm kem đánh răng hoặc đồ chứa khác. Sự thay đổi hàm lượng nước làm thay đổi hàm lượng vi hạt chất thơm/chất hoạt động bề mặt, dẫn đến tương tác của chất thơm với silic oxit và các thành phần polyme, như xenluloza tự nhiên/tổng hợp và gồm caragen, và chất làm ẩm, và làm biến đổi đặc tính lưu biến của chế phẩm chăm sóc răng miệng.

Chất làm đặc xenluloza, ví dụ hỗn hợp của xenluloza vi tinh thể và xenluloza carboxymetyl, thường không đắt tiền và được sử dụng để sản xuất chế phẩm kem đánh răng, như được bộc lộ trong Patent Mỹ số 5,601,803. Tuy nhiên, các chế phẩm đó tương đối đơn giản, chỉ chứa hệ bột nhám silic oxit và hệ làm ẩm sorbitol/glyxerin/polyetylen glycol/nước, với hàm lượng nước tương đối thấp. Một số chế phẩm chăm sóc răng miệng chứa hàm lượng nước rất cao (> 50%) chứa xenluloza vi tinh thể được mô tả trong đơn PCT/US2011/66093, nộp ngày 20/12/2011 của cùng các tác giả sáng chế này.

Cần có chế phẩm kem đánh răng có hàm lượng nước cao và chi phí sản xuất thấp, duy trì được đặc tính lưu biến và khả năng phân phối hương thơm mong muốn.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các tác giả sáng chế đã phát hiện thấy việc bổ sung xenluloza vi tinh thể vào chế phẩm chăm sóc răng miệng chứa hàm lượng nước cao có thể cải thiện đáng kể khả năng phân phối hương thơm và đặc tính lưu biến so với chế phẩm chăm sóc răng miệng đối chứng không chứa xenluloza vi tinh thể.

Theo phương án thứ nhất, sáng chế đề xuất chế phẩm chăm sóc răng miệng (chế phẩm 1) chứa:

- a) nước với hàm lượng nằm trong khoảng từ 35% đến 45% khối lượng;
- b) thành phần tăng cường phân phối hương thơm và đặc tính lưu biến với hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,7% đến 1,2% khối lượng, trong đó thành phần chứa hỗn hợp của:
 - b1) xenluloza vi tinh thể với hàm lượng nằm trong khoảng từ 80% đến 90% khối lượng; và
 - b2) natri xenluloza carboxymetyl với hàm lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 20% khối lượng;
- trong đó, tỷ lệ phần trăm khối lượng của thành phần b1 và thành phần b2 được tính trên tổng khối lượng của thành phần b; và
- c) bột nhám silic oxit với hàm lượng hữu hiệu, trong đó bột nhám silic oxit có hàm lượng nằm trong khoảng từ 15% đến 25% khối lượng.

trong đó chế phẩm thu được hoặc có thể thu được bằng cách trộn sơ bộ xenluloza vi tinh thể và natri xenluloza carboxymetyl vào nước trước khi kết hợp với các thành phần còn lại.

Chế phẩm 1 có thể còn chứa, ví dụ chất hoạt động bề mặt, chất tạo bọt, vitamin, polyme, enzym, chất làm ẩm, chất làm đặc, chất diệt khuẩn, chất bảo quản, chất thơm, chất màu và/hoặc hỗn hợp của chúng.

Các đặc tính của chế phẩm này được cải thiện khi xenluloza vi tinh thể được phân tán đầu tiên vào nước trước khi bổ sung các thành phần còn lại. Sáng chế cũng đề xuất phương pháp sản xuất chế phẩm chăm sóc răng miệng, ví dụ chế phẩm 1, bao gồm bước phân tán hỗn hợp chứa xenluloza vi tinh thể với hàm lượng nằm trong khoảng từ 80%

đến 90% và natri xenluloza carboxymetyl với hàm lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 20% vào nước, trước khi thêm các thành phần còn lại, trong đó chế phẩm cuối cùng chứa hỗn hợp xenluloza vi tinh thể với hàm lượng nằm trong khoảng từ 80% đến 90% và natri xenluloza carboxymetyl với hàm lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 20% ở hàm lượng tương ứng nằm trong khoảng từ 0,7% đến 1,2%.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp sử dụng chế phẩm nêu trên, ví dụ chế phẩm 1, để sử dụng như sau: làm sạch răng, giảm mảng bám, giảm viêm lợi, hàn chế sâu răng và hình thành ổ sâu răng, và giảm sự quá mẫn cảm của răng. Theo một số phương án, việc sử dụng bao gồm việc chải răng bằng chế phẩm 1.

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết trong phần dưới đây.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các phương án ưu tiên của sáng chế được mô tả chi tiết dưới đây chỉ nhằm mục đích minh họa chứ không giới hạn phạm vi của sáng chế.

Theo phương án thứ nhất, sáng chế đề xuất chế phẩm chăm sóc răng miệng (chế phẩm 1) chứa:

- a) nước với hàm lượng nằm trong khoảng từ 35% đến 45% khối lượng;
 - b) thành phần tăng cường phân phối hương thơm và đặc tính lưu biến với hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,7% đến 1,2% khối lượng, trong đó thành phần chứa hỗn hợp của:
 - b1) xenluloza vi tinh thể với hàm lượng nằm trong khoảng từ 80% đến 90% khối lượng; và
 - b2) natri xenluloza carboxymetyl với hàm lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 20% khối lượng;
- trong đó, tỷ lệ phần trăm khối lượng của thành phần b1 và thành phần b2 được tính trên tổng khối lượng của thành phần b; và
- c) bột nhám silic oxit với hàm lượng hữu hiệu, trong đó bột nhám silic oxit có hàm lượng nằm trong khoảng từ 15% đến 25% khối lượng.

trong đó chế phẩm thu được hoặc có thể thu được bằng cách trộn sơ bộ xenluloza vi tinh thể và natri xenluloza carboxymetyl vào nước trước khi kết hợp với các thành phần còn lại.

Các phương án cụ thể của sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở:

1.1. Chế phẩm 1, còn chứa polycarboxylat dạng polyme anion tổng hợp.

1.2. Chế phẩm theo phương án 1.1, trong đó polyme anion này là copolyme của anhydrit maleic hoặc axit maleic và monome eylen không no khác với tỷ lệ nằm trong khoảng từ 1:4 đến 4:1.

1.3. Chế phẩm theo phương án 1.1, trong đó polyme anion này là copolyme của metyl vinyl ete và anhydrit maleic, có trọng lượng phân tử trung bình nằm trong khoảng từ 30000 đến 1000000, ví dụ nằm trong khoảng từ 300000 đến 800000.

1.4. Chế phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó chế phẩm này chứa polyme anion với hàm lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 5% khối lượng, ví dụ khoảng 2% khối lượng.

1.5. Chế phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó thành phần bột nhám silic oxit chứa (a) hợp phần hạt nhám silic oxit thứ nhất, có đường kính d_{50} nhỏ hơn $5\mu\text{m}$, ví dụ nằm trong khoảng từ $3\mu\text{m}$ đến $5\mu\text{m}$, ví dụ khoảng $4\mu\text{m}$, ví dụ $3,95\mu\text{m}$, và (b) hợp phần hạt nhám silic oxit thứ hai, có đường kính d_{50} lớn hơn $8\mu\text{m}$, ví dụ nằm trong khoảng từ $8\mu\text{m}$ đến $13\mu\text{m}$, trong đó tỷ lệ khối lượng giữa hợp phần thứ nhất và hợp phần thứ hai này nằm trong khoảng từ 1:2 đến 1:4, ví dụ khoảng 1:3.

1.6. Chế phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó chế phẩm này còn chứa lượng hữu hiệu muối florua được chọn từ nhóm bao gồm thiếc (II) florua, natri florua, kali florua, natri monoflophosphat, natri flosilicat, amoni flosilicat, amin florua (ví dụ N'-octadexyltrimetylendiamin-N,N,N'-tris(2-etanol)-đihydroflorua), amoni florua, titan florua, hexaflosulfat, và hỗn hợp của chúng.

