



(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) 
1-0022103

(51)⁷ **A61K 8/49, 8/34, A61Q 11/00**

(13) **B**

(21) 1-2015-04081

(22) 27.03.2014

(86) PCT/JP2014/058939 27.03.2014

(87) WO2014/157546A1 02.10.2014

(30) 2013-067214 27.03.2013 JP

(45) 25.11.2019 380

(43) 25.01.2016 334

(73) LION CORPORATION (JP)

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

(72) INOUE, Shimako (JP), ONIKI, Takayuki (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 là đề cập đến chế phẩm dùng trong khoang miệng có độ ổn định của chất kháng khuẩn không mang điện tích tốt và cảm giác dễ chịu khi sử dụng. Sáng chế đề cập đến 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 khuẩn không mang điện tích. Tốt hơn, nếu thành phần (A) là axit pyrrolidon carboxylic và/hoặc muối của nó. Tốt hơn, nếu thành phần (B) là isopropyl metylphenol, thymol, triclosan, và hinokitiol.

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

Bệnh sâu răng và bệnh nha chu, là hai bệnh chính về miệng, do nhiều vi khuẩn khác nhau trong khoang miệng gây ra. Trong những năm gần đây rõ ràng các vi khuẩn bám vào bề mặt bên trong của khoang miệng và hình thành khối kết (màng sinh học) bao gồm không chỉ vi khuẩn mà còn cả các polysacarit sinh ra bởi các vi khuẩn này. Việc kiểm soát số vi khuẩn gây bệnh trong màng sinh học ở mức thấp được biết là có hiệu quả ngăn ngừa và làm giảm các bệnh về miệng.

Đối với thuốc sát trùng có hiệu quả diệt vi khuẩn tốt bằng cách thấm vào màng sinh học, chất kháng khuẩn không mang điện tích như isopropyl metylphenol đã được biết đến. Tài liệu sáng chế 1 mô tả chế phẩm chứa isopropyl metylphenol làm chất kháng khuẩn không mang điện tích cùng với este của axit propylen glycol alginic và chất hoạt động bề mặt không mang điện tích cụ thể có thể cho phép isopropyl metylphenol thể hiện hiệu quả diệt vi khuẩn của nó trong khoang miệng.

Tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: Đơn Nhật Bản số 2012-131769

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề được giải quyết bởi sáng chế

Tuy nhiên, các chất hoạt động bề mặt không mang điện tích có vị lạ, và do đó chế phẩm trong tài liệu sáng chế 1 bị giới hạn ở hàm lượng của chất hoạt động bề mặt không mang điện tích. Do đó, chế phẩm trong tài liệu sáng chế 1

không đảm bảo thích đáng độ ổn định của chất kháng khuẩn không mang điện tích trong chế phẩm.

Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm dùng trong khoang miệng có độ ổn định của chất kháng khuẩn không mang điện tích tốt và cảm giác dễ chịu khi sử dụng.

Cách thức giải quyết vấn đề

Sáng chế đề cập đến khía cạnh [1] đến [3] dưới 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 khuẩn không mang điện tích.

[2] Chế phẩm dùng trong khoang miệng theo mục [1], trong đó thành phần (A) này 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) này là một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm isopropyl metylphenol, thymol, triclosan, và hinokitiol.

Hiệu quả của sáng chế

Theo sáng chế, chế phẩm dùng trong khoang miệng có độ ổn định của chất kháng khuẩn không mang điện tích tốt và cảm giác dễ chịu khi sử dụng được đề xuất.

Mô tả chi tiết sáng chế

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.

Hợp chất lactam có thể là muối của axit pyrrolidon carboxylic, muối của axit 6-oxo-2-piperidin carboxylic, hoặc muối của axit 3-(2-oxo-1-azepanyl)propanoic. Muối này không bị giới hạn một cách cụ thể miễn là nó là

muối được dụng. Ví dụ về muối được dụng có thể gồm muối cộng axit, muối cộng bazơ, và muối axit amin. Ví dụ cụ thể về nó có thể gồm muối của axit vô cơ như hydroclorua, hydrobromat, sulfat, hydroiodua, nitrat, và phosphat; muối của axit hữu cơ như xitrat, oxalat, axetat, format, propionat, benzoat, trifloaxetat, maleat, tartrat, metansulfonat, benzensulfonat và p-toluensulfonat; muối của bazơ vô cơ như muối natri, muối kali, muối canxi, muối magie, muối đồng, muối kẽm, muối nhôm, và muối amoni; muối của bazơ hữu cơ như muối trietyl amoni, muối trietanolamoni, muối pyridini, và muối diisopropylamoni; và muối axit amin như muối lysin, muối arginin, muối histidin, axit aspartat, và axit glutamat. Trong số các muối này, muối tan được trong nước được ưu tiên, muối bazơ vô cơ được ưu tiên hơn trong số đó, và muối của kim loại kiềm còn được ưu tiên hơn.

Hợp chất lactam có thể được tổng hợp theo sơ đồ đã biết hoặc có thể là sản phẩm thương mại.

Ví dụ về sản phẩm thương mại của axit pyrrolidon carboxylic có thể gồm "AJIDEW A-100 (tên thương mại đã được đăng ký)" mua được từ Ajinomoto Co., Inc.

Ví dụ về sản phẩm thương mại của axit 6-oxo-2-piperidin carboxylic có thể gồm "axit (S)-6-Oxo-2-piperidin carboxylic (tên sản phẩm)" mua được từ Sigma-Aldrich Japan.

Ví dụ về sản phẩm có giá trị thương mại của axit 3-(2-oxo-1-azepanyl)propanoic có thể gồm "axit 3-(2-Oxoazepan-1-yl)propanoic (tên sản phẩm)" mua được từ Sigma-Aldrich Japan.

Thành phần (A) hoặc là một 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, hoặc là hỗn hợp của hai hoặc nhiều hợp chất được chọn từ chính nhóm này. Tốt hơn, nếu thành phần (A) chứa ít nhất

một trong các xit pyrolidon carboxylic và/hoặc muối của nó và tốt hơn nữa, nếu là axit pyrolidon carboxylic và/hoặc muối của nó.

Hàm lượng thành phần (A) trong chế phẩm dùng trong khoang miệng theo sáng chế không bị giới hạn một cách cụ thể, nhưng tốt hơn, nếu bằng hoặc lớn hơn 0,1% khối lượng, tốt hơn nữa, nếu bằng hoặc lớn hơn 0,5% khối lượng, và còn tốt hơn, nếu bằng hoặc lớn hơn 1% khối lượng tính theo tổng lượng chế phẩm dùng trong khoang miệng để độ ổn định của thành phần (B) có thể được cải thiện hơn và cảm giác khi sử dụng có thể được cải thiện hơn (vị lạ có thể giảm hơn nữa).

Giới hạn trên đối với hàm lượng thành phần (A) không bị giới hạn một cách cụ thể, nhưng thường bằng hoặc nhỏ hơn 10% khối lượng và tốt hơn, nếu bằng hoặc nhỏ hơn 5% khối lượng do sự bổ sung quá mức thành phần (A) chỉ góp phần nhỏ vào hiệu quả cải thiện độ ổn định của thành phần (B) và hiệu quả cải thiện cảm giác khi sử dụng (hiệu quả làm giảm vị lạ).

Tốt hơn, nếu hàm lượng thành phần (A) là 0,1% khối lượng đến 10% khối lượng và tốt hơn nữa, nếu là 0,5% khối lượng đến 5% khối lượng.

