



(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)



1-0024760

(51)<sup>7</sup> A61K 8/49; A61Q 11/00; A61K 8/64;  
A61K 8/21

(13) B

(21) 1-2017-04408

(22) 28/09/2012

(62) 1-2014-01373

(86) PCT/JP2012/075223 28/09/2012

(87) WO2013/047826A1 04/04/2013

(30) 2011-212472 28/09/2011 JP; 2012-040526 27/02/2012 JP; 2012-041719 28/02/2012 JP; 2012-065567 22/03/2012 JP; 2012-148703 02/07/2012 JP

(45) 27/07/2020 388

(43) 25/08/2014 317A

(73) LION CORPORATION (JP)

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

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

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

#### (54) CHẾ PHẨM VÀ THUỐC DÙNG THEO ĐƯỜNG MIỆNG

(57) Sáng chế đề cập đến thành phần riêng lẻ, hoặc kết hợp hai hoặc nhiều thành phần có thể bộc lộ các chức năng của chế phẩm dùng theo đường miệng như chức năng ức chế bệnh sâu ngà răng, chức năng ức chế hoặc làm giảm bệnh bệnh răng quá mẫn cảm và chức năng ức chế hình thành vết ổ răng hoặc loại bỏ các vết ổ răng. Sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng theo đường miệng bao gồm thành phần (A) là hợp chất có một hoặc nhiều khung lactam được lựa chọn từ nhóm bao gồm khung  $\gamma$ -lactam, khung  $\delta$ -lactam và khung  $\epsilon$ -lactam và có nhóm axit và/hoặc muối của nó.

### **Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập đến chế phẩm và thuốc dùng theo đường miệng.

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

Nướu trong khoang miệng thường có xu hướng thụt dần cùng với sự tiến triển của các bệnh nha chu hoặc quá trình lão hóa của các sinh vật sống. Do thụt nướu, phần gốc răng (phần chân răng) mà trước đó chưa bị lộ ra trở nên không được che phủ. Ở phần gốc răng, ngà răng ở trong tình trạng không được men răng bao phủ. Ngà răng có nhiều cấu trúc tiểu quản và chủ yếu bao gồm lớp hữu cơ gốc collagen và do đó mật độ chất khoáng của ngà răng thấp gần bằng 50%. Điều này làm cho ngà răng dễ bị tổn thương về mặt vật lý và hóa học hơn so với men răng - thành phần có mật độ chất khoáng khoảng 97%. Do đó, khi phần chân răng bị lộ ra tiếp xúc với môi trường bên trong khoang miệng do thụt nướu, bệnh sâu răng (sâu ngà răng) dễ dàng phát triển. Bệnh sâu ngà răng tại phần gốc răng gây ra do hở phần chân răng được gọi là sâu bề mặt chân răng.

Cơ chế gây bệnh của sâu ngà răng (sâu bề mặt chân răng) như sau. Đầu tiên, cao răng bám chặt vào bề mặt ngà răng bị lộ ra tiếp xúc với môi trường khoang miệng và trong cao răng, vi khuẩn chuyển hóa đường để tạo thành các axit. Tiếp đó, các axit tạo ra các thành phần khoáng của ngà răng để hòa tan (khử khoáng) dẫn đến lớp hữu cơ (collagen) bị lộ ra. Sau đó lớp collagen bị phá hủy về mặt vật lý và hóa học và phần gốc răng gần như bị mất.

Thông thường, để phòng ngừa sâu răng, một số kỹ thuật đã được đề xuất để ức chế sự khử khoáng hoặc tạo điều kiện tái tạo khoáng (xem các tài liệu sáng chế từ 1 đến 4).

Tài liệu sáng chế 1 mô tả việc sử dụng chế phẩm dùng theo đường miệng có thành phần bao gồm lưa thủy phân và canxi cacbonat nhẹ có đường kính trung bình các hạt cơ bản trong khoảng 0,04 đến 0,5 $\mu$ m để ức chế sự hòa tan chất khoáng từ ngà răng.

Tài liệu sáng chế 2 mô tả việc sử dụng thuốc hoạt hóa tái tạo khoáng ngà răng bao gồm (a) monome có nhóm hydroxyl và (b) monome có nhóm axit chứa nguyên tử

photpho được tạo thành 5 đến 200% trọng lượng so với thành phần (a), để tạo điều kiện tái tạo khoáng.

Tài liệu sáng chế 3 mô tả việc sử dụng chế phẩm dùng theo đường miệng bao gồm (A) hợp chất kẽm và (B) ít nhất một hợp chất được lựa chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất aldehyt, các hợp chất phenolic và các hợp chất polyphenolic chiết xuất từ trà, để phòng ngừa bệnh sâu răng, cụ thể là sâu bẹ mặt chân răng.

Tài liệu sáng chế 4 mô tả việc sử dụng thuốc phòng ngừa sâu bẹ mặt chân răng chứa flavanon và/hoặc glycosit của nó, để ức chế sự thoái hóa collagen và khử khoáng.

Lớp collagen bị lộ ra trong sâu ngà răng (sâu bẹ mặt chân răng) đã được chỉ ra rằng có thể đóng vai trò chuẩn bị con đường cho tái tạo khoáng mà ở đó các ion canxi và các ion phosphat trong nước bọt được tiêu thụ và sau đó các tinh thể bám trên lớp collagen bị lộ ra. Do đó, việc ngăn ngừa lớp collagen bị lộ ra được cho là cần thiết để phòng ngừa bệnh sâu ngà răng.

Với các phương pháp phòng ngừa sâu răng thông thường, các kỹ thuật để đạt được sự giải phóng chậm và việc duy trì florua mà nhân mạnh đến florua và ion kim loại như ion canxi được sử dụng kết hợp với florua đã được công bố (các tài liệu sáng chế 5 đến 7). Mặc dù những kỹ thuật này có thể bộc lộ tác dụng nhất định trên sâu men nhưng florua không thể bảo vệ một cách đầy đủ lớp collagen bị lộ ra trong bệnh sâu ngà răng (bệnh sâu bẹ mặt chân răng) và do đó collagen bị phá hủy.

Các kỹ thuật phủ đã được đưa ra bao gồm các kỹ thuật phủ bằng este của axit phosphoric hoặc polime (tài liệu sáng chế 8 và 9) và các kỹ thuật bảo vệ ngà răng bằng nhôm, florua và canxi (tài liệu sáng chế 10), tuy nhiên không kỹ thuật nào trong số này bao phủ một cách đầy đủ lớp collagen bị lộ ra.

Các polyphenol có thể được sử dụng để phủ lớp collagen tiếp xúc. Các polyphenol cũng có chức năng làm giảm hoạt tính enzym của collagenaza. Do đó, các polyphenol cũng được biết đến như chất được kỳ vọng có tác dụng ức chế sự thoái hóa lớp collagen tiếp xúc. Ví dụ, kỹ thuật sử dụng polyphenol chèn xanh, florua và muối nhôm để tăng cường tính kháng axit của ngà răng (tài liệu sáng chế 11) và kỹ thuật sử dụng kết hợp chiết xuất hạt nhãn, florua và rượu đường (tài liệu sáng chế 12) hoặc hesperidin (tài liệu sáng chế 13) để tạo tính kháng axit cho bề mặt chân răng đã được đưa ra. Tuy nhiên, các polyphenol có điểm bất lợi là dễ bị mất màu và trở nên đục

cùng với quá trình oxi hóa, độ pH thay đổi, bào chế phức tạp và yếu tố tương tự và do đó việc duy trì độ ổn định của polyphenol trong các dạng bào chế như kem đánh răng, nước súc miệng và dạng tương tự là một thách thức. Các polyphenol có các vấn đề khác nữa như suy giảm hiệu quả sau khi bảo quản chế phẩm và sự biến màu không mong muốn của lớp collagen bị lộ ra sau khi sử dụng chế phẩm. Từ những điểm trên, cần thiết phải phát triển thành phần hoạt tính có thể ức chế sự thoái hóa collagen bị lộ ra từ ngà răng cả sau khi bảo quản chế phẩm, ngăn ngừa sự biến màu của lớp collagen bị lộ ra và bảo vệ độ ổn định chế phẩm rất tốt khi bào chế.

### Bệnh răng quá mẫn cảm

Khi phần chân răng trở nên tiếp xúc với lớp ngà răng trần như mô tả ở trên, thì nhiệt độ bên ngoài, hóa chất hoặc kích thích cơ học vào ngà răng dẫn đến cơn đau chốc lát nhưng rất khó chịu được gọi là bệnh răng quá mẫn cảm.

Bệnh răng quá mẫn cảm được cho là gây ra bởi sự kích thích các dây thần kinh thông qua các tiểu quản ngà răng.

Các giải pháp để ức chế và giảm bớt (làm nhẹ bớt) bệnh răng quá mẫn cảm bằng sản phẩm vệ sinh khoang miệng như kem đánh răng bao gồm phương pháp bịt các đường ống ngà răng bằng nhôm lactat và/hoặc chất tương tự và phương pháp giảm nhạy cảm thần kinh bằng kali nitrat và/hoặc chất tương tự để giảm cơn đau.

Nhôm lactat được biết là có tác dụng bịt các kẽ hở của các tiểu quản ngà răng để giảm bệnh răng quá mẫn cảm (tài liệu sáng chế 14). Tuy nhiên, nhôm lactat có điểm bất lợi là cần thời gian để phát huy tác dụng và do đó hiệu quả không đủ nhanh. Nhôm lactat có vấn đề khác nữa là có đặc trưng vị chát và vị kim loại.

Kali nitrat thường được sử dụng làm thành phần giảm nhạy cảm thần kinh (tài liệu sáng chế 15). Mặc dù phát huy nhanh nhưng hiệu quả của kali nitrat có xu hướng không kéo dài. Nói cách khác, hiệu quả của kali nitrat bị hạn chế. Kali nitrat rất đắng và do đó đôi khi gây cảm giác không dễ chịu khi sử dụng.

### Loại bỏ các vết ố

Vết ố có màu trên răng được gọi là các vết ố hoặc màng mỏng bị ố và được cho là xảy ra khi các protein nước bọt được hấp thụ trên bề mặt răng để tạo thành màng mỏng mà trên đó polyphenol trong thức ăn và nước uống như tannin và axit clogenic,

các ion kim loại, nhựa thuốc lá và/hoặc các chất tương tự lắng lại tạo thành răng biến màu. Loại vết ố răng thường được quan sát thấy nhiều nhất là vết ố màu nâu, loại ố bản này được cho là có liên quan đến hợp chất polyphenolic trong thức ăn và nước uống như tanin và axit clogenic.

Để loại bỏ các vết ố bám chặt trên bề mặt răng, kỹ thuật sử dụng tác động cơ học của chất nhám được bào chế trong chế phẩm dùng theo đường miệng như kem đánh răng trước đây được sử dụng một cách phổ biến. Các kỹ thuật sử dụng tác động hóa học như thành phần kem đánh răng chứa pyrophosphat (tài liệu sáng chế 16), chế phẩm dùng theo đường miệng để ức chế sự hình thành vết ố chứa chất hoạt động bề mặt gốc sulfosuccinat (tài liệu sáng chế 17), hoặc tương tự và các kỹ thuật sử dụng tác động enzym như kem đánh răng chứa papain (tài liệu sáng chế 18) và chế phẩm dùng theo đường miệng để loại bỏ vết ố chứa (A) enzym lytic và/hoặc (B) một hoặc nhiều enzym trong số các enzym lipaza, dextranaza, glucosidaza, 1,3-glucanaza và mutanaza (tài liệu sáng chế 19) hoặc tương tự.

Các kỹ thuật ức chế sự hình thành vết ố trên răng cũng được đề xuất. Ví dụ, chế phẩm lỏng dùng theo đường miệng chứa axit polyphosphoric hoặc muối của nó và muối axyl taurin và có độ pH riêng (tài liệu sáng chế 20) và chế phẩm lỏng dùng theo đường miệng chứa (A) axit polyphosphoric hoặc muối của nó, (B) disacarit cụ thể và (C) axit lamic, axit tartaric và các muối của chúng (tài liệu sáng chế 21) đã được đề xuất để tạo hiệu quả ngăn ngừa sự biến màu của răng.

Tuy nhiên, loại bỏ vết ố bằng tác động cơ học của chất nhám cho thấy mối lo ngại rằng việc chải răng mạnh có thể gây hư hại răng, các vết ố có thể vẫn còn ở các vùng mà đầu bàn chải đánh răng không tới được và các vấn đề tương tự.

Loại bỏ các vết ố bằng tác động hóa học cũng có các vấn đề về vị không mong muốn và cảm giác khó chịu khi sử dụng do các thành phần để loại bỏ vết ố. Loại vết ố bằng tác động enzym cũng có các vấn đề là mô mềm trong khoang miệng có thể bị tấn công bởi papain trong trường hợp sử dụng papain. Khi sử dụng enzym khác, enzym không hoàn toàn chỉ nhằm vào các thành phần vết ố vì chất gốc của chúng bị suy giảm và tương tự.

Trong tất cả các kỹ thuật ức chế sự hình thành vết ố này, axit polyphosphoric như natri tripolyphosphat đều có trong thành phần và do đó các vấn đề về vị bên trong

phosphat đặc và cảm giác khó chịu trong mô miệng là những vấn đề chưa giải quyết được. Vì vậy, không có kỹ thuật nào trong số này là hoàn toàn thỏa đáng.

Kỹ thuật bất kỳ trong số các kỹ thuật truyền thống này đều không có tất cả hiệu quả ức chế hình thành mảng ổ đầy đủ, hiệu quả loại bỏ vết ổ đầy đủ, hiệu quả làm sáng bóng và cảm giác rất tốt khi sử dụng ở dạng chế phẩm.

Như đã mô tả ở trên, nhiều phương pháp đã được xem xét theo cách thông thường nhằm ức chế bệnh sâu ngà răng (sâu bề mặt chân răng), ức chế và làm giảm bệnh răng quá mẫn cảm, ức chế vết ổ trên răng và loại bỏ vết ổ trên răng. Như vậy, hiện nay phương pháp mới để ức chế và cải thiện bệnh sâu ngà răng (sâu bề mặt chân răng) và bệnh răng quá mẫn cảm, ức chế vết ổ và loại bỏ vết ổ một cách phù hợp là đang được kỳ vọng. Trong số đó, các bệnh sâu ngà răng (sâu bề mặt chân răng) và bệnh răng quá mẫn cảm đang tăng lên cùng với sự lão hóa của dân số và do đó việc ức chế sự phát triển của chúng là đặc biệt cần thiết một cách khẩn cấp.

Axit pyrolidon carboxylic và/hoặc muối của chúng được xác định là thành phần thông dụng của chế phẩm gel mỹ phẩm dùng để bôi sử dụng cho da, da đầu, tóc, móng tay và/hoặc mô (tài liệu sáng chế 22). Tuy nhiên việc sử dụng chúng làm thành phần của chế phẩm dùng theo đường miệng vẫn chưa được biết đến.

