

## **CHẾ PHẨM CHĂM SÓC RĂNG MIỆNG**

### **Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập đến chế phẩm chăm sóc răng miệng. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến chế phẩm chăm sóc răng miệng chứa hợp chất curcumin.

### **Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Các hợp chất curcumin có các tính chất chống oxy hóa và có thể được sử dụng trong các chế phẩm chăm sóc răng miệng để tạo ra tác dụng sinh lý có lợi, như phòng ngừa hoặc cải thiện tình trạng bệnh viêm lợi hoặc viêm nha chu. GB 2317339 bộc lộ các chế phẩm dùng cho miệng để phòng ngừa và điều trị sâu răng, bệnh nha chu và các bệnh khác của khoang miệng. Các chế phẩm này chứa curcuminoid và hợp chất sắt florua, kết hợp với các hoạt chất chăm sóc răng miệng và chất mang. SU 1,132,945 bộc lộ việc kết hợp các chiết phẩm từ nghệ hoặc gừng vào kem đánh răng nhằm cải thiện tác dụng chống viêm trên các mô của khoang miệng và điều trị một số bệnh của màng nhầy của khoang miệng và bệnh viêm quanh răng.

Tuy nhiên, sự kết hợp của các hợp chất curcumin vào chế phẩm chăm sóc răng miệng (như thuốc đánh răng) xuất hiện vấn đề. Sự phân hủy và sự đổi màu không hấp dẫn đã được quan sát khi bảo quản, đặc biệt là ở nhiệt độ cao.

Hiện các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng các vấn đề trên có thể được giải quyết bằng cách kết hợp hợp chất chứa ion kẽm vào chế phẩm này.

### **Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm chăm sóc răng miệng chứa một hoặc nhiều hợp chất curcumin và hợp chất chứa các ion kẽm nhằm đáp ứng vấn đề nêu trên.

Chế phẩm chăm sóc răng miệng chứa:

các thành phần sau với lượng đủ để tạo ra hợp phần chăm sóc răng miệng thứ nhất:

một hoặc nhiều hợp chất curcumin;

kẽm xitrat;

thành phần kem đánh răng; và

ít nhất một hợp chất tocopherol hoặc dẫn xuất của tocopherol;

trong đó thành phần kem đánh răng là chất làm sạch mài mòn;

trong đó hợp phần chăm sóc răng miệng thứ nhất chứa kẽm xitrat với lượng đủ sao cho hợp phần chăm sóc răng miệng thứ nhất được bảo quản trong bốn tháng ở nhiệt độ 40°C, thì sự phân hủy của một hoặc nhiều hợp chất curcumin giảm 75% so với hợp phần chăm sóc răng miệng thứ hai;

và trong đó hợp phần chăm sóc răng miệng thứ hai là giống như hợp phần chăm sóc răng miệng thứ nhất ngoại trừ việc hợp phần chăm sóc răng miệng thứ hai không chứa kẽm xitrat.

Việc sử dụng hợp chất chứa các ion kẽm để làm giảm sự phân hủy và/hoặc làm mất màu các trong chế phẩm chăm sóc răng miệng theo sáng chế.

### **Mô tả chi tiết sáng chế**

Curcumin là chất màu polyphenolic có màu vàng xuất hiện tự nhiên trong thân rễ của loài *Curcuma longa*, có bán trên thị trường và được bán dưới dạng củ nghệ, một loại thuốc nhuộm màu vàng cam. Curcumin còn được gọi là diferuloylmetan hoặc (1E, 6E)-1,7-bis (4-hydroxy-3-metoxi-phenyl) hepta-1,6-dien-3,5-dion. Nghệ chứa curcumin cùng với các chất tương tự có trong tự nhiên khác của curcumin được gọi chung là "curcuminoits". Các curcuminoit chính có mặt trong nghệ demetoxycurcumin (còn được gọi là *p*-hydroxyxinamoyl (feruhloyl)metan), bis-demetoxycurcumin (còn được gọi là *p,p'* dihydroxydixinamoylmetan) và xyclocurcumin (trong đó nhóm alpha, beta-chưa no beta-diketon curcumin được thay thế bởi nhóm alpha, beta-chưa no