Thành phần (B) là chất kháng khuẩn không mang điện tích. Ví dụ về chất kháng khuẩn không mang điện tích gồm isopropyl metylphenol, triclosan, hinokitiol, thymol, triclocarbanilit, và eugenol. Trong số các hợp chất này, isopropyl metylphenol, triclosan, hinokitiol, và thymol là được ưu tiên.

Thành phần (B) hoặc là chỉ một mình chất kháng khuẩn không mang điện tích hoặc là hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất kháng khuẩn không mang điện tích.

Hàm lượng thành phần (B) trong chế phẩm dùng trong khoang miệng theo sáng chế không bị giới hạn một cách cụ thể, nhưng tốt hơn, nếu bằng hoặc lớn hơn 0,001% khối lượng và tốt hơn nữa, nếu bằng hoặc lớn hơn 0,01% khối lượng tính theo tổng lượng chế phẩm dùng trong khoang miệng để hiệu quả diệt vi khuẩn trên màng sinh học được thể hiện thích đáng.

Giới hạn trên đối với hàm lượng thành phần (B) không bị giới hạn một cách cụ thể, nhưng tốt hơn, nếu bằng hoặc nhỏ hơn 2% khối lượng và tốt hơn nữa, nếu bằng hoặc nhỏ hơn 0,5% khối lượng để độ ổn định thích đáng có thể được đảm bảo và vị lạ có thể bị ngăn chặn thêm.

Tốt hơn, nếu hàm lượng thành phần (B) là 0,001% khối lượng đến 2% khối lượng và tốt hơn nữa, nếu là 0,01% khối lượng đến 0,5% khối lượng.

Tỷ lệ hàm lượng thành phần (A) đối với hàm lượng thành phần (B) trong chế phẩm theo sáng chế (A/B) không bị giới hạn một cách cụ thể, nhưng tốt hơn, nếu bằng hoặc lớn hơn 0,1 và tốt hơn nữa, nếu bằng hoặc lớn hơn 2 để hiệu quả cải thiện độ ổn định của thành phần (B) và cải thiện cảm giác khi sử dụng (làm giảm vị lạ) có thể được nâng lên. Tốt hơn, nếu giới hạn trên đối với tỷ lệ A/B bằng hoặc nhỏ hơn 5000 và tốt hơn nữa, nếu bằng hoặc nhỏ hơn 300 để hiệu quả diệt vi khuẩn trên màng sinh học có thể được thể hiện thích đáng. Tốt hơn, nếu tỷ lệ A/B từ 0,1 đến 5000 và tốt hơn nữa, nếu từ 2 đến 300.

Dạng liều dùng và hình dạng chế phẩm dùng trong khoang miệng theo sáng chế không bị giới hạn một cách cụ thể. Chế phẩm dùng trong khoang miệng theo sáng chế có thể được điều chế dưới dạng liều bất kỳ như dạng lỏng như dung dịch, nhũ tương, và huyền phù, dạng bán rắn như gel, kem, và bột nhão, và dạng rắn như viên, hạt, viên nang, màng, hỗn hợp, rắn nóng chảy được, rắn dạng sáp, và rắn dạng dẻo.

Sự làm thành công thức chứa chế phẩm dùng trong khoang miệng theo sáng chế có thể được sử dụng dưới dạng các sản phẩm khác nhau để sử dụng theo đường miệng. Ví dụ về các sản phẩm này gồm, nhưng không giới hạn một cách cụ thể ở các ví dụ này, bột đánh răng như thuốc đánh răng, bột đánh răng dạng lỏng, chất lỏng dùng cho bàn chải đánh răng, và bột dùng cho răng, nước súc miệng, thuốc mỡ, băng dán, chất làm lạnh miệng, và thực phẩm như kẹo cao su, kẹo thổi, kẹo, gôm, màng, và viên ngậm dẹt.

Chế phẩm dùng trong khoang miệng theo sáng chế có thể chứa thành phần phụ gia đã biết có trong các chế phẩm dùng trong khoang miệng ngoài các thành phần trên tới một mức độ mà hiệu quả theo sáng chế không bị suy giảm. Ví dụ về các thành phần phụ gia gồm chất mài mòn, chất gắn kết, chất làm đặc, chất hoạt động bề mặt, chất làm ngọt, chất bảo quản, hương vị, thành phần làm thuốc, chất tạo màu, chất đánh bóng, chất điều chỉnh độ pH, dung môi, và tá dược, có thể được lựa chọn phù hợp theo dạng liều dùng. Mặc dù dưới đây mô tả các ví dụ cụ thể về các thành phần phụ gia, các thành phần có trong chế phẩm dùng trong khoang miệng theo sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ này.

Ví dụ về chất mài mòn gồm chất mài mòn silic oxit như silixic 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, magie cacbonat, trimagie phosphat, ziricon silicat, tricanxi phosphat, hydroxyapatit, tetracaxi phosphat, và chất mài mòn nhựa tổng hợp.

Mỗi chất mài mòn có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất mài mòn khác trong số các chất mài mòn này. Nếu chất mài mòn hoặc các chất mài mòn được chứa, thì lượng chất mài mòn được chứa tốt hơn, nếu từ 2% khối lượng đến 40% khối lượng và tốt hơn nữa, nếu từ 5% khối lượng đến 20% khối lượng tính theo toàn bộ chế phẩm nếu chế phẩm là bột đánh răng, trong khi trong nước súc miệng, tốt hơn, nếu từ 0% khối lượng đến 10% khối lượng và tốt hơn nữa, nếu từ 0% khối lượng đến 5% khối lượng tính theo toàn bộ chế phẩm.

Ví dụ về chất gắn kết gồm chất gắn kết hữu cơ như pululan, gelatin, metylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza, carrageenan, natri alginat, gôm xanthan, natri polyacrylat, gôm arabic, gôm guar, gôm đậu cào cào, rượu polyvinyl, polyvinylpyrrolidon, và polyme carboxyvinyl và chất gắn kết vô cơ như silic oxit làm đặc. Mỗi chất gắn kết có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp với một

hoặc nhiều chất gắn kết. Nếu chất gắn kết được sử dụng, lượng chất gắn kết được chứa thường là 0,01% khối lượng đến 15% khối lượng và tốt hơn, nếu là 0,01% khối lượng đến 13% khối lượng tính theo tổng lượng chế phẩm dùng trong khoang miệng. Lượng chất gắn kết hữu cơ được chứa là 0,01% khối lượng đến 5% khối lượng và tốt hơn, nếu 0,01% khối lượng đến 3% khối lượng tính theo tổng lượng chế phẩm dùng trong khoang miệng, trong khi lượng chất gắn kết vô cơ được chứa là 0,1% khối lượng đến 10% khối lượng tính theo tổng lượng chế phẩm dùng trong khoang miệng.

Ví dụ về chất làm đặc (chất thấm ướt) gồm sorbitol, propylen glycol, butylen glycol, glyxerin, và polyetylen glycol. Mỗi chất làm đặc có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều chất làm đặc. Nếu chất hoặc các chất làm đặc được sử dụng, lượng chất này được chứa có thể được xác định nếu cần miễn là hiệu quả của sáng chế không bị suy giảm, và thường là 1% khối lượng đến 60% khối lượng tính theo tổng lượng chế phẩm dùng trong khoang miệng.

Ví dụ về chất hoạt động bề mặt gồm chất hoạt động bề mặt anion, chất hoạt động bề mặt không mang điện tích, và chất hoạt động bề mặt lưỡng tính.