Danh sách trích dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: Công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Nhật Bản số 2007-176862

Tài liệu sáng chế 2: Công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Nhật Bản số 2006-8596

Tài liệu sáng chế 3: Công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Nhật Bản số H11-228368

Tài liệu sáng chế 4: Công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Nhật Bản số 2009-256341

Tài liệu sáng chế 5: Bản dịch tiếng Nhật đơn quốc tế số H10-511104

Tài liệu sáng chế 6: Công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Nhật Bản số H11-106322

Tài liệu sáng chế 7: Công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Nhật  
Bản số 2005-112841

Tài liệu sáng chế 8: Công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Nhật  
Bản số H5-320032

Tài liệu sáng chế 9: Công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Nhật  
Bản số 2005-200345

Tài liệu sáng chế 10: Công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Nhật  
Bản số H5-155746

Tài liệu sáng chế 11: Công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Nhật  
Bản số H6-298632

Tài liệu sáng chế 12: Công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Nhật  
Bản số 2011-168510

Tài liệu sáng chế 13: Công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Nhật  
Bản số 2009-256341

Tài liệu sáng chế 14: Công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Nhật  
Bản số 2010-222325

Tài liệu sáng chế 15: Công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Nhật  
Bản số H8-175943

Tài liệu sáng chế 16: Công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Nhật  
Bản số H10-182389

Tài liệu sáng chế 17: Công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Nhật  
Bản số H10-17443

Tài liệu sáng chế 18: Bản dịch tiếng Nhật đơn quốc tế số H1-503142

Tài liệu sáng chế 19: Công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Nhật  
Bản số 2001-181163

Tài liệu sáng chế 20: Công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Nhật  
Bản số 2009-051734

Tài liệu sáng chế 21: Công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Nhật  
Bản số 2005-343794

Tài liệu sáng chế 22: Công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Nhật Bản số H9-202708.

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

Vấn đề kỹ thuật cần được giải quyết

Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm dùng theo đường miệng có chức năng như ức chế sâu ngà răng, ức chế và làm giảm bệnh răng quá mẫn cảm, ức chế sự hình thành vết ố hoặc loại bỏ vết ố. Mục đích cụ thể theo sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn sau đây.

Mục tiêu thứ nhất của sáng chế là đề xuất chế phẩm dùng theo đường miệng có tác dụng ức chế bệnh sâu ngà răng, tác dụng ức chế hoặc làm giảm bệnh răng quá mẫn cảm, hoặc tác dụng ức chế hoặc loại bỏ vết ố.

Mục tiêu thứ hai của sáng chế là đề xuất chế phẩm dùng theo đường miệng ức chế một cách đáng kể sự thoái hóa và biến màu lớp collagen bị lộ ra và có độ ổn định chế phẩm rất tốt khi được bào chế.

Mục tiêu thứ ba của sáng chế là đề xuất chế phẩm dùng theo đường miệng để làm giảm đau một cách đáng kể do quá mẫn và mang lại cảm giác (vị giác) rất tốt khi sử dụng. Ví dụ, chế phẩm dùng theo đường miệng có thể bịt tức thì các ống tiểu quản ngà răng (có tác dụng bịt nhanh các ống tiểu quản ngà răng), có thể làm bệnh nhân giảm đau (có tác dụng giảm đau) và không tạo ra hoặc tạo ra rất ít vị hăng, vị kim loại, vị lạ, hoặc vị tương tự sau khi sử dụng (có cảm giác (vị giác) rất tốt khi sử dụng).

Mục đích thứ tư của sáng chế là đề xuất chế phẩm dùng theo đường miệng hữu ích trong việc làm trắng răng và có tác dụng loại vết ố đủ mạnh, tác dụng ức chế sự hình thành vết ố đủ mạnh, tác dụng làm sáng bóng và vị rất tốt khi sử dụng dưới dạng chế phẩm.

Mục đích thứ năm của sáng chế là đề xuất chế phẩm dùng theo đường miệng có thể ức chế sự biến màu collagen.

Cách thức giải quyết vấn đề

Cụ thể hơn, sáng chế đề xuất:

[1] Chế phẩm dùng theo đường miệng chứa thành phần (A) là hợp chất lactam có khung bất kỳ trong số các khung  $\gamma$ -lactam, khung  $\delta$ -lactam và khung  $\epsilon$ -lactam và có

nhóm axit.

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

[3] Chế phẩm dùng theo đường miệng theo mục [1] hoặc [2], trong đó hàm lượng thành phần (A) là từ 0,3 đến 10% khối lượng.

[4] Chế phẩm dùng theo đường miệng theo mục [1] hoặc [2], còn chứa thành phần (1-B) là hợp chất florua.

[5] Chế phẩm dùng theo đường miệng theo mục [4], trong đó thành phần (1-B) là ít nhất một hợp chất được chọn từ natri florua và natri monoflophosphat.

[6] Chế phẩm dùng theo đường miệng theo mục [4] hoặc [5], trong đó tỷ lệ khối lượng của thành phần (A) với flo trong chế phẩm dùng theo đường miệng là từ 1 đến 250.

[7] Chế phẩm dùng theo đường miệng theo mục bất kỳ trong số các mục từ [4] đến [6], còn chứa thành phần (1-C) là protein bao gồm 1,0 đến 6,0% khối lượng axit amin chứa lưu huỳnh.

[8] Chế phẩm dùng theo đường miệng theo mục [7], trong đó thành phần (1-C) là casein.

[9] Chế phẩm dùng theo đường miệng theo mục [1] hoặc [2], trong đó chế phẩm này còn chứa thành phần (2-B) mà là một hoặc nhiều hợp chất polyphenolic được lựa chọn từ nhóm bao gồm phần chiết hạt nhãn, proantoxyanidin, catechin và hesperidin.

[10] Chế phẩm dùng theo đường miệng theo mục [1] hoặc [2], trong đó chế phẩm này còn chứa thành phần (3-B) mà là nhôm lactat.

[11] Chế phẩm dùng theo đường miệng theo mục [10], trong đó chế phẩm này còn chứa thành phần (3-C) mà là monoflophosphat.

[12] Chế phẩm dùng theo đường miệng theo mục [10] hoặc [11], trong đó chế phẩm này còn chứa thành phần (3-D) là muối kali hòa tan được trong nước vô cơ.

[13] Chế phẩm dùng theo đường miệng theo mục [1] hoặc [2], trong đó chế phẩm này còn chứa thành phần (4-B) là muối kali vô cơ tan được trong nước.

[14] Chế phẩm dùng theo đường miệng theo mục [13], trong đó chế phẩm này còn chứa thành phần (4-C) là hợp chất florua tan được trong nước.

[15] Chế phẩm dùng theo đường miệng theo mục [1] hoặc [2], trong đó chế phẩm này còn chứa thành phần (5-B) là xenluloza cation.

[16] Chế phẩm dùng theo đường miệng theo mục [15], trong đó thành phần (5-B) là hydroxyetyl xenluloza dimetyl diallyl nhôm clorua.

[17] Chế phẩm dùng theo đường miệng theo mục [1] hoặc [2], trong đó chế phẩm này còn chứa thành phần (6-B) là hợp chất polyphenolic.

[18] Thuốc ức chế biến màu collagen, thuốc này chứa thành phần (A) là hợp chất lactam có khung bất kỳ trong số các khung  $\gamma$ -lactam, khung  $\delta$ -lactam và khung  $\varepsilon$ -lactam và có nhóm axit làm thành phần hoạt tính.

[19] Thuốc ức chế sự thoái hóa collagen, thuốc này chứa thành phần (A) là hợp chất lactam có khung bất kỳ trong số các khung  $\gamma$ -lactam, khung  $\delta$ -lactam và khung  $\varepsilon$ -lactam và có nhóm axit làm thành phần hoạt tính.

[20] Thuốc bột đường ống ngà răng, thuốc này chứa thành phần (A) là hợp chất lactam có khung bất kỳ trong số các khung  $\gamma$ -lactam, khung  $\delta$ -lactam và khung  $\varepsilon$ -lactam và có nhóm axit làm thành phần hoạt tính.

[21] Thuốc ức chế hoặc cải thiện bệnh răng quá mẫn cảm, thuốc này chứa thành phần (A) là hợp chất lactam có khung bất kỳ trong số các khung  $\gamma$ -lactam, khung  $\delta$ -lactam và khung  $\varepsilon$ -lactam và có nhóm axit làm thành phần hoạt tính.

[22] Thuốc loại bỏ vết ố răng, thuốc này chứa thành phần (A) là hợp chất lactam có khung bất kỳ trong số các khung  $\gamma$ -lactam, khung  $\delta$ -lactam và khung  $\varepsilon$ -lactam và có nhóm axit làm thành phần hoạt tính,.

[23] Thuốc theo mục bất kỳ trong số các mục từ [18] đến mục [22], trong đó thành phần (A) là axit pyrrolidon carboxylic và/hoặc muối của nó.

[24] Chế phẩm dùng theo đường miệng theo mục bất kỳ trong số các mục [1], [2] và các mục từ mục [9] đến mục [14], trong đó chế phẩm dùng theo đường miệng là cho bệnh nhân mắc bệnh răng quá mẫn cảm.

Chế phẩm dùng theo đường miệng

Ngoài ra, các tác giả sáng chế đã thực hiện nghiên cứu sâu rộng để thu được chế phẩm dùng theo đường miệng vượt trội hơn so với chế phẩm dùng theo đường miệng thông thường về hiệu quả ức chế sự thoái hóa collagen, ức chế biến màu collagen,

ức chế hoặc làm giảm bệnh răng quá mẫn cảm và loại bỏ các vết ổ. Kết quả là, họ phát hiện ra rằng chế phẩm dùng theo đường miệng có “hợp chất lactam có khung bất kỳ trong số các khung  $\gamma$ -lactam, khung  $\delta$ -lactam và khung  $\epsilon$ -lactam và có nhóm axit”, thường là axit pyrrolidon carboxylic và/hoặc muối của nó, là vượt trội về hiệu quả ức chế sự thoái hóa collagen, ức chế sự biến màu collagen, ức chế hoặc làm giảm bệnh răng quá mẫn cảm và loại bỏ các vết ổ.

Dó đó, sáng chế còn đề xuất các chế phẩm dùng theo đường miệng sau đây.

[0-1] Chế phẩm dùng theo đường miệng bao gồm thành phần (A) là hợp chất lactam có khung bất kỳ trong số các khung  $\gamma$ -lactam, khung  $\delta$ -lactam và khung  $\epsilon$ -lactam và có nhóm axit.

[0-2] Chế phẩm dùng theo đường miệng theo mục [0-1], trong đó thành phần (A) là axit pyrrolidon carboxylic và/hoặc muối của nó.

[0-3] Chế phẩm dùng theo đường miệng theo mục [0-1] hoặc [0-2], trong đó hàm lượng thành phần (A) là từ 0,3 đến 10% khối lượng.

[0-4] Chế phẩm dùng theo đường miệng theo mục bất kỳ trong số các mục từ [0-1] đến [0-3], trong đó chế phẩm dùng theo đường miệng là cho bệnh nhân mắc bệnh răng quá mẫn cảm.

Chế phẩm dùng theo đường miệng (1)

Ngoài ra, các tác giả sáng chế còn tiến hành nghiên cứu sâu rộng khác để thu được chế phẩm dùng theo đường miệng vượt trội hơn so với các chế phẩm dùng theo đường miệng thông thường về hiệu quả ngăn ngừa bệnh sâu ngà răng. Trong nghiên cứu này, chế phẩm dùng theo đường miệng bao gồm cả “hợp chất lactam có khung bất kỳ trong số các khung  $\gamma$ -lactam, khung  $\delta$ -lactam và khung  $\epsilon$ -lactam và có nhóm axit”, thông thường là axit pyrrolidon carboxylic và/hoặc muối của nó và hợp chất florua được điều chế. Chế phẩm dùng theo đường miệng được áp dụng trên mẫu sâu răng và hiệu quả ức chế của nó đối với bệnh sâu ngà răng được đánh giá bằng cách sử dụng phép chụp phóng xạ hiển vi cắt ngang (sau đây được gọi tắt là phương pháp TMR).

Phương pháp TMR là kỹ thuật sử dụng phép chụp phóng xạ hiển vi cắt ngang mảnh răng mỏng để thu được thông số khoáng răng dựa trên số lượng độ sáng tương đương sử dụng độ dày nhôm làm tiêu chuẩn, từ đó đo độ dày khử khoáng và lượng

khoáng bị mất. Phương pháp TMR được công nhận chính thức là phương pháp đáng tin cậy để đo lường độ sâu răng.

Đánh giá hiệu quả ức chế bệnh sâu ngà răng bằng cách sử dụng phương pháp TMR đã chứng minh rằng chế phẩm dùng theo đường miệng (1) chứa cả “hợp chất lactam có bất kỳ trong số khung  $\gamma$ -lactam, khung  $\delta$ -lactam và khung  $\epsilon$ -lactam và có nhóm axit” và “hợp chất florua” là vượt trội hơn so với các chế phẩm dùng theo đường miệng thông thường về hiệu quả ức chế bệnh sâu ngà răng.

Do đó, sáng chế còn đề xuất chế phẩm dùng theo đường miệng (1) dưới đây.

[1-1] Chế phẩm dùng theo đường miệng, đặc trưng ở chỗ, chứa thành phần (A) là hợp chất lactam có một hoặc nhiều khung lactam được lựa chọn từ nhóm bao gồm khung  $\gamma$ -lactam, khung  $\delta$ -lactam và khung  $\epsilon$ -lactam và có nhóm axit, hoặc muối của nó và thành phần (1-B) là hợp chất florua.

[1-2] Chế phẩm dùng theo đường miệng theo mục [1-1], đặc trưng ở chỗ, thành phần (A) là axit pyrrolidon carboxylic và/hoặc muối của nó.

[1-3] Chế phẩm dùng theo đường miệng theo mục [1-1] hoặc [1-2], trong đó thành phần (1-B) là ít nhất một hợp chất được chọn trong số natri florua và natri monoflophosphat.

[1-4] Chế phẩm dùng theo đường miệng theo mục bất kỳ trong số các mục từ mục [1-1] đến mục [1-3], trong đó tỷ lệ khối lượng của thành phần (A) so với flo trong chế phẩm dùng theo đường miệng là từ 1 đến 250.

[1-5] Chế phẩm dùng theo đường miệng theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1-1] đến mục [1-4], trong đó chế phẩm này còn chứa thành phần (1-C) là protein bao gồm từ 1,0 đến 6,0% dư lượng axit amin có chứa lưu huỳnh.

[1-6] Chế phẩm dùng theo đường miệng theo mục [1-5], trong đó thành phần (1-C) là casein.

Chế phẩm dùng theo đường miệng (2)

Các tác giả sáng chế còn tiến hành nghiên cứu chuyên sâu khác để đạt được các mục tiêu nói trên và phát hiện ra rằng hợp chất polyphenolic cụ thể và hợp chất lactam cụ thể được sử dụng kết hợp là vượt trội hơn so với việc sử dụng mỗi hợp chất một cách riêng lẻ về ức chế sự thoái hóa lớp collagen tiếp xúc (hiệu quả ức chế sự thoái

hóa collagen ngà răng) và cả về duy trì hiệu quả ngay cả sau khi bảo quản chế phẩm (hiệu quả ức chế sự thoái hóa collagen ngà răng sau bảo quản). Các tác giả sáng chế cũng phát hiện ra rằng hợp chất lactam, ngay cả sau khi bảo quản chế phẩm, ức chế sự đổi màu của chế phẩm do hợp chất polyphenolic, vẫn giữ được hình dạng của chế phẩm (độ ổn định chế phẩm) và ức chế sự biến màu ngà răng do pylyphenol trong thời gian dài (hiệu quả ức chế sự biến màu collagen ngà răng sau bảo quản). Từ đó, sáng chế được hoàn thành.

Do đó, sáng chế còn đề xuất chế phẩm dùng theo đường miệng (2) dưới đây.

[2-1] Chế phẩm dùng theo đường miệng bao gồm thành phần (A) là hợp chất có một hoặc nhiều khung lactam được lựa chọn từ nhóm bao gồm khung  $\gamma$ -lactam, khung  $\delta$ -lactam và khung  $\epsilon$ -lactam và có nhóm axit, hoặc muối của nó và thành phần (2-B) là một hoặc nhiều hợp chất polyphenolic được lựa chọn từ nhóm bao gồm phần chiết hạt nhãn, proantoxyanidin, catechin và hesperidin.

