



(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)



1-0029828

(51)⁷ A61K 8/49; A61Q 11/00; A61K 8/67 (13) B

(21) 1-2015-01963

(22) 01/11/2013

(86) PCT/JP2013/079743 01/11/2013

(87) WO 2014/073490 A1 15/05/2014

(30) 2012-246674 08/11/2012 JP

(45) 25/10/2021 403

(43) 26/10/2015 331A

(73) LION CORPORATION (JP)

3-7, Honjo 1-chome, Sumida-ku, Tokyo 130-8644 Japan

(72) FUJIKAWA, Haruhiko (JP); INOUE, Shimako (JP); ASAKUMA, Hiroki (JP);
ONIKI, Takayuki (JP).

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) CHẾ PHẨM DÙNG QUA ĐƯỜNG MIỆNG CHỨA HỢP CHẤT LACTAM VÀ
CHẤT CHỐNG OXY HÓA

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng qua đường miệng mà làm sạch oxy hoạt tính bên trong các tế bào hình thành nướu trong thời gian dài để có hiệu quả cao trong việc ngăn chặn bệnh nha chu.

Chế phẩm dùng qua đường miệng chứa (A) hợp chất lactam có nhóm axit được chọn từ nhóm bao gồm axit pyrrolidon carboxylic, axit 6-oxo-2-piperidin carboxylic, và axit 3-(2-oxo-1-azepanyl)propanoic, và/hoặc muối của nó, và (B) chất chống oxy hóa. Sáng chế cũng đề cập đến chất làm sạch oxy hoạt tính chứa (A) hợp chất lactam và/hoặc muối của nó, và (B) chất chống oxy hóa làm thành phần hữu hiệu.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng qua đường miệng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các bệnh nha chu là các bệnh viêm nhiễm gây ra bởi vi khuẩn, chủ yếu là vi khuẩn kỵ khí gram-âm như *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*). Chứng viêm nhiễm gây ra bởi các ngoại độc tố (ví dụ như, leukotoxin) hoặc các nội độc tố (ví dụ như, các lipopolysacarit) do vi khuẩn sản xuất ra, làm tổn thương mô. Trên quan điểm này, các thuốc chống vi khuẩn và các thuốc chống vi trùng được phát triển để ngăn chặn vi khuẩn gây bệnh nha chu.

Trong các cơ thể sống, các bạch cầu trung tính, các tế bào lympho, hoặc tương tự xâm nhập vào các túi nha chu và mô nướu để tiêu hóa vi khuẩn gây bệnh nha chu trong thực bào, và các phản ứng miễn dịch xảy ra, mà ở đó các kháng thể đặc hiệu được sản xuất để ngăn chặn các chất lạ này. Tuy nhiên, gần đây đã chỉ ra rằng oxy hoạt tính xuất hiện quá mức ở thực bào gây tổn thương mô sống làm tiến triển các bệnh nha chu. Được báo cáo rằng, ngay cả sau khi vi khuẩn gây bệnh nha chu chết, các độc tố còn lại, và chứng viêm nhiễm gây ra do các độc tố này tiếp tục sản xuất oxy hoạt tính mới. Ngoài ra, được báo cáo rằng các yếu tố môi trường như hút thuốc lá và căng thẳng cũng làm tăng oxy hoạt tính.

Các thuốc chống vi khuẩn và các thuốc chống vi trùng được mong chờ là có “tác dụng nhanh” bằng cách có các hiệu quả tức thì, trong khi oxy hoạt tính thay đổi loại của nó bao gồm hydro peroxit, gốc hydroxy, và superoxit bằng các phản ứng hóa học và tiếp tục được sản xuất theo sự tiến triển của chứng viêm. Trên quan điểm này, để làm sạch các loại oxy hoạt tính này, “tính bền lâu” là được mong chờ ngoài “hiệu quả làm sạch cao.”

Khi nguyên bào sợi tạo ra nướu bị tổn thương do các loại oxy hoạt tính, ví dụ như, phá hủy các sợi collagen và giảm tăng sinh tế bào, kết quả là suy thoái nướu và do đó thúc đẩy các bệnh nha chu. Do đó, các chất chống oxy hóa mà

làm sạch các loại oxy hoạt tính này được phát triển.

Liên quan đến các chất chống oxy hóa, ví dụ, được báo cáo rằng các muối este phosphat axit ascorbic thu được dưới dạng các dẫn xuất của axit ascorbic có tính ổn định cao hơn các muối của axit ascorbic và có hiệu quả ức chế chứng viêm nhiễm bằng cách làm sạch oxy hoạt tính thừa được sản xuất trong các cơ thể sống; các ví dụ của các nghiên cứu trên cơ sở này bao gồm các kỹ thuật để ứng dụng chúng vào các chế phẩm dùng qua đường miệng như kem đánh răng và các viên ngậm (tài liệu sáng chế 1) và các kỹ thuật để gia tăng khả năng hấp thụ qua niêm mạc thông qua việc sử dụng kết hợp các polyme cation (tài liệu sáng chế 2). Vitamin E và các dẫn xuất của nó, được biết đến là các chất chống oxy hóa ưa chất béo, thường được sử dụng làm các chất chống oxy hóa ở thực phẩm và các thuốc (tài liệu sáng chế 3), và các kỹ thuật để gia tăng tính lưu lại của nó bằng các hạt hydrogel được đề xuất (tài liệu sáng chế 4). Astaxanthin và fucoxanthin là các chất chống oxy hóa lõi cuộn được sự chú ý vì hiệu quả cao của nó; các ví dụ về các kỹ thuật liên quan đến chúng còn bao gồm bổ sung chúng vào các thành phần chế phẩm (tài liệu sáng chế 5), giảm các vết cháy nắng và các vết (tài liệu sáng chế 6), và giảm oxy hoạt tính trong máu thông qua thực phẩm ăn vào (tài liệu sáng chế 7).

Tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: Đơn sáng chế Nhật Bản số H02-292211

Tài liệu sáng chế 2: Đơn sáng chế Nhật Bản số 2004-83543

Tài liệu sáng chế 3: Đơn sáng chế Nhật Bản số H10-53515

Tài liệu sáng chế 4: Đơn sáng chế Nhật Bản số 2009-196987

Tài liệu sáng chế 5: Đơn sáng chế Nhật Bản số 2008-1623

Tài liệu sáng chế 6: Đơn sáng chế Nhật Bản số 2008-239606

Tài liệu sáng chế 7: WO 04/052385

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề cần được giải quyết bởi sáng chế

Tuy nhiên, trong bối cảnh này, các kỹ thuật mà sử dụng các chất chống oxy hóa trên quan điểm ngăn ngừa bệnh nha chu chưa hoàn thiện. Nước bọt và dịch nướu tuôn ra và chảy trong miệng mọi lúc, và do đó rất khó để làm cho các chất chống oxy hóa hoạt động một cách hiệu quả ở mô nha chu trong thời gian dài.

Để làm sạch oxy hoạt tính phía trong các tế bào hình thành nướu trong thời gian dài, quan trọng là làm cho các chất chống oxy hóa hoạt động trên mô nha chu một cách hiệu quả trong thời gian dài trong môi trường mà dịch môi trường nướu như nước bọt chảy bên trong. Theo khảo sát về tình trạng thực tế của các bệnh răng miệng, đã chỉ ra rằng tỷ lệ mắc các bệnh nha chu là cao 80% cả nước, và trên quan điểm này, chế phẩm dùng qua đường miệng cho phép gia tăng hơn nữa hiệu quả ngăn ngừa bệnh nha chu được mong đợi phát triển.