Ví dụ về chất hoạt động bề mặt anion gồm muối của N-axylamino axit, muối của axit α -olefin sulfonic, muối của axit N-axylsulfonic, muối của axit alkylsulfuric, và muối của axit sulfuric của este axit béo glyxerin. Trong số các chất này, muối của N-axylamino axit, muối của axit α -olefin sulfonic, và muối của axit alkylsulfuric được ưu về tính linh hoạt, và natri lauroyl sarcosinat, natri α -olefin sulfonat có mạch C_{10-16} alkyl, và natri lauryl sulfat được ưu tiên về khả năng tạo bọt và độ ổn định trong nước cứng. Tốt hơn, nếu các muối này là muối của kim loại kiềm như muối natri và muối kali và tốt hơn nữa, nếu là muối natri.

Ví dụ về chất hoạt động bề mặt không mang điện tích gồm ete polyoxyetylen alkyl, chất đồng trùng hợp khối polyoxyetylen-polyoxypropylen, dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen, este glyxeryl axit béo polyoxyetylen, este axit béo sucroza, amit của alkylol axit béo, este axit béo glyxerin, và este

axit béo polyglyxerin. Trong số chúng, ete polyoxyetylen alkyl, dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen, amit của alkylol axit béo, và este axit béo sorbitan được ưu tiên sử dụng về tính linh hoạt. Tốt hơn, nếu ete polyoxyetylen alkyl có mạch C_{14-18} alkyl. Tốt hơn, nếu số mol trung bình của etylen oxit được bổ sung vào ete polyoxyetylen alkyl là 2 đến 30. Tốt hơn, nếu số mol trung bình (EOs trung bình được bổ sung) của etylen oxit được bổ sung vào dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen là 5 đến 100. Tốt hơn, nếu mit của alkylol axit béo có mạch C_{12-14} alkyl. Tốt hơn, nếu este axit béo sorbitan chứa axit béo có 12 đến 18 nguyên tử cacbon. Tốt hơn, nếu este của axit béo polyoxyetylen sorbitan chứa axit béo có 16 đến 18 nguyên tử cacbon. Tốt hơn, nếu số mol trung bình của etylen oxit được bổ sung vào este axit béo polyoxyetylen sorbitan là 10 đến 40.

Ví dụ về chất hoạt động bề mặt lưỡng tính gồm chất hoạt động bề mặt lưỡng tính loại betain, chất hoạt động bề mặt lưỡng tính loại axit amin, và amin oxit, và chất hoạt động bề mặt lưỡng tính loại betain được ưu tiên. Ví dụ về chất hoạt động bề mặt lưỡng tính loại betain gồm chất hoạt động bề mặt lưỡng tính loại betain alkyl, chất hoạt động bề mặt lưỡng tính loại betain amidopropyl axit béo, và chất hoạt động bề mặt lưỡng tính loại betain alkyl imidazolin. Ví dụ cụ thể về chất hoạt động bề mặt lưỡng tính gồm betain của axit alkyl dimethylaminoaxetic như betain của axit lauryl dimethylaminoaxetic, betain của 2-alkyl-N-carboxymetyl-N-hydroxyetyl imidazolin, betain của cocamit propyl dimethylaminoaxetic, và betain của cocamit propyl.

Mỗi chất hoạt động bề mặt có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt khác. Nếu chất hoạt động bề mặt được sử dụng, lượng chất hoạt động bề mặt này được chứa thường là 0% khối lượng đến 10% khối lượng và tốt hơn, nếu là 0,01% khối lượng đến 5% khối lượng tính theo tổng lượng chế phẩm dùng trong khoang miệng.

Ví dụ về chất làm ngọt gồm natri sacarin, steviosit, neohesperidin hydrochalcon, glycyrrhizin, perilartin, p-metoxixinamic aldehyt, thaumatin, Palatinoza, maltitol, xylitol, và arabitol. Mỗi chất làm ngọt có thể được sử dụng

riêng rẽ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất làm ngọt khác. Nếu chất làm ngọt được sử dụng, lượng chất làm ngọt này được chứa có thể được xác định nếu cần miễn là hiệu quả của sáng chế không bị suy giảm.

Ví dụ về chất bảo quản gồm natri benzoat, este của axit p-hydroxybenzoic như metylparaben, etylparaben, và butylparaben, etylendiamin tetraaxetat, axit sorbic, và muối của axit sorbic. Mỗi chất bảo quản có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất bảo quản khác. Nếu chất bảo quản được sử dụng, lượng chất bảo quản này được chứa có thể được xác định nếu cần miễn là hiệu quả của sáng chế không bị suy giảm.

Ví dụ về hương vị gồm hương tự nhiên, hương tổng hợp như hương được sử dụng riêng và hương pha trộn như dầu tạo hương (hương dạng dầu và hương dạng bột. Mỗi hương có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều hương khác.

Ví dụ về hương tự nhiên gồm dầu nhựa cây nhũ tương, dầu cây mùi tây, dầu cây hồi, dầu khuynh diệp, dầu cây lộc đề, dầu cây ba đậu, dầu menthol, dầu cây bạc hà lục, dầu cây bạc hà cay, dầu chanh, dầu cây rau mùi, dầu cam, dầu vỏ quýt, dầu chanh lá cam, dầu oải hương, dầu nguyệt quế, dầu cúc, dầu bạch đậu khấu, dầu carum, dầu nguyệt quế, dầu sả chanh, dầu lá thông, dầu hoa cam, dầu hoa hồng, dầu hoa nhài, cây lưởi đồng, tinh dầu bạc hà cay, tinh dầu hoa hồng, hoa cam, dầu họ cam quýt, dầu trái cây hỗn hợp, dầu dâu tây, dầu cây quế, dầu đinh hương, dầu nho, dầu đinh hương, dầu xạ hương, dầu cây xô thơm, dầu bạc hà, dầu hương thảo, dầu kinh giới ô, dầu kinh giới đại, dầu bưởi chùm, dầu ngọt, dầu yuzu, tinh dầu xoài, tinh dầu hoa cam, dịch chiết quả ổi, dầu nhựa cây gừng, dầu nhựa cây hồ tiêu, và dầu nhựa cây ổi.

Ví dụ về hương được sử dụng riêng gồm carvon, anethol, metyl salixylat, aldehyt xinamic, linalool, linalyl axetat, limonen, menthon, menthyl axetat, pinen, octyl aldehyt, xitral, pulegon, carvyl axetat, anisic aldehyt, etyl axetat, etyl butyrat, alyl xyclohexan propionat, metyl antranilat, etyl metyl antranilat,

vanilin, undecalacton (γ -undecalacton, δ -undecalacton, và chất tương tự), hexanal (trans-2-hexenal và chất tương tự), rượu etylic, rượu propylic, butanol, rượu isoamylic, hexenol (cis-3-hexenol và chất tương tự), dimetylsulphit, xycloten, furfural, trimetylpyrazin, etyl lactat, etyl thioaxetat, cineol (1,8-cineol và chất tương tự), menthofuran, linalool oxit, ete vanilyl butyl, isopulegol, furaneol, etylxyclopentenon, axit 2-metyl butyric, axit propionic, 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 butyrat, rượu benzylic, α -terpineol, phenyletyl glycidat, rượu phenyletylic, alyl hexanoat, metyl xinamat, etyl β -metylthio propionat, cis-6-nonenol, Caron, và metyl jasmonat.

Các hương được sử dụng riêng rẽ có thể là chất tạo cảm giác the mát. Ví dụ về chất tạo cảm giác the mát gồm menthol, N-etyl-p-menthan-3-carboxamit, N-(etoxycarbonylmetyl)-3-p-menthan carboxamit, N,2,3-trimetyl-2-isopropyl butanamit, 3-(L-metoxi)propan-1,2-diol, menthyl lactat, monomenthyl suxinat, menthon glyxerol axetal, 3-l-menthoxypropan-1,2-diol, ete menthon glyxerol, spilanthal, và monomenthyl suxinat.

