



(12) **BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ**

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) 
1-0021950

(51)⁷ **A61K 8/49, 8/44, 8/46, 8/60, 8/63,**
45/00, A61P 1/02, A61Q 11/00

(13) **B**

(21) 1-2015-04085

(22) 27.03.2014

(86) PCT/JP2014/058940 27.03.2014

(87) WO2014/157547A1 02.10.2014

(30) 2013-067202 27.03.2013 JP

(45) 25.10.2019 379

(43) 25.01.2016 334

(73) LION CORPORATION (JP)

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

(72) ONIKI, Takayuki (JP), INOUE, Shimako (JP)

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

(54) **CHẾ PHẨM DÙNG TRONG KHOANG MIỆNG**

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng trong khoang miệng có tác dụng kháng viêm tuyệt vời và tính ổn định chế phẩm mỹ mãn. Chế phẩm dùng trong khoang miệng chứa thành phần (A) là một hoặc nhiều hợp chất lactam được chọn từ nhóm bao gồm axit pyrrolidon carboxylic, axit 6-oxo-2-piperidin carboxylic, axit 3-(2-oxo-1-azepanyl)propanoic, và muối của nó và thành phần (B) là chất kháng viêm.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng trong khoang miệng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Đã biết rằng khoảng 80% người lớn mắc bệnh nha chu. Kèm theo vài triệu chứng chủ quan, bệnh nha chu thường trở nên mạn tính và/hoặc trầm trọng trước khi đối tượng nhận thấy rằng họ mắc bệnh. Để phòng ngừa bệnh nha chu, điều quan trọng nhất là loại bỏ các mảng sinh học, đây là căn nguyên gây viêm. Tuy nhiên, hiện nay, việc loại bỏ các mảng sinh học bên trong túi nha chu bằng cách tự chăm sóc là rất khó khăn. Do vậy, để điều trị tạm thời bệnh nha chu, các chất kháng viêm đóng vai trò quyết định.

Thông thường, để phòng ngừa và/hoặc điều trị chứng viêm mô nha chu, các chất kháng viêm như axit glycyrrhizic và các muối của nó được phối chế trong chế phẩm dùng trong khoang miệng (tài liệu sáng chế 1 chẳng hạn).

Tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: Đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số H9-291018

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề cần được giải quyết bởi sáng chế

Tuy nhiên, các chế phẩm dùng trong khoang miệng thông thường không nhất thiết có tác dụng kháng viêm đầy đủ, và do vậy, các chế phẩm dùng trong khoang miệng có tác dụng kháng viêm lớn hơn là được mong muốn.

Tác dụng kháng viêm của chế phẩm dùng trong khoang miệng có thể được gia tăng bằng cách sử dụng, ví dụ, kỹ thuật làm đặc chế phẩm dùng trong khoang miệng trong khoang miệng nhờ việc sử dụng thành phần mà tạo ra cấu trúc liên kết ngang với ion canxi trong nước bọt (đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số 2006-206581) hoặc kỹ thuật làm đặc chế phẩm dùng trong khoang miệng

ở khoang miệng nhờ việc sử dụng polyme nhạy nhiệt mà đặc quánh khi phản ứng với nhiệt độ của miệng (đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số 2000-290200) cho phép chất kháng viêm hoạt động một cách hiệu quả trên mô nha chu. Tuy nhiên, các kỹ thuật này đôi khi tạo ra các kết tủa và các chất kết lắng dạng hạt được tạo ra trong khi lưu giữ chế phẩm dùng trong khoang miệng, làm suy giảm tính ổn định chế phẩm.

Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm dùng trong khoang miệng có tác dụng kháng viêm tuyệt vời và tính ổn định chế phẩm mỹ mãn.

Cách thức giải quyết vấn đề

Sáng chế đề xuất các mục [1] đến [3] sau đây:

[1] Chế phẩm dùng trong khoang miệng chứa:

thành phần (A) là một hoặc nhiều hợp chất lactam được chọn từ nhóm bao gồm axit pyrrolidon carboxylic, axit 6-oxo-2-piperidin carboxylic, axit 3-(2-oxo-1-azepanyl)propanoic, và muối của nó, và

thành phần (B) là chất kháng viêm.

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

[3] Chế phẩm dùng trong khoang miệng theo mục [1] hoặc [2], trong đó thành phần (B) là một hoặc nhiều được chọn từ nhóm bao gồm alantoin và dẫn xuất của nó, axit β -glyxyrhetinic, axit glyxyrhizic và muối của nó, dihydrocholesterol, axit tranexamic và muối của nó, berberin, và muối của axit azulen sulfonic.

Hiệu quả của sáng chế

Sáng chế có thể tạo ra chế phẩm dùng trong khoang miệng có tác dụng kháng viêm tuyệt vời và tính ổn định chế phẩm mỹ mãn.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết dựa vào các phương án ưu tiên.

Chế phẩm dùng trong khoang miệng

Chế phẩm dùng trong khoang miệng theo sáng chế chứa thành phần (A) là một hoặc nhiều hợp chất lactam được chọn từ nhóm bao gồm axit pyrrolidon carboxylic, axit 6-oxo-2-piperidin carboxylic, axit 3-(2-oxo-1-azepanyl)propanoic, và muối của nó và thành phần (B) là chất kháng viêm.

Thành phần (A)

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

Sáng chế thu được chế phẩm dùng trong khoang miệng có cả tác dụng kháng viêm tuyệt vời và tính ổn định chế phẩm mỹ mãn bằng cách sử dụng thành phần (A) kết hợp với chất kháng viêm của thành phần (B).

Muối của thành phần (A) không bị giới hạn một cách cụ thể miễn là nó là muối được dụng. Các ví dụ về muối được dụng bao gồm các muối cộng axit, các muối cộng bazơ, và các muối axit amin. Các ví dụ cụ thể của nó bao gồm các muối của axit vô cơ như hydroclorua, hydrobromat, sulfat, hydroiodua, nitrat, và phosphat; các muối của axit hữu cơ như xitrat, oxalat, axetat, format, propionat, benzoat, trifloaxetat, maleats, tatrát, metansulfonat, benzensulfonat, và para-toluensulfonat; các muối bazơ vô cơ như các muối natri, các muối kali, các muối canxi, các muối magie, các muối đồng, các muối kẽm, các muối nhôm, và các muối amoni; các muối bazơ hữu cơ như các muối trietylamoni, các muối trietanolamoni, các muối pyridini, và các muối diisopropylamoni; và các muối axit amin như các muối lysin, các muối arginin, các muối histidin, các muối của axit aspartic, và các muối của axit glutamic. Trong số các muối này, các muối tan được trong nước là được ưu tiên, các muối bazơ vô cơ là được ưu tiên hơn, và các muối kim loại kiềm như các muối natri và các muối kali là được đặc biệt ưu tiên.

Thành phần (A) có thể được tổng hợp theo các quy trình đã biết hoặc có thể là sản phẩm có bán trên thị trường.

Các ví dụ về các sản phẩm có bán trên thị trường của axit pyrrolidon carboxylic bao gồm "AJIDEW A-100 (nhãn hiệu đã đăng ký)" bán tại Ajinomoto Co., Inc.

Các ví dụ về các sản phẩm có bán trên thị trường của axit 6-oxo-2-piperidin carboxylic bao gồm "(S)-6-Oxo-2-piperidin carboxylic acid (tên sản phẩm)" bán tại Sigma-Aldrich Japan.