1.7. Chế phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó chế phẩm này chứa L-arginin ở dạng bazơ tự do hoặc muối được dụng của nó, ở lượng hữu hiệu để làm giảm sự quá mẫn cảm của răng và/hoặc tích tụ mảng bám, ví dụ ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 10% khối lượng.

1.8. Chế phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó chế phẩm này chứa chất đệm, ví dụ natri phosphat (ví dụ natri phosphat đơn hóa trị và đinatri phosphat).

1.9. Chế phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó chế phẩm này chứa chất làm ẩm được chọn từ nhóm bao gồm glycerin, sorbitol, propylen glycol, polyetylen glycol, xylitol, và hỗn hợp của chúng, ví dụ chứa glycerin với hàm lượng ít nhất bằng 20% khối lượng, ví dụ nằm trong khoảng từ 20% đến 40% khối lượng, ví dụ nằm trong khoảng từ 25% đến 35% khối lượng.

1.10. Chế phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó chế phẩm này chứa một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt được chọn từ nhóm bao gồm chất hoạt động bề mặt dạng anion, dạng cation, dạng lưỡng tính, và dạng không ion, và hỗn hợp của chúng, ví dụ chế phẩm này chứa chất hoạt động bề mặt dạng anion, ví dụ chất hoạt động bề mặt được chọn từ natri lauryl sulfat, natri ete lauryl sulfat, và hỗn hợp của chúng, ví dụ chế phẩm này chứa natri lauryl sulfat với hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,3% đến 4,5% khối lượng, ví dụ nằm trong khoảng từ 1% đến 2% khối lượng.

1.11. Chế phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó chế phẩm này còn chứa chất điều chỉnh độ nhớt được chọn từ một hoặc nhiều gồm polysacarit, ví dụ gồm xanthan hoặc gồm caragen, chất làm đặc silic oxit, và hỗn hợp của chúng.

1.12. Chế phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó chế phẩm này chứa mảnh gồm hoặc dải gồm.

1.13. Chế phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó chế phẩm này còn chứa chất thơm, hương liệu và/hoặc chất màu.

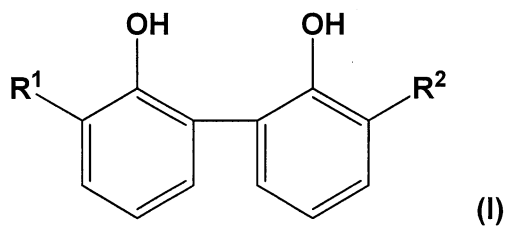
1.14. Chế phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó chế phẩm này chứa lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều chất kháng khuẩn được chọn từ các chiết xuất tự nhiên bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chiết xuất từ chè xanh hoặc chè ô long, kinh giới cay, mốc vàng, nam việt quất và thực vật khác thuộc họ Đỗ quyên (Ericaceae), kim ngân hoa, hạt nho, cây bàng biển, cây hương thảo, bồ kết tây, xoan, diệp hạ châu, và vỏ cây thông. Các chiết xuất diệt khuẩn tự nhiên đã biết khác được mô tả trong tài liệu: International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook, Tenth Ed., 2004, bao gồm các chiết xuất sau. Chiết xuất hạt nho được chiết xuất từ hạt của cây

nho (*Vitis Vinifera*). Tốt hơn nữa, chiết xuất bàng biển được chiết xuất từ quả của cây bàng biển (*Terminalia Bellerica*). Chiết xuất hương thảo được chiết xuất từ lá cây Hương thảo (*Rosmarinus Officinalis*). Tốt hơn nữa, chiết xuất vỏ cây thông được chiết xuất từ vỏ của cây thông biển (*Maritime pine*). Lá của cây bồ kết tây (*Albizia Lebbeck*) được sử dụng để chiết xuất. Chiết xuất vỏ cây xoan hoặc cây sầu đâu (*Melia Azadirachta*) là các chất kháng khuẩn đã biết. Diệp hạ châu (*Niruri*) hoặc chiết xuất Diệp hạ châu (*Phyllanthus Niruri*) cũng là các chất kháng khuẩn đã biết. Các chất kháng khuẩn khác cũng bao gồm magnolol, tetrahydromagnolol, butyl magnolol, honokiol và tetrahydrohonokiol. Các chiết xuất thích hợp để sử dụng theo sáng chế có thể thu được từ bộ phận bất kỳ của thực vật bao gồm lá, thân, vỏ, lõi cây, hạt, thịt quả, dịch quả, rễ và hỗn hợp của chúng. Tốt hơn nữa, chiết xuất theo sáng chế thu được từ lá, lõi cây và hạt, tốt hơn nữa nếu từ lá, hoa hoặc vỏ. Các chiết xuất tự nhiên chứa hoạt chất kháng khuẩn hữu ích làm chất chống mảng bám bổ sung, ví dụ chất kháng khuẩn trong chế phẩm chăm sóc răng miệng, phải an toàn và thích hợp để sử dụng cho động vật có vú.

1.15. Chế phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó chế phẩm này chứa lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều chất kháng khuẩn dạng không ion và dạng anion đã biết đối với chuyên gia trung bình trong lĩnh vực này. Ví dụ về chất kháng khuẩn dạng không ion bao gồm chất kháng khuẩn dạng không cation hầu như không tan trong nước. Ví dụ về các chất kháng khuẩn này bao gồm alkylphenoxy phenol; xycloalkyl-phenoxyphenol; 9,10-đihydrophenanthrenol; alkylphenol; xycloalkyl-phenol; hợp chất phenol; halogen carbanilit; halogen salixylanilit; este benzoic; halogen điphenyl ete, và hỗn hợp của chúng. Chất kháng khuẩn dạng không ion alkylphenoxy phenol hoặc xycloalkyl-phenoxyphenol hoặc 9,10-đihydrophenanthrenol bao gồm chất kháng khuẩn dạng không cation phenol chứa nhóm hydroxyl, alkyl hoặc xycloalkyl, tốt hơn nếu chứa nhóm tert-butyl (t-butyl), ở vị trí số 2, và các phần tử thế ở một hoặc cả hai vị trí số 4 và vị trí số 5, một trong số các nhóm này có thể là phenyl hoặc alkyl hoặc xycloalkyl phenyl được thế ở vị trí số 2', vị trí số 3' và/hoặc vị trí số 4', tốt hơn nếu chứa nhóm 4'-t-butyl phenyl hoặc phenanthren chứa phần tử thế hydroxyl ở vị trí số 2 hoặc vị trí số 3 và alkyl hoặc xycloalkyl, tốt hơn nếu chứa nhóm t-butyl, các phần tử thế ở các vị trí khác với vị trí số 2 và vị trí số 3 và ở ít nhất một vòng còn lại được mô tả trong Patent Mỹ số 5,723,500 cấp cho Stringer et al., ngày 03/03/1998. Chất kháng khuẩn dạng không ion không tan trong nước alkyl-phenol hoặc xycloalkyl-phenol bao gồm phenol chứa nhóm hydroxyl,