Các hương pha trộn là hương được tạo ra bằng cách pha trộn các hương được sử dụng riêng rẽ và/hoặc các hương tự nhiên, và các ví dụ về các hương này gồm hương bạc hà tự nhiên, hương dâu tây, hương táo, hương chuối, hương dứa, hương nho, hương xoài, hương trái cây vùng nhiệt đới, hương bơ, hương sữa, hương sữa chua, hương trái cây hỗn hợp, và hương kẹo bạc hà.

Dạng hương không bị giới hạn và có thể là tinh dầu, chất chiết, chất rắn, hoặc bột là sản phẩm khô để xít của một trong các dạng này. Chế phẩm dùng trong khoang miệng thường chứa nguyên liệu tạo hương, và lượng mỗi nguyên liệu tạo hương được chứa, tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 0,000001% khối lượng đến 1% khối lượng tính theo tổng lượng chế phẩm dùng trong khoang miệng. Tổng lượng của nguyên liệu tạo hương nói trên hoặc các nguyên

liệu tạo hương được chứa tính theo tổng lượng chế phẩm dùng trong khoang miệng tốt hơn, nếu là 0,1% khối lượng đến 2,0% khối lượng theo dạng của hương cho mục đích tạo hương chứa nguyên liệu tạo hương nêu trên hoặc các nguyên liệu tạo hương.

Ví dụ về thành phần làm thuốc gồm các thành phần dưới đây: chất ngăn ngừa sâu răng như florua (ví dụ natri florua, natri monoflophosphat, và thiếc florua,), và thuốc sát trùng hoặc kháng khuẩn như clorhexidin, xetylpyridin clorua, benzethoni clorua, benzalkoni clorua, kẽm gluconat, và kẽm xitrat (trừ thành phần (B)); chất ngăn ngừa cao răng như muối phosphat cô đặc và etan hydroxydiphosphonat; chất kháng viêm như axit tranexamic, dikali glycyrrhizinat, axit ϵ -aminocaproic, và dịch chiết Phellodendri Cortex; chất phủ như hydroxyetylxenluloza dimetyldialyl amoni clorua; chất làm se như alantoin, nhôm clohydroxy alantoinat, vitamin C, lysozym clorua, axit glycyrrhetic và muối của nó, và natri clorua; và chất ức chế tăng cảm như stronti clorua, kali nitrat, và nhôm lactat. Nếu thành phần bất kỳ trong số các thành phần làm thuốc được chứa, lượng mỗi thành phần làm thuốc được chứa có thể được điều chỉnh thích hợp trong giới hạn được dụng đối với thành phần làm thuốc này.

Ví dụ về chất tạo màu gồm sắc tố tự nhiên như sắc tố đỏ từ cây rum, sắc tố vàng từ cây dành dành, sắc tố xanh từ cây dành dành, sắc tố từ cây húng quế Nhật (Shiso), sắc tố nấm mốc monascus, sắc tố từ bắp cải đỏ, sắc tố cây cà rốt, sắc tố cây dâm bụt, sắc tố cây cacao, sắc tố xanh của tảo spirulina, và sắc tố cây me, các màu được chứng nhận như FD&C Red No. 3, FD&C Red No. 104, FD&C Red No. 105, FD&C Red No. 106, FD&C Yellow No. 4, Yellow No. 5, FD&C Green No. 3, và FD&C Blue No. 1, riboflavin, natri đồng clorophylin, và titan dioxit. Nếu chất tạo màu được chứa, lượng chất tạo màu được chứa tốt hơn, nếu là 0,00001% khối lượng đến 3% khối lượng tính theo tổng lượng chế phẩm dùng trong khoang miệng.

Ví dụ về chất đánh bóng gồm sáp như senlac, sáp carnauba, và sáp candelila, và canxi stearat. Nếu chất đánh bóng được chứa, lượng chất đánh

bóng được chứa tốt hơn, nếu là 0,01% khối lượng đến 5% khối lượng tính theo tổng lượng chế phẩm dùng trong khoang miệng.

Độ pH (20°C) của chế phẩm dùng trong khoang miệng theo sáng chế thường là 5 đến 10 và tốt hơn, nếu là 5,5 đến 9. Ví dụ về chất điều chỉnh độ pH gồm axit, kiềm, và 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. Nếu chất điều chỉnh độ pH được chứa, lượng chất điều chỉnh độ pH có thể được xác định nếu cần miễn là hiệu quả của sáng chế không bị suy giảm.

Ví dụ về dung môi gồm nước và rượu thấp với số nguyên tử cacbon bằng hoặc nhỏ hơn 3 như etanol và propanol. Nếu chứa nước làm dung môi, lượng nước được chứa tốt hơn, nếu là 20% khối lượng đến 95% khối lượng tính theo tổng lượng chế phẩm dùng trong khoang miệng. Nếu chứa rượu thấp làm dung môi, lượng rượu thấp được chứa tốt hơn, nếu là 1% khối lượng đến 30% khối lượng tính theo tổng lượng chế phẩm dùng trong khoang miệng.

Ví dụ về tá dược gồm siro tinh bột (mizuame), dextroza, đường trái cây, đường nghịch chuyển, dextrin, và oligosacarit. Nếu chế phẩm dùng trong khoang miệng là chế phẩm thực phẩm rắn, thường bao gồm tá dược. Nếu tá dược được chứa, lượng tá dược này có thể được xác định nếu cần miễn là hiệu quả của sáng chế không bị suy giảm.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn bởi các ví dụ. Phạm vi của sáng chế được hiểu là không bị giới hạn bởi các ví dụ này. Các phương pháp thử nghiệm và các phương pháp đo chất lượng của bột xenluloza và bột xenluloza tinh thể được thể hiện dưới đây.

Các ví dụ 1 đến 19 và các ví dụ so sánh 1 đến 4

Phương pháp điều chế bột đánh răng

"(i) các thành phần hoạt tính hỗn hợp A " và "(ii) các thành phần phụ gia hỗn hợp A" thể hiện dưới đây được trộn và được hòa tan trong nước tinh khiết ở nhiệt độ bình thường để điều chế hỗn hợp A. Ở propylen glycol, "(iii) chất kháng khuẩn không mang điện tích hỗn hợp B " và "(iv) các thành phần phụ gia hỗn hợp B " thể hiện dưới đây được hòa tan hoặc phân tán ở nhiệt độ bình thường để điều chế hỗn hợp B. Sau đó, hỗn hợp B được bổ sung vào và được trộn với hỗn hợp A trong khi khuấy để điều chế hỗn hợp C. Cuối cùng, "(v) các thành phần phụ gia hỗn hợp C " thể hiện dưới đây được trộn trong hỗn hợp C trong máy ngào trộn 1,5L (được sản xuất bởi Ishiyama Kosakusho) ở nhiệt độ bình thường (trừ dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen (60) trong các thành phần phụ gia hỗn hợp C (v), đã được trộn vào đó sau khi được gia nhiệt và nóng chảy trong bể nước ở 60°C), tiếp theo được tạo bột trong điều kiện áp suất giảm ở 4 kPa để thu được 1,0 kg (100 phần khối lượng) bột đánh răng.