Các ví dụ về các sản phẩm có bán trên thị trường của axit 3-(2-oxo-1-azepanyl) propanoic bao gồm "3-(2-Oxoazepan-1-yl)propanoic acid (tên sản phẩm)" bán tại Sigma-Aldrich Japan.

Thành phần (A) tốt hơn là một loại, hoặc hai hoặc nhiều loại hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm axit pyrrolidon carboxylic, axit 6-oxo-2-piperidin carboxylic, axit 3-(2-oxo-1-azepanyl)propanoic, và muối của nó và tốt hơn nữa là axit pyrrolidon carboxylic và/hoặc muối của nó.

Xét trên quan điểm thu chế phẩm dùng trong khoang miệng có tác dụng kháng viêm tuyệt vời, hàm lượng của thành phần (A) trong chế phẩm dùng trong khoang miệng của sáng chế tốt hơn là bằng hoặc lớn hơn 0,1% khối lượng và tốt hơn nữa là bằng hoặc lớn hơn 0,5% khối lượng tính theo tổng lượng chế phẩm dùng trong khoang miệng.

Giới hạn trên của hàm lượng của thành phần (A) trong chế phẩm dùng trong khoang miệng theo sáng chế không bị giới hạn một cách cụ thể, nhưng tốt hơn là bằng hoặc nhỏ hơn 10% khối lượng và tốt hơn nữa là bằng hoặc nhỏ hơn 5% khối lượng bởi vì sự bổ sung quá nhiều thành phần (A) có xu hướng gây ra sự hình thành kết tủa và/hoặc các hạt kết lắng làm suy giảm tính ổn định chế phẩm.

Xét trên quan điểm thu chế phẩm dùng trong khoang miệng có cả tác dụng kháng viêm tuyệt vời và tính ổn định chế phẩm mỹ mãn, hàm lượng của

thành phần (A) trong chế phẩm dùng trong khoang miệng theo sáng chế tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1% khối lượng đến 10% khối lượng và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,5% khối lượng đến 5% khối lượng.

Thành phần (B)

Thành phần (B) có trong chế phẩm dùng trong khoang miệng theo sáng chế là chất kháng viêm.

Các ví dụ về chất kháng viêm mà có thể được sử dụng một cách thích hợp làm thành phần (B) bao gồm alantoin và các dẫn xuất của nó, axit β -glyxyrhetinic, axit glyxyrhizic và các muối của nó, dihydrocholesterol, axit tranexamic và các muối của nó, berberin, và các muối của axit azulen sulfonic. Các ví dụ về dẫn xuất của alantoin bao gồm alantoin clohydroxy nhôm và alantoin dihydroxy nhôm. Các ví dụ về các muối của axit glyxyrhizic và axit tranexamic bao gồm các muối bazơ vô cơ như các muối kim loại kiềm, các muối canxi, các muối magie, các muối đồng, các muối kẽm, các muối nhôm, và các muối amoni, và trong số các muối này, các muối natri, các muối kali, và các muối amoni là được ưu tiên.

Sau đây, trong số các thành phần (B), alantoin và các dẫn xuất của nó, axit β -glyxyrhetinic, axit glyxyrhizic và các muối của nó, dihydrocholesterol, và axit tranexamic và các muối của nó có thể được coi là "thành phần (B1)". Trong số các thành phần (B), berberin và các muối của azulen sulfonic có thể được coi là "thành phần (B2)".

Xét trên quan điểm thể hiện tác dụng kháng viêm tuyệt vời kết hợp với thành phần (A), thành phần (B) tốt hơn là một hoặc nhiều chất kháng viêm được chọn từ nhóm bao gồm alantoin và các dẫn xuất của nó, axit β -glyxyrhetinic, axit glyxyrhizic và các muối của nó, và berberin.

Nếu thành phần (B1) được sử dụng làm thành phần (B), hàm lượng của thành phần (B1) trong chế phẩm dùng trong khoang miệng theo sáng chế tốt hơn là bằng hoặc lớn hơn 0,002% khối lượng và tốt hơn nữa là lớn hơn hoặc bằng

0,005% khối lượng xét trên quan điểm thu lấy chế phẩm dùng trong khoang miệng có tác dụng kháng viêm tuyệt vời. Giới hạn trên của hàm lượng của thành phần (B1) không bị giới hạn một cách cụ thể, nhưng tốt hơn là bằng hoặc nhỏ hơn 1,0% khối lượng và tốt hơn nữa là bằng hoặc nhỏ hơn 0,5% khối lượng bởi vì sự bổ sung quá nhiều thành phần (B1) có xu hướng gây ra sự hình thành kết tủa và/hoặc các hạt kết lắng làm suy giảm tính ổn định chế phẩm. Xét trên quan điểm thu lấy chế phẩm dùng trong khoang miệng có cả tác dụng kháng viêm tuyệt vời lẫn tính ổn định chế phẩm mỹ mãn, hàm lượng của thành phần (B1) tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,002% khối lượng đến 1,0% khối lượng và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,005% khối lượng đến 0,5% khối lượng. Nếu dẫn xuất của alantoin, muối của axit glyxyrhizic, và/hoặc muối của axit tranexamic được sử dụng, hàm lượng được nêu ở trên được hiểu là hàm lượng của alantoin, axit glyxyrhizic, hoặc axit tranexamic. Sự định nghĩa này được áp dụng khi xác định tỷ lệ khối lượng của thành phần (A)/thành phần (B1) được đề cập dưới đây.

Nếu thành phần (B1) được sử dụng làm thành phần (B), tỷ lệ khối lượng của thành phần (A) với thành phần (B1) [thành phần (A)/thành phần (B1)] tốt hơn là bằng hoặc lớn hơn 1 và tốt hơn nữa là bằng hoặc lớn hơn 4 xét trên quan điểm thu chế phẩm dùng trong khoang miệng có tính ổn định chế phẩm mỹ mãn. Xét trên quan điểm thu chế phẩm dùng trong khoang miệng có tác dụng kháng viêm tuyệt vời, tỷ lệ khối lượng của thành phần (A) so với thành phần (B1) [thành phần (A)/thành phần (B1)] trong chế phẩm dùng trong khoang miệng theo sáng chế tốt hơn là bằng hoặc nhỏ hơn 1000 và tốt hơn nữa là bằng hoặc nhỏ hơn 600. Xét trên quan điểm thu chế phẩm dùng trong khoang miệng có cả tác dụng kháng viêm tuyệt vời và tính ổn định chế phẩm mỹ mãn, tỷ lệ khối lượng của thành phần (A) so với thành phần (B1) [thành phần (A)/thành phần (B1)] trong chế phẩm dùng trong khoang miệng theo sáng chế tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 1000 và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 4 đến 600.

Nếu thành phần (B2) được sử dụng làm thành phần (B), hàm lượng của thành phần (B2) trong chế phẩm dùng trong khoang miệng theo sáng chế tốt hơn là bằng hoặc lớn hơn 0,0002% khối lượng và tốt hơn nữa là bằng hoặc lớn hơn

0,001% khối lượng xét trên quan điểm thu chế phẩm dùng trong khoang miệng có tác dụng kháng viêm tuyệt vời. Giới hạn trên của hàm lượng của thành phần (B2) không bị giới hạn một cách cụ thể, nhưng tốt hơn là bằng hoặc nhỏ hơn 0,05% khối lượng và tốt hơn nữa là bằng hoặc nhỏ hơn 0,02% khối lượng bởi vì sự bổ sung quá nhiều thành phần (B2) có xu hướng gây ra sự hình thành kết tủa và/hoặc các hạt kết lắng làm suy giảm tính ổn định chế phẩm. Xét trên quan điểm thu chế phẩm dùng trong khoang miệng có cả tác dụng kháng viêm tuyệt vời lẫn tính ổn định chế phẩm mỹ mẫn, hàm lượng của thành phần (B2) tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,0002% khối lượng đến 0,05% khối lượng và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,001% khối lượng đến 0,02% khối lượng.