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

Chế phẩm dùng theo đường miệng (3)

Sáng chế còn đề xuất chế phẩm dùng theo đường miệng (3) dưới đây.

[3-1] Chế phẩm dùng theo đường miệng bao gồm thành phần (A) là hợp chất có một hoặc nhiều khung lactam được lựa chọn từ nhóm bao gồm khung  $\gamma$ -lactam, khung  $\delta$ -lactam và khung  $\epsilon$ -lactam và có nhóm axit, hoặc muối của nó và thành phần (3-B) là nhôm lactat.

[3-2] Chế phẩm dùng theo đường miệng theo mục [3-1], trong đó thành phần (A) là axit pyrrolidon carboxylic và/hoặc muối của nó.

[3-3] Chế phẩm dùng theo đường miệng theo mục [3-1] hoặc [3-2], trong đó chế phẩm dùng theo đường miệng còn chứa thành phần (3-C) là monoflophosphat.

[3-4] Chế phẩm dùng theo đường miệng theo mục bất kỳ trong số các mục từ [3-1] đến mục [3-3], trong đó chế phẩm dùng theo đường miệng còn chứa thành phần (3-D) là muối kali vô cơ tan được trong nước.

[3-5] Chế phẩm dùng theo đường miệng theo mục bất kỳ trong số các mục từ [3-1] đến mục [3-4], trong đó chế phẩm dùng theo đường miệng là dành cho bệnh nhân mắc bệnh răng quá mẫn cảm.

Chế phẩm dùng theo đường miệng (4)

Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng chế phẩm dùng theo đường miệng bao gồm hỗn hợp của hợp chất lactam cụ thể có nhóm axit hoặc muối của nó và muối kali vô cơ tan được trong nước làm giảm một cách đáng kể cơn đau do quá mẫn và mang lại cảm giác rất tốt (vị giác) khi sử dụng.

Do đó, sáng chế đề xuất chế phẩm dùng theo đường miệng (4) dưới đây.

[4-1] Chế phẩm dùng theo đường miệng bao gồm thành phần (A) là hợp chất lactam có một hoặc nhiều khung lactam được lựa chọn từ nhóm bao gồm khung  $\gamma$ -lactam, khung  $\delta$ -lactam và khung  $\epsilon$ -lactam và có nhóm axit, hoặc muối của nó và thành phần (4-B) là muối kali vô cơ tan được trong nước.

[4-2] Chế phẩm dùng theo đường miệng theo mục [4-1], trong đó thành phần (A) là một hoặc nhiều hợp chất được lựa chọn từ nhóm bao gồm axit pyrrolidion carboxylic, axit 6-oxo-2-piperidin carboxylic, axit 3-(2-oxo-1-azepanyl)propanoic và các muối của nó.

[4-3] Chế phẩm dùng theo đường miệng theo mục [4-1] hoặc [4-2], trong đó chế phẩm dùng theo đường miệng còn chứa hợp chất florua tan được trong nước (4-C).

[4-4] Chế phẩm dùng theo đường miệng theo mục bất kỳ trong số các mục từ [4-1] đến mục [4-3], trong đó chế phẩm dùng theo đường miệng là dành cho bệnh nhân mắc bệnh răng quá mẫn cảm.

Chế phẩm dùng theo đường miệng (5)

Sáng chế còn đề xuất chế phẩm dùng theo đường miệng (5) dưới đây.

[5-1] Chế phẩm dùng theo đường miệng bao gồm thành phần (A) là hợp chất có một hoặc nhiều khung lactam được lựa chọn từ nhóm bao gồm khung  $\gamma$ -lactam, khung  $\delta$ -lactam và khung  $\epsilon$ -lactam và có nhóm axit, hoặc muối của nó và thành phần (5-B) là xenluloza cation.

[5-2] Chế phẩm dùng theo đường miệng theo mục [5-1], trong đó thành phần (A) là axit pyrrolidion carboxylic và/hoặc muối của nó.

[5-3] Chế phẩm dùng theo đường miệng theo mục [5-1] hoặc [5-2], trong đó thành phần (5-B) là hydroxyetyl xenluloza dimetyl diallyl nhôm clorua.

Chế phẩm dùng theo đường miệng (6)

Sáng chế còn đề xuất chế phẩm dùng theo đường miệng (6) dưới đây.

[6-1] Chế phẩm dùng theo đường miệng bao gồm thành phần (A) là hợp chất lactam có khung bất kỳ trong số các khung  $\gamma$ -lactam, khung  $\delta$ -lactam và khung  $\epsilon$ -lactam và có nhóm axit và thành phần (6-B) là hợp chất polyphenolic.

Thuốc

Sáng chế còn đề xuất các thuốc khác nhau được mô tả dưới đây.

[7-1] Thuốc ức chế sự biến màu collagen bao gồm thành phần (A) là hợp chất lactam có khung bất kỳ trong số các khung  $\gamma$ -lactam, khung  $\delta$ -lactam và khung  $\epsilon$ -lactam và có nhóm axit, làm thành phần hoạt tính.

[7-2] Thuốc ức chế sự thoái hóa collagen bao gồm thành phần (A) là hợp chất lactam có khung bất kỳ trong số các khung  $\gamma$ -lactam, khung  $\delta$ -lactam và khung  $\epsilon$ -lactam và có nhóm axit, làm thành phần hoạt tính.

[7-3] Thuốc bịt kín đường ống ngà răng bao gồm thành phần (A) là hợp chất lactam có khung bất kỳ trong số các khung  $\gamma$ -lactam, khung  $\delta$ -lactam và khung  $\epsilon$ -lactam và có nhóm axit, làm thành phần hoạt tính.

[7-4] Thuốc ngăn ngừa hoặc làm giảm bệnh răng quá mất cảm bao gồm thành phần (A) là hợp chất lactam có khung bất kỳ trong số các khung  $\gamma$ -lactam, khung  $\delta$ -lactam và khung  $\epsilon$ -lactam và có nhóm axit, làm thành phần hoạt tính.

[7-5] Thuốc loại bỏ vết ô răng bao gồm thành phần (A) là hợp chất lactam có khung bất kỳ trong số các khung  $\gamma$ -lactam, khung  $\delta$ -lactam và khung  $\epsilon$ -lactam và có nhóm axit, làm thành phần hoạt tính.

[7-6] Thuốc theo mục bất kỳ trong số các mục từ [7-1] đến mục [7-5], trong đó thành phần (A) là axit pyrrolidon carboxylic và/hoặc muối của nó.

Hiệu quả của sáng chế

Sáng chế đề xuất chế phẩm dùng theo đường miệng và thuốc hữu ích, ví dụ, để ức chế bệnh sâu ngà răng, ức chế hoặc làm giảm bệnh răng quá mẫn cảm, ức chế sự hình thành vết ố hoặc loại bỏ vết ố.

Sáng chế đề xuất chế phẩm dùng theo đường miệng (1) có hiệu quả ức chế bệnh sâu ngà răng và độ ổn định chế phẩm rất tốt. Các thành phần của chế phẩm dùng theo đường miệng (1) được hấp thụ trong cơ thể và do đó chế phẩm dùng theo đường miệng có thể được điều chế thành sản phẩm đơn giản, ví dụ sản phẩm gần giống thuốc như thuốc đánh răng và nước súc miệng hoặc sản phẩm thực phẩm như kẹo cao su, kẹo và kẹo viên, để có hiệu quả ngăn ngừa bệnh sâu ngà răng rất tốt.

Sáng chế đề xuất chế phẩm dùng theo đường miệng (2) có thể ức chế một cách đáng kể sự thoái hóa lớp collagen tiếp xúc và có thể duy trì hiệu quả thậm chí ngay cả sau khi bảo quản chế phẩm. Chế phẩm dùng theo đường miệng (2) cũng có thể ức chế sự biến màu collagen tiếp xúc do các hợp chất polyphenolic sau khi bảo quản chế phẩm và ngăn chế phẩm mất màu và trở nên đục.

Sáng chế đề xuất các chế phẩm dùng theo đường miệng (3) và (4) giảm đau một cách đáng kể do quá mẫn và có cảm giác rất tốt (vị giác) khi sử dụng. Chế phẩm dùng theo đường miệng (3) cũng có hiệu quả bịt các tiểu quản ngà răng rất tốt. Các chế phẩm dùng theo đường miệng (3) và (4) là hữu ích trong ức chế hoặc giảm (ngăn ngừa) bệnh răng quá mẫn cảm.

Sáng chế đề xuất chế phẩm dùng theo đường miệng (5) mà có thể có hiệu quả loại bỏ vết ố, hiệu quả ức chế sự hình thành vết ố, hiệu quả làm sáng bóng và cảm giác rất tốt khi sử dụng ở dạng chế phẩm.

Sáng chế đề xuất chế phẩm dùng theo đường miệng (6) có hiệu quả ức chế sự biến màu collagen.

Sáng chế đề xuất thuốc ức chế sự biến màu collagen, thuốc ức chế sự thoái hóa collagen, thuốc bịt kín các tiểu quản ngà răng, thuốc ức chế hoặc làm giảm quá mẫn và thuốc loại bỏ vết ố, mỗi thuốc này chứa thành phần (A) làm thành phần hoạt tính.

### **Mô tả chi tiết sáng chế**

Sáng chế được mô tả chi tiết như sau. Sau đây, “%” là “% khối lượng” trừ khi được chỉ định khác.

## Thành phần (A)

Thành phần (A) của sáng chế là hợp chất (sau đây được gọi là hợp chất lactam) có một hoặc nhiều khung lactam được lựa chọn từ nhóm bao gồm khung  $\gamma$ -lactam, khung  $\delta$ -lactam và khung  $\epsilon$ -lactam và có nhóm axit và/hoặc muối của nó.

Hợp chất lactam hoặc muối của nó không bị giới hạn cụ thể miễn là đó là hợp chất lactam có khung bất kỳ trong số 3 khung lactam cụ thể này và có nhóm axit, hoặc muối của nó. Trong phân tử đơn, hợp chất lactam hoặc muối của nó có thể có hai hoặc nhiều khung lactam, có thể có hai hoặc nhiều nhóm axit, hoặc có thể có hai hoặc nhiều khung lactam cùng với hai hoặc nhiều nhóm axit. Trong phương án được ưu tiên, khung lactam là khung  $\gamma$ -lactam.

Các ví dụ về nhóm axit trong hợp chất lactam hoặc muối của nó có thể bao gồm các nhóm phenolic hydroxyl, các nhóm carboxyl và các nhóm sulfonic. Trong số này, nhóm axit được ưu tiên là nhóm carboxyl.

Các ví dụ về hợp chất lactam có khung  $\gamma$ -lactam và nhóm axit có thể bao gồm axit pyrrolidion carboxylic, 4-(3-hydroxyphenyl)-4-Aza-trixyclo(5,2,1,0(2,6))Dec-8-en-3,5-dion, axit 2-(3,5-dioxo-4-Aza-trixyclo(5,2,1,0(2,6))Dec-8-en-4-yl)benzoic và các muối của nó và axit pyrrolidion carboxylic và muối của nó là được ưu tiên.

Các ví dụ về hợp chất lactam có khung  $\delta$ -lactam và nhóm axit có thể bao gồm axit 6-oxo-2-piperidin carboxylic, axit 4-(2-oxo-1-piperidiny)butanoic, axit 1-etyl-6-oxo-3-piperidin carboxylic và các muối của nó và axit 6-oxo-2-piperidin carboxylic là được ưu tiên.

Các ví dụ về hợp chất lactam có khung  $\epsilon$ -lactam và nhóm axit có thể bao gồm axit 3-(2-oxo-1-azepanyl)propanoic, 3-(2-bromo-5-hydroxyphenyl)-1-metyl-2-azepanon và các muối của nó và axit 3-(2-oxo-1-azepanyl)propanoic là được ưu tiên.

Muối của hợp chất lactam không bị giới hạn cụ thể miễn là đó là muối được dụng. Các ví dụ về muối được dụng có thể bao gồm các muối cộng axit, các muối cộng bazơ và các muối axit amin. Các ví dụ cụ thể có thể bao gồm các muối axit vô cơ như hydroclorua, hydrobromua, sulfat, các hydriodua, nitrat và phosphat; các muối axit hữu cơ như xitrat, oxalat, axetat, format, propionat, benzoat, trifluoroaxetat, maleat, tartrat, metansulfonat, benzensulfonat và para-toluensulfonat; các muối bazơ vô cơ như các muối natri, các muối kali, các muối canxi, các muối magie và các muối

nhôm; các muối bazơ hữu cơ như các muối triethylamoni, các muối trietanolamoni, các muối pyridin và các muối diisopropylamoni; và các muối axit amin như các muối arginin, aspartat và glutamat.

Hợp chất lactam tốt hơn là axit pyrrolidion carboxylic, axit 6-oxo-2-piperidin carboxylic, hoặc axit 3-(2-oxo-1-azepanyl)propanoic và tốt hơn nữa là axit pyrrolidion carboxylic hoặc muối của nó.

Hợp chất lactam và muối của nó có thể được tổng hợp bằng sơ đồ đã biết. Ngoài ra, hợp chất lactam và muối của nó có thể là sản phẩm sẵn có trên thị trường.

Các ví dụ về sản phẩm sẵn có trên thị trường của hợp chất lactam có khung  $\gamma$ -lactam như axit pyrrolidion carboxylic có thể bao gồm “AJIDEW A-100 (nhãn hiệu đăng ký)” sẵn có từ Ajinomoto Co., Inc.

Các ví dụ về sản phẩm sẵn có trên thị trường của hợp chất lactam có khung  $\delta$ -lactam như axit 6-oxo-2-piperidin carboxylic có thể bao gồm “(S)-axit 6-oxo-2-piperidin carboxylic (tên thương mại)” sẵn có từ Sigma-Aldrich Japan K.K.

Các ví dụ về sản phẩm sẵn có trên thị trường của hợp chất lactam có khung  $\epsilon$ -lactam như axit 3-(2-oxo-1-azepanyl)propanoic có thể bao gồm “3-(2-Oxoazepan-1-yl)propanoic axit (tên thương mại)” sẵn có từ Sigma-Aldrich Japan K.K.

Hợp chất lactam làm thành phần (A) trong chế phẩm của sáng chế có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc dưới dạng kết hợp của hai hoặc nhiều hợp chất này.

#### Thành phần (1-B)

Thành phần (1-B) của sáng chế là hợp chất florua. Các ví dụ về hợp chất florua có thể bao gồm natri florua, kali florua, amoni florua, thiếc florua, amin florua, natri monoflophosphat, kali monoflophosphat, natri silicoflorua và canxi silicoflorua và trong số này, các hợp chất florua được ưu tiên là natri florua và natri monoflophosphat.

Hợp chất florua có thể là sản phẩm sẵn có trên thị trường. Các ví dụ về natri florua sẵn có trên thị trường có thể bao gồm “natri florua” sẵn có từ Stella Chemifa Corporation. Các ví dụ về natri monoflophosphat sẵn có trên thị trường có thể bao gồm “Natri monoflophosphat” sẵn có từ Rhodia Nicca Ltd.

#### Thành phần (1-C)

Thành phần (1-C) của sáng chế là protein bao gồm từ 1,0 đến 6,0% khối dư lượng axit amin chứa lưu huỳnh.

Dư lượng axit amin chứa lưu huỳnh là dư lượng thu được bằng cách loại bỏ một hoặc nhiều nguyên tử hydro từ khối axit amin chứa lưu huỳnh. Axit amin chứa lưu huỳnh là axit amin chứa lưu huỳnh và các ví dụ của nó có thể bao gồm metionin và xystein.