Các thành phần hoạt tính và các thành phần phụ gia được điều chế trong các hỗn hợp A, B, và C

(i) Các thành phần hoạt tính hỗn hợp A: axit pyrolidon carboxylic, axit 6-oxo-2-piperidin carboxylic, axit 3-(2-oxo-1-azepanyl)propanoic

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

(iii) Chất kháng khuẩn không mang điện tích hỗn hợp B: isopropyl metylphenol, triclosan, hinokitiol, thymol

(iv) Các thành phần phụ gia hỗn hợp B: propylen glycol, natri carboxymetylxenluloza

(v) Các thành phần phụ gia hỗn hợp C: silixic anhydrit, dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen (60), hương vị

Nguyên liệu thô chính được sử dụng được mô tả chi tiết dưới đây:

đối với axit pyrolidon carboxylic, AJIDEW A-100 (tên thương mại đã đăng ký) (trọng lượng phân tử: 129,12, độ axit $pK_{a1} = 3,5$, Ajinomoto Co., Inc.);

đối với axit 6-oxo-2-piperidin carboxylic, axit (S)-6-Oxo-2-piperidin carboxylic (tên sản phẩm) (trọng lượng phân tử: 143,14, Sigma-Aldrich Japan);

đối với axit 3-(2-oxo-1-azepanyl)propanoic, axit 3-(2-Oxoazepan-1-yl)propanoic (tên sản phẩm) (trọng lượng phân tử: 185,22, Sigma-Aldrich Japan);

đối với polyvinylpyrolidon, polyvinylpyrolidon K25 (tên sản phẩm) (trọng lượng phân tử: 35000, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.);

đối với prolin, DL-prolin (tên sản phẩm) (trọng lượng phân tử: 115,13, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.);

isopropyl metylphenol (Osaka Kasei Co., Ltd.);

triclosan (Ciba Specialty Chemicals);

hinokitiol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.);

thymol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.); và

đối với dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen (60), HCO-60 (Nikko Chemicals Co., Ltd.).

Đối với natri carboxymetylxenluloza, sorbit, silixic anhydrit, propylen glycol, natri sacarin, natri florua, natri hydroxit, và nước tinh khiết, các sản phẩm tương ứng theo Tiêu chuẩn Nhật Bản về các thành phần mỹ phẩm được sử dụng. Đối với sorbitol, dung dịch nước sorbit 70% (70% sorbitol) được sử dụng.

Hàm lượng các thành phần được thể hiện trong các bảng 1 đến 5. Mỗi hàm lượng có được trong 100% hàm lượng nguyên chất của nó. Hàm lượng nước gồm có hàm lượng hơi ẩm của sorbit.

Đối với bột đánh răng thu được trong các ví dụ 1 đến 19 và chất làm sách răng thu được trong các ví dụ so sánh 1 đến 4, độ ổn định của chất kháng khuẩn không mang điện tích và cảm giác khi sử dụng (ví lạ) được đánh giá như dưới đây.

Ví dụ thử nghiệm 1: Đánh giá độ ổn định theo thời gian của chất kháng khuẩn không mang điện tích

Một ống bột đánh răng được nạp đầy chế phẩm bột đánh răng thu được theo cách này. Lượng (% khối lượng) chất kháng khuẩn không mang điện tích trong chế phẩm được xác định ngay sau khi nạp và được sử dụng làm trị số đầu, trong khi nồng độ của chất kháng khuẩn không mang điện tích có trong chế phẩm sau 1 tháng ở 60°C được sử dụng làm trị số của mẫu đánh giá (% khối lượng). Các trị số này được sử dụng để tính tỷ lệ còn lại bởi công thức (1), và mẫu có tỷ lệ còn lại bằng hoặc cao hơn 90% được đánh giá là có độ ổn định tốt. Sự xác định lượng chất kháng khuẩn không mang điện tích được tiến hành bằng cách lấy 10g mẫu của chế phẩm làm sách răng (10 g đầu tiên được bóp ra khỏi ống được sử dụng), nhờ đó thực hiện chiết bằng dung dịch etanol 60%, và tiến hành phép sắc ký lỏng. Trong điều kiện đo được mà nhiệt độ cột là 45°C, hỗn hợp chứa axetonitril/nước/axit axetic (60:40:1) được sử dụng làm pha động, và tốc độ chảy là 1,0 mL/phút, phép đo được tiến hành bằng phương pháp định cỡ chính xác bằng cách sử dụng hấp thụ tử ngoại (bước sóng đo: 280 nm) (Các bảng 1 đến 5).

Thiết bị được sử dụng: bơm: PU-980 (JASCO Corporation)

Dụng cụ đưa mẫu: AS-950 (JASCO Corporation)

Máy dò: UV-970 (JASCO Corporation)

Máy ghi: Chromatocoder 21J (System Instruments Co., Ltd.)

Bể nhiệt độ không đổi chứa cột: CO-966 (JASCO Corporation)

Cột: YMC-Pack ODS-A A-303 (YMC Co., Ltd.)

[Công thức (1)]

Tỷ lệ còn lại của chất kháng khuẩn không mang điện tích (%) = [trị số mẫu đánh giá (% khối lượng)/trị số đầu (% khối lượng)] $\times$ 100

Ví dụ thử nghiệm 2: Đánh giá cảm giác khi sử dụng (vị lạ)

Về cảm giác khi sử dụng (vị lạ) của chế phẩm bột đánh răng, 10 đối tượng được yêu cầu điền vào một bản câu hỏi bao gồm việc xếp loại dựa vào các tiêu chuẩn xếp loại dưới đây (1 đến 4 điểm). Dựa vào trị số trung bình của các điểm thu được từ 10 đối tượng, cảm giác khi sử dụng (vị lạ) được đánh giá (Các bảng 1 đến 5).

Các tiêu chuẩn xếp loại cho cảm giác khi sử dụng (vị lạ)

4 điểm: không có vị lạ

3 điểm: vị hơi lạ nhưng không chắc chắn

2 điểm: vị lạ

1 điểm vị lạ đáng kể

Tiêu chuẩn đánh giá đối với cảm giác khi sử dụng (vị lạ)

A: trung bình bằng hoặc cao hơn 3,5 điểm

B: trung bình bằng hoặc cao hơn 3,0 điểm và trung bình dưới 3,5 điểm

C: trung bình bằng hoặc cao hơn 2,0 điểm và trung bình dưới 3,0 điểm

× : Trung bình dưới 2,0 điểm

Các ví dụ 20 đến 23

Phương pháp điều chế chế phẩm thử nghiệm

"(i) Các thành phần hoạt tính hỗn hợp A" thể hiện dưới đây và natri hydroxit được trộn và được hòa tan trong nước tinh khiết ở nhiệt độ bình thường để điều chế hỗn hợp A. Trong propylen glycol được gia nhiệt đến 60°C, dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen (60) được hòa tan. Ngoài ra, "(ii) chất kháng

khuẩn không mang điện tích hỗn hợp B" thể hiện dưới đây được hòa tan hoặc phân tán để điều chế hỗn hợp B. Sau đó, hỗn hợp B được bổ sung vào và được trộn với hỗn hợp A trong khi khuấy, để thu được chế phẩm thử nghiệm. Việc khuấy được thực hiện với mô tơ ba-một (BL1200, được sản xuất bởi HEIDON).

(i) Các thành phần hoạt tính hỗn hợp A: axit pyrrolidon carboxylic

(ii) Chất kháng khuẩn không mang điện tích hỗn hợp B: isopropyl metylphenol, triclosan, hinokitiol, thymol

Nguyên liệu thô chính được sử dụng được mô tả chi tiết dưới đây:

đối với axit pyrrolidon carboxylic (hợp chất γ -lactam), AJIDEW A-100 (tên thương mại đã đăng ký) (trọng lượng phân tử: 129,12, độ axit $pK_{a1} = 3,5$, Ajinomoto Co., Inc.);

isopropyl metylphenol (Osaka Kasei Co., Ltd.);

triclosan (Ciba Specialty Chemicals);

hinokitiol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.);

thymol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.); và

đối với dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen (60), HCO-60 (Nikko Chemicals Co., Ltd.).