Nếu thành phần (B2) được sử dụng làm thành phần (B), tỷ lệ khối lượng của thành phần (A) so với thành phần (B2) [thành phần (A)/thành phần (B2)] trong chế phẩm dùng trong khoang miệng theo sáng chế tốt hơn là bằng hoặc lớn hơn 25 và tốt hơn nữa là bằng hoặc lớn hơn 100 xét trên quan điểm thu chế phẩm dùng trong khoang miệng có tính ổn định chế phẩm mỹ mẫn. Xét trên quan điểm thu chế phẩm dùng trong khoang miệng có tác dụng kháng viêm tuyệt vời, tỷ lệ khối lượng của thành phần (A) so với thành phần (B2) [thành phần (A)/thành phần (B2)] trong chế phẩm dùng trong khoang miệng theo sáng chế tốt hơn là bằng hoặc nhỏ hơn 5000 và tốt hơn nữa là bằng hoặc nhỏ hơn 3000. Xét trên quan điểm thu chế phẩm dùng trong khoang miệng có cả tác dụng kháng viêm tuyệt vời lẫn tính ổn định chế phẩm mỹ mẫn, tỷ lệ khối lượng của thành phần (A) so với thành phần (B2) [thành phần (A)/thành phần (B2)] trong chế phẩm dùng trong khoang miệng theo sáng chế tốt hơn là nằm trong khoảng từ 25 đến 5000 và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 100 đến 3000.

Nếu berberin được sử dụng làm thành phần (B), phần chiết dung môi của thực vật chứa berberin có thể được sử dụng. Các ví dụ về thực vật chứa berberin bao gồm các thực vật thuộc họ Cửu lý hương (Rutaceae) (ví dụ, vỏ cây hoàng bá) và các thực vật thuộc họ mao lương (Ranunculaceae) (ví dụ, *Coptis japonica*). Dịch chiết của thực vật chứa berberin có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết hoặc có thể là sản phẩm có bán trên thị trường. Các ví dụ

về các sản phẩm có bán trên thị trường của dịch chiết của thực vật chứa berberin bao gồm "Phellodendron bark extract (tên sản phẩm)" do Koshiro Company Limited sản xuất và "Coptis rhizome extract (tên sản phẩm)" do Alps Pharmaceutical Industry Co., Ltd sản xuất. Dịch chiết của thực vật chứa berberin có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều dịch chiết thực vật nêu trên.

Nếu thành phần (B1) và thành phần (B2) được sử dụng kết hợp, hàm lượng ưu tiên của mỗi thành phần là giống như của nó khi được sử dụng riêng rẽ.

Chế phẩm dùng trong khoang miệng theo sáng chế không bị giới hạn một cách cụ thể xét về dạng chế phẩm và hình dạng của nó, và có thể được bào chế thành dạng chế phẩm bất kỳ như dạng lỏng (ví dụ, dung dịch, nhũ tương, và huyền phù), dạng bán rắn (ví dụ, gel, kem, và bột nhão), và dạng rắn (ví dụ, viên nén, hạt, viên nang, màng, hỗn hợp, chất rắn ngưng tụ, chất rắn dạng sáp, và chất rắn đàn hồi).

Các chế phẩm được bào chế như vậy có thể được sử dụng dưới dạng các sản phẩm khác nhau như thuốc đánh răng (ví dụ, kem đánh răng, thuốc đánh răng dạng lỏng, các chất đánh răng dạng lỏng, và bột dùng để đánh răng), nước súc miệng, thuốc mỡ, tấm cao dán, các chất làm lạnh miệng, và thực phẩm (ví dụ, kẹo cao su, kẹo viên, kẹo, kẹo dẻo, tấm màng, và viên thuốc diệt), và chúng không bị giới hạn ở các dạng nêu trên miễn là chúng là các ứng dụng cho đường miệng.

Ngoài thành phần (A) và thành phần (B), chế phẩm dùng trong khoang miệng theo sáng chế có thể chứa các thành phần phụ gia đã biết, các thành phần phụ gia này có thể được chứa trong các chế phẩm dùng trong khoang miệng, đến mức độ mà không làm ảnh hưởng đến các tác dụng có lợi của sáng chế. Các ví dụ về thành phần phụ gia bao gồm chất mài mòn, chất dính kết, chất làm đặc, chất hoạt động bề mặt, chất làm ngọt, chất bảo quản, hương liệu, các thành phần dùng trong y học, chất tạo màu, chất đánh bóng, chất điều chỉnh độ pH, dung môi, và tá dược, mà có thể được lựa chọn một cách thích hợp theo dạng chế

phẩm. Mặc dù các ví dụ cụ thể về các thành phần phụ gia sẽ được đề cập dưới đây, các thành phần mà có thể được chứa trong chế phẩm dùng trong khoang miệng theo sáng chế không làm giới hạn sáng chế.

Các ví dụ về chất mài mòn bao gồm chất mài mòn gốc silic oxit như anhydrit silixic, silic oxit kết tinh, silic vô định hình, silicagel, và alumisilicat; zeolit, canxi hydro phosphat anhydrit, canxi hydro phosphat dihydrat, canxi pyrophosphat, canxi carbonat, nhôm hydroxit, nhôm oxit, magie carbonat, trimagie phosphat, ziriconi silicat, tricanxi phosphat, hydroxyapatit, tetracaxi phosphat, và chất mài mòn nhựa tổng hợp.

Từng chất mài mòn có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều của nó. Nếu chất mài mòn được sử dụng, lượng của chất này tốt hơn là nằm trong khoảng từ 2% khối lượng đến 40% khối lượng và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 5% khối lượng đến 20% khối lượng tính theo toàn bộ chế phẩm nếu chế phẩm là thuốc đánh răng, đồng thời tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0% khối lượng đến 10% khối lượng và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0% khối lượng đến 5% khối lượng tính theo toàn bộ chế phẩm nếu chế phẩm là nước súc miệng.

Các ví dụ về chất dính kết bao gồm chất dính kết hữu cơ như pululan, gelatin, metylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza, carageenan, natri alginat, gôm xanthan, natri polyacrylat, gôm arabic, gôm gua, gôm đậu locust, rượu polyvinyl, polyvinylpyrrolidon, và các polyme carboxyvinyl và chất dính kết vô cơ như chất làm đặc silic oxit. Mỗi chất dính kết có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều chất. Nếu chất liên kết hoặc chất dính kết được sử dụng, lượng chất này thường nằm trong khoảng từ 0,01% khối lượng đến 15% khối lượng và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01% khối lượng đến 13% khối lượng tính theo tổng lượng của chế phẩm dùng trong khoang miệng. Lượng chất kết dính hữu cơ thường nằm trong khoảng từ 0,01% khối lượng đến 5% khối lượng và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01% khối lượng đến 3% khối lượng tính theo tổng lượng

của chế phẩm dùng trong khoang miệng. Lượng chất kết dính vô cơ thường nằm trong khoảng từ 0,1% khối lượng đến 10% khối lượng tính theo tổng lượng của chế phẩm dùng trong khoang miệng.