Thành phần (1-C) tốt hơn là có nhóm phosphat.

Khối lượng phân tử trung bình số của protein làm thành phần (1-C) tốt hơn là từ 1000 đến 100000 và tốt hơn nữa là từ 10000 đến 100000. Khi khối lượng phân tử trung bình số là 1000 hoặc lớn hơn, ái lực với ngà răng có thể kéo dài, chế phẩm ít bị nước bọt rửa trôi và hiệu quả ức chế bệnh sâu ngà răng có thể đạt được đầy đủ. Mặt khác, khi khối lượng phân tử trung bình số là 100000 hoặc nhỏ hơn, sự hấp thụ ở răng có thể kéo dài và hiệu quả ức chế bệnh sâu ngà răng có thể đạt được đầy đủ.

Phương pháp đo trọng lượng phân tử trung bình số của protein làm thành phần (1-C) như sau.

Thông thường, các ví dụ về phương pháp xác định khối lượng phân tử trung bình số có thể bao gồm phương pháp sắc kí lọc gel (GPC) và phương pháp tính toán dựa trên giá trị giải tích nitơ. Phương pháp sau thường được sử dụng để tính toán các khối lượng phân tử trung bình số của các protein hoặc các hợp chất polypeptit. Phương pháp sau cũng có thể được sử dụng để đo khối lượng phân tử trung bình số của protein làm thành phần (1-C).

Khối lượng phân tử trung bình số của thành phần (1-C) cũng có thể được tính toán, ví dụ bằng công thức (1-1) sử dụng lượng tổng nitơ, lượng nitơ amin và khối lượng phân tử trung bình của các axit amin thành phần của phân tử.

Công thức (1)

Công thức (1-1):

Khối lượng phân tử trung bình số =  $\{[(\text{Khối lượng phân tử trung bình của các axit amin thành phần} - 18) \times \text{tổng lượng nitơ}] / \text{lượng amin nitơ}\} + 18$

Trong công thức (1), việc tính khối lượng phân tử trung bình của các axit amin thành phần dựa trên phân tích axit amin thông thường để xác định tỷ lệ (%) của mỗi

axit amin cấu thành, sau đó tỷ lệ này được nhân với trọng lượng phân tử của axit amin. Tổng lượng nitơ có thể được đo bằng thử nghiệm nitơ 1, thử nghiệm này là phép thử thông thường trong Japanese Standards of Cosmetic Ingredients, hoặc bằng sắc ký khí (GC). Lượng nitơ amin có thể được đo bằng chuẩn độ formol.

Các ví dụ về protein với trọng lượng phân tử trung bình từ 1000 đến 100000 bao gồm 1,0 đến 6,0% khối lượng của dư lượng axit amin chứa lưu huỳnh có thể bao gồm lactoferin, các sản phẩm chống thoái hóa collagen và casein.

Lactoferin là glycoprotein gắn kết sắt có trọng lượng phân tử khoảng 80000 phân bố rộng rãi trong cơ thể động vật. Lactoferin không giới hạn bởi nguồn gốc và quy trình sản xuất của nó. Các ví dụ về lactoferin có thể bao gồm lactoferin phân tách từ sữa non, sữa chuyển tiếp, sữa đủ tuổi, sữa vắt giai đoạn cuối và các sản phẩm chế biến như sữa gầy và nước sữa của các sữa này từ động vật có vú như người, bò, cừu, dê và ngựa, ví dụ bằng quy trình thông thường như sắc ký trao đổi ion. Lactoferin được điều chế bằng phương pháp đã được biết đến cũng có thể được sử dụng. Lactoferin tốt hơn là có nguồn gốc từ bò.

Lactoferrin có thể là sản phẩm sẵn có trên thị trường. Các ví dụ về lactoferrin bò sẵn có trên thị trường có thể bao gồm “Lactoferrin (nguồn gốc sữa bò) (tên thương mại)” sẵn có từ Wako Pure Chemical Industries, Ltd., “MLF-1” và “MLF-EX” sẵn có từ Morinaga Milk Industry Co., Ltd. và “Lactoferrin “sẵn có từ Nippon Shinyaku Co., Ltd. Lactoferin làm thành phần (1-C) có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều lactoferin có nguồn gốc khác nhau hoặc được chế biến theo các điều kiện phân tách khác nhau.

Các ví dụ về các sản phẩm chống thoái hóa collagen có thể bao gồm các sản phẩm chống thoái hóa collagen chế biến từ da lợn và các sản phẩm chống thoái hóa collagen chế biến từ vây cá. Trong số này, collagen chế biến từ vây cá là được ưu tiên. Sản phẩm chống thoái hóa collagen làm thành phần (1-C) có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều sản phẩm chống thoái hóa collagen chiết xuất từ các vật liệu thô khác nhau. Sản phẩm chống thoái hóa collagen có thể là sản phẩm sẵn có trên thị trường. Các ví dụ về sản phẩm chống thoái hóa collagen sẵn có trên thị trường sản xuất từ vây cá có thể bao gồm sản phẩm có tên thương mại “HACP-U2” sẵn có từ Jellice Co., Ltd.

Casein có trong các sản phẩm sữa bò như sữa bò và bơ và chiếm khoảng 80% khối lượng protein sữa trong sữa bò. Casein là loại protein chứa nhóm phosphat, theo cách khác là phosphoprotein (protein được phosphoryl hóa). Phần lớn chất dư serin tạo thành casein là liên kết với axit phosphoric. Sản phẩm chống thoái hóa collagen làm thành phần (1-C) có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp 2 hoặc nhiều sản phẩm chống thoái hóa collagen chiết xuất từ các vật liệu thô khác nhau. Casein có thể là sản phẩm sẵn có trên thị trường. Các ví dụ về casein sữa bò sẵn có trên thị trường có thể bao gồm sản phẩm có tên thương mại “Casein (nguồn gốc từ sữa)” sẵn có từ Wako Pure Chemical Industries, Ltd.

Protein làm thành phần (1-C) chứa dư lượng axit amin chứa lưu huỳnh chiếm từ 1,0 đến 6,0% khối lượng so với protein. Khi hàm dư lượng axit amin chứa lưu huỳnh là 1,0% hoặc nhiều hơn, ái lực với ngà răng có thể được tăng cường và hiệu quả ức chế bệnh sâu ngà răng có thể đạt được đầy đủ. Mặt khác, khi hàm dư lượng axit amin chứa lưu huỳnh là 6% hoặc ít hơn, thành phần (1-C) đủ thấp để không gây ra trở ngại về không gian giữa thành phần (1-C) và các thành phần khác, sự giảm hấp thụ thành phần (1-C) hoặc các thành phần khác lên ngà răng được ngăn ngừa một cách hiệu quả và hiệu quả ức chế bệnh sâu ngà răng có thể đạt được đầy đủ.

#### Thành phần (2-B)

Thành phần (2-B) là một hoặc nhiều hợp chất polyphenolic được lựa chọn từ nhóm bao gồm phần chiết hạt nhãn, proantocyanidin, catechin và hesperidin.

Nhãn (*Euphoria longana*) là loại cây thuộc họ Sapindaceae được trồng ở vùng nhiệt đới Mỹ và Đông Nam Á. Thịt quả nhãn có giá trị cao và được sử dụng làm thuốc bổ và thuốc an thần trong thuốc thảo dược Trung Quốc. Nhãn đôi khi còn được gọi là “lyugan”.

Chiết xuất hạt nhãn là phần chiết từ hạt nhãn. Chiết xuất hạt nhãn có chứa polyphenol (Công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Nhật Bản số 2003-327596, The effect of Longan seed polyphenols on colorectal carcinoma cells. Eur J Clin Invest. (2010, 40(8), các trang 713-721), Identification and quantification of polyphenolic compounds in Longan (*Euphoria longana* Lam.) fruit. J Agric Food Chem. (2005, 53(5), các trang 1387-1392)).

Phương pháp chiết xuất từ hạt nhân để điều chế chiết xuất hạt nhân không bị giới hạn một cách cụ thể. Các ví dụ về các phương pháp này có thể bao gồm chiết dung môi từ hạt nhân nghiền nhỏ bằng phương pháp chiết đã được biết đến. Dung môi có thể sử dụng thường là nước, rượu monohydric, rượu polyhydric, hỗn hợp của chúng hoặc tương tự và các ví dụ về nó có thể bao gồm nước, các rượu monohydric bậc thấp như metanol, etanol và isopropanol và các rượu polyhydric như etylen glycol, polyetylen glycol, propylen glycol, polypropylen glycol và 1,3-butylen glycol. Dung môi có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp 2 hoặc nhiều dung môi.

Chiết xuất dung môi có thể được sử dụng dưới dạng chiết xuất hạt nhân, hoặc có thể được cô đặc bằng cách chưng cất dung môi được sử dụng làm chiết xuất hạt nhân. Chiết xuất hạt nhân được sử dụng cũng có thể là bột thu được bằng cách loại dung môi khỏi chiết xuất dung môi hoặc sản phẩm cô đặc bằng cách làm khô như làm khô đông lạnh. Ngoài ra, tá dược và/hoặc tương tự có thể được thêm vào. Dung dịch điều chế được bằng cách hòa tan bột thu được từ làm khô đông lạnh hoặc cách tương tự từ chiết xuất dung môi trong dung môi ở nồng độ thích hợp cũng có thể được sử dụng. Hiệu suất chiết của chiết xuất hạt nhân không bị giới hạn một cách cụ thể.

Chiết xuất hạt nhân được sử dụng có thể là sản phẩm sẵn có trên thị trường. Các ví dụ về chiết xuất hạt nhân sẵn có trên thị trường có thể bao gồm Agetect sản xuất bởi Katakura Chikkarin Co., Ltd. và bột chiết xuất hạt nhân SD sản xuất bởi nhà cung cấp này. Agetect là dung dịch chiết xuất điều chế được bằng cách chiết xuất từ hạt nhân đã tán bột, sau đó cô đặc và làm khô đông lạnh và sau đó hòa tan sản phẩm trong 1,3-butylen glycol và nước để thu được nồng độ chiết 1,0% (nồng độ của chiết xuất hạt nhân trong Agetect là 1,0%). Bột chiết xuất hạt nhân SD là bột chiết xuất điều chế được bằng cách chiết xuất theo cách tương tự như trên, sau đó làm khô đông lạnh và tiếp đó bổ sung tá dược dextrin vào bột thu được (nồng độ chiết xuất hạt nhân trong bột chiết xuất hạt nhân SD là 83%).

Proantoxyanidin là polyphenol có cấu trúc trong đó đa số các khung catechin liên kết với nhau. Proantoxyanidin không bị giới hạn cụ thể về nguồn gốc và có thể có nguồn gốc từ thực vật như hoa quả hoặc một số cây thuộc họ Poaceae bao gồm lúa mì, lúa mạch, lúa mạch đen và yến mạch, đậu hoặc hợp chất tổng hợp nhân tạo. Trong số này, proantoxyanidin thực vật là được ưu tiên và proantoxyanidin hạt nho là được ưu tiên vì hạt nho chứa nhiều proantoxyanidin.

Đối với proantoxyanidin hạt nho, phương pháp chiết xuất proantoxyanidin từ hạt nho không bị giới hạn cụ thể và các ví dụ về các phương pháp này có thể bao gồm phần chiết dung môi từ các hạt nho tán nhỏ bằng phương pháp chiết đã được biết đến. Các ví dụ thông thường về dung môi bao gồm nước, các rượu monohydric, các rượu polyhydric và các hỗn hợp của chúng. Các ví dụ của nó có thể bao gồm nước, các rượu monohydric bậc thấp như metanol, etanol và isopropanol và các rượu polyhydric như etylen glycol, polyetylen glyco, propylen glycol, polypropylen glycol và 1,3-butylen glycol. Những hợp chất này có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều hợp chất.

Chiết xuất dung môi có thể được sử dụng khi ở dạng proantoxyanidin, hoặc có thể được cô đặc bằng cách chưng cất dung môi được sử dụng làm proantoxyanidin. Proantoxyanidin được sử dụng cũng có thể là bột thu được bằng cách loại bỏ dung môi khỏi chiết xuất dung môi hoặc sản phẩm cô đặc bằng cách làm khô như làm khô đông lạnh. Ngoài ra, có thể thêm vào tá dược và/hoặc tương tự. Dung dịch điều chế được bằng cách hòa tan lại bột thu được bằng cách làm khô đông lạnh hoặc cách tương tự vào dung môi ở nồng độ thích hợp cũng có thể được sử dụng. Hiệu suất chiết xuất proantoxyanidin không bị giới hạn cụ thể.

Proantoxyanidin được sử dụng có thể là sản phẩm sẵn có trên thị trường. Ví dụ Gravinol-SL sản xuất bởi Kikkoman Corporation và Gravinol-N sản xuất bởi nhà sản xuất này cũng có thể được sử dụng. Gravinol-SL là chiết xuất hạt nho tinh khiết ở dạng bột màu nâu đậm, chủ yếu bao gồm proantoxyanidin (nồng độ proantoxyanidin trong Gravinol-SL là 82%). Gravinol-N cũng là chiết xuất hạt nho tinh khiết dưới dạng bột màu nâu sẫm nhạt (nồng độ proantoxyanidin trong Gravinol-N: 38%).

Catechin là thuật ngữ chung cho một số loại flavonoid ( $C_{15}H_{14}O_6$ ) và các dẫn xuất của chúng. Các ví dụ về catechin có thể bao gồm catechin, epicatechin, gallocatechin, epigallocatechin, epicatechin gallat, gallocatechin gallat và epigallocatechin gallat. Catechin làm thành phần (2-B) có thể là một trong số các loại này hoặc hai hoặc nhiều hơn trong số các loại này. Catechin không bị giới hạn cụ thể về nguồn gốc và có thể là catechin có nguồn gốc từ thực vật (ví dụ cây chè) hoặc hợp chất tổng hợp nhân tạo. Trong số này, catechin thực vật là được ưu tiên, catechin từ chè được ưu tiên hơn và catechin từ lá chè được ưu tiên hơn nữa vì lá chè chứa nhiều catechin.

Đối với catechin từ lá chè, phương pháp chiết xuất từ lá chè là không bị giới hạn cụ thể. Ví dụ, catechin lá chè được điều chế bằng cách chiết xuất dung môi từ các lá chè nghiền nhỏ bằng phương pháp chiết đã được biết đến cũng có thể được sử dụng. Các ví dụ thông thường về dung môi có thể bao gồm nước, các rượu monohydric, các rượu polyhydric và các hỗn hợp của chúng và ví dụ của nó có thể bao gồm nước, các rượu monohydric bậc thấp như metanol, etanol và isopropanol và các rượu polyhydric như etylen glycol, polyetylen glycol, propylen glycol, polypropylen glycol và 1,3-butylen glycol có thể được sử dụng. Các dung môi này cũng có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều dung môi.

Chiết xuất dung môi cũng có thể được sử dụng khi ở dạng catechin, hoặc có thể được cô đặc bằng cách chưng cất dung môi được sử dụng làm catechin. Catechin được sử dụng cũng có thể là dạng bột thu được bằng cách loại bỏ dung môi khỏi chiết xuất dung môi hoặc sản phẩm cô đặc bằng cách làm khô như làm khô đông lạnh. Ngoài ra cũng có thể thêm vào tá dược và/hoặc tương tự. Dung dịch điều chế được bằng cách tái hòa tan bột thu được bằng cách làm khô đông lạnh hoặc cách tương tự vào dung môi ở nồng độ thích hợp cũng có thể được sử dụng. Hiệu suất chiết xuất catechin không bị giới hạn cụ thể.