đối với propylen glycol và natri hydroxit, các sản phẩm tương ứng với Tiêu chuẩn Nhật Bản về các thành phần mỹ phẩm được sử dụng.

Ví dụ thử nghiệm 3: Kiểm tra hiệu quả diệt vi khuẩn đối với màng sinh học bao quanh răng

(1) Phương pháp tạo ra màng sinh học bao quanh răng chuẩn

Đĩa hydroxyapatit (hydroxyapatite plate-HA) có đường kính 7 mm và dày 3,5 mm (được sản xuất bởi HOYA Corporation) được ngâm trong 4 giờ trong nước bọt của người không được kích thích đã lọc qua bộ lọc 0,45 μ m. Sản phẩm thu được được sử dụng làm nền để tạo ra màng sinh học chuẩn (nền HA để tạo

ra màng sinh học chuẩn). Về môi trường nuôi cấy, môi trường nuôi cấy dịch nhầy là môi trường cơ bản (basal medium mucin culture medium-BMM)^{*1} được sử dụng. Các chủng được sử dụng để tạo ra màng sinh học chuẩn là *Actinomyces viscosus* ATCC43146, *Veillonella parvula* ATCC17745, *Fusobacterium nucleatum* ATCC10953, và *Porphyromonas gingivalis* ATCC33277, được mua từ American Type Culture Collection. Bốn chủng này được cấy trong lò phản ứng đĩa quay (bể nuôi cấy) mà 3.000 mL BMM được bổ sung trước vào bể này, để đạt được 1×10^7 cfu/mL (cfu: đơn vị tạo thành khuẩn lạc) đối với mỗi chủng. Nền HA để tạo ra màng sinh học chuẩn được ngâm trong môi trường nuôi cấy BMM mà vi khuẩn được cấy trong đó, tiếp theo được nuôi ở 37°C trong điều kiện kỵ khí (5% khí axit cacbonic, 95% nitơ) trong 24 giờ. Tiếp tục nuôi trong 10 ngày trong điều kiện tương tự bằng môi trường nuôi cấy BMM được cung cấp liên tục vào môi trường này ở tốc độ thay thế 5 vol%/giờ. Do đó, màng sinh học chuẩn của 4 chủng này được tạo ra trên bề mặt của HA.

chế phẩm ^{*1} BMM: được chỉ ra là khối lượng trên 1 lít

Protezoa Pepton (được sản xuất bởi Becton, Dickinson and Company): 4 g/L

Trypton (được sản xuất bởi Becton, Dickinson and Company): 2 g/L

Cao nấm men (được sản xuất bởi Becton, Dickinson and Company): 2 g/L

Dịch nhầy (được sản xuất bởi Sigma-Aldrich): 5 g/L

Hemin (được sản xuất bởi Sigma-Aldrich): 2,5 mg/L

Vitamin K (được sản xuất bởi Wako Pure Chemical Industries, Ltd.): 0,5 mg/L

KCl (được sản xuất bởi Wako Pure Chemical Industries, Ltd.): 1 g/L

Xystein (được sản xuất bởi Wako Pure Chemical Industries, Ltd.): 0,2 g/L

Nước cất: phần còn lại

(được pha loãng trong xy lanh có vạch đo đến lượng tổng cộng là 1 L)

(2) Hiệu quả diệt vi khuẩn trên màng sinh học chuẩn

Mỗi đĩa HA mà màng sinh học chuẩn được hình thành trên đó được chuyển sang đĩa đa giếng có 24 giếng (được sản xuất bởi Sumitomo Bakelite Co., Ltd.), mà 2 mL (/đĩa) mẫu có thành phần thể hiện trong bảng 6 (Các ví dụ 20 to 23) được bổ sung vào đó, tiếp theo được ngâm trong 3 phút. Đĩa HA sau đó được rửa 6 lần bằng 1 mL đệm PBS (nước muối sinh lý đệm phosphat, được sản xuất bởi Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), tiếp theo dùng sóng âm (200 μ A, 10 giây) trong ống thử nghiệm (đường kính 13 mm, 100 mm) chứa 4 mL đệm này, để làm phân tán. Chất phân tán thu được được pha loãng theo thứ tự bằng đệm PBS. Mỗi phần đã pha loãng ở thể tích 50 μ L được sử dụng cho các đĩa thạch máu chứa kanamycin sulfat^{*2}, tiếp theo được nuôi cấy trong môi trường kỵ khí (5% khí axit cacbonic, 95% nitơ). Đếm khuẩn lạc tạo ra để xác định số lượng vi khuẩn bao quanh răng (*Porphyromonas gingivalis*) trên một đĩa HA mà màng sinh học chuẩn này được hình thành trên đó (cfu/màng sinh học).

Hiệu quả diệt vi khuẩn của chế phẩm kiểm tra trên màng sinh học được đánh giá bằng cách sử dụng mẫu đối chứng (được chuẩn bị theo phương pháp tương tự như trong kiểm tra hiệu quả diệt vi khuẩn nêu trên, trừ được xử lý bằng 2 mL đệm PBS thay cho 2 mL mẫu có chế phẩm nêu trên) để xác định, bằng công thức (2), tốc độ diệt vi khuẩn đối với vi khuẩn quanh răng, và sau đó tiến hành đánh giá theo các tiêu chuẩn dưới đây (Bảng 6).

[Công thức (2)]

Tốc độ diệt vi khuẩn đối với vi khuẩn bao quanh răng= số lượng vi khuẩn bao quanh răng ở mẫu đối chứng (cfu/Màng sinh học)/số lượng vi khuẩn bao quanh răng trong chế phẩm kiểm tra (cfu/Màng sinh học)

Các tiêu chuẩn đánh giá hiệu quả diệt vi khuẩn đối với màng sinh học

Vòng tròn đôi: Tốc độ diệt vi khuẩn đối với vi khuẩn bao quanh răng bằng hoặc cao hơn 100

Vòng tròn: Tốc độ diệt vi khuẩn đối với vi khuẩn bao quanh răng bằng hoặc cao hơn 10 và dưới 100

Tam giác: Tốc độ diệt vi khuẩn đối với vi khuẩn bao quanh răng bằng hoặc cao hơn 1 và dưới 10

× : Tốc độ diệt vi khuẩn đối với vi khuẩn bao quanh răng dưới 1

Chế phẩm ^{*2} của đĩa môi trường thạch máu chứa kanamycin sulfat: được chỉ ra về khối lượng trên 1 L

Môi trường thạch nước tương trypticaza (được sản xuất bởi Becton, Dickinson and Company): 40 g/L

Hemin (được sản xuất bởi Sigma Corporation): 5 mg/L

Vitamin K (được sản xuất bởi Wako Pure Chemical Industries, Ltd.): 1 mg/L

Kanamycin sulfat (được sản xuất bởi Meiji Seika Kaisha, Ltd.): 200 mg/L

Nước cất: phần còn lại

(được pha loãng trong xy lanh có vạch đo đến lượng tổng cộng là 1 L)

[Bảng 1]