dihydropyranon). Thuật ngữ "hợp chất curcumin" theo sáng chế bao gồm curcumin, curcuminoit, các dẫn xuất tự nhiên hoặc tổng hợp khác hoặc các chất tương tự của curcumin, và cũng như chiết phẩm từ cây *Curcuma longa* hoặc các thực vật chứa chất curcumin khác, như *Curcuma xanthorrhiza*, *Curcuma zedoaria* và *Curcuma aromatica*. Các ví dụ về các hợp chất curcumin thường đề sử dụng theo sáng chế bao gồm curcumin, demetoxycurcumin, bis-demetoxycurcumin, các natri và kim loại kiềm curcuminat khác, diaxetylcurcumin, trietylcurcumin, dihydrocurcumin, tetrahydrocurcumin, tetrahydrodemetoxycurcumin, tetrahydrobis-demetoxycurcumin, hexahydrocurcumin, octahydrocurcumin, curcumin glucuronit và curcumin sulfat. Ví dụ được ưu tiên là curcumin, demetoxycurcumin, bis-demetoxycurcumin, tetrahydrocurcumin, tetrahydrodemetoxycurcumin và tetrahydrobis-demetoxycurcumin. Hỗn hợp của bất kỳ chất nêu trên cũng có thể được sử dụng. Đặc biệt ưu tiên là hỗn hợp của curcumin, demetoxycurcumin và bis-demetoxycurcumin, và đặc biệt nhất là hỗn hợp của tetrahydrocurcumin, tetrahydrodemetoxycurcumin và tetrahydrobis-demetoxycurcumin.

Lượng hợp chất curcumin thích hợp nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 3%, tốt hơn là từ 0,01 đến 2%, tốt hơn nữa là từ 0,5% đến 1,5% trọng lượng của chế phẩm này.

Nguồn các ion kẽm thích hợp để sử dụng theo sáng chế bao gồm các muối kẽm có thể hòa tan hoặc ít tan được chấp nhận trong lĩnh vực mỹ phẩm. Muối kẽm ít tan là được ưu tiên, vì nó có thể cải thiện hơn nữa tính thẩm mỹ của sản phẩm bằng cách tạo ra hiệu quả làm mờ bổ sung. Muối kẽm hòa tan được định nghĩa là ít nhất 1g muối kẽm được hòa tan trong 100g dung môi ở 25°C. Muối kẽm ít tan được định nghĩa là từ 0,1 đến 1g muối kẽm hòa tan trong 100g dung môi ở 25°C. Do chế phẩm theo sáng chế thường trên cơ sở dung dịch nước, "dung môi" theo sáng chế thường là nước. Ví dụ cụ thể về các muối kẽm hòa tan trong nước thường là hữu ích theo sáng chế bao gồm kẽm clorua, kẽm axetat, kẽm gluconat, sulfat kẽm và florua kẽm. Tốt hơn, nếu muối kẽm là ít tan trong

nước (vì các lý do nêu trên), và các ví dụ cụ thể về các muối kẽm hòa tan ít trong nước hữu ích theo sáng chế bao gồm kẽm xitrat, kẽm lactat, kẽm oxit, kẽm monoglyxerolat, kẽm tartrat, kẽm pyrophosphat và kẽm maleat. Kẽm xitrat là được đặc biệt ưu tiên do ion xitrat cũng có thể làm tang độ ổn định của sản phẩm. Hỗn hợp của chất bất kỳ nêu trên cũng có thể được sử dụng.

Lượng chất chứa ion kẽm được sử dụng trong chế phẩm theo sáng chế tùy thuộc vào hợp chất cụ thể được sử dụng, nhưng thích hợp là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 10% tổng trọng lượng các ion kẽm tính theo trọng lượng của chế phẩm chăm sóc răng miệng. Kẽm xitrat là nguồn các ion kẽm ưu tiên cho các mục đích của sáng chế và lượng thích hợp của nó nằm trong khoảng từ 0,001 đến 7%, tốt hơn là từ 0,02 đến 2%, tốt hơn là từ 1 đến 3% tổng trọng lượng kẽm xitrat tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm chăm sóc răng miệng.