Các ví dụ về chất làm đặc (các chất nhớt) bao gồm sorbitol (sorbit), propylen glycol, butylen glycol, glyxerin, và polyetylene glycol. Mỗi chất làm đặc có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều chất. Nếu chế phẩm dùng trong khoang miệng chứa một hoặc nhiều chất làm đặc, lượng của chất này có thể được xác định một cách thích hợp miễn là các hiệu quả có lợi của sáng chế không bị suy giảm, và thường là nằm trong khoảng từ 1% khối lượng đến 60% khối lượng tính theo tổng lượng của chế phẩm dùng trong khoang miệng.

Để làm chất hoạt động bề mặt, chất hoạt động bề mặt anion, chất hoạt động bề mặt không phân li, chất hoạt động bề mặt lưỡng tính, và các chất khác có thể được sử dụng.

Các ví dụ về chất hoạt động bề mặt anion bao gồm các muối của axit N-axylamin, các muối của axit α -olefin sulfonic, các muối của axit N-axylsulfonic, các muối của axit alkylsulfuric các muối, và các muối của axit sulfuric của este glyxerin của axit béo. Tốt hơn là, các muối là các muối kim loại kiềm như các muối natri và các muối kali và được đặc biệt ưu tiên là các muối natri. Trong số các muối này, các muối của axit N-axylamin, các muối của axit α -olefin sulfonic, các muối của axit alkylsulfuric, và các muối tương tự khác là được ưu tiên xét về tính đa dụng, và natri lauroyl sarcosinat, natri α -olefin sulfonat có mạch alkyl chứa 10 đến 16 nguyên tử cacbon trên khung chính, natri lauryl sulfat, và các muối tương tự khác là được ưu tiên hơn xét về các đặc tính tạo bọt và tính ổn định trong nước cứng.

Các ví dụ về chất hoạt động bề mặt không phân li bao gồm polyoxyetylen alkyl ete, copolyme khối polyoxyetylen-polyoxypropylen, dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyetylen, este glyxeryl polyoxyetylen của axit béo, este sucroza của axit béo, các alkylol amit của axit béo, este sorbitan của axit béo và các sản

phẩm cộng etylen oxit của nó, este glyxerin của axit béo, và este polyglyxerin của axit béo. Trong số các chất này, polyoxyetylen alkyl ete, dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyetylen, alkylol amit của axit béo, este sorbitan của axit béo và các sản phẩm cộng etylen oxit của nó, và các chất tương tự được ưu tiên sử dụng xét về tính đa dụng. Các polyoxyetylen alkyl ete tốt hơn là có mạch alkyl chứa 14 đến 18 nguyên tử cacbon trên khung chính. Số mol trung bình của etylen oxit được bổ sung vào polyoxyetylen alkyl ete tốt hơn là từ 2 đến 30. Số mol trung bình (các EO được bổ sung tính theo trung bình) của etylen oxit được bổ sung vào dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyetylen tốt hơn là nằm trong khoảng từ 5 đến 100. Các alkylol amit của axit béo tốt hơn là chứa 8 đến 18 nguyên tử cacbon trong axit béo và tốt hơn là có mạch alkyl chứa 2 đến 4 nguyên tử cacbon trên khung chính. Các este sorbitan của axit béo tốt hơn là chứa 12 đến 18 nguyên tử cacbon trong axit béo. Các polyoxyetylen este sorbitan của axit béo tốt hơn là chứa 16 đến 18 nguyên tử cacbon trong axit béo. Số mol trung bình của etylen oxit được bổ sung vào polyoxyetylen este sorbitan của axit béo tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 40.

Các ví dụ về chất hoạt động bề mặt lưỡng tính bao gồm chất hoạt động bề mặt lưỡng tính gốc betain, chất hoạt động bề mặt lưỡng tính gốc axit amin và các amin oxit, và chất hoạt động bề mặt lưỡng tính betain là được ưu tiên. Các ví dụ về chất hoạt động bề mặt lưỡng tính gốc betain bao gồm chất hoạt động bề mặt lưỡng tính trên cơ sở alkyl betain, axit béo amidopropyl betain, và alkyl imidazolini betain. Cụ thể, chất hoạt động bề mặt lưỡng tính bao gồm betain của axit alkyl dimethylaminoaxetic như betain của axit lauryl dimethylaminoaxetic, 2-alkyl-N-carboxymetyl-N-hydroxyetyl imidazolini betains, dầu dừa axit béo amidopropyldimethylaminoaxetic acid betain, và amidopropyl betain axit béo dầu dừa.

Mỗi chất hoạt động bề mặt có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều chất. Nếu chế phẩm dùng trong khoang miệng chứa chất hoạt động bề mặt, lượng của nó thường nằm trong khoảng từ 0% khối lượng đến 10% khối

lượng và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01% khối lượng đến 5% khối lượng tính theo tổng lượng của chế phẩm dùng trong khoang miệng.

Các ví dụ về chất làm ngọt bao gồm natri sacarin, steviosit, neohesperidin hydrochalcon, glyxyrhizin, perilartin, p-metoxysinamic aldehyt, thaumatin, Palatinos, maltitol, xylitol, và arabitol. Mỗi chất làm ngọt có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều chất. Nếu chất làm ngọt được sử dụng, lượng của nó có thể được xác định một cách thích hợp miễn là các hiệu quả có lợi của sáng chế không bị suy giảm.

Các ví dụ về chất bảo quản bao gồm natri benzoat, este của axit p-hydroxybenzoic như metylparaben, etylparaben, và butylparaben, và etylendiamin tetraaxetat. Mỗi chất bảo quản có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều chất. Nếu chất bảo quản được sử dụng, lượng cần thiết của chất này có thể được xác định một cách thích hợp miễn là các hiệu quả có lợi của sáng chế không bị suy giảm.

Các ví dụ về hương liệu bao gồm hương liệu tự nhiên, hương liệu tổng hợp (hương liệu đơn), và hương liệu phối chế (ví dụ, dầu tạo hương (hương liệu dạng dầu) và bột hương liệu). Mỗi hương liệu có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều hương liệu.

Các ví dụ về hương liệu tự nhiên bao gồm dầu cây la văng Mehico, dầu cây mùi tây, dầu hồi, dầu khuynh diệp, dầu cây lộc đề, dầu cây ô môi, dầu bạc hà, dầu cây bạc hà lục, dầu bạc hà cay, dầu chanh, dầu cây rau mùi, dầu cam, dầu quýt, dầu cây chanh cốm, dầu oải hương, dầu cây nguyệt quế, dầu cúc La Mã, dầu cây bạch đậu khấu, dầu cây carum, dầu cây nguyệt quế, dầu cỏ chanh, dầu thông, dầu hoa cam, dầu hoa hồng, dầu hoa nhài, cây irit, tinh dầu bạc hà cay nguyên chất, tinh dầu hoa hồng nguyên chất, hoa cam, dầu chanh citrus oil, dầu trái cây hỗn hợp, dầu dâu tây, dầu quế, dầu cây đinh hương, dầu nho, dầu cây đinh hương, dầu cây húng tây, dầu cây hoa xôn, dầu cây bạc hà, dầu hương thảo, dầu cây kinh giới ô, dầu cây kinh giới đại, dầu bưởi, dầu bưởi Sweetie, dầu yuzu, tinh chất xoài, tinh chất hoa cam, dịch chiết quả ổi, nhựa dầu cây gừng,

nhựa dầu cây hồ tiêu, và nhựa dầu cây ớt.