Catechin được sử dụng có thể là sản phẩm sẵn có trên thị trường. Ví dụ Sunphenon EGCG, Sunphenon 90S và sản phẩm tương tự sản xuất bởi Taiyo Kagaku Co., Ltd. cũng có thể được sử dụng. Sunphenon EGCG là chiết xuất chè xanh dưới dạng bột màu trắng đến xám nhạt chứa epigallocatechin gallat tinh khiết cao (nồng độ epigallocatechin gallat trong Sunphenon EGCG là 95%). Sunphenon 90S cũng là chiết xuất chè xanh tinh khiết dưới dạng bột màu vàng nhạt đến nâu đỏ (nồng độ catechin (nồng độ tổng của các catechin khác nhau) trong Sunphenon 90S là 70%).

Hesperidin là polyphenol và còn được gọi là vitamin P. Hesperidin không bị giới hạn cụ thể về nguồn gốc và có thể là hesperidin có nguồn gốc từ thực vật (ví dụ họ cam quýt như Citrus unshiu và Citrus hassaku) hoặc hợp chất tổng hợp nhân tạo. Trong số này, hesperidin thực vật là được ưu tiên, hesperidin chiết xuất từ cam quýt là được ưu tiên và hesperidin chiết xuất từ vỏ cam quýt là được ưu tiên hơn vì vỏ cam quýt chứa nhiều hesperidin.

Đối với hesperidin chiết xuất từ vỏ, phương pháp chiết xuất từ vỏ không bị giới hạn cụ thể. Ví dụ, cũng có thể sử dụng hesperidin từ vỏ được điều chế bằng cách chiết

xuất dung môi từ vỏ tán nhỏ theo phương pháp chiết xuất đã được biết đến. Các ví dụ thông thường về dung môi có thể bao gồm nước, các rượu monohydric, các rượu polyhydric và các hỗn hợp của chúng. Các ví dụ của nó có thể bao gồm nước, các rượu monohydric bậc thấp như metanol, etanol và isopropanol và các rượu polyhydric như etylen glycol, polyetylen glycol, propylen glycol, polypropylen glycol và 1,3-butylen glycol. Những dung môi này cũng có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều dung môi.

Chiết xuất dung môi cũng có thể được sử dụng ở dạng dung dịch như hesperidin, hoặc có thể được cô đặc đến nồng độ thích hợp bằng cách chưng cất dung môi được sử dụng làm hesperidin. Hesperidin được sử dụng cũng có thể là dạng bột thu được bằng cách làm khô bằng phương pháp làm khô đông lạnh hoặc phương pháp tương tự để loại bỏ dung môi. Bột này cũng có thể được sử dụng ở dạng đó hoặc ngoài ra có thể thêm vào tá dược và/hoặc tương tự. Cũng có thể sử dụng dung dịch điều chế bằng cách tái hòa tan bột thu được từ làm khô đông lạnh hoặc tương tự vào dung môi ở nồng độ thích hợp. Hiệu suất chiết xuất hesperidin không bị giới hạn cụ thể.

Hesperidin được sử dụng có thể là sản phẩm sẵn có trên thị trường. Ví dụ có thể sử dụng Hesperidin sản xuất bởi Wako Pure Chemical Industries, Ltd. và methyl hesperidin sản xuất bởi Tokyo chemical industry Co., Ltd. Hesperidin là chiết xuất tinh khiết từ vỏ đã nghiền thành bột dưới dạng chất bột màu vàng (nồng độ hesperidin là 92%). Methyl hesperidin là hesperidin được methyl hóa bằng dimetyl sunfat và được xử lý để đạt được tính hòa tan được trong nước và là dạng bột màu vàng sáng đến màu vàng hơi đỏ (nồng độ methyl hesperidin là 90%).

Thành phần (2-B) có thể là một hoặc nhiều chiết xuất hạt nhãn, một hoặc nhiều proantoxyanidin, một hoặc nhiều catechin, hoặc một hoặc nhiều hesperidin, hoặc kết hợp phần lớn các chất này nếu cần thiết. Thành phần (2-B) được sử dụng tốt hơn là chiết xuất hạt nhãn và/hoặc proantoxyanidin và tốt hơn nữa là chiết xuất hạt nhãn.

Thành phần (3-B)

Thành phần (3-B) của sáng chế là nhôm lactat.

Thành phần (3-B) có thể là sản phẩm sẵn có trên thị trường. Các ví dụ về nhôm lactat sẵn có trên thị trường có thể bao gồm sản phẩm có tên thương mại “Nhôm lactat” sản xuất bởi Wako Pure Chemical Industries, Ltd.

Mặc dù nhôm lactat đôi khi có vị hăng và/hoặc vị kim loại khi sử dụng trong khoang miệng, chế phẩm dùng theo đường miệng (3) chứa thành phần (A) cùng với thành phần (3-B) để ngăn ngừa vị hăng và vị axit và do đó cảm giác (vị giác) khi sử dụng có thể được cải thiện.

#### Thành phần (3-C)

Thành phần (3-C) là monoflophosphat.

Monoflophosphat chỉ có khả năng cung cấp ion monoflophosphat và tốt hơn là monoflophosphat tan được trong nước. Ví dụ về monoflophosphat bao gồm các muối kim loại kiềm của axit monoflophosphoric, các muối kim loại kiềm thổ của axit monoflophosphoric, các muối nhôm amoni của axit monoflophosphoric và tương tự. Trong số này, natri monoflophosphat, kali monoflophosphat, amoni monoflophosphat và tương tự là được ưu tiên và natri monoflophosphat là được ưu tiên hơn.

Thành phần (3-C) có thể là sản phẩm sẵn có trên thị trường. Các ví dụ về monoflophosphat sẵn có trên thị trường có thể bao gồm “Natri monoflophosphat” sẵn có từ Rhodia Nicca Ltd.

Thành phần (3-C) có thể là monoflophosphat riêng lẻ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều monoflophosphat.

Trong monoflophosphat làm thành phần (3-C), flo trong thành phần có vai trò chính. Tổng lượng flo trong chế phẩm dùng theo đường miệng (3) tốt hơn là 0,01% khối lượng (100 phần triệu) hoặc nhiều hơn và tốt hơn nữa là 0,02% khối lượng (200 phần triệu) hoặc nhiều hơn so với tổng lượng chế phẩm dùng theo đường miệng (3). Giới hạn trên của nó tốt hơn là 1% khối lượng (10000 phần triệu) hoặc cao hơn và tốt hơn nữa là 0,5% khối lượng (5000 phần triệu) hoặc cao hơn. Lượng flo trong chế phẩm dùng theo đường miệng (3) của sáng chế tốt hơn là từ 0,01 đến 1% khối lượng (100 đến 10000 phần triệu) và tốt hơn nữa là từ 0,02 đến 0,5% khối lượng (200 đến 5000 phần triệu).

#### Thành phần (3-D) và thành phần (4-B)

Mỗi thành phần (3-D) và thành phần (4-B) là muối kali vô cơ tan được trong nước.

Trong sáng chế, thuật ngữ “muối kali vô cơ tan được trong nước” chỉ muối kali vô cơ tan được trong nước ở tỷ lệ 2g hoặc nhiều hơn trong 100g nước ở 20°C.

Các ví dụ về muối kali vô cơ tan được trong nước có thể bao gồm kali nitrat, kali clorua, kali dihydro phosphat, kali sunfat, kali cacbonat, kali hydro cacbonat và phèn. Trong số này, kali nitrat và kali clorua là được ưu tiên xét theo hiệu quả giảm đau đáng kể do quá mẫn và vị (vị giác) khi sử dụng. Với muối kali vô cơ tan được trong nước, thuốc thử sẵn có trên thị trường (sẵn có từ các nhà cung cấp như Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) có thể được sử dụng.

Mỗi hợp chất làm thành phần (3-D) và thành phần (4-B) này có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều hợp chất.

Thành phần (4-B) có các vấn đề về hiệu quả giảm đau do quá mẫn hạn chế và vị đắng và vị khó chịu (vị giác) khi sử dụng. Trong số các ví dụ cho thành phần (4-B) nói trên, kali nitrat có vị đắng mạnh và do đó gây khó chịu (vị giác) khi sử dụng mặc dù nó có hiệu quả giảm đau do quá mẫn nhất định. Chế phẩm dùng theo đường miệng (4) chứa thành phần (A) kết hợp với thành phần (4-B) và do đó hiệu quả giảm đau do quá mẫn của thành phần (4-B) được cải thiện đáng kể và vị đắng do thành phần (4-B) được ức chế. Điều này mang lại cảm giác rất tốt (vị giác) khi dùng ngay cả khi sử dụng kali nitrat.

#### Thành phần (4-C)

Thành phần (4-C) trong sáng chế là hợp chất florua tan được trong nước. Thuật ngữ “hợp chất florua tan được trong nước” chỉ hợp chất florua tan trong nước ở tỷ lệ 2g hoặc nhiều hơn trong 100g nước ở nhiệt độ 20°C.

Hợp chất florua tan được trong nước là thành phần đã biết thường được sử dụng trong chế phẩm dùng theo đường miệng làm nguồn ion florua có hoạt tính bù chất khoáng răng hoặc tương tự. Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng hợp chất florua tan được trong nước có thể tăng cường hơn nữa hiệu quả của thành phần (A) (nói cách khác, tăng cường một cách đáng kể hiệu quả của thành phần (B) làm giảm đau do quá mẫn).

Các ví dụ về hợp chất florua tan được trong nước được ưu tiên để sử dụng làm thành phần (4-C) có thể bao gồm natri florua, kali florua, amoni florua, thiếc florua, amin florua, natri monoflophosphat, kali monoflophosphat, natri silicoflorua và canxi

silicoflorua. Trong số các hợp chất florua tan được trong nước, natri florua và natri monoflophosphat là được ưu tiên xét theo việc tăng cường hiệu quả của thành phần (A). Hợp chất florua tan được trong nước có thể là thuốc thử sẵn có trên thị trường (sẵn có từ các nhà cung cấp như ví dụ Stella Chemifa Corporation và Rhodia Nicca Ltd.).

#### Thành phần (5-B)

Thành phần (5-B) là xenluloza cation.

Các ví dụ về xenluloza cation có thể bao gồm các dẫn xuất xenluloza mà nhóm cation được thêm vào. Các ví dụ về nhóm cation có thể bao gồm nhóm dimetyl diallyl amoni và nhóm 2-hydro-3(trimetylamoni)propyl. Các ví dụ về các dẫn xuất xenluloza mà nhóm cation được thêm vào có thể bao gồm hydroetyl xenluloza dimetyl diallyl amoni clorua, O-[2-hydro-3-(trimetylamoni)propyl]hydroetylxenluloza clorua và các dẫn xuất của nó. Xenluloza cation tốt hơn là xenluloza có hàm lượng nitơ từ 0,1 đến 3% khối lượng.

Thành phần (5-B) có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều hợp chất.

Với thành phần (5-B), hydroetyl xenluloza dimetyl diallyl amoni clorua có thể phù hợp để sử dụng do hiệu quả ức chế hình thành vết ố răng và hiệu quả làm sáng bóng răng rất tốt của nó.

#### Thành phần (6-B)

Thành phần (6-B) là hợp chất polyphenolic. Các ví dụ về hợp chất polyphenolic có thể bao gồm các flavonoid, phenyl carboxylat, axit clogenic, lignan, curcumin và các hợp chất ví dụ đối với thành phần (2-B).

#### Chế phẩm hoặc thuốc của sáng chế

Chế phẩm hoặc thuốc của sáng chế chứa hợp chất lactam và/hoặc muối của nó làm thành phần (A). Hợp chất lactam và/hoặc muối của nó được chứa dưới dạng thành phần hoạt tính.

Hàm lượng thành phần (A) trong chế phẩm hoặc thuốc của sáng chế là không bị giới hạn cụ thể.

Khi thành phần (A) là thành phần hoạt tính duy nhất của chế phẩm của sáng chế, hàm lượng thành phần (A) tốt hơn là 0,3% khối lượng hoặc nhiều hơn và tốt hơn nữa là 0,5% khối lượng hoặc nhiều hơn so với tổng lượng chế phẩm. Điều này cho phép đạt được một cách đầy đủ hiệu quả có được do bào chế hợp chất lactam. Khi thành phần (A) là hợp chất lactam có khung  $\gamma$ -lactam và/hoặc khung  $\varepsilon$ -lactam, lượng bào chế tốt hơn nữa là 1% khối lượng hoặc nhiều hơn.

Khi thành phần (A) là thành phần hoạt tính duy nhất của chế phẩm của sáng chế, lượng bào chế của thành phần (A) tốt hơn là 10% khối lượng hoặc ít hơn và tốt hơn nữa là 5% khối lượng hoặc ít hơn so với tổng lượng chế phẩm. Điều này là do lượng dư thêm vào của nó chỉ đóng góp có giới hạn để tăng cường các hiệu quả.

Lượng bào chế của thành phần (A) trong thuốc của sáng chế tốt hơn là từ 0,3 đến 10% khối lượng và tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 5% khối lượng so với tổng lượng chế phẩm.

Các phương án được ưu tiên trong trường hợp chế phẩm của sáng chế là chế phẩm dùng theo đường miệng được giải thích sau đây.

Chế phẩm dùng theo đường miệng (1)

Chế phẩm dùng theo đường miệng của sáng chế có thể chứa thành phần (A) và thành phần (1-B). Sau đây, chế phẩm dùng theo đường miệng chứa thành phần (A) và thành phần (1-B) được gọi là chế phẩm dùng theo đường miệng (1).

Hàm lượng của thành phần (A) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (1)

Hàm lượng thành phần (A) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (1) không bị giới hạn cụ thể và tốt hơn là 0,1% khối lượng hoặc nhiều hơn, tốt hơn nữa là 0,5% khối lượng hoặc nhiều hơn và tốt hơn nữa là 1% khối lượng hoặc nhiều hơn so với tổng lượng chế phẩm dùng theo đường miệng (1). Khi hàm lượng thành phần (A) là 0,1% khối lượng hoặc nhiều hơn, hiệu quả ức chế bệnh sâu ngà răng có thể đạt được đầy đủ.

Giới hạn trên của hàm lượng thành phần (A) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (1) tốt hơn là 10% khối lượng hoặc thấp hơn và tốt hơn nữa là 5% khối lượng hoặc thấp hơn. Điều này cho phép duy trì các đặc tính làm đặc của chất làm đặc trong chế phẩm dùng theo đường miệng (1), ngăn ngừa thành phần (A) bám phết theo thời

gian và đạt được độ ổn định chế phẩm rất tốt, điều này cho phép kéo dài hiệu quả ức chế bệnh sâu ngà răng.

Hàm lượng thành phần (A) tốt hơn là từ 0,1 đến 10% khối lượng và tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 5% khối lượng so với tổng lượng chế phẩm dùng theo đường miệng (1). Khi thành phần (A) là hợp chất lactam có khung  $\delta$ -lactam và/hoặc khung  $\epsilon$ -lactam, hàm lượng thành phần (A) tốt hơn nữa là từ 1 đến 5% khối lượng.

Hàm lượng của thành phần (1-B) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (1)

Chế phẩm dùng theo đường miệng (1) của sáng chế vượt trội hơn so với các kỹ thuật thông thường về hiệu quả ngăn ngừa bệnh sâu ngà răng nhờ cho phép thành phần (1-B) làm nguồn ion florua và thành phần (A) để tác động thêm và đồng tác động trong khoang miệng.

Hiệu quả của thành phần (1-B) được sử dụng trong sáng chế có được là do flo trong thành phần (1-B) và do đó lượng bào chế của thành phần (1-B) được xác định thông thường theo hàm lượng flo của chế phẩm dùng theo đường miệng (1). Do đó, trong phần giải thích dưới đây, hàm lượng thành phần (1-B) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (1) được đưa ra theo hàm lượng flo của chế phẩm dùng theo đường miệng (1).