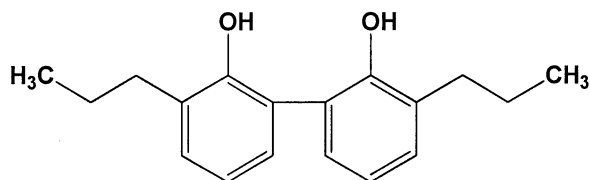
alkyl hoặc xycloalkyl, tốt hơn nếu chứa nhóm tert-butyl (t-butyl), ở vị trí số 2, và các phần tử thế ở một hoặc cả hai vị trí số 4 và vị trí số 5, một hoặc cả hai phần tử thế này là alkyl hoặc xycloalkyl, tốt hơn nếu chứa một phần tử thế là t-butyl, như các hợp chất được mô tả trong Patent Mỹ số 5,912,274, cấp cho Stringer et al., ngày 15/06/1999. Trong số các hợp chất phenol hữu ích theo sáng chế bao gồm phenol và các chất đồng đẳng của nó, monoalkyl halophenol thơm và polyalkyl halophenol thơm, resorcinol và dẫn xuất của nó, và hợp chất bisphenol, như các hợp chất được mô tả trong Patent Mỹ số 5,368,844, cấp cho Gaffar et al., ngày 29/11/1994. Một số hợp chất phenol được ưu tiên bao gồm n-hexyl resorcinol và 2,2'-metylen bis (4-clo-6-bromphenol). Ví dụ về halogen carbanilit, halogen salixylanilit và este benzoic được bộc lộ trong Patent Mỹ số 5,776,435, cấp cho Gaffar et al., ngày 7/7/1998. Halogen carbanilit bao gồm 3,4,4'-trilocarbanilit, 3-triflometyl-4,4'-điclocarbanilit, và 3,3',4-trilocarbanilit. Halogen salixylanilit bao gồm 4'5-đibromsalixylanilit, 3,4',5-triclosalixylanilit, 3,4',5-tribromsalixylanilit, 2,3,3',5-tetraclosalixylanilit, 3,3',5-tetraclosalixylanilit, 3,5-đibrom-3'-triflometyl salixylanilit, 5-n-octanoyl-3'-triflometyl salixylanilit, 3,5-đibrom-4'-triflometyl salixylanilit, 3,5-đibrom-3'-triflo metyl salixylanilit (Flophen), và hỗn hợp của chúng. Este benzoic bao gồm este metyl-p-hydroxybenzoic, este etyl-p-hydroxybenzoic, este propyl-p-hydroxybenzoic, và este butyl-p-hydroxybenzoic. Chất kháng khuẩn chống mảng bám dạng không ion đặc biệt thích hợp là điphenyl ete được chọn từ nhóm bao gồm 2,4,4'-triclo-2'-hydroxyđiphenyl ete (triclosan) và 2,2'-đihydroxy-5,5'-đibromđiphenyl ete. Triclosan đặc biệt thích hợp để dùng làm chất kháng khuẩn bổ sung.

1.16. Chế phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó chế phẩm này chứa lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều chất kháng khuẩn có công thức (I) hoặc muối của nó,



trong đó R¹ và R² độc lập với nhau là (C₁-C₆) alkyl hoặc (C₂-C₆) alkenyl, và chất mang. Theo một số phương án, chế phẩm theo sáng chế là chế phẩm chăm sóc răng miệng chứa lượng hữu hiệu kháng khuẩn của hợp chất có công thức (I), hoặc muối của

nó, và chất mang được dụng. Theo các phương án khác, chế phẩm này chứa lượng hữu hiệu kháng khuẩn của hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, và chất mang được dụng. Theo một số phương án, R^1 và R^2 độc lập được chọn từ metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, t-butyl, 2-metyl-butyl, n-pentyl, i-pentyl, t-pentyl và hexyl. Theo các phương án khác, R^1 và R^2 là giống nhau và cả hai nhóm này là (C_1 - C_6) alkyl hoặc (C_2 - C_6) alkenyl. Theo phương án cụ thể, cả R^1 lẫn R^2 đều là n-propyl, và hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (3), như sau:



1.1.7. Theo các phương án khác nhau, chế phẩm chăm sóc răng miệng theo sáng chế chứa chất kháng khuẩn và loại bỏ mảng bám bổ sung với hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,0001% đến 10% khối lượng, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,001% đến 5% khối lượng, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,01% đến 3% khối lượng, tùy thuộc vào hàm lượng hoạt chất và dạng chế phẩm theo sáng chế.

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

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

1.20. Chế phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó chế phẩm này còn chứa hydro peroxit hoặc nguồn hydro peroxit, ví dụ urea peroxit, muối peroxit hoặc phức chất peroxit (ví dụ muối peroxyphosphat, peroxycarbonat, perborat, peroxysilicat, hoặc muối persulphat; ví dụ canxi peroxyphosphat, natri perborat, natri carbonat peroxit, natri peroxyphosphat, và kali persulfat);

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

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

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

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

1.25. Chế phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó chế phẩm này còn chứa chất giúp hơi thở thơm mát, hương liệu hoặc chất thơm.

1.26. Chế phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó chế phẩm này là hữu hiệu khi dùng vào khoang miệng, ví dụ bằng cách chải răng để (i) làm giảm độ quá nhạy cảm của răng, (ii) làm giảm tích tụ mảng bám, (iii) làm giảm hoặc phòng ngừa mất khoáng chất và tăng cường bù khoáng chất cho răng, (iv) ức chế hình thành mảng bám vi khuẩn ở khoang miệng, (v) làm giảm hoặc phòng ngừa viêm lợi, (vi) làm liền nhanh vết loét hoặc vết xước ở miệng, (vii) làm giảm lượng vi khuẩn sinh axit, (viii) tăng lượng vi khuẩn không gây ung thư và/hoặc vi khuẩn không tạo mảng bám, (ix) làm giảm hoặc phòng ngừa sâu răng, (x) làm giảm, phục hồi hoặc ức chế tổn thương tạm thời của men răng, như được phát hiện bằng phương pháp huỳnh quang cảm ứng ánh sáng định lượng (QLF) hoặc phương pháp đánh giá mức độ sâu răng bằng dòng điện (ECM), (xi) điều trị, phòng ngừa hoặc làm giảm khô miệng, (xii) làm sạch răng và khoang miệng, (xiii) làm giảm mòn răng, (xiv) làm trắng răng; và/hoặc (xv) cải thiện sức khỏe toàn thân, bao gồm cả hệ tim mạch, ví dụ giảm nguy cơ nhiễm trùng toàn thân thông qua các mô ở miệng.

1.27. Chế phẩm được điều chế bằng cách kết hợp các thành phần như nêu trong chế phẩm bất kỳ nêu trên.

1.28. Chế phẩm theo sáng chế, trong đó chế phẩm này được điều chế bằng cách trộn sơ bộ hỗn hợp chứa xenluloza vi tinh thể với hàm lượng nằm trong khoảng từ 80% đến 90% và natri xenluloza carboxymetyl với hàm lượng nằm trong khoảng từ 10% đến

20% vào nước trước khi trộn với các thành phần còn lại, ví dụ chế phẩm này được điều chế bằng cách phân tán hỗn hợp chứa xenluloza vi tinh thể với hàm lượng nằm trong khoảng từ 80% đến 90% và natri xenluloza carboxymetyl với hàm lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 20% vào nước, sau đó trộn thêm natri xenluloza carboxymetyl và các thành phần còn lại. Chế phẩm cuối cùng chứa hỗn hợp xenluloza vi tinh thể với hàm lượng nằm trong khoảng từ 80% đến 90% và natri xenluloza carboxymetyl với hàm lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 20% ở hàm lượng tương ứng nằm trong khoảng từ 0,7% đến 1,2%.

1.29. Chế phẩm 1, trong đó chế phẩm này còn chứa: e) glyxerin với hàm lượng nằm trong khoảng từ 25% đến 30% khối lượng; f) copolyme của metyl vinyl ete và anhydrit maleic với hàm lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 3% khối lượng; và g) triclosan với hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 0,5% khối lượng.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp sản xuất chế phẩm chăm sóc răng miệng, ví dụ chế phẩm 1, bao gồm bước phân tán xenluloza vi tinh thể hoặc hỗn hợp chứa xenluloza vi tinh thể và xenluloza carboxymetyl vào nước trước khi bổ sung các thành phần còn lại, ví dụ phương pháp này bao gồm bước phân tán hỗn hợp chứa xenluloza vi tinh thể với hàm lượng nằm trong khoảng từ 80% đến 90% khối lượng và natri xenluloza carboxymetyl với hàm lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 20% khối lượng vào nước, sau đó trộn thêm natri xenluloza carboxymetyl và các thành phần còn lại của chế phẩm. Chế phẩm cuối cùng chứa hỗn hợp xenluloza vi tinh thể với hàm lượng nằm trong khoảng từ 80% đến 90% và natri xenluloza carboxymetyl với hàm lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 20% ở hàm lượng tương ứng nằm trong khoảng từ 0,7% đến 1,2%.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp sử dụng chế phẩm nêu trên, ví dụ để (i) làm giảm độ quá nhạy cảm của răng, (ii) làm giảm tích tụ mảng bám, (iii) làm giảm mất khoáng chất và tăng cường bù khoáng chất cho răng, (iv) ức chế hình thành mảng bám vi khuẩn ở khoang miệng, (v) làm giảm hoặc phòng ngừa viêm lợi, (vi) làm liền nhanh vết loét hoặc vết xước ở miệng, (vii) làm giảm lượng vi khuẩn sinh axit, (viii) tăng lượng vi khuẩn không gây ung thư và/hoặc vi khuẩn không tạo mảng bám, (ix) làm giảm hoặc phòng ngừa sâu răng, (x) làm giảm, phục hồi hoặc ức chế tổn thương tạm thời của men răng, như được phát hiện bằng phương pháp huỳnh quang cảm ứng ánh sáng định lượng (QLF) hoặc phương pháp đánh giá mức độ sâu răng bằng dòng điện (ECM), (xi) điều trị, phòng ngừa hoặc làm giảm khô miệng, (xii) làm sạch răng và khoang miệng, (xiii) làm