Sáng chế được hoàn thành khi xem xét các bối cảnh nêu trên. Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm dùng qua đường miệng làm sạch oxy hoạt tính bên trong các tế bào hình thành nướu trong thời gian dài để có hiệu quả cao trong việc ngăn ngừa bệnh nha chu.

Phương pháp giải quyết vấn đề

Là kết quả của việc nghiên cứu nghiêm túc để đạt được mục đích nêu trên, các tác giả sáng chế đã phát hiện thấy rằng việc sử dụng kết hợp hợp chất lactam cụ thể với chất chống oxy hóa có thể làm sạch oxy hoạt tính bên trong các tế bào hình thành nướu trong thời gian dài ngay cả trong môi trường có nước bọt, do đó sáng chế được hoàn thành.

Theo đó, sáng chế là như sau:

[1] Chế phẩm dùng qua đường miệng chứa:

(A) hợp chất lactam và/hoặc muối của nó, hợp chất lactam có nhóm axit được chọn từ nhóm bao gồm axit pyrrolidon carboxylic, axit 6-oxo-2-piperidin carboxylic, và axit 3-(2-oxo-1-azepanyl)propanoic; và

(B) chất chống oxy hóa.

[2] Chế phẩm dùng qua đường miệng theo mục [1], trong đó thành phần (A) là axit pyrrolidon carboxylic và/hoặc muối của nó.

[3] Chế phẩm dùng qua đường miệng theo mục [1] hoặc [2], trong đó thành phần (B) là một hoặc nhiều chất chống oxy hóa được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic và các dẫn xuất của nó, vitamin E và các dẫn xuất của nó, astaxanthin, và fucoxanthin.

[4] Chế phẩm dùng qua đường miệng theo mục [1] hoặc [2], trong đó thành phần (B) là một hoặc nhiều chất chống oxy hóa được chọn từ nhóm bao gồm các muối este phosphat axit ascorbic, vitamin E và các dẫn xuất của nó.

[5] Chất làm sạch oxy hoạt tính bao gồm:

(A) hợp chất lactam và/hoặc muối của nó, hợp chất lactam có nhóm axit được chọn từ nhóm bao gồm axit pyrrolidon carboxylic, axit 6-oxo-2-piperidin carboxylic, axit 3-(2-oxo-1-azepanyl)propanoic; và

(B) chất chống oxy hóa

làm các thành phần hữu hiệu.

Hiệu quả của sáng chế

Sáng chế đề xuất chế phẩm dùng qua đường miệng làm sạch oxy hoạt tính bên trong các tế bào hình thành nướu trong thời gian dài để có hiệu quả cao trong việc ngăn ngừa bệnh nha chu.

Mô tả chi tiết sáng chế

Dưới đây sẽ mô tả chi tiết sáng chế theo các phương thức ưu tiên.

Chế phẩm dùng qua đường miệng

Chế phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế chứa (A) hợp chất lactam có nhóm axit được chọn từ nhóm bao gồm axit pyrrolidon carboxylic, axit 6-oxo-2-piperidin carboxylic và axit 3-(2-oxo-1-azepanyl)propanoic, và/hoặc muối của nó và (B) chất chống oxy hóa.

Thành phần (A)

Thành phần (A) chứa trong chế phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế là hợp chất lactam có nhóm axit được chọn từ nhóm bao gồm axit pyrrolidon carboxylic, axit 6-oxo-2-piperidin carboxylic, và axit 3-(2-oxo-1-azepanyl)propanoic và/hoặc muối của nó.

Sáng chế hoàn thành chế phẩm dùng qua đường miệng làm sạch oxy hoạt tính bên trong các tế bào hình thành nướu trong thời gian dài để có hiệu quả cao trong ngăn ngừa bệnh nha chu bằng cách kết hợp thành phần (A) với chất chống oxy hóa là thành phần (B). Nói cách khác, thành phần (A) có tác dụng hiệu quả trong việc nâng cao độ bền của hiệu quả làm sạch oxy hoạt tính trong tế bào của chất chống oxy hóa.

Khi thành phần (A) ở dạng muối, muối này có thể là muối được dụng bất kỳ. Các ví dụ về muối được dụng bao gồm các muối cộng axit, các muối cộng bazơ, và các muối của axit amin. Các ví dụ cụ thể của nó bao gồm các muối của axit vô cơ như các hydroclorua, các hydrobromat, các sulfat, các hydroiodua, các nitrat, và các phosphat; các muối của axit hữu cơ như các xitrat, các oxalat, các axetat, các format, các propionat, các benzoat, các trifloaxetat, các maleat, các tartrat, các metansulfonat, các benzensulfonat, và para-toluensulfonat; các muối gốc vô cơ như các muối natri, các muối kali, các muối canxi, các muối magiê, và các muối amoni; các muối gốc hữu cơ như các muối triethylamoni, các muối trietanolamoni, các muối pyridinium, và các muối diisopropylamoni; và các muối của axit amin như các muối arginin, các aspartat, và các glutamat. Trong số các muối này, các muối tan trong nước là ưu tiên, các muối gốc vô cơ là ưu tiên trong số này, các muối của kim loại kiềm là ưu tiên hơn, và các muối natri và các muối kali là ưu tiên đặc biệt.

Trên quan điểm nâng cao độ bền của hiệu quả làm sạch oxy hoạt tính của thành phần (B), thành phần (A) ưu tiên đặc biệt là axit pyrrolidon carboxylic và/hoặc muối của nó.

Hợp chất lactam hoặc muối của nó được sử dụng làm thành phần (A) có thể được tổng hợp theo các sơ đồ đã biết. Theo cách khác, hợp chất lactam hoặc muối của nó được sử dụng làm thành phần (A) có thể là sản phẩm có sẵn trên thị trường.

Các ví dụ về các sản phẩm có sẵn trên thị trường của axit pyrrolidon carboxylic bao gồm “AJIDEW -100 (nhãn hiệu đăng ký)” có sẵn từ Ajinomoto Co., Inc. Các ví dụ về các sản phẩm có sẵn trên thị trường của natri pyrrolidon carboxylat bao gồm “AJIDEW NL-50 (nhãn hiệu đăng ký)” có sẵn từ Ajinomoto Co., Inc.

Các ví dụ về các sản phẩm có sẵn trên thị trường của axit 6-oxo-2-piperidin carboxylic bao gồm “axit (S)-6-Oxo-2-piperidincarboxylic (tên sản phẩm)” có sẵn từ Sigma-Aldrich Japan.

Các ví dụ về các sản phẩm có sẵn trên thị trường của axit 3-(2-oxo-1-azepanyl)propanoic bao gồm “axit 3-(2-Oxoazepan-1-yl)propanoic (tên sản phẩm)” có sẵn từ Sigma-Aldrich Japan.

Ở chế phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế, mỗi loại nguyên liệu của thành phần (A) có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc dưới dạng hỗn hợp gồm hai hoặc nhiều loại.

Hàm lượng thành phần (A) trong chế phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế tốt hơn là 0,1% khối lượng hoặc nhiều hơn, tốt hơn nữa là 0,5% khối lượng hoặc nhiều hơn, và thậm chí tốt hơn nữa là 1% khối lượng hoặc nhiều hơn trên quan điểm nâng cao độ bền của hiệu quả làm sạch oxy hoạt tính.