			Ví dụ						
			1	2	3	4	5	6	7
Thành phần A	Axit pyrolidon carboxylic	γ-Lactam	0,5	3	5	0,1	10		
	Axit 6-Oxo-2-piperidincarboxylic	δ-Lactam						3	
	Axit 3-(2-Oxo-1-azepanyl)propanoic	ε-Lactam							3
Thành phần B	Isopropyl metylphenol		0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
A/B			2,5	15	25	0,5	50	15	15
Các thành phần phụ gia	Silixic anhydrit		20	20	20	20	20	20	20
	Dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen (60)		2	2	2	2	2	2	2
	Propylen glycol		3	3	3	3	3	3	3
	Natri carboxymetyl xenluloza		1	1	1	1	1	1	1
	70% Sorbitol		30	30	30	30	30	30	30
	Natri hydroxit		Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp
	Natri sacarin		0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	Natri florua		0,21	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21
	Hương A		1,0						
	Hương B			1,0					
	Hương C				1,0				
	Hương D					1,0			
	Hương E						1,0		
	Hương F							1,0	
	Hương G								1,0
Nước tinh khiết		Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	
Tổng cộng			100	100	100	100	100	100	100
Độ ổn định của thành phần B (60°C, 1 tháng)			96	98	98	93	99	96	95
Cảm giác khi sử dụng (vị lạ)			◎	◎	◎	○	◎	◎	◎

[Bảng 2]

			Ví dụ				
			8	9	10	11	12
Thành phần A	Axit pyrrolidon carboxylic	γ -Lactam	3	3	3	3	3
Thành phần B	Isopropyl metylphenol		0,01	0,2	0,5	0,001	2
	Triclosan						
	Hinokitiol						
	Thymol						
A/B			300	15	6	3000	1,5
Các thành phần phụ gia	Silixic anhydrit		20	20	20	20	20
	Dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen (60)		2	2	2	2	2
	Propylen glycol		3	3	3	3	3
	Natri carboxymetylxenluloza		1	1	1	1	1
	70% Sorbitol		30	30	30	30	30
	Natri hydroxit		Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp
	Natri sacarin		0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	Natri florua		0,21	0,21	0,21	0,21	0,21
	Hương A			1,0		1,0	1,0
	Hương H		1,0				
	Hương I				1,0		
	Nước tinh khiết		Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại
Tổng cộng			100	100	100	100	100
Độ ổn định của thành phần B (60°C, 1 tháng)			98	98	98	98	96
Cảm giác khi sử dụng (vị lạ)			☉	☉	☉	☉	○

[Bảng 3]

			Ví dụ			
			13	14	15	16
Thành phần A	Axit pyrolidon carboxylic	γ-Lactam	3	3	3	3
Thành phần B	Isopropyl metylphenol					0,1
	Triclosan		0,2			0,1
	Hinokitiol			0,1		
	Thymol				0,1	
A/B			15	30	30	15
Các thành phần phụ gia	Silixic anhydrit		20	20	20	20
	Dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen (60)		2	2	2	2
	Propylen glycol		3	3	3	3
	Natri carboxymetylxenluloza		1	1	1	1
	70% Sorbitol		30	30	30	30
	Natri hydroxit		Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp
	Natri sacarin		0,1	0,1	0,1	0,1
	Natri florua		0,21	0,21	0,21	0,21
	Hương A		1,0	1,0	1,0	1,0
	Hương H					
	Hương I					
	Nước tinh khiết		Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại
Tổng cộng			100	100	100	100
Độ ổn định of thành phần B (60°C, 1 tháng)			98	98	97	98
Cảm giác khi sử dụng (vị lạ)			◎	◎	◎	◎

[Bảng 4]

			Ví dụ		
			17	18	19
Thành phần A	Axit pyrolidon carboxylic	γ-Lactam	0,4	0,1	5
Thành phần B	Isopropyl metylphenol		0,2	1	0,001
A/B			2	0,1	5000
Các thành phần phụ gia	Silixic anhydrit		20	20	20
	Dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen (60)		2	2	2
	Propylen glycol		3	3	3
	Natri carboxymetylxenluloza		1	1	1
	70% Sorbitol		30	30	30
	Natri hydroxit		Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp
	Natri sacarin		0,1	0,1	0,1
	Natri florua		0,21	0,21	0,21
	Hương A		1,0	1,0	1,0
	Nước tinh khiết		Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại
Tổng cộng			100	100	100
Độ ổn định của thành phần B (60°C, 1 tháng)			96	90	98
Cảm giác khi sử dụng (vị lạ)			◎	○	◎

[Bảng 5]

		Ví dụ so sánh			
		1	2	3	4
Thành phần A	Axit pyrolidon carboxylic				3
	Polyvinylpyrrolidon (sản phẩm so sánh)		3		
	Prolin (sản phẩm so sánh)			3	
Thành phần B	Isopropyl metylphenol	0,2	0,2		
	Triclosan			0,2	
Các thành phần phụ gia	Silixic anhydrit	20	20	20	20
	Dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen (60)	2	2	2	2
	Propylen glycol	3	3	3	3
	Natri carboxymetylxenluloza	1	1	1	1
	70% Sorbitol	30	30	30	30
	Natri hydroxit	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp
	Natri sacarin	0,1	0,1	0,1	0,1
	Natri florua	0,21	0,21	0,21	0,21
	Hương A	1,0	1,0	1,0	1,0
	Nước tinh khiết	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại
Tổng cộng		100	100	100	100
Độ ổn định của thành phần B (60°C, 1 tháng)		70	75	73	—
Cảm giác khi sử dụng (vị lạ)		×	△	×	◎

Từ các bảng 1 đến 5, các chế phẩm ở các ví dụ được thấy là có cả độ ổn định tốt và cảm giác dễ chịu khi sử dụng so với bất kỳ chế phẩm trong số các

chế phẩm của các ví dụ so sánh. Các kết quả này cho thấy là chế phẩm dùng trong khoang miệng theo sáng chế có cả độ ổn định tốt đối với chất kháng khuẩn không mang điện tích trong chế phẩm và cảm giác dễ chịu khi sử dụng.

[Bảng 6]

		Ví dụ				
		20	21	22	23	
Thành phần A		Axit pyrolidon carboxylic	3	3	3	3
Thành phần B	Isopropyl metylphenol		0,05			
	Triclosan			0,05		
	Hinokitiol				0,05	
	Thymol					0,05
A/B			60	60	60	60
Optional thành phần	Dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen (60)		2	2	2	2
	Propylen glycol		5	5	5	5
	Natri hydroxit		Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp
	Nước tinh khiết		Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại
Tổng cộng			100	100	100	100
Hiệu quả diệt vi khuẩn đối với màng sinh học			⊙	⊙	⊙	⊙

Từ bảng 6, tất cả các chế phẩm thử nghiệm ở các ví dụ được thấy là thể hiện hiệu quả diệt vi khuẩn tốt đối với màng sinh học. Các kết quả này cho thấy là chế phẩm dùng trong khoang miệng theo sáng chế thể hiện hiệu quả diệt vi khuẩn tốt đối với màng sinh học và ngăn ngừa hiệu quả và làm nhẹ bớt các bệnh về miệng.

Các chế phẩm của hương A đến E trong các bảng 1 đến 6 được thể hiện trong bảng 7, và các chế phẩm của hương F đến I được thể hiện trong bảng 8.

[Bảng 7]

Chế phẩm hương

Số được thể hiện theo % khối lượng.

	Hương A	Hương B	Hương C	Hương D	Hương E
Menthol	55	60	20	15	35
WS-3	5	0	0	0	0
WS-5	0	5	0	0	0
WS-23	0	0	5	0	0
CA10	0	0	0	5	0
Menthyl lactat	0	0	0	0	5
Monomenthyl suxinat	0	0	0	0	0
Frescolat MGA	0	0	0	0	0
Carvon	5	3	35	15	1
Linalool	1	0	0	1	1
1,8-Cineol	0	1	0	0	12
Menthofuran	2	1	1	0	0
Anethol	5	1	1	20	0
Aldehyt xinamic	5	0	0	0	1
Menthon	2	2	1	1	2
Eugenol	0	0	1	1	1
Menthyl axetat	2	0	1	0	2
Metyl salixylat	5	1	0	10	0
Hương 1	0	0	20	1	1
Hương 2	1	1	0	0	1
Hương 3	1	1	1	1	0
Hương 4	1	1	1	1	25
Hương 5	1	1	1	10	0,1
Hương 6	1	20	1	1	1
Rượu etylic	2	1	0	18	11,9
Propylen glycol	2	1	6	0	0
Este axit béo glyxerin	4	0	5	0	0
Tổng cộng	100	100	100	100	100

[Bảng 8]

Chế phẩm hương

Số được thể hiện theo % khối lượng.