Các ví dụ về hương liệu đơn bao gồm carvon, anethol, metyl salixylat, xinamaldehyt, linalool, linalyl axetat, limonen, menton, mentyl axetat, pinen, octyl aldehyt, xitral, pulegon, carvyl axetat, anisaldehyt, etyl axetat, etyl butyrat, alyl xyclohexan propionat, metyl anthranilat, etyl metyl anthranilat, vanilin, undecalacton (ví dụ, γ -undecalacton, và δ -undecalacton), hexanal (ví dụ, trans-2-hexenal), rượu etylic, rượu propylic, butanol, rượu isoamyl, hexenol (ví dụ, cis-3-hexenol), dimetylsulphua, xycloten, fufural, trimetylpyrazin, etyl lactat, etyl thioaxetat, xineol (ví dụ, 1,8-xineol), menthofuran, linalool oxit, vanillyl butyl ete, isopulegol, furaneol, etylxyclopentenolon, axit 2-metyl butyric, axit propionic, decalacton (ví dụ, γ -decalacton, và δ -decalacton), nonalacton (ví dụ, γ -nonalacton, và δ -nonalacton), hexalacton (ví dụ, γ -hexalacton, và δ -hexalacton), isoamyl axetat, benzaldehyt, hexyl axetat, etyl-2-metyl butyrat, rượu benzyl, α -terpineol, phenyletyl glyxidat, rượu phenyletyl, alyl hexanoat, metyl xinamat, etyl β -metylthio propionat, cis-6-nonenol, calon, và metyl jasmonat.

Hương liệu đơn cũng có thể là chất gây cảm giác tươi mát. Các ví dụ về chất gây cảm giác tươi mát bao gồm menthol, N-etyl-p-mentan-3-carboxamit, N-(etoxycarbonylmetyl)-3-p-mentan carboxamit, N,2,3-trimetyl-2-isopropyl butanamit, 3-(L-metoxi)propan-1,2-di-ol, mentyl của axit lactic (mentyl lactat), monomentyl succinat, menton glyxerin axetal, 3-l-menthoxypropan-1,2-di-ol, menton glyxerin ete, spilanhol, và monomentyl succinat.

Hương liệu phối chế là hương liệu được điều chế bằng cách phối chế hương liệu đơn và/hoặc hương liệu tự nhiên, và các ví dụ của nó bao gồm menthol micron, hương liệu dầu tây, hương liệu táo, hương liệu chuối, hương liệu dứa, hương liệu nho, hương liệu xoài, hương liệu trái cây nhiệt đới, hương liệu bơ, hương liệu sữa, hương liệu sữa chua, hương liệu trái cây hỗn hợp, và hương liệu bạc hà thảo mộc.

Dạng hương liệu không bị giới hạn và có thể là tinh dầu, dịch chiết, chất rắn, hoặc bột mà là sản phẩm phun khô của một trong số các dạng nêu trên. Lượng của từng hương liệu trong chế phẩm dùng trong khoang miệng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,000001% khối lượng đến 1% khối lượng tính theo tổng lượng của chế phẩm dùng trong khoang miệng. Tổng lượng của từng hương liệu hoặc các hương liệu nêu trên, làm hương liệu để tạo hương thơm, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1% khối lượng đến 2,0% khối lượng tính theo tổng lượng của chế phẩm dùng trong khoang miệng.

Các ví dụ về các thành phần dùng trong y học bao gồm các thành phần sau đây: các chất phòng ngừa bệnh mục xương như natri florua, thiếc florua, và natri monoflophosphat; các thuốc diệt khuẩn hoặc thuốc kháng khuẩn như clorhexidin, triclosan, isopropyl metylphenol, xetylpyridini clorua, benzethoni clorua, benzalkoni clorua, kẽm gluconat, và kẽm xitrat; các chất phòng ngừa cao răng như phosphat được cô đặc và etan hydroxydiphosphonat; các chất phủ như hydroxyetylxenluloza dimetyldialyl amoni clorua; các chất làm se như vitamin C, lysozym clorua, và natri clorua; và các chất ức chế tăng cảm như stronti clorua, kali nitrat, và nhôm lactat. Mỗi thành phần dùng trong y học có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều thành phần. Nếu bất kỳ thành phần dùng trong y học được sử dụng, lượng thành phần dùng trong y học này có thể được thiết lập một cách thích hợp trong khoảng được dụng cho thành phần dùng trong y học.

Các ví dụ về chất tạo màu bao gồm các chất tạo màu tự nhiên như chất tạo màu đỏ rum, chất tạo màu vàng quả dành dành, chất tạo màu xanh lá cây dành dành, chất tạo màu đỏ tía của cây húng quế Nhật Bản, chất tạo màu đỏ monascus, chất tạo màu đỏ lá cải bắp, chất tạo màu đỏ cà rốt, chất tạo màu đỏ hoa dâm bụt, chất tạo màu cacao, chất tạo màu xanh tảo xoắn, và chất tạo màu me, các màu mỹ phẩm Nhật Bản như màu đỏ số 3, màu đỏ số 104, màu đỏ số 105, màu đỏ số 106, màu vàng số 4, màu vàng số 5, màu xanh lục số 3, và màu xanh Blue số 1, riboflavin, natri đồng clophylin, và titan dioxit. Nếu chế phẩm dùng trong khoang miệng chứa chất tạo màu, lượng của nó tốt hơn là nằm trong khoảng từ

0,00001% khối lượng đến 3% khối lượng tính theo tổng lượng của chế phẩm dùng trong khoang miệng.

Các ví dụ về chất đánh bóng bao gồm các sáp như sen-lắc, sáp canauba, và sáp candelilla, và canxi stearat. Nếu chế phẩm dùng trong khoang miệng chứa chất đánh bóng, lượng của nó tốt hơn là 0,01% khối lượng đến 5% khối lượng tính theo tổng lượng của chế phẩm dùng trong khoang miệng.

Độ pH (20°C) của chế phẩm dùng trong khoang miệng theo sáng chế thường là từ 5 đến 10 và tốt hơn là từ 5,5 đến 9. Các ví dụ về chất điều chỉnh độ pH bao gồm các axit, các kiềm, và các chất đệm như axit axetic, axit clohydric, axit sulfuric, axit nitric, axit xitric, axit phosphoric, axit malic, axit gluconic, axit maleic, axit succinic, axit glutamic, natri hydroxit, kali hydroxit, natri axetat, natri carbonat, natri xitrat, natri hydro xitrat, natri phosphat, và natri dihydro phosphat. Nếu chứa chất điều chỉnh độ pH, lượng của nó có thể được xác định một cách thích hợp miễn là các hiệu quả có lợi của sáng chế không bị suy giảm.

Các ví dụ về dung môi bao gồm nước và rượu bậc thấp có số nguyên tử cacbon bằng hoặc nhỏ hơn 3 như etanol và propanol. Nếu chế phẩm dùng trong khoang miệng chứa nước làm dung môi, lượng của nó tốt hơn là nằm trong khoảng từ 20% khối lượng đến 95% khối lượng tính theo tổng lượng của chế phẩm dùng trong khoang miệng. Nếu chế phẩm dùng trong khoang miệng chứa rượu bậc thấp làm dung môi, lượng của nó tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1% khối lượng đến 30% khối lượng tính theo tổng lượng của chế phẩm dùng trong khoang miệng.