Giới hạn trên của hàm lượng thành phần (A) trong chế phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế tốt hơn là 10% khối lượng hoặc ít hơn và tốt hơn nữa là 5% khối lượng hoặc ít hơn trên quan điểm độ bền của hiệu quả làm sạch oxy hoạt tính và tính ổn định chế phẩm.

Theo phương án này, hàm lượng thành phần (A) trong chế phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế tốt hơn là từ 0,1 đến 10% khối lượng, tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 5% khối lượng, và thậm chí tốt hơn nữa là từ 1 đến 5% khối lượng so với tổng lượng chế phẩm dùng qua đường miệng.

Theo sáng chế, hàm lượng của các thành phần tương ứng trong chế phẩm dùng qua đường miệng dựa trên lượng các thành phần tương ứng được đưa vào khi sản xuất chế phẩm.

Thành phần (B)

Thành phần (B) chứa trong chế phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế là chất chống oxy hóa.

Các ví dụ về chất chống oxy hóa có thể chứa mà phù hợp làm thành phần (B) bao gồm axit ascorbic và các dẫn xuất của nó, vitamin E và các dẫn xuất của nó, astaxanthin, fucoxanthin, glutathion, axit uric, β -caroten, vitamin A,

ubiquinol, và các flavonoid. Các ví dụ về các dẫn xuất của axit ascorbic bao gồm các muối este phosphat axit ascorbic như magiê este phosphat axit ascorbic và natri este phosphat axit ascorbic. Các ví dụ về các dẫn xuất của vitamin E bao gồm tocopherol axetat và tocopherol nicotinat.

Trên quan điểm thể hiện độ bền tuyệt vời của hiệu quả làm sạch oxy hoạt tính khi kết hợp với thành phần (A), thì thành phần (B) tốt hơn là một hoặc nhiều chất chống oxy hóa được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic và các dẫn xuất của nó, vitamin E và các dẫn xuất của nó, astaxanthin, và fucoxanthin, tốt hơn nữa là một hoặc nhiều chất chống oxy hóa được chọn từ nhóm bao gồm các muối este phosphat axit ascorbic, vitamin E và các dẫn xuất của nó, astaxanthin, và fucoxanthin, thậm chí tốt hơn nữa là một hoặc nhiều chất chống oxy hóa được chọn từ nhóm bao gồm các muối este phosphat axit ascorbic, và vitamin E và các dẫn xuất, và đặc biệt tốt hơn là một hoặc nhiều chất chống oxy hóa được chọn từ nhóm bao gồm magiê este phosphat axit ascorbic và tocopherol axetat.

Chất chống oxy hóa được sử dụng làm thành phần (B) có thể được tổng hợp theo các sơ đồ đã biết. Theo cách khác, chất chống oxy hóa được sử dụng là thành phần (B) có thể là các sản phẩm có sẵn trên thị trường.

Trong chế phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế, mỗi loại nguyên liệu của thành phần (B) có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc dưới dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều loại.

Hàm lượng thành phần (B) trong chế phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế tốt hơn là 0,01% khối lượng hoặc nhiều hơn, tốt hơn nữa là 0,05% khối lượng hoặc nhiều hơn, và thậm chí tốt hơn nữa là 0,1% khối lượng hoặc nhiều hơn trên quan điểm nâng cao độ bền của hiệu quả làm sạch oxy hoạt tính.

Giới hạn trên của hàm lượng thành phần (B) trong chế phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế tốt hơn là 2% khối lượng hoặc ít hơn và tốt hơn nữa là 1% khối lượng hoặc ít hơn trên quan điểm tính ổn định chế phẩm.

Theo phương án này, hàm lượng thành phần (B) trong chế phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế tốt hơn là từ 0,01 đến 2% khối lượng, tốt hơn nữa là từ 0,05 đến 1% khối lượng, và thậm chí tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 1% khối lượng so với tổng lượng chế phẩm dùng qua đường miệng.

Tỷ lệ trộn của thành phần (A) và thành phần (B) có phạm vi ưu tiên. Cụ thể là, trên quan điểm tính ổn định chế phẩm, tỷ lệ trộn khối lượng của thành phần (A) so với thành phần (B) [thành phần (A)/thành phần (B)] trong chế phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế tốt hơn là 1 hoặc nhiều hơn và tốt hơn nữa là 2 hoặc nhiều hơn. Trên quan điểm độ bền của hiệu quả làm sạch oxy hoạt tính, tỷ lệ trộn khối lượng của thành phần (A) so với thành phần (B) [thành phần (A)/thành phần (B)] trong chế phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế tốt hơn là 100 hoặc ít hơn và tốt hơn nữa là 30 hoặc ít hơn. Để đạt được cả độ bền của hiệu quả làm sạch oxy hoạt tính và tính ổn định chế phẩm ở mức cao, thì tỷ lệ trộn tốt hơn là từ 1 đến 100 và tốt hơn nữa là từ 2 đến 30.

Chế phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế có hình dạng và dạng bào chế bất kỳ. Ví dụ, chế phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế có thể được bào chế theo các dạng khác nhau như hệ chất lỏng (chất lỏng, giống như chất lỏng, và dạng hồ) và hệ chất rắn (chất rắn và giống như chất rắn). Các ví dụ về dạng bào chế bao gồm các chế phẩm đánh răng như kem đánh răng, thuốc đánh răng lỏng, thuốc đánh răng dạng lỏng, và bột đánh răng, các chế phẩm nước súc miệng, các chế phẩm thuốc mỡ, các hồ thoa miệng, các chế phẩm làm mát miệng, và dạng thực phẩm (ví dụ như, kẹo cao su, viên kẹo, kẹo, gôm, màng, kẹo mút và tương tự).

Chế phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế có thể chứa các thành phần bổ sung đã biết (các chất mang dược dụng) có thể được sử dụng trong các chế phẩm dùng qua đường miệng ngoài các thành phần trên ở mức độ mà hiệu quả theo sáng chế không bị suy giảm. Các ví dụ về các thành phần bổ sung bao gồm các chất nhám, các chất kết dính, các chất làm đặc, các chất hoạt động bề mặt, các chất làm ngọt, các chất bảo quản, các chất tạo hương vị, các thành phần thuốc, các chất tạo màu, các chất làm bóng, các chất điều chỉnh độ pH, các dung môi, và các tá dược, mà có thể được chọn một cách phù hợp với dạng bào chế. Mặc dù sau đây mô tả các ví dụ cụ thể về các thành phần bổ sung, nhưng các thành phần có thể chứa trong chế phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế không chỉ giới hạn ở đó.

Các ví dụ về các chất nhám bao gồm các chất nhám silic oxit như silicic anhydrit, silic oxit tinh thể, silic oxit vô định hình, silicagel, và nhôm silicat,

zeolit, canxi hydro phosphat anhydrit, canxi hydro phosphat dihydrat, canxi pyrophosphat, canxi cacbonat, nhôm hydroxit, nhôm oxit, magiê cacbonat, trimagiê phosphat, ziricon silicat, tricanxi phosphat, hydroxyapatit, tetracaxi phosphat, và các chất nhám nhựa tổng hợp.

Mỗi chất nhám có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất khác trong số chúng. Khi chứa chất nhám hoặc các chất nhám, lượng của nó được chứa tốt hơn là từ 2 đến 40% khối lượng và tốt hơn nữa là từ 5 đến 20% khối lượng so với toàn bộ chế phẩm khi chế phẩm là kem đánh răng, còn trong nước súc miệng, tốt hơn là từ 0 đến 10% khối lượng và tốt hơn nữa là từ 0 đến 5% khối lượng so với toàn bộ chế phẩm.