Các hợp chất chống oxy hóa khác nữa hữu ích có thể được đưa vào chế phẩm theo sáng chế để gia tăng tính năng và/hoặc độ ổn định của sản phẩm.

Loại hợp chất chống oxy hóa ưu tiên khác nữa bao gồm tocopherol và các dẫn xuất của chúng. Tocopherol là các dẫn xuất mono, di, và trimetyl hóa của tocol (2-metyl-2(4,8,12-trimetyltridexyl)chroman-6-ol) gốc. Các cấu hình 2R, 4'R, 8'R được gán cho alpha-tocopherol, thường xuất hiện nhiều nhất trong tự nhiên và là nguồn quan trọng nhất có hoạt tính của vitamin E. Hợp chất này đôi khi còn được gọi là RRR-alpha-tocopherol. Tocopherol và dẫn xuất của chúng được ưu tiên để sử dụng theo sáng chế là alpha-tocopherol và este của nó, như alpha-tocopherol succinat, alpha-tocopherol nicotinat và alpha-tocopherol axetat. Alpha-tocopherol axetat là được đặc biệt ưu tiên.

Hỗn hợp của chất bất kỳ nêu trên cũng có thể được sử dụng.

Khi có mặt, lượng tocopherol và/hoặc các dẫn xuất của chúng thích hợp là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 10%, tốt hơn là từ 0,01 đến 5%, tốt hơn là từ 0,5 đến 1,5% tổng trọng lượng tocopherol và/hoặc các dẫn xuất của chúng tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm chăm sóc răng miệng.

Loại hợp chất chống oxy hóa khác nữa ưu tiên bao gồm alkyl este của axit galic. Ví dụ về các alkyl este của axit galic hữu ích theo sáng chế bao gồm n-propyl galat (n-propyl-3,4,5-trihydroxybenzoat) hoặc isopropyl galat (isopropyl-3,4,5-trihydroxybenzoat) hoặc metyl este của axit galic (metyl-3,4,5-trihydroxybenzoat) hoặc etyl este của axit galic (etyl-3,4,5-trihydroxybenzoat)- hoặc butyl este của axit galic (n-butyl-3,4,5-trihydroxybenzoat). Alkyl este của axit galic ưu tiên cho các mục đích của sáng chế là n-propyl galat. Hỗn hợp của chất bất kỳ nêu trên cũng có thể được sử dụng.

Khi có mặt, lượng alkyl este của axit galic thích hợp là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 3%, tốt hơn là từ 0,01 đến 0,5%, tốt hơn là từ 0,01 đến 0,05% tổng trọng lượng alkyl este của axit galic tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm chăm sóc miệng.

Loại hợp chất chống oxy hóa khác nữa ưu tiên bao gồm axit ascorbic và/hoặc các dẫn xuất của chúng. Axit ascorbic và/hoặc các dẫn xuất của chúng để sử dụng theo sáng chế có thể là axit ascorbic và/hoặc dẫn xuất của axit ascorbic tan trong nước hoặc tan trong dầu được chấp nhận trong lĩnh vực mỹ phẩm bất kỳ. Thuật ngữ "axit ascorbic và/hoặc các dẫn xuất của chúng" dùng để chỉ axit ascorbic cũng như các este của axit ascorbic và muối este của axit ascorbic như ascorbyl phosphat cũng như các dẫn xuất của axit ascorbic như ascorbyl palmitat, ascorbyl tetraispalmitat (ví dụ hợp chất có sẵn từ DSM), ascorbyl dipalmitat (ví dụ, NIKKOL CP có sẵn của Nikko Chemical), ascorbyl linoleat, ascorbyl octanoat, axit 2-O-D-glucopyranosyl-L-ascorbic, là este của axit ascorbic và glucoza và thường được gọi là axit L-ascorbic 2-glucosit hoặc ascorbylglucosit, và các muối kim loại của chúng. Thuật ngữ "ascorbyl phosphat" dùng để chỉ các muối kim loại của este của axit mono- và polyphosphoric, trong đó nhóm hydroxy phosphoryl hóa của phân tử axit ascorbic có một hoặc nhiều đơn vị axit phosphoric (phosphat), và trong đó các cation kim loại (như các ion natri và/hoặc canxi hoặc magiê) cũng có mặt. Thuật ngữ "poly" thường biểu thị từ 2 đến 10, tốt nhất là 2 đến 4 đơn vị phosphat. Các