Các ví dụ về tá dược bao gồm xirô tinh bột, glucoza, fructoza, đường nghịch chuyển, dextrin, và oligosacarit. Nếu chế phẩm dùng trong khoang miệng chế phẩm rắn, thì thường chứa tá dược. Nếu tá dược được chứa, lượng của nó có thể được xác định một cách thích hợp miễn là các hiệu quả có lợi của sáng chế không bị suy giảm.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn dựa vào các ví dụ. Cần hiểu rằng phạm vi của sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ này. Sau đây, "%" biểu thị "% khối lượng" trừ phi được chỉ định khác.

Các nguyên liệu thô chính trong các ví dụ 1 đến 21 và ví dụ so sánh 1 đến 4 được mô tả dưới đây được mô tả một cách chung chung như sau.

Các nguyên liệu thô chính được sử dụng trong các ví dụ và ví dụ so sánh

Thành phần (A)

(A-1): Axit pyrrolidon carboxylic [hợp chất γ -lactam]

"AJIDEW A-100 (nhãn hiệu đã đăng ký)" (trọng lượng phân tử: 129,12, độ axit: $pK_{a1} = 3,5$) do Ajinomoto Co., Inc sản xuất.

(A-2): axit 6-oxo-2-piperidin carboxylic [hợp chất δ -lactam]

Tên sản phẩm "(S)-6-Oxo-2-piperidin carboxylic acid" (trọng lượng phân tử: 143,14) do Sigma-Aldrich Japan sản xuất

(A-3): axit 3-(2-oxo-1-azepanyl)propanoic [hợp chất ϵ -lactam]

Tên sản phẩm "3-(2-Oxoazepan-1-yl)propanoic acid" (trọng lượng phân tử: 185,22) do Sigma-Aldrich Japan sản xuất

Thành phần (B)

(B1-1): Dikali glyxyrhizinat do Maruzen Pharmaceuticals Co., Ltd. sản xuất

(B1-2): Dihydrocholesterol do Nippon Fine Chemical Co., Ltd. sản xuất

(B1-3): Alantoin do ISP Japan Ltd. sản xuất

(B1-4): axit β -glyxyrhetinic do Alps Pharmaceutical Industry Co., Ltd sản xuất.

(B1-5): Axit tranexamic cấp-Japanese Pharmacopoeia

(B2-1): phần chiết vỏ cây hoàng bá do Koshiro Company Limited sản xuất, phần chiết khan chứa nước, hàm lượng berberin: 5,0% khối lượng

(B2-2): Natri azulen sulfonat do Alps Pharmaceutical Industry Co., Ltd sản xuất.

Các thành phần phụ gia khác

Xylitol (chất làm ngọt), glyxerin (chất làm đặc), propylen glycol (chất làm đặc), etanol (dung môi), dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyetylen (chất hoạt động bề mặt), natri xitrat (chất điều chỉnh độ pH), axit xitric (chất điều chỉnh độ pH), natri alginat (chất dính kết), hương liệu, nước tinh khiết (dung môi)

Các ví dụ 1 đến 18 và các ví dụ so sánh 1 đến 4

Bằng cách sử dụng các thành phần nêu trên ở các hàm lượng được thể hiện ở các bảng 1 đến 4, chế phẩm nước súc miệng của các ví dụ 1 đến 18 và các ví dụ so sánh 1 đến 4 được bào chế bằng phương pháp bào chế sau đây. Từng hàm lượng của các thành phần được liệt kê trong các bảng 1 đến 4 được xác định là hàm lượng nguyên chất (AI) của nó.

Chế phẩm nước súc miệng được bào chế như vậy được đánh giá về tác dụng kháng viêm và tính ổn định chế phẩm theo phương thức sau đây. Các kết quả đánh giá được thể hiện ở các bảng 1 đến 4.

Phương pháp bào chế chế phẩm nước súc miệng

Mỗi thành phần được trộn trong 850g nước tinh khiết ở nhiệt độ bình thường, và hỗn hợp thu được được khuấy trong 1 giờ cho đến khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn. Nếu độ pH không nằm trong khoảng từ 6,5 đến 8,0, natri hydroxit, axit clohydric, và/hoặc các chất khác được bổ sung để điều chỉnh độ pH đến khoảng từ 6,5 đến 8,0. Sau đó, nước tinh khiết được bổ sung để đạt tổng lượng chế phẩm là 1000g. Natri hydroxit và/hoặc axit clohydric được điều chế dưới dạng dung dịch nước 10%, và được bổ sung để điều chỉnh độ pH đến khoảng nêu trên.

Đánh giá tác dụng kháng viêm

Từng chế phẩm nước súc miệng được bào chế trong các ví dụ và ví dụ so sánh trên được đem đi, dưới dạng mẫu, đánh giá tác dụng kháng viêm bằng thử nghiệm chứng phù do carageenin gây ra ở chuột, đây là thử nghiệm đánh giá *in vivo* được sử dụng để xác định tác dụng kháng viêm và được tiến hành như sau.

Thử nghiệm phù do carageenin gây ra ở chuột

Chuột cái Wistar 5 tuần tuổi khỏe mạnh được sử dụng, và thể tích trước khi viêm của chi sau bên phải (V_0) được đo bằng cách sử dụng thiết bị đo thể tích phù (TK101; "PLETHYSMOMETER" do Unicom sản xuất). Đầu của chuột được bao bọc bằng mũ trùm đầu để ngăn hành vi liếm. Sau đó, chi sau bên phải của chuột được nhúng trong mẫu trong 30 giây, 0,1mL dung dịch carrageenin 1% khối lượng được tiêm qua da vào trong lòng của chi sau bên phải. Năm giờ sau, thể tích của chi sau bên phải (sau viêm) (V_1) được đo. Tỷ lệ kìm hãm sự phù được xác định bằng cách tính bằng công thức sau đây, và tác dụng kháng viêm được đánh giá dựa vào các tiêu chí đánh giá dưới đây.

Nhóm được xử lý bằng chất nêu trên và nhóm không được xử lý bằng chất này được tập hợp lại cứ mỗi 5 con chuột thành một nhóm.

Tỷ lệ ức chế sự phù (%) = $100 - \frac{\text{thể tích phù ở nhóm được xử lý với chất [thể tích sau khi viêm của chi sau bên phải } (V_1) - \text{thể tích trước khi viêm của chi sau bên phải } (V_0)]}{\text{thể tích phù ở nhóm không được xử lý bằng chất [thể tích sau khi viêm của chi sau bên phải } (V_1') - \text{thể tích trước khi viêm của chi sau bên phải } (V_0')]} \times 100$

Tiêu chí đánh giá

- A: Tỷ lệ ức chế sự phù bằng hoặc cao hơn 60%
- B: Tỷ lệ ức chế sự phù bằng hoặc cao hơn 50% và thấp hơn 60%
- C: Tỷ lệ ức chế sự phù bằng hoặc cao hơn 40% và thấp hơn 50%
- D: Tỷ lệ ức chế sự phù thấp hơn 40%

Đánh giá tính ổn định chế phẩm

Vật chứa làm bằng PET trong suốt, không màu, có dung tích 250mL được nạp 250mL từng chế phẩm nước súc miệng được bào chế trong các ví dụ và ví dụ so sánh, và được lưu giữ ở 50°C trong 1 tháng. Sau khi lưu giữ, vật chứa PET được lắc ngược nhẹ, sau đó quan sát bằng mắt thường bất kỳ sự kết tủa để so sánh với vật chứa PET được chứa nước tinh khiết (đối chứng). Dựa vào tiêu chí đánh giá dưới đây, tính ổn định chế phẩm được đánh giá.