Các ví dụ về các chất kết dính bao gồm pululan, gelatin, metylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, natri xenluloza metyl carboxy, caragenan, natri alginat, gôm xanthan, natri polyacrylat, gôm arabic, gôm guar, gôm locust bean, rượu polyvinyl, polyvinylpyrrolidon, và các polyme carboxyvinyl. Mỗi chất kết dính có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất khác trong số chúng. Khi chất kết dính được sử dụng, lượng được phép chứa của nó thường là từ 0,01 đến 3% khối lượng so với toàn bộ chế phẩm.

Các ví dụ về các chất làm đặc (các chất làm ẩm) bao gồm sorbitol, propylen glycol, butylen glycol, glyxerin, và polyetylen glycol. Mỗi chất làm đặc có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất khác trong số chúng. Khi chất làm đặc hoặc các chất làm đặc được sử dụng, lượng được chứa của nó có thể được xác định một cách thích hợp chỉ cần các hiệu quả của sáng chế không bị suy giảm, và thường là từ 1 đến 60% khối lượng so với toàn bộ chế phẩm.

Các ví dụ về các chất hoạt động bề mặt bao gồm các chất hoạt động bề mặt anion và các chất hoạt động bề mặt không ion.

Các ví dụ về các chất hoạt động bề mặt anion bao gồm các muối của axit N-axylamino, các muối của axit α -olefin sulfonic, các muối của axit N-axylsulfonic, các muối của axit alkylsulfuric, và các muối của axit sulfuric của các este axit béo glyxerin. Trong các chất này, muối của axit N-axylamino, các

muối của axit α -olefin sulfonic, các muối của axit alkylsulfuric, và tương tự là ưu tiên về mặt tính linh hoạt, và natri lauroyl sarcosinat, các natri α -olefin sulfonat có dãy alkyl chứa từ 10 đến 16 nguyên tử cacbon ở mạch chính, natri lauryl sulfat, và tương tự là ưu tiên hơn về mặt các đặc tính tạo bọt và tính ổn định trong nước cứng.

Các ví dụ về các chất hoạt động bề mặt không ion bao gồm các polyoxyetylen alkyl ete, các copolyme khối polyoxyetylen-polyoxypropylen, dầu thầu dầu đã hydro hóa polyoxyetylen, các glycerin este polyoxyetylen ete, các sucroza este của axit béo, các alkylol amit, và các este của axit béo glycerin. Trong số đó, các polyoxyetylen alkyl ete, dầu thầu dầu đã hydro hóa polyoxyetylen, các alkylol amit, các este của axit béo sorbitan, và tương tự tốt hơn là được sử dụng về mặt tính linh hoạt. Các polyoxyetylen alkyl ete tốt hơn là có dãy alkyl chứa từ 14 đến 18 nguyên tử cacbon ở mạch chính. Số lượng mol trung bình của etylen oxit thêm vào các polyoxyetylen alkyl ete tốt hơn là từ 15 đến 30. Số lượng mol trung bình (các EO bổ sung tính trung bình) của etylen oxit bổ sung vào dầu thầu dầu đã hydro hóa polyoxyetylen tốt hơn là từ 20 đến 100. Các alkylol amit tốt hơn là có dãy alkyl chứa từ 12 đến 14 nguyên tử cacbon ở mạch chính. Các este của axit béo sorbitan tốt hơn là chứa từ 12 đến 18 nguyên tử cacbon trong axit béo. Các este của axit béo polyoxyetylen sorbitan tốt hơn là chứa từ 16 đến 18 nguyên tử cacbon trong axit béo. Số lượng mol trung bình của etylen oxit bổ sung vào các este của axit béo polyoxyetylen sorbitan tốt hơn là từ 10 đến 40.

Mỗi chất hoạt động bề mặt có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất trong số đó. Khi sử dụng các chất hoạt động bề mặt, lượng được chứa của nó thường là từ 0 đến 10% khối lượng và tốt hơn là từ 0,01 đến 5% khối lượng so với toàn bộ chế phẩm.

Các ví dụ về các chất làm ngọt bao gồm natri saccharin, steviosit, neohesperidin hydrochalcon, glyxyrhizin, perillartin, p-metoxysinamic aldehyd, thaumatin, palatinos, maltitol, xylitol, và arabitol. Mỗi chất làm ngọt có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất trong số đó. Khi sử dụng chất làm ngọt, lượng được phép chứa của nó có thể được xác định một cách thích hợp chỉ cần các hiệu quả của sáng chế không bị suy giảm.

Các ví dụ về các chất bảo quản bao gồm natri benzoat, các este của axit para-oxybenzoic như metylparaben, etylparaben, và butylparaben, muối etylendiamin tetraaxetat, và benzalkoni clorua. Mỗi chất bảo quản có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất trong số đó. Khi sử dụng chất bảo quản, lượng được phép chứa của nó có thể được xác định một cách thích hợp chỉ cần các hiệu quả của sáng chế không bị suy giảm.

Các ví dụ về các chất tạo hương vị bao gồm các chất tạo hương vị tự nhiên, các chất tạo hương vị tổng hợp (các chất tạo hương vị được sử dụng riêng rẽ), và các chất tạo hương vị pha trộn (ví dụ như các tinh dầu tạo hương vị (các chất tạo hương vị dạng dầu) và các chất tạo hương vị dạng bột chẳng hạn). Mỗi chất tạo hương vị có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất trong số đó.

Các ví dụ về các chất tạo hương vị tự nhiên bao gồm dầu matic, dầu cây mùi tây, dầu hồi, dầu khuynh diệp, dầu lộc đề, dầu casia, dầu bạc hà, dầu bạc hà lục, dầu bạc hà cay, dầu chanh, dầu cây rau mùi, dầu cam, dầu mandarin, dầu chanh cốm, dầu oải hương, dầu nguyệt quế, dầu chamomile, dầu cardamom, dầu caraway, dầu bay, dầu sả, dầu lá thông, dầu hoa cam, dầu hoa hồng, dầu hoa nhài, dạng cô đặc hoa diên vĩ, bạc hà cay nguyên chất, hoa hồng nguyên chất, hoa cam, dầu họ cam, dầu trái cây hỗn hợp, dầu dâu tây, dầu quế, dầu đinh hương, dầu nho, dầu húng tây, dầu xô thơm, dầu bạc hà, dầu hương thảo, dầu kinh giới, dầu origan, dầu bưởi chùm, dầu ngọt, dầu yuzu, xoài nguyên chất, hoa cam nguyên chất, chất chiết ốt chuông, nhựa dầu gừng, nhựa dầu ốt, và nhựa dầu ốt chuông.