ascorbyl phosphat cũng có thể được gọi chung là "ascorbyl (poly) phosphat" để bao gồm cả mono- và polyphosphat. Ascorbyl phosphat thông thường để sử dụng theo sáng chế là muối của este phosphat của axit L-ascorbic như natri ascorbyl phosphat, kali ascorbyl phosphat, magiê ascorbylphosphat, canxi ascorbyl phosphat và natri magiê L-ascorbyl-2-monophosphat. Ascorbyl phosphat sẵn có trên thị trường bao gồm trinatri L-ascorbyl-2-monophosphat là hợp chất có sẵn như STAY®50 của DSM Nutritional Products AG, (4303 Kaiseraugst, Thụy Sĩ) và magiê L-ascorbyl phosphat (có sẵn từ Showa Denko) và natri magiê L-ascorbyl-2-monophosphat. Ascorbyl phosphat ưu tiên cho các mục đích của sáng chế là trinatri L-ascorbyl-2-monophosphat. Hỗn hợp của chất bất kỳ nêu trên cũng có thể được sử dụng.

Khi có mặt, lượng axit ascorbic và/hoặc các dẫn xuất của chúng thích hợp là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 10%, tốt hơn là từ 0,01 đến 5%, tốt hơn là từ 1 đến 3% tổng trọng lượng axit ascorbic và/hoặc các dẫn xuất của chúng tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm chăm sóc răng miệng.

Hỗn hợp của bất kỳ các hợp chất chống oxy hóa khác nữa nêu trên cũng có thể được sử dụng. Đặc biệt ưu tiên là hỗn hợp bao gồm ít nhất hai, và tốt nhất là tất cả, các hợp chất chống oxy hóa khác nữa sau đây: alpha-tocopherol axetat, n-propyl galat và ascorbyl phosphat (với lượng riêng lẻ thích hợp như được xác định nêu trên cho loại chất chống oxy hóa).

Tổng lượng chất chống oxy hóa khác nữa thích hợp nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 15%, tốt hơn là từ 0,01 đến 5%, tốt hơn nữa là từ 2 đến 4% tổng trọng lượng các chất chống oxy hóa khác nữa tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm chăm sóc miệng.

Chế phẩm chăm sóc răng miệng theo sáng chế có thể có dạng thông thường bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này, ví dụ kem đánh răng, nước súc miệng, kẹo cao su hoặc viên ngậm hình thoi.

Dạng sản phẩm được ưu tiên theo sáng chế là kem đánh răng. Thuật ngữ "kem đánh răng" dùng để chỉ bột nhão, kem, kem bột, sol khí, bột, gel, và/hoặc chế phẩm dạng lỏng được sử dụng để làm sạch các bề mặt của khoang miệng. Kem đánh răng là chế phẩm dùng cho miệng mà không được dự định để nuốt được cho mục đích sử dụng nội hấp của tác nhân trị liệu, nhưng được giữ lại trong khoang miệng trong thời gian đủ để gần như tiếp xúc với bề mặt răng và/hoặc các mô niêm mạc cho các mục đích của hoạt động bằng miệng. Tốt hơn, nếu kem đánh răng có dạng bột nhão hoặc gel (hoặc tổ hợp của chúng).

Kem đánh răng theo sáng chế thường chứa các thành phần khác nữa để gia tăng hiệu suất và/hoặc khả năng chấp nhận của người tiêu dùng như chất làm sạch mài mòn, nước, chất giữ ẩm, chất kết dính, hoặc chất làm đặc và chất hoạt động bề mặt.