giảm mòn răng, (xiv) làm trắng răng; và/hoặc (xv) cải thiện sức khỏe toàn thân, bao gồm cả hệ tim mạch, ví dụ giảm nguy cơ nhiễm trùng toàn thân thông qua các mô ở miệng, bao gồm bước sử dụng chế phẩm 1, như nêu trên vào khoang miệng của đối tượng cần sử dụng, ví dụ bằng cách chải răng một hoặc nhiều lần mỗi ngày bằng chế phẩm 1. Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm 1 để dùng trong các phương pháp bất kỳ này.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng xenluloza vi tinh thể để sản xuất chế phẩm chăm sóc răng miệng như được mô tả ở trên, ví dụ để giảm lượng bột nhám silic oxit cần dùng, hoặc để dùng trong các phương pháp bất kỳ nêu trên. Theo phương án theo sáng chế, chế phẩm chăm sóc răng miệng chứa glyxerin với lượng nằm trong khoảng từ 20% đến 40% khối lượng hoặc nằm trong khoảng từ 25% đến 35% khối lượng.

Xenluloza vi tinh thể

Xenluloza vi tinh thể là có bán trên thị trường. Theo một phương án, xenluloza vi tinh thể là hỗn hợp chứa xenluloza vi tinh thể và natri xenluloza carboxymetyl, ví dụ hỗn hợp này chứa xenluloza vi tinh thể với hàm lượng nằm trong khoảng từ 80% đến 90% và natri xenluloza carboxymetyl với hàm lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 20% (ví dụ Avicel® CL611 do FMC BioPolymer cung cấp chứa xenluloza vi tinh thể với hàm lượng nằm trong khoảng từ 81,2% đến 88,7% và natri xenluloza carboxymetyl với hàm lượng nằm trong khoảng từ 11,3% đến 18,8%) – theo hướng dẫn của nhà sản xuất Avicel® CL611 được khuyến cáo sử dụng ở hàm lượng bằng 2,6%; và Avicel® RC591 được khuyến cáo sử dụng ở hàm lượng bằng 1,2%).

Hoạt chất

Nồng độ hữu hiệu của các hoạt chất được sử dụng theo sáng chế sẽ phụ thuộc vào hoạt chất và hệ phân phối cụ thể được sử dụng. Chuyên gia trung bình trong lĩnh vực này hiểu rằng chế phẩm kem đánh răng thường sẽ được pha loãng với nước khi sử dụng, trong khi đó nước súc miệng thường sẽ không cần pha loãng với nước khi sử dụng. Do đó, nồng độ hữu hiệu của hoạt chất trong chế phẩm kem đánh răng thường sẽ gấp từ 5 đến 15 lần nồng độ hoạt chất trong nước súc miệng. Nồng độ của các hoạt chất cũng sẽ phụ thuộc vào muối hoặc polyme cụ thể được sử dụng. Ví dụ, khi hoạt chất được sử dụng ở dạng muối, dạng ion đối sẽ ảnh hưởng đến khối lượng của muối, để khi các dạng ion đối có trọng lượng càng lớn, thì lượng muối cần có càng lớn để tạo ra nồng độ tương đương của ion hoạt tính trong sản phẩm cuối cùng. Chế phẩm kem đánh răng có thể chứa

arginin với hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 20 % khối lượng (tính theo khối lượng của dạng bazơ tự do), ví dụ nằm trong khoảng từ 1% đến 10 % khối lượng hoặc sản phẩm điều trị đặc hiệu hoặc sản phẩm kê đơn có thể chứa arginin với hàm lượng nằm trong khoảng từ 7% đến 20 % khối lượng. Khi được sử dụng, chế phẩm kem đánh răng có thể chứa florua với hàm lượng nằm trong khoảng từ 25ppm đến 25000ppm, ví dụ nằm trong khoảng từ 750ppm đến 2000ppm, hoặc sản phẩm điều trị đặc hiệu hoặc sản phẩm kê đơn có thể chứa florua nằm trong khoảng từ 2000ppm đến 25000ppm. Hàm lượng chất kháng khuẩn sẽ thay đổi giống với hàm lượng được sử dụng trong chế phẩm kem đánh răng, ví dụ gấp từ 5 đến 15 lần hàm lượng được sử dụng trong nước súc miệng. Ví dụ, chế phẩm kem đánh răng có thể chứa triclosan với hàm lượng khoảng 0,3% khối lượng.

Chất tạo ion florua

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

lượng nằm trong khoảng từ 0,01% đến 10% khối lượng, hoặc chất tạo ion florua có thể được bổ sung vào chế phẩm theo sáng chế ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,03% đến 5% khối lượng, và theo một phương án khác chất tạo ion florua có thể được bổ sung vào chế phẩm theo sáng chế ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 1% khối lượng chế phẩm. Khối lượng muối florua để tạo ra lượng ion florua thích hợp sẽ thay đổi dựa trên khối lượng của ion đối trong muối này.

Bột nhám

Chế phẩm theo sáng chế, ví dụ chế phẩm 1 chứa bột nhám silic oxit, và có thể chứa bột nhám khác, ví dụ bột nhám canxi phosphat, ví dụ tricanxi phosphat ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), hydroxyapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), hoặc đicanxi phosphat đihydrat ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, cũng được gọi là DiCal) hoặc canxi pyrophosphat; bột nhám canxi carbonat; hoặc các bột nhám như natri metaphosphat, kali metaphosphat, nhôm silicat, nhôm oxit nung, bentonit, các hợp chất silic khác, hoặc hỗn hợp của chúng.

Khi bột nhám silic oxit chứa (a) hợp phần hạt nhám silic oxit thứ nhất có đường kính d_{50} nhỏ hơn $5\mu\text{m}$, ví dụ nằm trong khoảng từ $3\mu\text{m}$ đến $5\mu\text{m}$, ví dụ khoảng $4\mu\text{m}$, ví dụ $3,95\mu\text{m}$, và (b) hợp phần hạt nhám silic oxit thứ hai có đường kính d_{50} lớn hơn $8\mu\text{m}$, ví dụ nằm trong khoảng từ $8\mu\text{m}$ đến $13\mu\text{m}$, trong đó tỷ lệ khối lượng giữa hợp phần thứ nhất và hợp phần thứ hai nằm trong khoảng từ 1:2 đến 1:4, ví dụ khoảng 1:3, hợp phần thứ nhất có thể là silic oxit như được mô tả trong Đơn Patent Mỹ 2009/0186090 (được kết hợp vào sáng chế bằng cách viện dẫn), ví dụ Sorbosil AC43 silic oxit do PQ Corp. sản xuất; và hợp phần thứ hai có thể là silic oxit như được mô tả trong Đơn Patent Mỹ 2012/0100193 (được kết hợp vào sáng chế bằng cách viện dẫn), ví dụ Sylodent VP5 do W.R.Grace sản xuất.