Hàm lượng thành phần (1-B) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (1) tốt hơn là 0,01% khối lượng (100 phần triệu) hoặc nhiều hơn và tốt hơn nữa là 0,02% khối lượng (200 phần triệu) hoặc nhiều hơn xét về hàm lượng flo so với tổng lượng chế phẩm dùng theo đường miệng (1). Điều này cho phép đạt được một cách đầy đủ hiệu quả ức chế bệnh sâu ngà răng.

Mặt khác, giới hạn trên đối với hàm lượng thành phần (1-B) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (1) tốt hơn là 1% khối lượng (10000 phần triệu) hoặc ít hơn và tốt hơn nữa là 0,5% khối lượng (5000 phần triệu) hoặc ít hơn xét về hàm lượng flo so với tổng lượng chế phẩm dùng theo đường miệng (1). Khi hàm lượng flo là 1% khối lượng (10000 phần triệu) hoặc ít hơn, độ ổn định chế phẩm có thể được duy trì. Các ví dụ về các phương pháp duy trì độ ổn định chế phẩm có thể bao gồm các phương pháp ngăn ngừa sự suy giảm đặc tính làm đặc của chất làm đông đặc trong chế phẩm dùng theo đường miệng (1). Các ví dụ về các phương pháp duy trì độ ổn định chế phẩm có

thể bao gồm các phương pháp ngăn ngừa sự hình thành cặn khi chế phẩm dùng theo đường miệng (1) là chế phẩm dạng lỏng.

Hàm lượng thành phần (1-B) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (1) của sáng chế tốt hơn là từ 0,01 đến 1% khối lượng (100 đến 10000 phần triệu) và tốt hơn nữa là từ 0,02 đến 0,5% khối lượng (200 đến 5000 phần triệu) xét theo hàm lượng flo so với tổng lượng chế phẩm dùng theo đường miệng (1).

Thành phần (A)/thành phần (1-B) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (1)

Trong sáng chế, tỷ lệ của thành phần (A) so với thành phần (1-B) nên nằm trong khoảng được ưu tiên. Tỷ lệ khối lượng của thành phần (A) so với thành phần (1-B) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (1) có thể được xác định là tỷ lệ khối lượng của thành phần (A) so với flo, hoặc [thành phần (A)/flo]. Thành phần (A)/flo tốt hơn là 1 hoặc lớn hơn và tốt hơn nữa là 2 hoặc lớn hơn. Điều này cho phép lượng phù hợp ion florua so với thành phần (A) và do đó sự kết bám của các ion florua trên bề mặt ngà răng có thể được ngăn ngừa, từ đó hiệu quả ức chế bệnh sâu ngà răng có thể đạt được đầy đủ.

Giới hạn trên đối với tỷ lệ khối lượng của thành phần (A) so với flo trong chế phẩm dùng theo đường miệng (1) tốt hơn là 250 hoặc thấp hơn và tốt hơn nữa là 100 hoặc thấp hơn. Điều này cho phép lượng florua ion so với lượng thành phần (A) nằm trong khoảng phù hợp để đạt được hiệu quả ức chế bệnh sâu ngà răng đáng kể.

Tỷ lệ khối lượng của thành phần (A) so với flo trong chế phẩm dùng theo đường miệng (1) tốt hơn là từ 1 đến 250 và tốt hơn nữa là 2 đến 100.

Chế phẩm dùng theo đường miệng (1) của sáng chế có thể còn chứa thành phần (1-C). Điều này tăng cường hiệu quả ngăn ngừa bệnh được ưu tiên là bệnh sâu ngà răng của chế phẩm dùng theo đường miệng (1).

Hàm lượng của thành phần (1-C) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (1)

Khi chế phẩm dùng theo đường miệng (1) chứa thành phần (1-C), hàm lượng thành phần (1-C) không bị giới hạn cụ thể và tốt hơn là từ 0,1 đến 10% khối lượng và tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 5% khối lượng so với tổng lượng chế phẩm dùng theo đường miệng (1). Khi hàm lượng này là 0,1% khối lượng hoặc nhiều hơn, hiệu quả ức chế bệnh sâu ngà răng có thể đạt được đầy đủ. Mặt khác, khi hàm lượng này là 10% khối

lượng hoặc thấp hơn có thể ngăn ngừa sự biến màu và suy giảm cảm giác khi sử dụng gây ra do hương vị thành phần gốc của thành phần (1-C).

Thành phần (1-C)/thành phần (1-B) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (1)

Khi chế phẩm dùng theo đường miệng (1) chứa thành phần (1-C), tỷ lệ khối lượng của thành phần (1-C) với thành phần (1-B) có thể xác định là tỷ lệ khối lượng của thành phần (1-C) so với flo trong chế phẩm dùng theo đường miệng (1), nói cách khác, khối lượng thành phần (1-C)/hàm lượng flo.

Tỷ lệ khối lượng của thành phần (1-C) so với flo, hoặc [thành phần (1-C)/flo], trong chế phẩm dùng theo đường miệng (1) tốt hơn là từ 0,3 đến 800 và tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 80. Khi tỷ lệ khối lượng này là 0,3 hoặc lớn hơn, có lượng ion florua phù hợp so với lượng thành phần (1-C) và do đó sự bám dính của các ion florua lên bề mặt ngà răng có thể được ngăn ngừa, nhờ đó có thể đạt được hiệu quả ức chế bệnh sâu ngà răng một cách đầy đủ. Mặt khác, khi tỷ lệ khối lượng này là 800 hoặc nhỏ hơn, lượng ion florua so với lượng thành phần (1-C) nằm trong khoảng phù hợp và đó có thể đạt được một cách hợp lực hiệu quả ức chế bệnh sâu ngà răng.

Chế phẩm dùng theo đường miệng (2)

Chế phẩm dùng theo đường miệng của sáng chế có thể chứa thành phần (A) và thành phần (2-B). Sau đây, chế phẩm dùng theo đường miệng chứa thành phần (A) và thành phần (2-B) được gọi là chế phẩm dùng theo đường miệng (2).

Hàm lượng của thành phần (A) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (2)

Hàm lượng thành phần (A) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (2) không bị giới hạn cụ thể và tốt hơn là 0,5% hoặc nhiều hơn và tốt hơn nữa là 1% hoặc nhiều hơn so với tổng lượng chế phẩm dùng theo đường miệng (2) của sáng chế. Thành phần (2-B) được sử dụng một cách đồng thời. Điều này cho phép đạt được đầy đủ hiệu quả ức chế sự thoái hóa collagen ngà răng sau khi bảo quản và hiệu quả ức chế sự biến màu collagen ngà răng sau khi bảo quản. Giới hạn trên với hàm lượng thành phần (A) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (2) tốt hơn là 10% hoặc ít hơn và tốt hơn nữa là 5% hoặc ít hơn. Điều này cho phép đạt được độ ổn định chế phẩm và nhờ đó đạt được một cách đầy đủ hiệu quả ức chế sự thoái hóa collagen ngà răng sau khi bảo quản. Hàm lượng thành phần (A) tốt hơn là từ 0,5 đến 10% và tốt hơn nữa là từ 1 đến 5%.

Hàm lượng của thành phần (2-B) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (2)

Hàm lượng thành phần (2-B) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (2) không bị giới hạn cụ thể và tốt hơn là 0,001% hoặc nhiều hơn và tốt hơn nữa là 0,01% hoặc nhiều hơn so với tổng lượng chế phẩm dùng theo đường miệng (2). Thành phần (2-B) được sử dụng đồng thời với thành phần A ở hàm lượng là 0,001% hoặc nhiều hơn để đạt được đầy đủ cả hiệu quả ức chế sự thoái hóa collagen ngà răng và hiệu quả ức chế sự thoái hóa collagen ngà răng sau khi bảo quản. Giới hạn trên với hàm lượng thành phần (2-B) tốt hơn là 0,5% hoặc ít hơn và tốt hơn nữa là 0,2% hoặc ít hơn. Điều này cho phép đạt được đầy đủ hiệu quả ức chế sự biến màu collagen sau khi bảo quản và độ ổn định chế phẩm. Hàm lượng thành phần (2-B) tốt hơn là từ 0,001 đến 0,5% và tốt hơn nữa là từ 0,01 đến 0,2%.

Thành phần (A)/thành phần (2-B) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (2)

Tỷ lệ khối lượng ((A)/(2-B)) của thành phần (A) so với thành phần (2-B) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (2) không bị giới hạn cụ thể và thông thường là 5 hoặc lớn hơn và tốt hơn là 10 hoặc lớn hơn. Điều này cho phép đạt được đầy đủ hiệu quả ức chế sự biến màu collagen ngà răng sau khi bảo quản và độ ổn định chế phẩm. Giới hạn trên đối với tỷ lệ khối lượng của thành phần (A) so với thành phần (2-B) thông thường là 3000 hoặc nhỏ hơn và tốt hơn là 300 hoặc nhỏ hơn. Điều này cho phép đạt được đầy đủ hiệu quả ức chế sự thoái hóa collagen ngà răng ngay cả sau khi bảo quản. Tỷ lệ khối lượng ((A)/(2-B)) của thành phần (A) so với thành phần (2-B) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (2) tốt hơn là từ 5 đến 3000 và tốt hơn nữa là từ 10 đến 300.

Chế phẩm dùng theo đường miệng (3)

Chế phẩm dùng theo đường miệng của sáng chế có thể chứa thành phần (A) và thành phần (3-B). Sau đây, chế phẩm dùng theo đường miệng chứa thành phần (A) và thành phần (3-B) được gọi là chế phẩm dùng theo đường miệng (3).

Hàm lượng của thành phần (A) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (3)

Hàm lượng thành phần (A) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (3) không bị giới hạn cụ thể và tốt hơn là 0,1% khối lượng hoặc nhiều hơn và tốt hơn nữa là 0,5% khối lượng hoặc nhiều hơn so với tổng lượng chế phẩm dùng theo đường miệng (3) của sáng chế. Điều này cho phép thu được một cách đầy đủ hiệu quả bịt kín tức thì các

ống ngà răng và hiệu quả giảm đau. Khi thành phần (A) là hợp chất có khung  $\gamma$ -lactam và nhóm axit và/hoặc hợp chất có khung  $\epsilon$ -lactam và nhóm axit, hàm lượng này tốt hơn nữa là 1% khối lượng hoặc nhiều hơn. Giới hạn trên đối với hàm lượng thành phần (A) tốt hơn là 10% khối lượng hoặc thấp hơn và tốt hơn nữa là 5% khối lượng hoặc thấp hơn. Điều này là do khi hàm lượng này vượt quá 10% khối lượng, hiệu quả bịt kín tức thì các tiểu quản ngà răng không được cải thiện thêm.

Hàm lượng thành phần (A) tốt hơn là từ 0,1 đến 10% khối lượng và tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 5% khối lượng. Khi thành phần (A) là hợp chất khung có  $\gamma$ -lactam và nhóm axit và/hoặc hợp chất có khung  $\epsilon$ -lactam và nhóm axit, hàm lượng thành phần (A) tốt hơn nữa là từ 1 đến 5% khối lượng.

Hàm lượng của thành phần (3-B) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (3)

Hàm lượng thành phần (3-B) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (3) không bị giới hạn cụ thể và tốt hơn là 0,01% khối lượng hoặc nhiều hơn và tốt hơn nữa là 0,1% khối lượng hoặc nhiều hơn so với tổng lượng chế phẩm dùng theo đường miệng (3) của sáng chế. Điều này cho phép thu được một cách đầy đủ hiệu quả bịt kín các tiểu quản ngà răng và hiệu quả giảm đau. Giới hạn trên đối với hàm lượng thành phần (3-B) tốt hơn là 10% khối lượng hoặc thấp hơn và tốt hơn nữa là 5% khối lượng hoặc thấp hơn. Điều này cho phép duy trì cảm giác (vị giác) rất tốt khi sử dụng và ngăn ngừa vị hăng, vị kim loại và yếu tố tương tự. Hàm lượng thành phần (3-B) tốt hơn là từ 0,01 đến 10% khối lượng và tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 5% khối lượng.

Thành phần (A)/thành phần (3-B) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (3)

Tỷ lệ khối lượng ((A)/(3-B)). Của thành phần (A) đối với thành phần (3-B) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (3) tốt hơn là 0,1 hoặc lớn hơn và tốt hơn nữa là 0,5 hoặc lớn hơn. Điều này cho phép thu được một cách đầy đủ hiệu quả cải thiện cảm giác (vị giác) khi sử dụng. Giới hạn trên của nó tốt hơn là 500 hoặc nhỏ hơn và tốt hơn nữa là 45 hoặc nhỏ hơn. Điều này cho phép đạt được một cách đầy đủ hiệu quả bịt kín các tiểu quản ngà răng của thành phần (3-B) và do đó đạt được một cách đáng kể tính đồng vận của thành phần (A) và thành phần (3-B). Tỷ lệ khối lượng của thành phần (A) đối với thành phần (3-B) tốt hơn là từ 0,1 đến 500 và tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 45.

Hàm lượng của thành phần (3-C) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (3)

Chế phẩm dùng theo đường miệng (3) có thể còn chứa thành phần (3-C).

Khi chế phẩm dùng theo đường miệng (3) chứa thành phần (3-C), hàm lượng thành phần (C) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (3) tốt hơn là từ 0,01 đến 1% khối lượng (100 đến 10000 phần triệu) và tốt hơn nữa là từ 0,02 đến 0,5% khối lượng (200 đến 5000 phần triệu) theo tổng hàm lượng flo trong chế phẩm dùng theo đường miệng (3) của sáng chế.

Khi thành phần (3-C) là natri monoflophosphat, hàm lượng của nó trong chế phẩm dùng theo đường miệng (3) tốt hơn là 0,076% khối lượng hoặc nhiều hơn và tốt hơn nữa là 0,15% khối lượng hoặc nhiều hơn. Điều này cho phép thu được một cách đầy đủ hiệu quả bít kín tức thì các ống tiểu quản ngà răng và hiệu quả giảm đau. Giới hạn trên đối với hàm lượng thành phần (3-C) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (3) tốt hơn là 7,6% khối lượng hoặc ít hơn và tốt hơn nữa là 3,8% khối lượng hoặc ít hơn. Điều này cho phép duy trì cảm giác (vị giác) rất tốt khi sử dụng. Hàm lượng thành phần (3-C) tốt hơn là từ 0,076 đến 7,6% khối lượng và tốt hơn nữa là từ 0,15 đến 3,8% khối lượng.

Hàm lượng của thành phần (3-D) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (3)

Chế phẩm dùng theo đường miệng (3) có thể còn chứa thành phần (3-D).

Hàm lượng thành phần (3-D) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (3) không bị giới hạn cụ thể và tốt hơn là 0,005% khối lượng hoặc nhiều hơn và tốt hơn nữa là 0,1% khối lượng hoặc nhiều hơn so với tổng lượng chế phẩm dùng theo đường miệng (3) của sáng chế. Điều này cho phép thu được một cách đầy đủ hiệu quả giảm đau. Giới hạn trên của nó tốt hơn là 10% khối lượng và tốt hơn nữa là 7% khối lượng hoặc ít hơn. Điều này cho phép duy trì cảm giác (vị giác) rất tốt khi sử dụng. Hàm lượng thành phần (3-D) tốt hơn là từ 0,005 đến 10% khối lượng và tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 7% khối lượng.

Chế phẩm dùng theo đường miệng (4)

Chế phẩm của sáng chế có thể chứa thành phần (A) và thành phần (4-B). Sau đây, chế phẩm dùng theo đường miệng chứa thành phần (A) và thành phần (4-B) được gọi là chế phẩm dùng theo đường miệng (4).