Tiêu chí đánh giá

- A: Không kết tủa
- B: Hơi kết tủa nhưng không ảnh hưởng mấy
- C: Kết tủa có thể nhìn thấy được và là vấn đề
- D: Quan sát thấy kết tủa kể cả khi không lộn ngược vật chứa PET

Bảng 1

			Ví dụ						
			1	2	3	4	5	6	7
Thành phần A	(A-1)	Axit pyrolidon carboxylic	0,5	3	5	0,1	10		
	(A-2)	Axit 6-oxo-2-piperidin carboxylic						3	
	(A-3)	Axit 3-(2-oxo-1-azepanyl)propanic							3
	(B-1)	Dinatri glyxyrhizinat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Thành phần B	Xyliton		3	3	3	3	3	3	3
	Glyxerin		5	5	5	5	5	5	5
	Propylen glycol		3	3	3	3	3	3	3
	Etanol		8	8	8	8	8	8	8
Thành phần phụ gia	Dầu thần dầu được hydro hóa polyoxyetylen (EO60)		0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
	Natri xitrat		0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
	Axit xitric		0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	Hương liệu		0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
	Nước tinh khiết		Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại
	Tác dụng kháng viêm		A	A	A	B	A	B	B
Các kết quả đánh giá			A	A	A	A	B	B	B
Chế phẩm dùng trong khoang miệng	Các thành phần (% khối lượng)								

Bảng 2

			Ví dụ				
			8	9	10	11	12
Thành phần A	(A-1)	Axit pyrolidon carboxylic	3	3	3	3	3
	(B-1)	Dikali glyxyrhizinat	0,005	0,5	0,002	1	
Thành phần B	(B-2)	Dihydrocholesterol					0,05
Các thành phần (% khối lượng)	Xyliton		3	3	3	3	3
	Glyxerin		5	5	5	5	5
	Propylen glycol		3	3	3	3	3
	Etanol		8	8	8	8	8
	Dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyetylen (EO60)		0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
	Natri xitrat		0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
	Axit xitric		0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	Hương liệu		0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
	Nước tinh khiết		Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại
	Tác dụng kháng viêm		A	A	B	A	B
Các kết quả đánh giá		Tính ổn định chế phẩm	A	A	A	B	B

Bảng 3

			Ví dụ					
			13	14	15	16	17	18
Chế phẩm dùng trong khoang miệng	Thành phần A	(A-1)	Axit pyrolidon carboxylic	3	3	3	3	3
	Thành phần B	(B2-1)	Dịch chiết vỏ cây hoàng bá* ¹	0,02	0,20	0,4	0,004	1
				0,001	0,01	0,02	0,0002	0,05
		(B2-2)	Natri azulen sulfonat					0,01
	Thành phần phụ gia	Xyliton		3	3	3	3	3
		Glycerin		5	5	5	5	5
		Propylen glycol		3	3	3	3	3
		Etanol		8	8	8	8	8
		Dầu thàn dầu được hydro hóa polyoxyetylen (EO60)		0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
		Natri xitrat		0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
		Axit xitric		0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
		Hương liệu		0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Các kết quả đánh giá		Nước tinh khiết	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại
		Tác dụng kháng viêm	A	A	A	B	A	B
		Tính ổn định chế phẩm	A	A	A	A	B	A

*¹ Đường lượng berberin đã định trước ở cột dưới

Bảng 4

			Ví dụ so sánh			
			1	2	3	4
Chế phẩm dùng trong khoang miệng	Thành phần A	(A-1)	Axit pyrolidon carboxylic			
	Thành phần B	(B1-1)	Dikali glyxyrhizinat	0,05		
		(B1-2)	Dịch chiết vỏ cây hoàng bá* ¹		0,2	0,2
					0,01	0,01
	Thành phần phụ gia	Xyliton		3	3	3
		Glycerin (Al = 100)		5	5	5
		Propylen glycol		3	3	3
		Etanol		8	8	8
		Dầu thần dầu được hydro hóa polyoxyetylen (EO60)		0,5	0,5	0,5
		Natri xitrat		0,3	0,3	0,3
		Axit xitric		0,1	0,1	0,1
	Các kết quả đánh giá	Natri alginat				0,1
		Hương liệu				
		Nước tinh khiết				
			0,2	0,2	0,2	0,2
	Các kết quả đánh giá		Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại
		Tác dụng kháng viêm	D	C	C	C
	Tính ổn định chế phẩm		A	A	A	C

*¹ Đường lượng berberin đã định trước ở cột dưới

Các ví dụ 19 và 20

Sử dụng các thành phần nêu trên ở các hàm lượng được thể hiện ở các bảng 5 và 6, chế phẩm thuốc đánh răng của các ví dụ 19 và 20 được điều chế theo phương pháp bào chế sau đây. Từng hàm lượng của các thành phần được liệt kê trong các bảng 5 và 6 được định trước ở hàm lượng nguyên chất (AI) của nó.

Chế phẩm thuốc đánh răng được bào chế như vậy được đánh giá về tác dụng kháng viêm và tính ổn định chế phẩm theo phương thức sau đây.

Phương pháp bào chế chế phẩm thuốc đánh răng

Hỗn hợp X được điều chế bằng cách trộn và hòa tan "(i) các thành phần hoạt tính của hỗn hợp X" và "(ii) các thành phần phụ gia của hỗn hợp X" được đề cập dưới đây trong nước tinh khiết ở nhiệt độ bình thường. Ngoài ra, hỗn hợp Y được điều chế bằng cách hòa tan hoặc phân tán "(iii) các thành phần phụ gia của hỗn hợp Y" trong propylen glycol ở nhiệt độ bình thường. Sau đó, hỗn hợp Y được bổ sung và trộn với hỗn hợp X đồng thời được khuấy để điều chế hỗn hợp Z. Sau cùng, "(iv) các thành phần phụ gia của hỗn hợp Z" được đề cập dưới đây được trộn trong hỗn hợp Z trong máy ngào trộn 1,5-L (do Ishiyama Kosakusho sản xuất) ở nhiệt độ bình thường, sau đó lợi khí dưới áp suất giảm xuống đến 4kPa để thu 1,0kg (100 phần khối lượng) của thuốc đánh răng.

(Các thành phần hoạt tính và các thành phần phụ gia được phối chế trong hỗn hợp X, hỗn hợp Y, và hỗn hợp Z)

(i) Thành phần hoạt tính của hỗn hợp X: axit pyrolidon carboxylic, alantoin, axit β -glyxyrhetinic

(ii) Các thành phần phụ gia của hỗn hợp X: 70% khối lượng sorbitol, natri sacarin, natri hydroxit

(iii) Các thành phần phụ gia của hỗn hợp Y: propylen glycol, gồm xanthan, natri carboxymetylxenluloza, natri alginat

(iv) Các thành phần phụ gia của hỗn hợp Z: silixic anhydrit, natri lauryl sulfat, hương liệu

Đánh giá tác dụng kháng viêm

Chế phẩm thuốc đánh răng được bào chế như vậy được pha loãng 3 lần với nước tinh khiết, và sau đó được đem đi đánh giá tác dụng kháng viêm theo cách thức giống như trong ví dụ 1.