Phân bố kích cỡ hạt có thể được xác định bằng máy phân tích cỡ hạt Malvern, Model Mastersizer 2000 (hoặc model thích hợp khác) (Malvern Instruments, Inc., Southborough, Mass.), trong đó chùm tia laze chứa khí heli và neon được chiếu qua cồng trong suốt chứa silic oxit, ví dụ hạt silic oxit hydrogel được hỗn dịch hóa trong dung dịch nước. Các tia sáng chiếu vào các hạt này được tán xạ ở các góc tỉ lệ nghịch với kích cỡ hạt. Bộ phận phát hiện ánh sáng đo mật độ ánh sáng ở các góc định trước. Sau đó, các tín hiệu điện tỷ lệ với các trị số thông lượng ánh sáng đo được được phân tích bởi hệ thống máy vi tính, tương phản với mẫu tán xạ được dự đoán từ các hạt lý thuyết như được xác

định bởi chiết xuất của mẫu và dung môi phân tán chứa nước để xác định phân bố kích cỡ hạt của silic oxit hydrogel. Chuyên gia trung bình trong lĩnh vực này hiểu rằng các phương pháp khác để xác định kích cỡ hạt là đã biết, và dựa vào phần mô tả sáng chế sẽ xác định được kích cỡ trung vị, kích cỡ trung bình, và/hoặc phân bố kích cỡ của các hạt silic oxit theo sáng chế.

Hợp phần hạt nhám silic oxit thứ nhất có đường kính d50 nhỏ hơn $5\mu\text{m}$ tạo ra các hạt có kích cỡ hạt trung bình không lớn hơn đường kính trung bình của ống ngà ở động vật có vú, các hạt này có thể bám vào ống ngà, do đó có tác dụng làm giảm hoặc loại bỏ các nhạy cảm của răng. Các hạt này có thể có kích cỡ trung bình nằm trong khoảng từ $2\mu\text{m}$ đến $4\mu\text{m}$, đường kính d10 nằm trong khoảng từ $0,5\mu\text{m}$ đến $2\mu\text{m}$, và đường kính d90 nằm trong khoảng từ $5\mu\text{m}$ đến $10\mu\text{m}$. Thuật ngữ “đường kính d10” được dùng trong bản mô tả để chỉ các hạt có đường kính bằng 10% đường kính lý thuyết của nhóm mẫu (tức là 10% hạt có đường kính bằng hoặc nhỏ hơn trị số d10), và thuật ngữ “đường kính d90” được dùng trong bản mô tả để chỉ các hạt có đường kính bằng 90% đường kính lý thuyết của nhóm mẫu (tức là 90% hạt có đường kính bằng hoặc nhỏ hơn trị số d90). Theo một khía cạnh khác, hạt silic oxit có kích cỡ trung bình nằm trong khoảng từ $3\mu\text{m}$ đến $5\mu\text{m}$, đường kính d10 nằm trong khoảng từ $1,5\mu\text{m}$ đến $3\mu\text{m}$, và đường kính d90 nằm trong khoảng từ $6\mu\text{m}$ đến $11\mu\text{m}$. Theo một phương án, hợp phần hạt nhám silic oxit thứ nhất có đường kính d50 bằng khoảng $3,95\mu\text{m}$ (tức là 50% hạt silic oxit có đường kính bằng hoặc nhỏ hơn trị số d50). Theo một phương án, hợp phần hạt nhám silic oxit thứ nhất có kích cỡ trung bình nằm trong khoảng từ $2,7\mu\text{m}$ đến $4,0\mu\text{m}$ (như được xác định bằng máy phân tích cỡ hạt Malvern), phần hạt còn lại trên rây có kích cỡ bằng + $45\mu\text{m}$, mất ẩm ở nhiệt độ 105°C bằng 8,0% khối lượng, mất khối lượng khi đốt cháy ở nhiệt độ 1000°C bằng 14,0% khối lượng, và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,5 trong hỗn dịch nước. Theo một phương án, các hạt silic oxit này có độ xốp nhỏ hơn khoảng $0,45\text{mL/g}$ trong các khoang rỗng có kích cỡ khoảng 600 Angstrom hoặc nhỏ hơn.

Theo một số phương án, hợp phần hạt nhám silic oxit thứ hai có đường kính d50 lớn hơn $8\mu\text{m}$, có thể phá vỡ hoặc bẻ gãy khi chải chế phẩm chăm sóc răng miệng vào bề mặt răng cứng, ví dụ ngà răng hoặc men răng, mặc dù các hạt này có độ cứng Einlehner tương đối thấp, ví dụ nằm trong khoảng từ 4 đến 11, và duy trì sự tích hợp của chúng khi được chải vào mô mềm như nướu răng, kích cỡ hạt trung bình của hợp chất silic oxit có thể được giảm 10% hoặc cao hơn sau khi bám vào bề mặt cứng ở khoang miệng. Độ

cứng Einlehner có thể được xác định bằng nhiều phương pháp đã biết đối với chuyên gia trung bình trong lĩnh vực này. Ví dụ, độ cứng của hạt mài mòn có thể được đo bằng phương pháp Einlehner At-1000 Abrader như sau: sàng kim loại Fourdrinier, tức là sàng được làm bằng đồng hoặc đồng thau, được cân và cho tiếp xúc với hỗn dịch chứa bột nhám (ví dụ, hỗn dịch nước chứa 10% bột nhám) tính trên số vòng quay định trước. Trị số độ cứng này được tính bằng khối lượng của sàng kim loại Fourdrinier bị mất (mg) tính trên số vòng quay, ví dụ 100000 vòng/phút. Do đó, trị số này càng nhỏ thì độ cứng càng lớn. Theo sáng chế, độ cứng Einlehner của bột nhám silic oxit được xác định bằng sàng được làm bằng đồng thau. Bổ sung 100g silic oxit vào 1L nước, và hỗn dịch đặc này được ly tâm ở tốc độ 100000 vòng/phút hoặc 174000 vòng/phút.

Các bột nhám làm bóng silic oxit hữu ích khác và bột nhám khác thường có kích cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 0,1 μ m đến 30 μ m, nằm trong khoảng từ 5 μ m đến 15 μ m. Bột nhám silic oxit có thể là silic oxit kết tinh hoặc gel silic oxit, như xerogel silic oxit được mô tả trong Patent Mỹ số 3,538,230, cấp cho Pader et al. và Patent Mỹ số 3,862,307, cấp cho Digiulio. Xerogel silic oxit cụ thể được bán dưới nhãn hiệu Syloid® bởi W. R. Grace & Co., Davison Chemical Division. Silic oxit kết tinh bao gồm các chất được bán bởi J. M. Huber Corp. dưới nhãn hiệu Zeodent®, bao gồm silic oxit được bán với nhãn hiệu Zeodent 115 và Zeodent 119. Các bột nhám silic oxit này được mô tả trong Patent Mỹ số 4,340,583, cấp cho Wason. Theo một số phương án, bột nhám hữu ích để điều chế chế phẩm chăm sóc răng miệng theo sáng chế bao gồm gel silic oxit và silic oxit kết tinh vô định hình có trị số hấp thụ dầu nhỏ hơn khoảng 100mL/100 g silic oxit và nằm trong khoảng từ 45mL/100g đến 70mL/100g silic oxit. Trị số hấp thụ dầu được đo bằng phương pháp ASTA Rub-Out D281. Theo một số phương án, silic oxit là các hạt keo có kích cỡ trung bình nằm trong khoảng từ 3 μ m đến 12 μ m, và nằm trong khoảng từ 5 μ m đến 10 μ m. Bột nhám silic oxit mạch ngắn hấp thụ dầu đặc biệt hữu ích theo sáng chế được bán với nhãn hiệu Sylodent XWA® bởi Davison Chemical Division of W.R. Grace & Co., Baltimore, Md. 21203. Ví dụ về bột nhám silic oxit mạch ngắn hấp thụ dầu hữu ích trong sáng chế là Sylodent 650 XWA®, tức là hydrogel silic oxit chứa các hạt silic oxit dạng keo có hàm lượng nước bằng 29% khối lượng và đường kính trung bình nằm trong khoảng từ 7 μ m đến 10 μ m, và trị số hấp thụ dầu nhỏ hơn khoảng 70mL/100g silic oxit.