Các ví dụ về các chất tạo hương vị sử dụng riêng rẽ bao gồm carvon, anethol, metyl salixylat, aldehyt xinamic, linalool, linalyl axetat, limonen, menthon, mentyl axetat, pinen, octyl aldehyt, xitral, pulegon, carvyl axetat, anisaldehyt, etyl axetat, etyl butylat, alyl xyclohexan propionat, metyl anthranilat, etyl metyl anthranilat, vanilin, undecalacton (γ -undecalacton, δ -undecalacton, và tương tự), hexanal (trans-2-hexanal và tương tự), rượu etyl, rượu propylic, butanol, rượu isoamyl, hexenol (cis-3-hexenol và tương tự), dimetylsulphit, xycloten, furfural, trimetylpirazin, etyl lactat, etyl thioaxetat, cineol (1,8-cineol, và tương tự), eugenol, menthofuran, linalool oxit, vanilyl

butyl ete, isopulegol, furaneol, etylxyclopentenolon, axit 2-metyl butylic, axit propanoic, decalacton (γ -decalacton, δ -decalacton, và tương tự), nonalacton (γ -nonalacton, δ -nonalacton, và tương tự), hexalacton (γ -hexalacton, δ -hexalacton, và tương tự), isoamyl axetat, benzaldehyt, hexyl axetat, etyl-2-metyl butylat, rượu benzylic, α -terpineol, phenyletyl glyxidat, phenyletyl alcohol, alyl hexanoat, metyl xinamat, etyl β -metylthio propionat, cis-6-nonenol, calon, và metyl jasmonat. Các ví dụ khác về các chất tạo hương vị sử dụng riêng rẽ bao gồm menthol, N-etyl-p-menthan-3-carboxyamid, N-(etoxycarbonylmetyl)-3-p-mentan carboxyamid, N,2,3-trimetyl-2-isopropyl butanamit, 3-(L-metoxi)propan-1,2-diol, mentyl axit lactic (mentyl lactat), monomentyl suxinat, menton glyxerin axetal, 3-l-menthoxypropan-1,2-diol, menton glyxerin ete, spilanthal, và monomentyl suxinat.

Các chất tạo hương vị pha trộn là các chất tạo hương vị được bào chế bằng cách pha trộn các chất tạo hương vị được sử dụng riêng rẽ và/hoặc các chất tạo hương vị tự nhiên, và các ví dụ của nó bao gồm mentol micron, các chất tạo hương vị dâu tây, các chất tạo hương vị táo, các chất tạo hương vị chuối, các chất tạo hương vị dứa, các chất tạo hương vị nho, các chất tạo hương vị xoài, các chất tạo hương vị trái cây nhiệt đới, các chất tạo hương vị bơ, các chất tạo hương vị sữa, các chất tạo hương vị sữa chua, các chất tạo hương vị trái cây hỗn hợp, và các chất tạo hương vị bạc hà thảo dược.

Dạng của chất tạo hương vị không bị giới hạn và có thể là tinh dầu, chất chiết, chất rắn, hoặc bột mà là sản phẩm khô dạng xít của chúng. Các nguyên liệu tạo hương vị này tốt hơn là từ 0,000001 đến 1% khối lượng theo thành phần chế phẩm. Chất tạo hương vị với mục đích tạo hương thơm chứa nguyên liệu tạo hương vị ở trên hoặc các nguyên liệu tạo hương vị tốt hơn là từ 0,1 đến 2,0% khối lượng theo thành phần chế phẩm.

Các ví dụ về các thành phần thuốc bao gồm các thành phần sau: các thuốc chống vi khuẩn hoặc các thuốc chống vi trùng như clohexidin, triclosan, isopropylmetyl phenol, xetylpyridinium clorua, kẽm gluconat, và kẽm xitrat; các chất ngăn ngừa cấu rượu như các muối phosphat cô đặc và etan hydroxydiphosphonat; các chất chống viêm như axit tranexamic, dikali glyxyrhizinat, axit ϵ -aminocaproic, và chất chiết vỏ cây phellodendron; các chất

phủ như hydroxyetyl xenluloza dimetyldialyl amoni clorua; các chất làm se như nhôm alantoin clohydroxy, vitamin C, lysozym clorua, axit glyxyrhetinic và các muối của nó, natri clorua, và alantoin; và các chất ức chế tăng cảm như stronti clorua. Khi sử dụng thành phần thuốc bất kỳ, thì lượng được phép chứa của mỗi thành phần thuốc có thể được thiết lập thích hợp trong phạm vi được dụng đối với thành phần thuốc.

Các ví dụ về các chất tạo màu bao gồm các chất tạo màu tự nhiên như chất tạo màu đỏ rum, chất tạo màu vàng từ cây dành dành, chất tạo màu xanh từ cây dành dành, chất tạo màu từ cây húng quế Nhật Bản, chất tạo màu monascus, chất tạo màu từ bắp cải đỏ, chất tạo màu từ cà rốt, chất tạo màu từ cây dâm bụt, chất tạo màu từ cacao, chất tạo màu xanh từ tảo xoắn, và chất tạo màu từ trái me, các màu sắc mỹ phẩm Nhật Bản như đỏ số 3, đỏ số 104, đỏ số 105, đỏ số 106, vàng số 4, vàng số 5, xanh lá cây số 3, và xanh số 1, riboflavin, natri đồng clophylin, và titan dioxit. Khi chứa thuốc nhuộm màu, thì lượng được phép chứa của nó tốt hơn là từ 0,00001 đến 3% khối lượng so với toàn bộ chế phẩm.

Các ví dụ về các chất làm bóng bao gồm các sáp như senlac, sáp carnauba, và sáp candelila, và canxi stearat. Khi chứa chất làm bóng, thì lượng được phép chứa của nó tốt hơn là từ 0,01 đến 5% khối lượng so với toàn bộ chế phẩm.

Độ pH (ở nhiệt độ 20°C) của chế phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế thường là từ 6 đến 10 và tốt hơn là từ 6 đến 9. Các ví dụ về các chất điều chỉnh độ pH bao gồm các axit, các chất kiềm, và các dung dịch đệm như axit axetic, axit clohydric, axit sulfuric, axit nitric, axit xitric, axit phosphoric, axit malic, axit gluconic, axit maleic, axit suxinic, axit glutamic, natri hydroxit, kali hydroxit, natri axetat, natri cacbonat, natri xitrat, natri hydro xitrat, natri phosphat, và natri dihydro phosphat. Khi chứa chất điều chỉnh độ pH, thì lượng của nó có thể được xác định một cách thích hợp chỉ cần các hiệu quả của sáng chế không bị suy giảm.

Các ví dụ về các dung môi bao gồm nước và các rượu bậc thấp có số nguyên tử cacbon là 3 hoặc ít hơn như etanol và propanol. Dung môi thường được chứa trong chế phẩm dùng qua đường miệng dạng lỏng. Khi nước là dung môi được chứa, thì lượng được phép chứa của nó tốt hơn là từ 20 đến 95% khối lượng so với toàn bộ chế phẩm. Khi rượu bậc thấp là dung môi được chứa, thì

lượng được phép chứa của nó tốt hơn là từ 1 đến 20% khối lượng so với toàn bộ chế phẩm.

Các ví dụ về các tá dược bao gồm xirô tinh bột, glucoza, fructoza, đường chuyển hóa ngược, dextrin, và các oligosacarit. Khi chế phẩm dùng qua đường miệng là chế phẩm thực phẩm, thì thường chứa tá dược. Khi chứa tá dược, thì lượng của nó có thể được xác định một cách thích hợp chỉ cần các hiệu của sáng chế không bị suy giảm.

Chất làm sạch oxy hoạt tính

Chất làm sạch oxy hoạt tính theo sáng chế chứa các thành phần hữu hiệu (A) hợp chất lactam có nhóm axit được chọn từ nhóm bao gồm axit pyrrolidon carboxylic, axit 6-oxo-2-piperidin carboxylic, và axit 3-(2-oxo-1-azepanyl)propanoic, và/hoặc muối của nó, và (B) chất chống oxy hóa.

Tỷ lệ trộn của thành phần (A) và thành phần (B) trong chất làm sạch oxy hoạt tính theo sáng chế có thể giống với tỷ lệ trộn được mô tả trong Chế phẩm dùng qua đường miệng ở trên.