Hàm lượng của thành phần (A) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (4)

Hàm lượng thành phần (A) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (4) tốt hơn là 0,1% khối lượng hoặc nhiều hơn và tốt hơn nữa là 0,5% khối lượng hoặc nhiều hơn xét theo việc đạt được hiệu quả giảm đau một cách đáng kể do quá mẫn và hiệu quả cải thiện cảm giác (vị giác) khi sử dụng. Khi thành phần (A) là hợp chất  $\delta$ -lactam có nhóm axit, hợp chất  $\epsilon$ -lactam có nhóm axit, hoặc muối của nó, hàm lượng thành phần (A) trong chế phẩm dùng theo đường miệng đặc biệt tốt hơn là 1% khối lượng hoặc nhiều hơn xét theo việc đạt được hiệu quả giảm đau do quá mẫn một cách đáng kể.

Hàm lượng thành phần (A) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (4) không bị giới hạn cụ thể về giới hạn trên, nhưng thông thường tốt hơn là 10% khối lượng hoặc ít hơn và tốt hơn nữa là 5% khối lượng hoặc ít hơn vì lượng dư thành phần (A) chỉ góp phần giới hạn vào việc tăng hiệu quả giảm đau đáng kể do bệnh răng quá mẫn cảm.

Trong một phương án, hàm lượng thành phần (A) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (4) tốt hơn là từ 0,1 đến 10% khối lượng và đặc biệt tốt hơn là từ 0,5 đến 5% khối lượng so với tổng lượng chế phẩm dùng theo đường miệng (4). Khi thành phần (A) là hợp chất  $\delta$ -lactam có nhóm axit hoặc hợp chất  $\epsilon$ -lactam có nhóm axit, hàm lượng thành phần (A) trong chế phẩm dùng theo đường miệng đặc biệt tốt hơn là từ 1 đến 5% khối lượng.

Hàm lượng của thành phần (4-B) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (4)

Hàm lượng thành phần (4-B) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (4) tốt hơn là 0,1% khối lượng hoặc nhiều hơn và tốt hơn nữa là 1,0% khối lượng hoặc nhiều hơn xét theo việc đạt được hiệu quả giảm đau đáng kể do bệnh răng quá mẫn cảm.

Xét theo việc cảm giác (vị giác) khi sử dụng, hàm lượng thành phần (4-B) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (4) tốt hơn là 10% khối lượng hoặc ít hơn và tốt hơn nữa là 7% khối lượng hoặc ít hơn.

Trong một phương án, hàm lượng thành phần (4-B) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (4) tốt hơn là từ 0,1 đến 10% khối lượng và đặc biệt tốt hơn là từ 1,0 đến 7% khối lượng.

Thành phần (A)/thành phần (4-B) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (4)

Để đạt được cả hiệu quả giảm đau đáng kể do bệnh răng quá mẫn cảm và hiệu quả cao trong cải thiện cảm giác (vị giác) khi sử dụng, tỷ lệ khối lượng của thành phần (A) với thành phần (4-B) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (4) nên nằm trong khoảng ưu tiên. Nói cách khác, tỷ lệ khối lượng [thành phần (A)/thành phần (4-B)]. Của thành phần (A) với thành phần (4-B) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (4) tốt hơn là từ 0,02 đến 80, tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 10 và tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 5.

Hàm lượng của thành phần (4-C) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (4)

Chế phẩm dùng theo đường miệng (4) có thể còn chứa thành phần (4-C).

Tác dụng của hợp chất florua tan được trong nước được sử dụng trong sáng chế là do flo trong thành phần (4-C) và do đó hàm lượng thành phần (4-C) được xác định thông thường theo hàm lượng flo trong chế phẩm dùng theo đường miệng (4). Do vậy, trong phần giải thích dưới đây, hàm lượng thành phần (4-C) được xác định như hàm lượng flo của chế phẩm dùng theo đường miệng (4).

Hàm lượng thành phần (4-C) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (4) tốt hơn là 0,01% khối lượng (100 phần triệu) hoặc nhiều hơn và tốt hơn nữa là 0,02% khối lượng (200 phần triệu) hoặc nhiều hơn về hàm lượng flo so với tổng lượng chế phẩm dùng theo đường miệng (4) xét theo việc tăng cường thêm hiệu quả của thành phần (A) và do đó tăng cường thêm hiệu quả giảm đau đáng kể do bệnh răng quá mẫn cảm của chế phẩm dùng theo đường miệng (4).

Xét theo cảm giác (vị giác) khi sử dụng, hàm lượng thành phần (4-C) trong chế phẩm dùng theo đường miệng của sáng chế tốt hơn là 1% khối lượng (10000 phần triệu) hoặc ít hơn và tốt hơn nữa là 0,5% khối lượng (5000 phần triệu) hoặc ít hơn xét về hàm lượng flo so với tổng lượng chế phẩm dùng theo đường miệng (4).

Trong một phương án, hàm lượng thành phần (4-C) trong chế phẩm dùng theo đường miệng của sáng chế tốt hơn là từ 0,01 đến 1% khối lượng (100 đến 10000 phần triệu) và tốt hơn nữa là từ 0,02 đến 0,5% khối lượng (200 đến 5000 phần triệu) xét về hàm lượng flo so với tổng lượng chế phẩm dùng theo đường miệng (4).

Thành phần (4-C)/thành phần (A) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (4)

Để tăng cường thêm hiệu quả của thành phần (A) và từ đó tăng cường thêm hiệu quả giảm đau đáng kể do bệnh răng quá mẫn cảm của chế phẩm dùng theo đường

miệng (4), tỷ lệ khối lượng của thành phần (4-C) đối với thành phần (A) nên nằm trong khoảng ưu tiên. Nói cách khác, tỷ lệ khối lượng [thành phần (4-C)/thành phần (A)]. Của thành phần (4-C) đối với thành phần (A) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (4) tốt hơn là từ 0,002 đến 5 và tốt hơn nữa là từ 0,005 đến 0,5 (khối lượng thành phần (C) được xác định như hàm lượng flo).

Chế phẩm dùng theo đường miệng (5)

Chế phẩm của sáng chế có thể chứa thành phần (A) và thành phần (5-B). Sau đây, chế phẩm dùng theo đường miệng chứa thành phần (A) và thành phần (5-B) được gọi là chế phẩm dùng theo đường miệng (5).

Hàm lượng của thành phần (A) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (5)

Hàm lượng thành phần (A) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (5) không bị giới hạn cụ thể và tốt hơn là 0,1% khối lượng hoặc nhiều hơn so với tổng lượng chế phẩm dùng theo đường miệng (5) của sáng chế. Điều này cho phép thu được một cách đầy đủ hiệu quả loại vết ố răng và hiệu quả ức chế hình thành vết ố răng. Hàm lượng thành phần (A) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (5) tốt hơn là 10% khối lượng hoặc ít hơn so với tổng lượng chế phẩm dùng theo đường miệng (5) của sáng chế. Điều này cho phép đạt được hình thức và độ hòa tan rất tốt và ngăn chặn cảm giác khó chịu để cải thiện cảm giác khi sử dụng. Hàm lượng thành phần (A) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (5) tốt hơn là từ 0,1 đến 10% khối lượng và tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 5% khối lượng so với tổng lượng chế phẩm dùng theo đường miệng (5) của sáng chế.

Hàm lượng thành phần (5-B) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (5)

Hàm lượng thành phần (5-B) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (5) tốt hơn là 0,005% khối lượng hoặc nhiều hơn so với tổng lượng chế phẩm dùng theo đường miệng (5). Điều này cho phép thu được một cách đầy đủ hiệu quả ức chế hình thành vết ố răng và hiệu quả làm sáng bóng. Hàm lượng thành phần (5-B) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (5) tốt hơn là 0,1% khối lượng hoặc ít hơn so với tổng lượng chế phẩm dùng theo đường miệng (5). Điều này cho phép ngăn chặn cảm giác khó chịu do xenuloza cation và do đó duy trì cảm giác tuyệt khi sử dụng. Hàm lượng thành phần (5-B) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (5) tốt hơn là từ 0,005 đến 0,1% khối lượng so với tổng lượng chế phẩm dùng theo đường miệng (5) của sáng chế

và về mặt hiệu quả ức chế sự hình thành vết ố răng và hiệu quả làm sáng bóng răng thì tốt hơn nữa là từ 0,01 đến 0,05% khối lượng.

Thành phần (A)/thành phần (5-B) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (5)

Tỷ lệ khối lượng ((A)/(5-B)) của thành phần (A) đối với thành phần (5-B) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (5) không bị giới hạn cụ thể và thông thường là 3 hoặc lớn hơn và tốt hơn là 15 hoặc lớn hơn. Tỷ lệ khối lượng của thành phần (A) đối với thành phần (5-B) thường là 600 hoặc nhỏ hơn và tốt hơn là 300 hoặc nhỏ hơn. Khi tỷ lệ này là 3 hoặc lớn hơn, hiệu quả ức chế hình thành vết ố răng và hiệu quả loại được vết ố răng có thể đạt được đầy đủ. Khi tỷ lệ này là 600 hoặc nhỏ hơn, hiệu quả ức chế hình thành vết ố răng và hiệu quả làm sáng bóng có thể đạt được đầy đủ và cảm giác rất tốt khi sử dụng có thể kéo dài. Tỷ lệ của thành phần (A) đối với thành phần (5-B) tốt hơn là từ 3 đến 600 và tốt hơn nữa là từ 15 đến 300.

Tác dụng chế phẩm dùng theo đường miệng (5)

Đối với chế phẩm dùng theo đường miệng (5), các tác giả sáng chế suy đoán rằng thành phần (A) và thành phần (5-B) bộc lộ tác dụng ức chế sự hình thành vết ố răng, hiệu quả loại được vết ố răng, hiệu quả làm sáng bóng và cảm giác rất tốt khi sử dụng dưới dạng chế phẩm là nhờ các tác động như được mô tả dưới đây.

Thành phần (5-B) ức chế hiệu quả các vết bẩn bám vào bề mặt men răng và mang lại độ sáng bóng cho răng. Thành phần (A) hoạt động để bám vào các vết ố bám chặt trên bề mặt men răng hoặc các vết ố nhờ đó dính chặt vào và sau đó khoáng hóa và tiếp đó làm mềm và hòa tan sản phẩm khoáng hóa để loại bỏ và hoạt động để ngăn chặn các vết ố tích dân lại.

Thành phần (A) kết hợp với thành phần (5-B) có thể ngăn chặn tốt các vết ố bám vào và tích tụ dân trên bề mặt răng và do đó chế phẩm dùng theo đường miệng (5) có thể có hiệu quả loại bỏ các vết ố răng, hiệu quả ức chế sự hình thành vết ố răng và hiệu quả làm sáng bóng răng. Cả thành phần (A) và thành phần (5-B) đều không có các vấn đề như cảm giác khó chịu trong khoang miệng và các vấn đề về mùi vị gây ra do axit phosphoric đặc, các enzyme và các chất hoạt động bề mặt của các kỹ thuật trước đây và do đó chế phẩm dùng theo đường miệng (5) có thể mang lại cảm giác rất tốt khi sử dụng dưới dạng chế phẩm.

Chế phẩm dùng theo đường miệng (6)

Chế phẩm của sáng chế có thể chứa thành phần (A) và thành phần (6-B). Sau đây, chế phẩm dùng theo đường miệng chứa thành phần (A) và thành phần (6-B) được gọi là chế phẩm dùng theo đường miệng (6). Mặc dù thành phần (6-B) là hợp chất polyphenolic chứa tất cả các hợp chất của thành phần (2-B) và do đó chế phẩm dùng theo đường miệng (6) có thể được xem là cách gọi khác của chế phẩm dùng theo đường miệng (2) nhưng chế phẩm dùng theo đường miệng (6) và chế phẩm dùng theo đường miệng (2) khác nhau về tác dụng.

Hàm lượng của thành phần (A) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (6)

Hàm lượng thành phần (A) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (6) không bị giới hạn cụ thể và tốt hơn là 0,3% khối lượng hoặc nhiều hơn so với tổng lượng chế phẩm dùng theo đường miệng (6) của sáng chế. Điều này cho phép đạt được một cách đầy đủ hiệu quả ức chế sự biến màu collagen của thành phần (6-B). Hàm lượng thành phần (A) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (6) tốt hơn là 10% khối lượng hoặc nhiều hơn so với tổng lượng chế phẩm dùng theo đường miệng (6) của sáng chế. Điều này cho phép đạt được độ hòa tan và hình thức rất tốt và ngăn ngừa cảm giác khó chịu để cải thiện cảm giác khi sử dụng. Hàm lượng thành phần (A) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (6) tốt hơn là từ 0,3 đến 10% khối lượng và tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 5% khối lượng so với tổng lượng chế phẩm dùng theo đường miệng (6) của sáng chế.

Hàm lượng của thành phần (6-B) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (6)

Hàm lượng thành phần (6-B) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (6) tốt hơn là 0,001% khối lượng hoặc nhiều hơn so với tổng lượng chế phẩm dùng theo đường miệng (6). Nhờ đó, hiệu quả ức chế sự biến màu collagen mong đợi có thể đạt được bằng cách sử dụng đồng thời thành phần (A) và thành phần (6-B). Hàm lượng thành phần (6-B) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (6) tốt hơn là 5% khối lượng hoặc ít hơn so với tổng lượng chế phẩm dùng theo đường miệng (6). Điều này cho phép đạt được một cách đầy đủ hiệu quả ức chế sự biến màu collagen thành phần (A). Hàm lượng thành phần (6-B) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (6) tốt hơn là từ 0,001 đến 5% khối lượng và tốt hơn nữa là từ 0,01 đến 1% khối lượng so với tổng lượng chế phẩm dùng theo đường miệng (6) của sáng chế.

Thành phần (A)/thành phần (6-B) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (6)

Tỷ lệ khối lượng ((A)/(6-B)) của thành phần (A) với thành phần (6-B) trong chế phẩm dùng theo đường miệng (6) không bị giới hạn cụ thể và thông thường là 0,5 hoặc nhiều hơn và tốt hơn là 3 hoặc nhiều hơn. Tỷ lệ khối lượng của thành phần (A) với thành phần (6-B) thông thường là 1000 hoặc ít hơn và tốt hơn là 200 hoặc ít hơn. Trong khoảng này, hiệu quả ức chế sự biến màu collagen của thành phần (A) có thể đạt được đầy đủ. Tỷ lệ của thành phần (A) với thành phần (6-B) tốt hơn là từ 0,5 đến 200 và tốt hơn nữa là từ 3 đến 1000.

Trong sáng chế, hàm lượng của mỗi thành phần trong từng chế phẩm là dựa trên lượng thành phần được đưa vào trong quá trình sản xuất chế phẩm.

Cách sử dụng chế phẩm của sáng chế không bị giới hạn cụ thể. Các ví dụ của nó có thể bao gồm sử dụng đường miệng như sử dụng trong miệng và sử dụng dưới lưỡi và sử dụng đường tiêm như tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, tiêm dưới da, sử dụng đường thẩm thấu qua da, sử dụng đường mũi và sử dụng đường qua phổi. Trong số này, các hình thức sử dụng ít xâm lấn là được ưu tiên và sử dụng đường miệng là được ưu tiên hơn.