Chất tạo bột

Chế phẩm chăm sóc răng miệng theo sáng chế cũng có thể chứa chất làm tăng lượng bọt được tạo ra khi chải khoang miệng. Ví dụ về chất làm tăng lượng bọt bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở polyoxyetylen và một số polyme bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, alginat polyme. Polyoxyetylen có thể làm tăng lượng bọt và độ dày lớp bọt được tạo ra bởi thành phần chất mang của sáng chế. Polyoxyetylen cũng được gọi là polyetylen glycol (“PEG”) hoặc polyetylen oxit. Polyoxyetylen thích hợp cho sáng chế có trọng lượng phân tử nằm trong khoảng từ 200000 đến 7000000. Theo một phương án, polyoxyetylen có trọng lượng phân tử nằm trong khoảng từ 600000 đến 2000000 và theo một phương án khác, polyoxyetylen có trọng lượng phân tử nằm trong khoảng từ 800000 đến 1000000. Polyox® là tên thương mại của polyoxyetylen có trọng lượng phân tử cao do Union Carbide sản xuất. Polyoxyetylen có thể có mặt với hàm lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 90% khối lượng, theo một phương án polyoxyetylen có thể có mặt với hàm lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 50% khối lượng và theo một phương án khác polyoxyetylen có thể có mặt với hàm lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 20% khối lượng thành phần chất mang của chế phẩm chăm sóc răng miệng theo sáng chế. Chế phẩm chăm sóc răng miệng theo sáng chế có thể chứa chất tạo bọt (tức là liều đơn) với hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,01% đến 0,9% khối lượng, nằm trong khoảng từ 0,05% đến 0,5% khối lượng, và theo một phương án khác nằm trong khoảng từ 0,1% đến 0,2 % khối lượng.

Chất hoạt động bề mặt

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

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

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

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

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

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

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

Thuật ngữ “alkyl mạch dài” được dùng trong bản mô tả để chỉ phân tử thể C₆₋₃₀ alkyl. Theo các phương án cụ thể, chất hoạt động bề mặt dạng anion được chọn từ natri lauryl sulfat và natri ete lauryl sulfat. Chất hoạt động bề mặt dạng anion có thể có mặt ở lượng hữu hiệu, ví dụ > 0,01% khối lượng của chế phẩm, nhưng không ở nồng độ gây kích ứng cho mô miệng, ví dụ <10%, và nồng độ tối ưu phụ thuộc vào chất hoạt động bề mặt cụ thể. Ví dụ, nồng độ chất hoạt động bề mặt dạng anion được sử dụng hoặc để điều chế nước súc miệng thường có nồng độ bằng một phần mười nồng độ chất hoạt động bề mặt dạng anion được sử dụng cho chế phẩm kem đánh răng. Theo một phương án, chế phẩm kem đánh răng chứa chất hoạt động bề mặt dạng anion ở nồng độ nằm trong khoảng 0,3% đến 4,5% khối lượng, ví dụ khoảng 1,5% khối lượng. Chế phẩm theo sáng chế có thể tùy ý chứa hỗn hợp chất hoạt động bề mặt, ví dụ hỗn hợp chất hoạt động bề mặt dạng anion và chất hoạt động bề mặt khác có thể là chất hoạt động bề mặt dạng anion, chất hoạt động bề mặt dạng cation, chất hoạt động bề mặt lưỡng tính hoặc chất hoạt động bề mặt không ion. Thông thường, chất hoạt động bề mặt là ổn định trong khoảng pH rộng. Chất hoạt động bề mặt được mô tả chi tiết, ví dụ, trong Patent Mỹ số 3,959,458, cấp cho Agricola et al.; Patent Mỹ số 3,937,807, cấp cho Haefele; và Patent Mỹ số 4,051,234, cấp cho Gieske et al. Theo một số phương án, chất hoạt động bề mặt dạng anion hữu ích theo sáng chế bao gồm muối hòa tan trong nước của alkyl sulfat có từ 10 đến 18 nguyên tử cacbon ở gốc alkyl và muối hòa tan trong nước của sulfonat monoglyxerit của axit béo có từ 10 đến 18 nguyên tử cacbon. Ví dụ về chất hoạt động bề mặt dạng anion thích hợp bao gồm natri lauryl sulfat, natri lauroyl sarcosinat và natri coconut monoglyxerit sulfonat. Theo phương án cụ thể, chế phẩm theo sáng chế, ví dụ chế phẩm 1, chứa natri lauryl sulfat.

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

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

Chất thơm

Chế phẩm chăm sóc răng miệng theo sáng chế cũng có thể chứa chất thơm. Chất thơm hữu ích được sử dụng trong sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tinh dầu và các chất thơm dạng aldehyt, dạng este, rượu thơm, và các chất tương tự. Ví dụ về tinh dầu thích hợp bao gồm tinh dầu bạc hà lục, tinh dầu bạc hà cay, tinh dầu lộc đề, tinh dầu cây de vàng, tinh dầu đinh hương, tinh dầu cây xô thơm, tinh dầu bạch đàn, tinh dầu kinh giới, tinh dầu quế, tinh dầu chanh, tinh dầu chanh lá cam, tinh dầu bưởi, và tinh dầu cam. Các chất thơm hữu ích khác cũng bao gồm menthol, carvon, và anethol. Theo một số phương án, tinh dầu bạc hà lục và tinh dầu bạc hà cay được sử dụng. Chế phẩm chăm sóc răng miệng theo sáng chế có thể chứa chất thơm ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 5% khối lượng, ví dụ nằm trong khoảng từ 0,5% đến 1,5% khối lượng.

Polyme

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

Chế phẩm theo sáng chế có thể chứa chất làm đặc silic oxit để tạo ra cấu trúc polyme hoặc cấu trúc gel trong môi trường nước. Lưu ý rằng các chất làm đặc silic oxit này có đặc tính vật lý và chức năng khác biệt so với các hạt mài mòn silic oxit cũng có trong chế phẩm theo sáng chế, do chất làm đặc silic oxit kích cỡ rất nhỏ và không có tác dụng mài mòn. Chất làm đặc thích hợp khác bao gồm carboxyvinyl polyme, gồm caragen, hydroxyetyl xenluloza và muối hòa tan trong nước của ete xenluloza như natri xenluloza carboxymetyl và natri carboxymetyl hydroxyetyl xenluloza. Gôm tự nhiên như gôm karaya, gôm arabic, và gôm tragacanth cũng có thể được sử dụng. Magie nhôm silic oxit dạng keo cũng có thể được sử dụng làm chất làm đặc để tiếp tục cải thiện cấu trúc

của chế phẩm. Theo một số phương án, chế phẩm theo sáng chế có thể chứa chất làm đặc ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 5,0% khối lượng.

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

sulfonic không no và muối của nó, đặc biệt khi polyme chứa axit sulfonic không no được chọn từ axit acrylamidoalkyl sulfonic như axit 2-acrylamit-2-metylpropan sulfonic có trọng lượng phân tử nằm trong khoảng từ 1000 đến 2000000, được mô tả trong Patent Mỹ số 4,842,847, 27/06/1989 cấp cho Zahid. Các polyme hữu ích khác bao gồm axit polyamino chứa một đoạn gồm các axit amin có hoạt tính bề mặt dạng anion như axit aspartic, axit glutamic và phosphoserin, như được bộc lộ trong Patent Mỹ số 4,866,161 cấp cho Sikes et al.

Nước

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

Chất làm ẩm

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

Các thành phần tùy ý khác

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

Thuật ngữ “khoảng” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ một trị số và toàn bộ các trị số nằm trong khoảng đó. Trị số bất kỳ nằm trong khoảng này có thể được chọn làm trị số kết thúc của khoảng này. Ngoài ra, tất cả các tài liệu tham khảo được kết hợp vào sáng chế bằng cách viện dẫn. Trong trường hợp có sự khác biệt về một thuật ngữ trong sáng chế và tài liệu tham khảo được viện dẫn, ưu tiên sử dụng thuật ngữ được mô tả trong sáng chế.

Trừ khi có quy định khác, toàn bộ tỷ lệ phần trăm và lượng được sử dụng trong sáng chế được hiểu là tỷ lệ phần trăm khối lượng. Lượng được tính theo khối lượng hoạt chất.