Chất làm sạch oxy hoạt tính theo sáng chế là hướng tới bất kỳ oxy hoạt tính nào mà không bị giới hạn cụ thể. Cụ thể là, chất làm sạch oxy hoạt tính theo sáng chế có độ bền của hiệu quả làm sạch oxy hoạt tính tuyệt vời ngay cả trong môi trường có dịch môi trường nước như nước bọt. Do đó, chất làm sạch oxy hoạt tính tốt hơn là được dùng để làm sạch oxy hoạt tính phía trong các tế bào hình thành nước.

Chất làm sạch oxy hoạt tính theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng bất kỳ mà không bị giới hạn cụ thể; các ví dụ của nó bao gồm sử dụng qua đường miệng (ví dụ như, sử dụng trong miệng và sử dụng dưới lưỡi) và sử dụng ngoài đường tiêu hóa (ví dụ như, sử dụng trong tĩnh mạch, sử dụng qua cơ, sử dụng dưới da, sử dụng qua da, sử dụng qua đường mũi, và sử dụng qua phổi). Trong số này, bất kỳ dạng sử dụng ít xâm lấn là ưu tiên, và sử dụng theo đường miệng và sử dụng qua da là ưu tiên hơn.

Các ví dụ về các đối tượng sử dụng chất làm sạch oxy hoạt tính theo sáng chế bao gồm các đối tượng đã phát triển các triệu chứng mà gây ra bởi oxy hoạt tính (ví dụ như, các bệnh về mô quanh răng (suy thoái nướu hoặc tương tự)) và

mong muốn cải thiện chúng và các đối tượng không phát triển các triệu chứng này nhưng mong muốn ngăn ngừa chúng. Chất làm sạch theo sáng chế có thể được sử dụng mọi lúc.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn dựa trên các ví dụ. Các ví dụ từ 1 đến 37 và các ví dụ so sánh từ 1 đến 7 được mô tả dưới đây là để thuận tiện cho việc mô tả sáng chế, và sáng chế không chỉ giới hạn ở các ví dụ được mô tả này.

Các nguyên liệu thô chính được sử dụng ở các ví dụ từ 1 đến 37 và các ví dụ so sánh từ 1 đến 7 mô tả dưới đây được mô tả chung sau đây.

Các nguyên liệu thô chính chứa trong các ví dụ và các ví dụ so sánh:

Thành phần (A)

(A-1): Axit pyrrolidon carboxylic

“AJIDEW -100 (nhãn hiệu đăng ký)” do Ajinomoto Co., Inc. sản xuất

(A-2): axit 6-oxo-2-piperidin carboxylic

Tên sản phẩm “axit (S)- 6-oxo-2-piperidin carboxylic” do Sigma-Aldrich Japan sản xuất

(A-3): axit 3-(2-oxo-1-azepanyl)propanoic

Tên sản phẩm “axit 3-(2-Oxoazepan-1-yl)propanoic” do Sigma-Aldrich Japan sản xuất

Thành phần (B)

(B-1): Magiê este của axit ascorbic-2-phosphat

Tên sản phẩm “Ascorbyl PM” do Showa Denko K.K. sản xuất

(B-2): Tocopherol axetat

Tên sản phẩm “Tocopherol Axetat” do DSM Nutrition Japan K.K. sản xuất

(B-3): Astaxanthin

Mức “đối với sinh vật học tế bào” do Wako Pure Chemical Industries, Ltd. sản xuất

(B-4): Fucoxanthin

Mức “đối với sinh vật học tế bào” do Wako Pure Chemical Industries, Ltd. sản xuất

Các thành phần bổ sung khác

Propylen glycol (chất làm đặc), axit clohydric (chất điều chỉnh độ pH), natri hydroxit (chất điều chỉnh độ pH), etanol (dung môi), và nước tinh khiết (dung môi)

Các ví dụ từ 1 đến 37 và các ví dụ so sánh từ 1 đến 7

Các chế phẩm dùng qua đường miệng ở các ví dụ từ 1 đến 37 và các ví dụ so sánh từ 1 đến 7 được bào chế bằng cách sử dụng các thành phần trên theo các tỷ lệ trộn (các phần khối lượng) được liệt kê ở các bảng từ 1 đến 5 theo phương pháp bào chế dưới đây. Với các chế phẩm dùng qua đường miệng được bào chế, độ bền của hiệu quả làm sạch oxy hoạt tính và tính ổn định chế phẩm được đánh giá theo quy trình sau. Các kết quả đánh giá được thể hiện ở các bảng từ 1 đến 5.

Phương pháp bào chế các chế phẩm dùng qua đường miệng

Bổ sung etanol, propylen glycol, và thành phần (A) vào nước tinh khiết và hòa cho đến khi tan. Bổ sung thành phần (B) vào dung dịch thu được. Magiê este của axit ascorbic-2-phosphat, là chất chống oxy hóa tan trong nước, được bổ sung vào dung dịch này ở nhiệt độ phòng. Hòa tan tocopherol axetat, astaxanthin, và fucoxanthin, là các chất chống oxy hóa ưa chất béo, trong hỗn hợp etanol/propylen glycol trước và sau đó thêm vào dung dịch ở nhiệt độ phòng. Sau khi bổ sung thành phần (B), hỗn hợp này được khuấy bằng máy khuấy có động cơ ba-một và cánh quạt để thu được dung dịch đồng nhất. Độ pH của dung dịch đồng nhất thu được được điều chỉnh để nằm trong khoảng từ 6 đến 9 bằng cách sử dụng các chất điều chỉnh độ pH (axit clohydric hoặc natri hydroxit) để thu được chế phẩm dùng qua đường miệng. Việc đo độ pH được tiến hành bằng cách sử dụng dụng cụ đo độ pH (“HM-26S” do DKK-TOA Corporation sản xuất). Chế phẩm dùng qua đường miệng được tiệt trùng bằng máy lọc (0,22 μ m) và sau đó trải qua các đánh giá khác.

Đánh giá độ bền của hiệu quả làm sạch oxy hoạt tính

Nguyên bào sợi nướu có sẵn trên thị trường Gin-1 (từ DS Pharma Biomedical Co., Ltd.) được nuôi cấy sơ bộ trong môi trường Dullbecco's Modified Eagle Medium (D-MEM) chứa 10% huyết thanh thai bò (FBS) ở nhiệt độ 37°C và nồng độ CO₂ 5%. Gin-1 được bào chế thành $2,5 \times 10^4$ tế bào/ml với lượng 500µL được phân tán vào đĩa có 24 lỗ và được nuôi cấy trong 24 giờ. Sau khi loại bỏ môi trường nuôi cấy, bổ sung riêng rẽ các chế phẩm dùng qua đường miệng tương ứng được bào chế ở các ví dụ và các ví dụ so sánh vào (pha loãng 100 lần với môi trường D-MEM chứa 10% FBS) và được trải qua xử lý hóa chất trong 24 giờ. Lượng nước vô trùng tương tự được bổ sung và được xử lý làm nhóm đối chứng.

Sau khi xử lý hóa chất, loại bỏ các chất nổi trên bề mặt môi trường nuôi cấy, bổ sung 0,5ml môi trường nuôi cấy D-MEM không chứa hóa chất vào đó, và ủ hỗn hợp trong 12 giờ trong khi được khuấy (vòng/phút) trên máy lắc (do Nippon Genetics Co, Ltd. sản xuất).