Đánh giá tính ổn định chế phẩm

Chế phẩm thuốc đánh răng được bào chế như vậy được lưu giữ ở 50°C trong 1 tháng. Sau khi lưu giữ, chế phẩm thuốc đánh răng được lấy ra để lên trên một mảnh giấy và được ép từ trên bằng đầu ngón tay xuống mảnh giấy. Đánh giá cảm giác được thực hiện dựa vào cảm giác tại thời điểm ép, so với chế phẩm thuốc đánh răng ở trạng thái tốt sau khi bào chế. Dựa vào các tiêu chí sau đây, tính ổn định chế phẩm được đánh giá.

Tiêu chí đánh giá

A: Không cảm nhận hoặc cảm nhận được cảm giác vật thể lạ rần ở ngón tay ở mức độ giống như đối với chế phẩm ở trạng thái tốt sau khi bào chế.

B: Cảm nhận được cảm giác có vật thể lạ rần ở ngón tay ở mức độ hơi mạnh hơn so với chế phẩm ở trạng thái tốt sau khi bào chế, nhưng mức độ cảm giác này không phải là vấn đề.

C: Cảm nhận được cảm giác có vật thể lạ rần ở ngón tay ở mức độ lớn hơn rõ ràng so với chế phẩm ở trạng thái tốt sau khi bào chế, và mức độ cảm giác này là vấn đề.

D: Không cần chạm bằng ngón tay cũng nhận thấy bằng mắt thường sự kết tủa rất rõ của các vật thể lạ rần.

Bảng 5. Ví dụ 19 (kem đánh răng)

Axit pyrolidon carboxylic	2%
Alantoin	0,5%
Anhydrit silixic	20%
Sorbit	30%
Propylen glycol	5%
Natri carboxymetylxenluloza	1%
Natri lauryl sulfat	1%

Natri sacarin	0,1%
Hương liệu	1%
Natri hydroxit	Lượng thích hợp
Nước tinh khiết	Phần còn lại

Axit pyrolidon carboxylic/alantoin = 4

Chế phẩm thuốc đánh răng (kem đánh răng) của ví dụ 19 có tác dụng kháng viêm và tính ổn định chế phẩm đều ở mức A.

Bảng 6. Ví dụ 20 (thuốc đánh răng dạng lỏng)

Axit pyrolidon carboxylic	1%
Axit β -glyxyrhetinic	0,2%
Anhydrit silixic	12%
Sorbit	30%
Propylen glycol	1%
Gôm xanthan	0,3%
Natri lauryl sulfat	1%
Natri sacarin	0,1%
Hương liệu	1%
Natri hydroxit	Lượng thích hợp
Nước tinh khiết	Phần còn lại

Axit pyrolidon carboxylic/axit β -glyxyrhetinic = 5

Chế phẩm thuốc đánh răng (thuốc đánh răng dạng lỏng) của ví dụ 20 có tác dụng kháng viêm và tính ổn định chế phẩm đều ở mức A.

Ví dụ 21

Sử dụng các thành phần được nêu ở trên ở các lượng được thể hiện ở bảng 7, chế phẩm nước súc miệng của ví dụ 21 được điều chế theo cách thức giống như trong ví dụ 1. Mỗi lượng của các thành phần được liệt kê trong bảng 7 được định trước theo hàm lượng nguyên chất (AI) của nó.

Chế phẩm nước súc miệng được bào chế như vậy được đánh giá về tác dụng kháng viêm và tính ổn định chế phẩm theo cách thức giống như trong ví dụ 1.

Bảng 7. Ví dụ 21 (chế phẩm nước súc miệng)

Axit pyrolidon carboxylic	0,5%
Axit tranexamic	0,05%
Xylitol	3%
Glyxerin	2%
Dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyetylen (EO60)	0,5%
Natri xitrat	0,3%
Axit xitric	0,1%
Natri benzoat	0,3%
Metyl benzoat	0,1%
Hương liệu	0,2%
Natri sacarin	0,002%
Propylen glycol	3%
Polyetylen glycol #400	5%

Axit pyrolidon carboxylic/axit tranexamic = 100

Chế phẩm nước súc miệng của ví dụ 21 có tác dụng kháng viêm và tính ổn định chế phẩm đều ở mức B.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm dùng trong khoang miệng là bột dùng để đánh răng hoặc nước súc miệng chứa:

0,5% khối lượng đến 10% khối lượng của thành phần (A) mà là một hoặc nhiều hợp chất lactam được chọn từ nhóm bao gồm axit pyrrolidon carboxylic, axit 6-oxo-2-piperidin carboxylic, axit 3-(2-oxo-1-azepanyl)propanoic, và muối kim loại kiềm của chúng, và

0,005% khối lượng đến 1,0% khối lượng của thành phần (B1) mà là chất kháng viêm được chọn từ nhóm bao gồm axit β -glyxyrhetinic, axit glyxyrhizic và muối của chúng, dihydrocholesterol, và axit tranexamic và muối của chúng.

2. Chế phẩm dùng trong khoang miệng theo điểm 1, trong đó tỷ lệ khối lượng của thành phần (A) so với thành phần (B1) [thành phần (A)/thành phần (B1)] nằm trong khoảng từ 1 đến 1000.

3. Chế phẩm dùng trong khoang miệng chứa:

0,1% khối lượng đến 10% khối lượng của thành phần (A) là một hoặc nhiều hợp chất lactam được chọn từ nhóm bao gồm axit pyrrolidon carboxylic, axit 6-oxo-2-piperidin carboxylic, axit 3-(2-oxo-1-azepanyl)propanoic, và muối kim loại kiềm của chúng, và

0,0002% khối lượng đến 0,05% khối lượng của thành phần (B2) mà là chất kháng viêm được chọn từ nhóm bao gồm berberin và muối của axit azulen sulfonic.

4. Chế phẩm dùng trong khoang miệng theo điểm 3, trong đó tỷ lệ khối lượng của thành phần (A) so với thành phần (B2) [thành phần (A)/thành phần (B2)] nằm trong khoảng từ 25 đến 5000.

5. Chế phẩm dùng trong khoang miệng theo điểm 3 hoặc 4, trong đó chế phẩm dùng trong khoang miệng này là bột dùng để đánh răng hoặc nước súc miệng.

6. Chế phẩm dùng trong khoang miệng là bột dùng để đánh răng chứa:

0,5% khối lượng đến 10% khối lượng của thành phần (A) mà là một hoặc nhiều hợp chất lactam được chọn từ nhóm bao gồm axit pyrrolidon carboxylic, axit 6-oxo-2-piperidin carboxylic, axit 3-(2-oxo-1-azepanyl)propanoic, và muối kim loại kiềm của chúng, và

0,005% khối lượng đến 1,0% khối lượng của thành phần (B) mà là alantoin hoặc dẫn xuất của alantoin được chọn từ alantoin clohydroxy nhôm và alantoin dihydroxy nhôm.

7. Chế phẩm dùng trong khoang miệng theo điểm 6, trong đó hàm lượng thành phần (A) nằm trong khoảng từ 0,5% khối lượng đến 5% khối lượng và hàm lượng thành phần (B) nằm trong khoảng từ 0,005% khối lượng đến 0,5% khối lượng.

8. Chế phẩm dùng trong khoang miệng theo điểm 6 hoặc 7, trong đó tỷ lệ khối lượng của thành phần (A) so với thành phần (B) [thành phần (A)/thành phần (B)] nằm trong khoảng từ 4 đến 600.

9. Chế phẩm dùng trong khoang miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó thành phần (A) là một hoặc nhiều hợp chất lactam được chọn từ nhóm bao gồm axit pyrrolidon carboxylic, và muối kim loại kiềm của chúng.