Các phương án của sáng chế được mô tả cụ thể trong các ví dụ sau. Các ví dụ này chỉ nhằm mục đích minh họa chứ không giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Chế phẩm thử nghiệm

Chế phẩm kem đánh răng được điều chế chứa glycerin với hàm lượng khoảng 29% và nước với hàm lượng khoảng 37%, với hệ làm đặc chứa xenluloza tự nhiên (gồm caragen), carboxymetyl xenluloza (CMC) và chất làm đặc silic oxit. Các chế phẩm thử nghiệm được điều chế bằng cách bổ sung Avicel CL611 vào chế phẩm đối chứng ở ba hàm lượng bằng 0,5% khối lượng, 0,7% khối lượng và 1% khối lượng (Avicel CL611 là hỗn hợp chứa xenluloza vi tinh thể với hàm lượng nằm trong khoảng từ 80% đến 90% khối lượng và natri xenluloza carboxymetyl với hàm lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 20% khối lượng, do FMC Corp. cung cấp). Các chế phẩm cụ thể được thể hiện trong bảng sau:

Thành phần	Chế phẩm đối chứng (%khối lượng)	Chế phẩm B (%khối lượng)	Chế phẩm C (%khối lượng)
Glycerin	29,7	29,7	29,7
Nước	38,83	38,13	37,83
Copolymer của metyl vinyl ete và anhydrit maleic	2	2	2
Natri hydroxit	0,6	0,6	0,6
Natri florua	0,32	0,32	0,32
Natri saccharin	0,3	0,3	0,3
Triclosan	0,3	0,3	0,3
Natri lauryl sulfat	1,58	1,58	1,58

Xenluloza carboxymetyl	1,1	1,1	1,1
Gôm caragen	0,5	0,5	0,5
Bột nhám silic oxit	20	20	20
Chất làm đặc silic oxit	3	3	3
Titan đioxit	0,5	0,5	0,5
Chất thơm	1,27	1,27	1,27
Avicel® CL-611 (chứa xenluloza vi tinh thể với hàm lượng nằm trong khoảng từ khoảng 81,2% đến 88,7% khối lượng và natri xenluloza carboxymetyl với hàm lượng nằm trong khoảng từ 11,3% đến 18,8% khối lượng)	0,0	0,7	1,0
Tổng số	100	100	100

Bột nhám silic oxit là hỗn hợp chứa hạt silic oxit kích cỡ nhỏ (silic oxit AC43) và hạt silic oxit làm sạch kích cỡ lớn (Sylodent VP5) theo tỷ lệ 1:3. Sự phân phối hương thơm được đánh giá bởi hai chuyên gia cảm quan với cùng mức độ đánh giá so với chế phẩm chứa hàm lượng nước thấp có bán trên thị trường chứa cùng chất thơm, kết quả đánh giá được thể hiện trong bảng sau:

Kết quả đánh giá cảm quan sự phân phối hương thơm từ chế phẩm chăm sóc răng miệng theo sáng chế

	Chế phẩm A	Chế phẩm B	Chế phẩm C
Chuyên gia cảm quan 1	Không chấp nhận	Chấp nhận	chấp nhận/cao nhất
Chuyên gia cảm quan 2	Không chấp nhận	Chấp nhận	chấp nhận/cao nhất
Độ nhớt (bku)	43	44	48

Chế phẩm chứa Avicel với hàm lượng bằng 0,5% khối lượng không cải thiện được hương vị, chế phẩm chứa Avicel với hàm lượng bằng 0,7% khối lượng cải thiện hương vị tốt hơn chế phẩm đối chứng và chế phẩm chứa Avicel với hàm lượng bằng 1% khối lượng cải thiện đáng kể sự phân phối hương thơm. Ngoài ra, chế phẩm theo sáng chế chứa Avicel có độ nhớt, độ đàn hồi, và chất lượng cao hơn chế phẩm đối chứng.

Các chế phẩm đã biết như được bộc lộ trong Patent Mỹ số 5,601,803, chứa hàm lượng nước thấp với hệ làm ẩm rất khác biệt, ví dụ các chế phẩm này chứa nước với hàm lượng bằng 12% khối lượng, sorbitol, glyxerin và polyetylen glycol, trong khi đó chế phẩm theo sáng chế chứa nước với hàm lượng bằng 39% khối lượng, glyxerin và copolyme. Quy trình phân tán gồm này được mô tả trong US Patent số 5,601,803 được thực hiện trong sorbitol, hoặc hỗn nước và glyxerin. Đã phát hiện thấy hệ càng chứa nhiều nước thì càng phân tán được nhiều một mình Avicel vào nước, trước khi bổ sung các thành phần còn lại. Hàm lượng Avicel CL611 tối thiểu cần sử dụng để cải thiện sự phân phối hương thơm vào chế phẩm thử nghiệm là bằng 0,7% khối lượng và hàm lượng

Avicel CL611 tối ưu để tạo ra sự phân phối hương thơm cao hơn chế phẩm chứa hàm lượng nước thấp với cùng hàm lượng chất thơm là bằng 1,0% khối lượng.

Do đó, chế phẩm có hàm lượng nước cao (chế phẩm C) giúp tiết kiệm đáng kể chi phí và có đặc tính, hương vị và đặc tính lưu biến cao hơn chế phẩm chứa hàm lượng nước thấp và chế phẩm chứa hàm lượng chất rắn cao.

Ví dụ 2

Thử nghiệm đánh giá bởi người tiêu dùng

Để kiểm chứng đặc tính và sự chấp thuận của người tiêu dùng, thử nghiệm đánh giá so sánh chế phẩm B và chế phẩm C với chế phẩm tương tự có bán trên thị trường chứa cùng chất thơm, nhưng chứa ít nước, chứa hàm lượng chất rắn cao, chứa nhiều bột nhám, và không chứa xenluloza vi tinh thể được thực hiện bởi người tiêu dùng. Các thử nghiệm được thực hiện tại các hộ gia đình bao gồm 2 giai đoạn đánh giá: chế phẩm thử nghiệm B và chế phẩm thử nghiệm C (chế phẩm theo sáng chế) so với chế phẩm đối chứng đã biết. Toàn bộ các người tiêu dùng được cho dùng thử 2 chế phẩm (chế phẩm đối chứng đã biết và chế phẩm theo sáng chế) trong 10 ngày đối với mỗi chế phẩm (tổng thời gian thử nghiệm là 20 ngày) tại các hộ gia đình. Số lượng người tiêu dùng tham gia dùng thử lần thứ nhất mỗi chế phẩm là bằng nhau (50% số người tiêu dùng sẽ dùng thử lần thứ nhất chế phẩm đối chứng đã biết và 50% số người tiêu dùng sẽ dùng thử lần thứ nhất chế phẩm theo sáng chế).

Các chế phẩm thử nghiệm được thể hiện trong bảng sau:

Thành phần	Chế phẩm đối chứng (% khối lượng)	Chế phẩm B (%khối lượng)	Chế phẩm C (%khối lượng)
Glyxerin	16	29,7	29,7
Nước	31,8	38,13	37,83
Copolyme của metyl vinyl ete và anhydrit maleic	2	2	2
Natri hydroxit	0,6	0,6	0,6
Natri florua	0,32	0,32	0,32
Natri saccharin	0,3	0,3	0,3
Triclosan	0,3	0,3	0,3
Natri lauryl sulfat	1,58	1,58	1,58
Natri xenluloza carboxymetyl	0,6	1,1	1,1
Gôm caragen	0,2	0,5	0,5
Bột nhám silic oxit	34	20	20
Chất làm đặc silic oxit	0,0	3	3
Titan đioxit	1,0	0,5	0,5
Chất thơm	1,27	1,27	1,27

Avicel® CL-611 (chứa xenluloza vi tinh thể với hàm lượng nằm trong khoảng từ khoảng 81,2% đến 88,7% khối lượng và natri xenluloza carboxymetyl với hàm lượng nằm trong khoảng từ 11,3% đến 18,8% khối lượng)	0,0	0,7	1,0
Sorbitol	10	0	0
Tổng số	100	100	100

Giai đoạn 1: Quá trình tuyển chọn người tiêu dùng tham gia nghiên cứu được thực hiện từ bảng nghiên cứu thử nghiệm trực tuyến, kết hợp phỏng vấn trực tuyến. Người tiêu dùng tham gia nghiên cứu được nhận chế phẩm đối chứng và chế phẩm theo sáng chế có dán nhãn rõ ràng là “dùng thử lần 1” và “dùng thử lần 2”.