Sau khi ủ, loại bỏ các chất nổi trên bề mặt môi trường nuôi cấy, bổ sung 0,5 ml môi trường nuôi cấy D-MEM không chứa hóa chất vào đó lần nữa, và ủ hỗn hợp trong 12 giờ trong khi được khuấy (vòng/phút) trên máy lắc (do Nippon Genetics Co, Ltd. sản xuất).

Loại bỏ các chất nổi trên bề mặt môi trường nuôi cấy, bổ sung 0,4ml môi trường nuôi cấy D-MEM (chứa 10µm thuốc thử huỳnh quang CM-H2DCFDA) vào, và ủ hỗn hợp trong 30 phút.

Loại bỏ chất nổi trên bề mặt, bổ sung 0,5ml của môi trường nuôi cấy D-MEM (chứa 0,25mM hydro peroxit; giả thuyết là oxy hoạt tính) vào, và ủ hỗn hợp trong 30 phút. Do đó, cường độ huỳnh quang được đo bằng cách sử dụng máy đọc đĩa huỳnh quang ("Fluoroskan Ascent" do Labsystems sản xuất) với Ex/Em = 485nm/538nm. Sử dụng cường độ huỳnh quang của nhóm đối chứng và cường độ huỳnh quang của mỗi ví dụ và ví dụ so sánh, thì tỷ lệ làm sạch oxy hoạt tính được tính theo phương trình sau: (cường độ huỳnh quang của nhóm đối chứng – cường độ huỳnh quang của mỗi ví dụ và ví dụ so sánh)/(cường độ huỳnh quang của nhóm đối chứng) × 100 (%). Đối với cường độ huỳnh quang của nhóm đối chứng và cường độ huỳnh quang của mỗi ví dụ và ví dụ so sánh, các giá trị sử dụng thu được bằng cách lấy cường độ huỳnh quang của nhóm đối

chúng và cường độ huỳnh quang của mỗi ví dụ và ví dụ so sánh được đo thực tế trừ đi cường độ huỳnh quang của nhóm không chứa hydro peroxit (có nghĩa là, các giá trị thu được bằng cách loại ra lượng tế bào có oxy hoạt tính về bản chất có cho các hoạt động sống). Thử nghiệm đánh giá trên được thực hiện ba lần đối với mỗi chất hóa học để tính giá trị trung bình, và dựa trên tiêu chuẩn đánh giá sau, hiệu quả làm sạch oxy hoạt tính được đánh giá.

Tiêu chuẩn đánh giá

A: tỷ lệ làm sạch oxy hoạt tính là 30% hoặc nhiều hơn.

B: tỷ lệ làm sạch oxy hoạt tính là 20% hoặc nhiều hơn và ít hơn 30%.

C: tỷ lệ làm sạch oxy hoạt tính là 10% hoặc nhiều hơn và ít hơn 20%.

D: tỷ lệ làm sạch oxy hoạt tính là ít hơn 10%.

Đánh giá tính ổn định chế phẩm

Các chế phẩm dùng qua đường miệng được điều chế ở các ví dụ và các ví dụ so sánh được cất giữ trong bể chứa nhiệt độ cao 50°C trong một tháng. Các chế phẩm dùng qua đường miệng sau khi cất giữ được kiểm tra trực quan, và tính ổn định chế phẩm (sự thay đổi màu sắc và xuất hiện chất kết tủa) do đó được đánh giá dựa trên tiêu chuẩn đánh giá sau.

Tiêu chuẩn đánh giá

A: Không có sự thay đổi màu sắc ở chế phẩm lẫn xuất hiện chất kết tủa.

B: Hầu như không có vấn đề về thay đổi màu sắc ở chế phẩm và xuất hiện chất kết tủa.

C: Có một số mức độ thay đổi màu sắc ở chế phẩm và/hoặc xuất hiện chất kết tủa.

D: Cần xem xét mức độ thay đổi màu sắc ở chế phẩm và/hoặc xuất hiện chất kết tủa.

Bảng 1

			Các ví dụ							
			1	2	3	4	5	6	7	8
Chế phẩm dùng qua đường miệng	Thành phần (A)	(A-1)	Axit pyrrolidon carboxylic							
		(A-2)	Axit 6-Oxo-2-piperidin carboxylic							
		(A-3)	Axit 3-(2-Oxo-1-azepanyl) propanoic							
						3,0				
	Thành phần (B)	(B-1)	Magiê este phosphat của axit ascorbic							
		(B-2)	Tocopherol axetat							
		(B-3)	Astaxantin							
		(B-4)	Fucoxantin							
	Thành phần bổ sung		0,3						0,3	
				0,3						
					0,3					
	Tỷ lệ khối lượng của thành phần (A)/thành phần (B)		5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
			P.A.	P.A.	P.A.	P.A.	P.A.	P.A.	P.A.	P.A.
		10	10	10	10	10	10	10	10	
Độ pH (ở 20°C)		còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	
		100	100	100	100	100	100	100	100	
		10	10	10	10	10	10	10	10	
Các kết quả đánh giá		7,5	7,9	8,1	7,2	7,2	6,5	6,2	6,8	
	Độ bền của hiệu quả loại bỏ oxy hoạt tính * 2		A	A	A	A	A	A	A	A
			45	43	34	32	32	30	33	31
Tính ổn định chế phẩm			A	A	A	A	A	A	A	A

^{*1} Chất điều chỉnh độ pH (axit clohydric hoặc natri hydroxit) được sử dụng với lượng vừa đủ để điều chỉnh độ pH (ở 20°C) của chế phẩm dùng qua đường miệng từ 6 đến 9

^{*2} Các giá trị ở dòng dưới cho thấy các tỷ lệ làm sạch oxy hoạt tính

P.A.: lượng vừa đủ

Bảng 2

			Các ví dụ														
Chế phẩm dùng qua đường miệng	Thành phần (A)	(A-1)	Axit pyrrolidon carboxylic	1,0	1,0	3,0	3,0	3,0	2,0	1,0	1,0	3,0	3,0	2,0			
		(A-2)	Axit 6-Oxo-2-piperidin carboxylic														
		(A-3)	Axit 3-(2-Oxo-1-azepanyl) propanoic														
		Thành phần (B)	(B-1)	Magiê este phosphat của axit ascorbic	0,01	0,05	0,1	1,0	2,0								
	(B-2)		Tocopherol axetat						0,01	0,05	0,1	1,0	2,0				
	(B-3)		Astaxantin														
	(B-4)		Fucosantin														
	Thành phần bổ sung	Propylen glycol	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0			
		Chất điều chỉnh độ pH* 1	P.A.	P.A.	P.A.	P.A.	P.A.	P.A.	P.A.	P.A.	P.A.	P.A.	P.A.	P.A.			
		Etanol	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10			
Nước tinh khiết		còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại				
Tỷ lệ khối lượng của thành phần (A)/(thành phần (B))			Tổng	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100				
Độ pH (ở 20°C)				100	20	30	3,0	1,0	100	20	30	3,0	1,0				
				8,5	8,5	6,3	8,1	7,6	8,0	8,0	7,6	6,4	6,2				
Các kết quả đánh giá			Độ bền của hiệu quả loại bỏ oxy hoạt tính* 2	B	A	A	A	A	A	B	A	A	A	B			
				27	35	42	42	41	23	30	37	36	27				
			Tính ổn định chế phẩm	A	A	A	A	A	B	A	A	A	A	A	B		