	Hương F	Hương G	Hương H	Hương I
Menthol	20	50	30	20
WS-3	0	0	0	0
WS-5	0	0	0	0
WS-23	0	0	0	0
CA10	0	0	0	0
Menthyl lactat	0	0	0	0
Monomenthyl suxinat	5	0	0	0
Frescolat MGA	0	5	0	0
Carvon	5	10	30	20
Linalool	1	1	0	1
1,8-Cineol	1	1	1	5
Menthofuran	0	1	5	1
Anethol	0	0	1	5
Aldehyt xinamic	1	1	1	1
Menthon	3	0	0	5
Eugenol	2	8	0	1
Menthyl axetat	1	1	1	1
Metyl salixylat	30	0	1	5
Hương 1	1	1	1	5
Hương 2	1	1	20	5
Hương 3	0	1	1	5
Hương 4	1	1	0,1	5
Hương 5	1	1	1	1
Hương 6	1	0	0	10
Rượu etylic	0	0	6,9	4
Propylen glycol	26	0	0	0
Este axit béo glyxerin	0	17	0	0
Tổng cộng	100	100	100	100

Các chế phẩm của hương 1 đến 6 được thể hiện dưới đây.

Chế phẩm của hương 1:

Dầu cam 1 phần
 Dầu chanh 1 phần
 Dầu bưởi 1 phần
 Hương ngọt 1 phần
 Dầu Yuzu 1 phần
 Dầu xitral 1 phần
 Rượu etylic 1 phần
 Tổng cộng 7 phần.

Chế phẩm của hương 2:

Dầu khuynh diệp 1 phần
 Dầu cây ba đậu 1 phần
 Dầu đinh hương 1 phần
 Dầu cây xô thơm 1 phần
 Dầu bạch đậu khấu 1 phần
 Dầu rau mùi 1 phần
 Dầu nguyệt quế 1 phần
 Dầu cúc 1 phần
 Dầu cây carum 1 phần
 Rượu etylic 1 phần
 Tổng cộng 10 phần.

Chế phẩm của hương 3:

Dầu cây lộc đề 1 phần
 Dầu nhũ tương 1 phần
 Dầu hoa cam 1 phần
 Dầu sả chanh 1 phần
 Dầu hoa hồng 1 phần
 Tinh dầu hoa hồng 1 phần

Tinh dầu xoài 1 phần
 Cây lưởi đồng 1 phần
 Tinh dầu hoa cam 1 phần
 Rượu etylic 1 phần
 Tổng cộng 10 phần.

Chế phẩm của hương 4:

Menthyl lactat 1 phần
 3-l-Menthoxypentan-1,2-diol 1 phần
 Ete menthon glyxerin 1 phần
 Spilanthol 1 phần
 Monomenthyl suxinat 1 phần
 Linalool oxit 1 phần
 Ete vanilyl butyl 1 phần
 Isopulegol 1 phần
 Dịch chiết quả ớt 1 phần
 Dầu nhựa cây gừng 1 phần
 Dầu nhựa cây hồ tiêu 1 phần
 Dầu nhựa cây ớt 1 phần
 Rượu etylic 1 phần
 Tổng cộng 13 phần.

Chế phẩm của hương 5:

Furaneol 1 phần
 Etylcyclopentenolon 1 phần
 Xycloten 1 phần
 Axit 2-metyl butyric 1 phần
 Axit propionic 1 phần
 p-Metoxysinamic aldehyt 1 phần
 Rượu etylic 1 phần
 Tổng cộng 7 phần.

Chế phẩm của hương 6:

Cis-3-hexenol 1 phần
 Trans-2-hexenal 1 phần
 Etyl butyrat 1 phần
 γ -Undecalacton 1 phần
 δ -Undecalacton 1 phần
 γ -Decalacton 1 phần
 δ -Decalacton 1 phần
 γ -Nonalacton 1 phần
 δ -Nonalacton 1 phần
 γ -Hexalacton 1 phần
 δ -Hexalacton 1 phần
 Isoamyl axetat 1 phần
 Benzaldehyt 1 phần
 Hexyl axetat 1 phần
 Etyl-2-metyl butyrat 1 phần
 Rượu benzylic 1 phần
 α -Terpineol 1 phần
 Linalyl axetat 1 phần
 Phenyletyl glyxidat 1 phần
 Rượu phenyletylic 1 phần
 Ayl hexanoat 1 phần
 Metyl xinamat 1 phần
 Ionon 1 phần
 Etyl β -metylthio propionat 1 phần
 Cis-6-nonenol 1 phần
 Calon 1 phần
 Metyl jasmonat 1 phần
 Rượu etylic 1 phần

Tổng cộng 28 phần.

Nhà sản xuất của chất tạo cảm giác the mát trong các chế phẩm của hương được liệt kê dưới đây.

Menthol: Takasago International Corporation

WS-3: RENESSENZ LLC

WS-5: RENESSENZ LLC

WS-23: RENESSENZ LLC

CA10: Takasago International Corporation

Menthyl lactat: Symrise

Monomenthyl suxinat: V. Mane Fils

Frescolat MGA: Symrise

Ví dụ điều chế của chế phẩm dùng trong khoang miệng theo sáng chế được thể hiện dưới đây.

Ví dụ điều chế 1: Bột đánh răng

Axit pyrolidon carboxylic 4,0%

Triclocarbanilit 0,2%

Silixic anhydrit 25,0%

Polyetylen glycol 3,0%

Natri carboxymetylxenluloza 1,5%

Glyxerin 25,0%

Natri lauryl sulfat 1,0%

Natri sacarin 0,1%

Natri florua 0,21%

Hương vị 1,0%

Natri hydroxit lượng thích hợp

Còn lại là nước tinh khiết.

Ví dụ điều chế 2: Nước súc miệng

Axit pyrolidon carboxylic 3,0%

Eugenol 0,2%

Xylitol 3,0%

Glyxerin 3,0%

Propylen glycol 2,0%

Etanol 6,0%

Dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen (60) 0,5%

Hương vị 0,2%

Natri hydroxit lượng thích hợp

Còn lại là nước tinh khiết.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm dùng trong khoang miệng chứa:

thành phần (A): 0,5 đến 10% khối lượng của 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

thành phần (B): 0,001 đến 0,5% khối lượng của chất kháng khuẩn không mang điện tích được chọn từ nhóm bao gồm isopropyl metylphenol, thymol, và hinokitiol,

trong đó tỷ lệ (A/B) của hàm lượng thành phần (A) so với hàm lượng thành phần (B) nằm trong khoảng từ 2 đến 300.

2. Chế phẩm dùng trong khoang 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 trong khoang miệng chứa:

thành phần (A): 0,5 đến 10% khối lượng của 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

thành phần (B): 0,001 đến 0,5% khối lượng của triclosan,

trong đó tỷ lệ (A/B) của hàm lượng thành phần (A) so với hàm lượng thành phần (B) nằm trong khoảng từ 2 đến 300, và

chế phẩm này là bột đánh răng.