Giai đoạn 2: Nhắc người tiêu dùng tham gia nghiên cứu chuyển sang dùng thử chế phẩm thứ hai: Sau 10 ngày dùng thử chế phẩm thứ nhất, liên lạc lại với người tiêu dùng tham gia nghiên cứu để chuyển sang dùng thử chế phẩm thứ hai.

Giai đoạn 3: Thu thập kết quả nghiên cứu trực tuyến, trong đó người tiêu dùng tham gia nghiên cứu được yêu cầu hoàn thành bảng câu hỏi cuối cùng để thu thập các ưu điểm của chế phẩm thứ 2 được thử nghiệm.

Các câu hỏi thu thập bao gồm khoảng 20 câu hỏi trong đó có một câu hỏi là câu hỏi mở.

Lấy mẫu nghiên cứu:

Cỡ mẫu $n = 200$ (ở giai đoạn thu thập của mỗi nhóm)

Cấu trúc mẫu:

Người tiêu dùng tham gia nghiên cứu bao gồm, nam giới và phụ nữ với giới tính: 70% phụ nữ, 30% nam giới ở độ tuổi từ 18 đến 65, 50% số người tiêu dùng tham gia nghiên cứu ở độ tuổi từ 18 đến 34 và 50% số người tiêu dùng tham gia nghiên cứu ở độ tuổi từ 35 đến 65.

Dấu ngoặc kép thể hiện (50% ABC1/50% C2DE)

Người tiêu dùng tham gia nghiên cứu tự mua chế phẩm kem đánh răng (trực tiếp hoặc theo sở thích).

Toàn bộ người tiêu dùng tham gia nghiên cứu đều không được chăm sóc răng miệng trong 6 tháng cuối. Toàn bộ người tiêu dùng tham gia nghiên cứu đều đánh răng ít

nhất hai lần một ngày. Toàn bộ người tiêu dùng tham gia nghiên cứu đều được khám răng ít nhất một lần một năm. Những người bị dị ứng với các chế phẩm chăm sóc răng miệng tự báo cáo và ngoại trừ phụ nữ đang mang thai hoặc cho con bú.

Phạm vi nghiên cứu:

- Ưu tiên sử dụng và lý do sử dụng
- Đặc tính quan tâm
- Tiêu chí xếp hạng

Chế phẩm theo sáng chế chứa Avicel với hàm lượng bằng 1% khối lượng được ưu tiên sử dụng tương đương với chế phẩm đối chứng đã biết, trong khi chế phẩm theo sáng chế chứa Avicel với hàm lượng 0,7% khối lượng không được ưu tiên sử dụng nhiều, như được kiểm chứng bằng đánh giá ban đầu của chuyên gia cảm quan. Cả hai chế phẩm theo sáng chế “có hương vị được ưa thích” và “cảm giác sạch răng kéo dài” tương đương với chế phẩm đối chứng đã biết, tuy nhiên đối với tiêu chí đánh giá “cảm giác sạch răng kéo dài”, chế phẩm theo sáng chế chứa Avicel với hàm lượng bằng 1% khối lượng cao hơn đáng kể so với chế phẩm đối chứng đã biết, trong khi đó chế phẩm theo sáng chế chứa Avicel với hàm lượng 0,7% khối lượng là tương đương với chế phẩm đối chứng đã biết và kém hơn sau 3 tháng sử dụng.

Chế phẩm theo sáng chế chứa Avicel với hàm lượng bằng 1% khối lượng là ưu việt hơn chế phẩm theo sáng chế chứa Avicel với hàm lượng 0,7% khối lượng và tương đương với chế phẩm đối chứng đã biết về các đặc tính “hơi thở thơm mát và sạch răng” và có “cảm giác sạch răng kéo dài” và “hàm răng thực sự sạch bóng” cao hơn đáng kể so với chế phẩm đối chứng đã biết. Chế phẩm theo sáng chế chứa Avicel với hàm lượng bằng 1% khối lượng cũng có độ đồng nhất, cấu trúc, lượng bọt cao hơn đáng kể so với chế phẩm đối chứng đã biết. Chế phẩm theo sáng chế chứa Avicel với hàm lượng bằng 1% khối lượng cũng có độ bền hương thơm khi chải răng, độ bền hương thơm sau khi chải răng, hương thơm kéo dài, vị ngọt, và mùi bạc hà tương đương với chế phẩm đối chứng đã biết.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm chăm sóc răng miệng chứa:

a) nước với hàm lượng nằm trong khoảng từ 35% đến 45% khối lượng;

b) thành phần tăng cường phân phối hương thơm và đặc tính lưu biến với hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,7% đến 1,2% khối lượng, trong đó thành phần này chứa hỗn hợp:

b1) xenluloza vi tinh thể với hàm lượng nằm trong khoảng từ 80% đến 90% khối lượng; và

b2) natri xenluloza carboxymetyl với hàm lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 20% khối lượng;

trong đó, tỷ lệ phần trăm khối lượng của thành phần b1 và thành phần b2 được tính trên tổng khối lượng của thành phần b; và

c) bột nhám silic oxit với hàm lượng hữu hiệu nằm trong khoảng từ 15% đến 25% khối lượng

trong đó chế phẩm thu được hoặc có thể thu được bằng cách trộn sơ bộ xenluloza vi tinh thể và natri xenluloza carboxymetyl vào nước trước khi kết hợp với các thành phần còn lại.

2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này còn chứa polycarboxylat dạng polyme anion tổng hợp.

3. Chế phẩm theo điểm 2, trong đó polyme anion này là copolyme của methyl vinyl ete và anhydrit maleic có trọng lượng phân tử trung bình nằm trong khoảng từ 30.000 đến 1.000.000 với hàm lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 5% khối lượng.

4. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó bột nhám silic oxit chứa (a) hợp phần hạt nhám silic oxit thứ nhất có đường kính d_{50} nhỏ hơn $5\mu\text{m}$, và (b) hợp phần hạt nhám silic oxit thứ hai có đường kính d_{50} lớn hơn $8\mu\text{m}$, trong đó tỷ lệ khối lượng giữa hợp phần thứ nhất và hợp phần thứ hai nằm trong khoảng từ 1:2 đến 1:4.

5. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chế phẩm này còn chứa lượng hữu hiệu chất tạo ion florua.

6. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chế phẩm này còn chứa chất làm ẩm với hàm lượng nằm trong khoảng từ 25% đến 35% khối lượng, và/hoặc trong đó chế phẩm này còn chứa natri lauryl sulfat (SLS) với hàm lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 2% khối lượng.

7. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chế phẩm này còn chứa lượng điều chỉnh độ nhớt của một hoặc nhiều gồm xanthan, gồm caragen, chất làm đặc silic oxit, hoặc hỗn hợp của chúng.

8. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chế phẩm này còn chứa lượng hữu hiệu của chiết xuất kháng khuẩn tự nhiên, chất kháng khuẩn không ion hóa, triclosan magnolol, tetrahydromagnolol, butyl magnolol, honokiol, tetrahydrohonokiol hoặc hỗn hợp của chúng.

9. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này còn chứa:

- a) chất làm ẩm glycerin với hàm lượng nằm trong khoảng từ 25% đến 30% khối lượng;
- b) copolyme PVM/MA với hàm lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 5% khối lượng có trọng lượng phân tử trung bình nằm trong khoảng từ 30,000 đến 1,000,000;
- c) chất kháng khuẩn với hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,01% đến 3% khối lượng.

10. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này chứa:

- a) glycerin với hàm lượng nằm trong khoảng từ 25% đến 35% khối lượng;
- b) copolyme PVM/MA với hàm lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 3% khối lượng;
- e) triclosan với hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 0,5% khối lượng.

11. Phương pháp sản xuất chế phẩm chăm sóc răng miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, bao gồm bước phân tán hỗn hợp chứa xenluloza vi tinh thể với hàm lượng nằm trong khoảng từ 80% đến 90% khối lượng và natri xenluloza carboxymetyl với hàm lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 20% khối lượng vào nước, sau đó trộn với các thành phần còn lại.