^{*1} Chất điều chỉnh độ pH (axit clohydric hoặc natri hydroxit) được sử dụng với lượng vừa đủ để điều chỉnh độ pH (ở 20°C) của chế phẩm dùng qua đường miệng từ 6 đến 9

^{*2} Các giá trị ở dòng dưới cho thấy các tỷ lệ làm sạch oxy hoạt tính

P.A.: lượng vừa đủ

Bảng 3

				Các ví dụ																
Chế phẩm dùng qua đường miệng	Thành phần (A)	(A-1)	Axit pyrilidon carboxylic	0,1	0,5	1,0	5,0	10	0,1	0,5	1,0	5,0	10	0,1	0,5	1,0	5,0	10		
		(A-2)	Axit 6-Oxo-2-piperidin carboxylic																	
		(A-3)	Axit 3-(2-Oxo-1-azepanyl) propanoic																	
		Thành phần (B)	(B-1)	Magiê este phosphat của axit ascorbic	0,1	0,4	0,3	0,3	0,3											
	(B-2)		Tocopherol axetat						0,1	0,4	0,3	0,3							0,3	
	(B-3)		Astaxantin																	
	(B-4)		Fucoxantin																	
	Thành phần bổ sung	Propylen glycol	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	
		Chất điều chỉnh độ pH* 1	P.A.	P.A.	P.A.	P.A.	P.A.	P.A.	P.A.	P.A.	P.A.	P.A.	P.A.	P.A.	P.A.	P.A.	P.A.	P.A.	P.A.	
		Etanol	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
Nước tinh khiết		còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại		
Tỷ lệ khối lượng của thành phần (A)/thành phần (B)			100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100		
Độ pH (ở 20°C)			1,0	1,3	3,3	3,3	16,7	33,3	1,0	1,3	3,3	3,3	1,0	1,3	3,3	3,3	16,7	33,3		
			6,5	6,5	8,5	8,5	7,7	7,6	6,4	6,4	6,4	7,0	8,1	7,6						
Các kết quả đánh giá			Độ bền của hiệu quả loại bỏ oxy hoạt tính* 2			B	A	A	A	A	A	A	B	A	A	A	A	A		
						24	30	40	43	35	21	30	38	41	30					
			Tính ổn định chế phẩm			A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	

*1 Chất điều chỉnh độ pH (axit clohydric hoặc natri hydroxit) được sử dụng với lượng vừa đủ để điều chỉnh độ pH (ở 20°C) của chế phẩm dùng qua đường miệng từ 6 đến 9

*2 Các giá trị ở dòng dưới cho thấy các tỷ lệ làm sạch oxy hoạt tính

P.A.: lượng vừa đủ

Bảng 4

Các ví dụ																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
Chế phẩm dùng qua đường miệng	Thành phần (A)	(A-1)	Axit pyrilidon carboxylic	1,0	5,0	1,0	5,0	2,0	1,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0

*1 Chất điều chỉnh độ pH (axit clohydric hoặc natri hydroxit) được sử dụng với lượng vừa đủ để điều chỉnh độ pH (ở 20°C) của chế phẩm dùng qua đường miệng từ 6 đến 9

*2 Các giá trị ở dòng dưới cho thấy các tỷ lệ làm sạch oxy hoạt tính

P.A.: lượng vừa đủ

Bảng 5

			Các ví dụ so sánh								
			1	2	3	4	5	6	7		
Chế phẩm dùng qua đường miệng	Thành phần (A)	(A-1)	Axit pyrolidon carboxylic								
		(A-2)	Axit 6-Oxo-2-piperidin carboxylic					3,0			
		(A-3)	Axit 3-(2-Oxo-1-azepanyl) propanoic							3,0	
		(B-1)	Magiê este phosphat của axit ascorbic	0,3							3,0
	Thành phần (B)	(B-2)	Tocopherol axetat		0,3						
		(B-3)	Astaxantin			0,3					
		(B-4)	Fucoxantin				0,3				
		Thành phần bổ sung	Propylen glycol	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
	Chất điều chỉnh độ pH* 1		P.A.	P.A.	P.A.	P.A.	P.A.	P.A.	P.A.	P.A.	P.A.
	Etanol		10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Nước tinh khiết		còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
	Tỷ lệ khối lượng của thành phần (A)/thành phần (B)		Tổng	100	100	100	100	100	100	100	100
Độ pH (ở 20°C)			0	0	0	0	-	-	-	-	
			7,5	7,9	8,1	7,2	7,5	7,4	7,4	7,4	
Các kết quả đánh giá		Độ bền của hiệu quả loại bỏ oxy hoạt tính* 2	D	D	D	D	D	D	D	D	
			5	3	-3	1	0	0	0	-2	

*1 Chất điều chỉnh độ pH (axit clohydric hoặc natri hydroxit) được sử dụng với lượng vừa đủ để điều chỉnh độ pH (ở 20°C) của chế phẩm dùng qua đường miệng

*2 Các giá trị ở dòng dưới cho thấy các tỷ lệ làm sạch oxy hoạt tính

P.A.: lượng vừa đủ

Các chế phẩm dùng qua đường miệng ở các ví dụ so sánh từ 1 đến 4, mỗi chế phẩm không chứa thành phần (A) và chỉ chứa thành phần (B), và các chế phẩm dùng qua đường miệng ở các ví dụ so sánh từ 5 đến 7, mỗi chế phẩm không chứa thành phần (B) và chỉ chứa thành phần (A), chỉ thể hiện các tỷ lệ làm sạch oxy hoạt tính thấp, từ đó cho thấy độ bền của hiệu quả làm sạch oxy hoạt tính là không đủ.

Các chế phẩm dùng qua đường miệng ở các ví dụ từ 1 đến 37, chứa thành phần (A) và thành phần (B) dưới dạng hỗn hợp, thể hiện tỷ lệ làm sạch oxy hoạt tính cao. Do đó, xác nhận được rằng các chế phẩm dùng qua đường miệng ở các ví dụ từ 1 đến 37 có độ bền tuyệt vời trong hiệu quả làm sạch oxy hoạt tính và cũng có tính ổn định chế phẩm tuyệt vời.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm dùng qua đường miệng chứa:

(A) hợp chất lactam và/hoặc muối kim loại kiềm của nó, trong đó hợp chất lactam có nhóm axit được chọn từ nhóm bao gồm axit pyrrolidon carboxylic, axit 6-oxo-2-piperidin carboxylic, và axit 3-(2-oxo-1-azepanyl)propanoic; và

(B) chất chống oxy hóa được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic, các muối este phosphat của axit ascorbic, vitamin E, tocopherol axetat, tocopherol nicotinat, astaxanthin, fucoxanthin, glutathion, axit uric, β -caroten, vitamin A, ubiquinol, và các flavonoit.

2. Chế phẩm dùng qua đường miệng theo điểm 1, trong đó thành phần (A) là axit pyrrolidon carboxylic và/hoặc muối kim loại kiềm của nó.

3. Chế phẩm dùng qua đường miệng theo điểm 1 hoặc 2, trong đó thành phần (B) là một hoặc nhiều chất chống oxy hóa được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic, các muối este phosphat của axit ascorbic, vitamin E, tocopherol axetat, tocopherol nicotinat, astaxanthin, và fucoxanthin.

4. Chế phẩm dùng qua đường miệng theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 3, trong đó thành phần (B) là một hoặc nhiều chất chống oxy hóa được chọn từ nhóm bao gồm các muối este phosphat của axit ascorbic, vitamin E, tocopherol axetat, và tocopherol nicotinat.