Ví dụ, kem đánh răng thường chứa chất làm sạch mài mòn với lượng từ 3 đến 75% trọng lượng của kem đánh răng. Chất làm sạch mài mòn thích hợp bao gồm các silic oxit xerogel, hydrogel và gel khí và các silic oxit dạng hạt kết tủa, canxi cacbonat, dicanxi phosphat, tricanxi phosphat, nhôm oxit nung, natri và kali metaphosphat, natri và kali pyrophosphat, natri trimetaphosphat, natri hexametaphosphat, hydroxyapatit dạng hạt và các hỗn hợp của chúng.

Hơn nữa, kem đánh răng thường chứa pha lỏng với lượng nằm trong khoảng từ 40 đến 99% trọng lượng của kem đánh răng. Pha lỏng như vậy thường chứa nước và chất giữ ẩm với các lượng liên quan khác nhau, với lượng nước thường nằm trong khoảng từ 10 đến 45% trọng lượng (của kem đánh răng) và lượng chất giữ ẩm thường nằm trong khoảng từ 30 đến 70 % trọng lượng (của kem đánh răng). Các chất giữ ẩm thông thường bao gồm glyxerol, sorbitol, polyetylen glycol, polypropylen glycol, propylen glycol, xylitol (và các rượu đa chức ăn được khác), polysacarit thủy phân một phần hydro hóa và hỗn hợp của chúng.

Ngoài ra, kem đánh răng thường chứa chất kết dính hoặc chất làm đặc với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10% trọng lượng của kem đánh răng. Chất kết dính hoặc các tác nhân làm đặc thích hợp bao gồm polyme carboxyvinyl (như axit polyacrylic được liên kết ngang với polyalyl sucroza hoặc polyalyl pentaerythritol), hydroxyetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, muối hòa tan trong nước của este xenluloza (như natri carboxymetyl xenluloza và natri carboxymetyl hydroxyetyl xenluloza), gôm tự nhiên (như carrageenan, gôm karaya, gôm guar, gôm xanthan, gôm arabic, và gôm tragacanth), silic oxit được nghiền mịn, các hectorit, magiê nhôm silicat dạng keo và các hỗn hợp của chúng.

Ngoài ra, kem đánh răng thường chứa chất hoạt động bề mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,2 đến 5% trọng lượng của kem đánh răng. Chất hoạt động bề mặt thích hợp bao gồm các chất hoạt động bề mặt anion, như muối của natri, magiê, amoni hoặc etanolamin của C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub> alkyl sulfat (ví dụ, natri lauryl sulphat), C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub> alkyl sulphosuccinats (ví dụ, dioctyl natri sulphosuccinat), C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub> alkyl sulphoaxetat (như natri lauryl sulphoaxetat), C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub> alkyl sarcosinat (như natri lauryl sarcosinat), C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub> alkyl phosphat (có thể tùy ý chứa 10 đơn vị etylen oxit và/hoặc propylen oxit) và monoglyxerit sulfat hóa. Chất hoạt động bề mặt thích hợp khác bao gồm các chất hoạt động bề mặt không ion, như sorbitan este của axit béo được polyetoxi hóa tùy ý, axit béo được etoxy hóa, este của polyetylen glycol, etoxylat của axit béo monoglyxerit và diglyxerit, và polyme khối etylen oxit/propylen oxit. Chất hoạt động bề mặt thích hợp khác bao gồm chất hoạt động bề mặt lưỡng tính, như betain hoặc sulphobetain. Hỗn hợp của chất bất kỳ nêu trên cũng có thể được sử dụng.

Các chế phẩm theo sáng chế cũng có thể chứa các thành phần tùy ý khác thường dùng trong lĩnh vực này như hợp chất chứa ion florua, các chất làm sạch răng, dung dịch đệm, chất thơm, chất làm ngọt, chất tạo màu; chất làm mờ, chất bảo quản, chất chống nhạy và chất kháng khuẩn.



## Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được minh họa rõ hơn dựa vào việc tham khảo các ví dụ không nhằm mục đích giới hạn phạm vi bảo hộ sau đây.

Chế phẩm được điều chế có các thành phần như được thể hiện trong Bảng 1 dưới đây.

Tất cả các thành phần được biểu diễn theo phần trăm trọng lượng của chế phẩm, và dưới dạng lượng của thành phần hoạt chất.

Ví dụ A là ví dụ so sánh (không theo sáng chế). Ví dụ 1 là công thức của chế phẩm theo sáng chế.

Bảng 1

Thành phần	Ví dụ 1	Ví dụ A
Sorbitol	45	45
Natri florua	0,32	0,32
Natri sacarin	0,25	0,25
PEG-32	2,0	2,0
Kẽm xitrat	2,0	-
Titani dioxit	1,0	1,0
Silic oxit hydrat hóa (Tixosil®43, của Rhodia)	8,5	8,5
Silic oxit hydrat hóa (Sorbosil ® AC77, của PQ Corp)	10	10
Natri lauryl sulphat	1,8	1,8
Hương vị	1,2	1,2
Carboxymetylxenuloza, muối natri (Cekol®2000, của CP Kelco)	1,1	1,1
THC (TETRAHYDROCURCUMINOIDS CG, của	1,0	1,0

Sabinsa Corp)*		
Propyl galat	0,03	0,03
Tocopheryl axetat	1,0	1,0
Natri ascorbyl phosphat (Stay-C ® 50, của DSM)	2,0	2,0
Nước	cho đủ 100	cho đủ 100

\* Hỗn hợp của tetrahydrocurcumin, tetrahydrodemetoxycurcumin và tetrahydrobis-demetoxycurcumin được chiết từ rễ của cây *Curcuma longa* (nghệ).

Sau 4 tháng bảo quản ở nhiệt độ cao (40°C), chế phẩm được thử nghiệm đối với lượng THC. Tỷ lệ phần trăm của THC được thu hồi từ chế phẩm theo Ví dụ 1 là 91% trọng lượng. Ngược lại, tỷ lệ phần trăm của THC thu hồi từ chế phẩm theo ví dụ A là 64% trọng lượng, điều này cho thấy rằng sự phân hủy THC lớn hơn ở của chế phẩm theo ví dụ A.

## YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm chăm sóc răng miệng chứa các thành phần sau với lượng đủ để tạo ra hợp phần chăm sóc răng miệng thứ nhất:

một hoặc nhiều hợp chất curcumin;

kẽm xitrat;

thành phần kem đánh răng; và

ít nhất một hợp chất tocopherol hoặc dẫn xuất của tocopherol;

trong đó thành phần kem đánh răng là chất làm sạch mài mòn;

trong đó hợp phần chăm sóc răng miệng thứ nhất chứa kẽm xitrat với lượng đủ sao cho hợp phần chăm sóc răng miệng thứ nhất được bảo quản trong bốn tháng ở nhiệt độ 40°C, thì sự phân hủy của một hoặc nhiều hợp chất curcumin giảm 75% so với hợp phần chăm sóc răng miệng thứ hai;

và trong đó hợp phần chăm sóc răng miệng thứ hai là giống như hợp phần chăm sóc răng miệng thứ nhất ngoại trừ việc hợp phần chăm sóc răng miệng thứ hai không chứa kẽm xitrat.

2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó hợp chất curcumin là hỗn hợp của tetrahydro-curcumin, tetrahydrodemetoxycurcumin và tetrahydrobis-demetoxycurcumin.

## TÓM TẮT

Sáng chế đề cập đến chế phẩm chăm sóc răng miệng, tốt hơn là kem đánh răng, trong đó chế phẩm này chứa một hoặc nhiều hợp chất curcumin và hợp chất chứa ion kẽm. Việc kết hợp hợp chất chứa ion kẽm vào chế phẩm làm giảm sự phân hủy và/hoặc sự đổi màu của (các) hợp chất curcumin trong chế phẩm này.