Dạng bào chế của chế phẩm của sáng chế không bị giới hạn cụ thể và có thể được lựa chọn theo nhu cầu dựa vào hình thức sử dụng và tương tự. Các ví dụ về dạng bào chế để sử dụng đường miệng có thể bao gồm các dạng chất lỏng như chế phẩm lỏng, các dạng siro như siro, các dạng viên nén như viên nén, các dạng viên nang như viên nang, các dạng bột như viên, các hạt nhỏ, các dạng viên nang mềm như các viên nang mềm, các dạng rắn, các dạng bán rắn như các dạng nhót, các dạng màng, các dạng bán lỏng, các dạng kem, các dạng hồ và kẹo nhai. Trong số này, các dạng hạt, các dạng viên nang, các dạng bột, các dạng viên nang mềm và các dạng rắn là được ưu tiên và các dạng hạt như các viên nén là được ưu tiên hơn. Các ví dụ về dạng bào chế để sử dụng đường thẩm thấu qua da có thể bao gồm các bình xịt, các dạng kem, các dạng thuốc xức ngoài ra, các dạng thuốc xịt và miếng dán.

Khi chế phẩm của sáng chế là chế phẩm dùng theo đường miệng, dạng bào chế của nó tốt hơn là các loại chất lỏng như chất lỏng, các dạng lỏng và các dạng hồ hoặc các loại rắn như chất rắn, các dạng rắn, các dạng bán rắn và các dạng màng.

Chất mang được dụng (thành phần tùy chọn)

Trong chế phẩm dùng theo đường miệng của sáng chế, ngoài các thành phần được mô tả ở trên, có thể bào chế chất mang dược dụng (thành phần tùy chọn) khi thích hợp. Đối với thành phần tùy chọn, ví dụ, chất hoạt động bề mặt, chất gắn kết, chất làm đặc, chất làm ngọt, chất bảo quản, chất tạo hương vị, chất axit hóa, chất làm trơn, chất nhám, chất tạo màu, chất bảo quản, chất bọc màng, chất làm lỏng, chất gắn kết, chất làm rã, thành phần thuốc, chất hòa tan (dung môi) như nước và tá dược có thể được bào chế miễn là không làm suy giảm độ ổn định và hiệu quả ức chế khử khoáng. Các ví dụ cụ thể về thành phần tùy chọn được mô tả dưới đây; tuy nhiên, các thành phần có thể được bào chế trong chế phẩm của sáng chế không bị giới hạn bởi các thành phần này.

Các ví dụ về chất nhám có thể bao gồm các bột mài oxit silic như silicic anhydrit, oxit silic tinh thể, oxit silic không kết tinh, gel oxit silic, nhôm silicat, zeolit, canxi hydro phosphat anhydrit, canxi hydro phosphat dihydrat, canxi pyrophosphat, canxi cacbonat, nhôm hydroxit, alumin, magie cacbonat, trimagie phosphat, ziriconi silicat, tricanxi phosphat, hydroapatit, tetracaxi phosphat và các chất nhám nhựa tổng hợp.

Chất nhám cũng có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại. Khi chất nhám được bào chế, lượng bào chế tốt hơn là từ 2 đến 40% và tốt hơn nữa là từ 5 đến 20% so với tổng lượng chế phẩm khi chế phẩm là kem đánh răng. Trong nước súc miệng, lượng này tốt hơn là từ 0 đến 10% và tốt hơn nữa là từ 0 đến 5% so với tổng lượng chế phẩm.

Các ví dụ về chất gắn kết có thể bao gồm oxit silic làm đặc, pullulan, galentin, metylxenluloza, hydroetylxenluloza, hydropropylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza, carrageenan, natri aliginat, gôm xanthan, natri polyacrylat, gôm arabic, gôm Guar, gôm locust bean, rượu polyvinyl, polyvinylpyrrolidon và các polime carboxyvinyl. Chất gắn kết cũng có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại. Khi sử dụng chất gắn kết, lượng bào chế thông thường từ 0,01 đến 3% so với tổng lượng chế phẩm.

Các ví dụ về chất làm đặc (chất làm ẩm) có thể bao gồm sorbitol, propylen glycol, butylen glycol, glyxerin và polyetylen glycol. Chất làm đặc cũng có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại. Khi sử dụng chất làm đặc, có thể

xác định hàm lượng chất này theo nhu cầu miễn là không làm suy giảm hiệu quả của sáng chế và thông thường là từ 1 đến 60% so với tổng lượng chế phẩm.

Các ví dụ về chất hoạt động bề mặt có thể bao gồm các chất hoạt động bề mặt anionic và các chất hoạt động bề mặt nonionic.

Các ví dụ về các chất hoạt động bề mặt anionic có thể bao gồm các muối axit N-axylamino, các muối axit  $\alpha$ -olefin sulfonic, các muối axit N-axylsulfonic, các muối axit alkylsulfuric, các muối axit sulfuric của các este axit béo glyxerin, các muối axit POE alkylsulfosuccinic, các muối axit ete POE alkyl và các muối axit ete POE phosphoric alkyl. Trong số này, các muối axit N-axylamino, các muối axit  $\alpha$ -olefin sulfonic, các muối axit alkylsulfuric và tương tự là được ưu tiên về tính đa dụng và natri lauroyl sarcosinat, các sulfonat natri  $\alpha$ -olefin có chuỗi alkyl chứa 10 đến 16 nguyên tử cacbon, natri lauryl sulfat và tương tự là được ưu tiên về các đặc tính bọt và độ ổn định trong nước cứng.

Các ví dụ về các chất hoạt động bề mặt nonionic có thể bao gồm các ete polyoxyetylen alkyl, các copolime block polyoxyetylen-polyoxypropylen, dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen, các ete polyoxyetylen este glyxerin, các este axit béo sucroza, các amit alkylol và các este axit béo glyxerin. Trong số này, các ete alkyl polyoxyetylen, dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen, các amit alkylol, các este axit béo sorbitan và tương tự là được ưu tiên sử dụng xét về tính đa dụng. Các ete alkyl polyoxyetylen tốt hơn là có chuỗi alkyl chứa 14 đến 18 nguyên tử cacbon. Lượng bổ sung trung bình mol etyl oxit thêm vào các ete alkyl polyoxyetylen tốt hơn là từ 15 đến 30. Lượng bổ sung trung bình mol (bổ sung các EO trung bình) etylen oxit thêm vào dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen tốt hơn là từ 20 đến 100. Các amit alkylol tốt hơn là có chuỗi alkyl chứa 12 đến 14 nguyên tử cacbon trên trục chính. Các este axit béo sorbitan tốt hơn là chứa 12 đến 18 nguyên tử cacbon trong axit béo. Các este axit béo sorbitan polyoxyetylen tốt hơn là chứa 16 đến 18 nguyên tử cacbon trong axit béo. Lượng thêm vào trung bình số mol oxit etylen thêm vào các este axit béo sorbitan polyoxyetylen tốt hơn là từ 10 đến 40.

Chất hoạt động bề mặt cũng có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại. Khi sử dụng chất hoạt động bề mặt, hàm lượng này thông thường là từ 0 đến 10% và tốt hơn là từ 0,01 đến 5% so với tổng lượng chế phẩm.

Các ví dụ về chất làm ngọt có thể bao gồm natri saccharin, steviosit, neohesperidin hydrochalcon, glyxyrhizin, perilartin, para-metoxysinamic aldehyt, thaumatin, palatino, maltitol, xylitol và arabitol. Chất làm ngọt cũng có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại. Khi sử dụng chất làm ngọt, hàm lượng này có thể được xác định theo nhu cầu miễn là không làm suy giảm các hiệu quả của sáng chế.

Các ví dụ về chất bảo quản có thể bao gồm natri benzoat, các este axit para-hydrobenzoic như methyl paraben, ethylparaben và butylparaben, etylendiamin tetraaxetat và benzalkoni clorua. Chất bảo quản cũng có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại. Khi sử dụng chất bảo quản, hàm lượng này có thể được xác định theo nhu cầu miễn là không làm suy giảm các hiệu quả của sáng chế.

Các ví dụ về chất tạo hương vị có thể bao gồm các chất tạo hương vị tự nhiên, các chất tạo hương vị nhân tạo (các chất tạo hương vị đơn) và các chất tạo hương vị pha trộn (ví dụ, các dầu tạo hương vị (các chất dầu tạo hương vị) và các chất bột tạo hương vị). Chất tạo hương vị cũng có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại.

Các ví dụ về các chất tạo hương vị tự nhiên có thể bao gồm dầu ma tít, dầu rau mùi tây, dầu hồi, dầu khuynh diệp, dầu lộc đề, dầu quế, tinh dầu bạc hà dầu, dầu bạc hà, tinh dầu bạc hà, dầu chanh, dầu rau mùi, dầu cam, dầu quýt, dầu chanh, dầu hoa oải hương, dầu nguyệt quế, dầu hoa cúc, dầu bạch đậu khấu, dầu cây ca-rum, dầu vịnh, dầu sả, dầu thông kim, dầu hoa cam, dầu hoa hồng, tinh dầu hoa nhài, hoa diên vĩ đực, bạc hà nguyên chất, hoa hồng nguyên chất, hoa cam, dầu chanh, dầu trái cây hỗn hợp, dầu dâu tây, dầu quế, dầu đinh hương, dầu nho, dầu cỏ xạ hương, dầu cây xô thơm, dầu bạc hà, tinh dầu hương thảo, dầu kinh giới, dầu Origanum, dầu bưởi, dầu kẹo, dầu cam chanh và dầu húng quế Nhật Bản.

Các ví dụ về các chất tạo hương vị đơn có thể bao gồm carvon, anethol, methyl salixylat, cinnamic aldehyde, linalool, linalyl axetat, limonen, menton, mentyl axetat, pinen, octyl aldehyt, xitral, pulegon, carbyl axetat, aniza aldehyt, etyl axetat, etyl butyrat, allyl xyclohexan propionat, methyl anthranilat, etyl methyl anthranilat, vanilin, undecalacton, hexanal, rượu etynon, rượu propyl, butanol, rượu isoamyl, hexenol, dimethyl sulfit, xycloten, furfural, trimethyl pyrazin, etyl lactat, etyl thioaxetat, xineole, eugenol, oximen, rượu n-decyl, xitronellol và  $\alpha$ -terpineol.

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

Dạng chất tạo hương vị không bị giới hạn và có thể là tinh dầu, chiết xuất, chất rắn hoặc chất bột là sản phẩm xít khô của loại bất kỳ trong số các loại này. Các vật liệu tạo hương này tốt hơn là được bào chế ở hàm lượng từ 0,000001 đến 1% trong chế phẩm của dạng bào chế. Chất tạo hương vị với mục đích tạo hương bao gồm các vật liệu tạo hương vị nói trên hoặc các vật liệu tạo hương vị tốt hơn là được bào chế với hàm lượng từ 0,1 đến 2,0% trong chế phẩm của dạng bào chế.

Các ví dụ về thành phần thuốc có thể bao gồm các thành phần sau đây: các chất chống cao răng như các phosphat cô đặc và etanhydrodiphosphatnat, các chất cầm máu như natri clorua và các chất chống quá mẫn như stronti clorua, stronti axetat và kẽm clorua. Khi sử dụng thành phần thuốc, hàm lượng này có thể được xác định theo nhu cầu miễn là nằm trong khoảng được dụng đối với mỗi thành phần thuốc.

Các ví dụ về chất tạo màu có thể bao gồm các chất tạo màu tự nhiên như chất màu đỏ rum, chất màu vàng dành dành, chất màu xanh dành dành, chất màu húng quế Nhật Bản, chất màu monascus, chất màu bắp cải đỏ, chất màu cà rốt, chất màu hoa dâm bụt, chất màu cacao, chất màu xanh tảo xoắn, chất màu cây me, các màu thực phẩm Nhật Bản như đỏ số 3, đỏ số 104, đỏ số 105, đỏ số 106 vàng số 4 vàng số 5, xanh lá cây số 3 và xanh da trời số 1, vitamin B2, natri đồng đỏ clophyllin và titan dioxit. Khi bào chế chất tạo màu, hàm lượng này tốt hơn là từ 0,00001 đến 3% so với tổng lượng chế phẩm.

Các ví dụ về chất bọc màng có thể bao gồm các sáp như sen lắc, sáp carnauba và sáp candelilla và canxi stearat. Khi bào chế chất bọc màng, hàm lượng này tốt hơn là từ 0,01 đến 5% so với tổng lượng chế phẩm.

Các ví dụ về chất hòa tan có thể bao gồm nước và các rượu bậc thấp có số nguyên tử cacbon bằng 3 hoặc nhỏ hơn như etanol và propanol. Chất hòa tan thông thường được bào chế trong chế phẩm dùng theo đường miệng dạng lỏng. Khi bào chế

nước làm chất hòa tan, hàm lượng này tốt hơn là từ 20 đến 95% so với tổng lượng chế phẩm. Khi bào chế rượu bậc thấp làm chất hòa tan, hàm lượng này tốt hơn là từ 1 đến 20% so với tổng lượng chế phẩm.

Các ví dụ về tá dược có thể bao gồm “mizuame” (siro tinh bột), dextroza, đường hoa quả, đường nghịch chuyển, dextrin và các oligasacarit. Khi chế phẩm dùng theo đường miệng là dạng chế phẩm thực phẩm, tá dược thường được sử dụng, khi bào chế tá dược, hàm lượng này có thể được xác định theo nhu cầu miễn là không làm suy giảm các hiệu quả của sáng chế.

Độ pH (20°C) của chế phẩm dùng theo đường miệng của sáng chế thông thường từ 5 đến 10, tốt hơn là từ 6 đến 10, tốt hơn nữa là từ 6 đến 9 và tốt hơn nữa là từ 6 đến 8 hoặc từ 7 đến 9. Các ví dụ về chất điều chỉnh độ pH có thể bao gồm các axit, các chất kiềm và các chất đệm như axit axetic, axit hydrocloric, 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 cacbonat, natri xitrat, natri hydro xitrat, natri phosphat và natri dihydro phosphat. Khi sử dụng chất điều chỉnh độ pH, hàm lượng này có thể được xác định theo nhu cầu miễn là không làm suy giảm hiệu quả của sáng chế.

Dạng bào chế của chế phẩm dùng theo đường miệng của sáng chế

Chế phẩm dùng theo đường miệng của sáng chế không bị giới hạn cụ thể về hình dạng và dạng bào chế và có thể được điều chế thành các dạng khác nhau, ví dụ các loại chất lỏng (chất lỏng, các dạng lỏng, các dạng hồ) hoặc các loại chất rắn (chất rắn, các dạng rắn). Các ví dụ về dạng bào chế có thể bao gồm các chế phẩm thuốc đánh răng như kem đánh răng, thuốc đánh răng lỏng, các dạng thuốc đánh răng dạng lỏng và các thuốc đánh răng bột, các chế phẩm nước súc miệng, các chế phẩm dầu xoa bóp, các thuốc mỡ thoa miệng, các chế phẩm làm mát miệng và các dạng sản phẩm thực phẩm như kẹo cao su, viên kẹo, kẹo, gôm, màng và kẹo mút. Trong số các dạng sản phẩm thực phẩm này, kẹo viên, kẹo, kẹo cao su, kẹo gôm và màng là được ưu tiên về tính dễ sử dụng và có thể mang theo cho phép sản phẩm thực phẩm được sử dụng ở bất kỳ thời gian và không gian nào.

Kẹo không bị giới hạn cụ thể và các ví dụ của nó có thể bao gồm kẹo mềm như kẹo caramel và kẹo nuga và kẹo cứng như kẹo viên hạt và kẹo bơ cứng. Trong số này,

kẹo cứng là được ưu tiên vì cho phép cảm nhận rõ rệt các chức năng. Phương pháp sản xuất kẹo cứng không bị giới hạn cụ thể và có thể là phương pháp thông thường. Ví dụ, có thể sản xuất kẹo cứng bằng cách thêm nước và các nguyên liệu thô trừ các thành phần chức năng của nó và chất tạo hương vị, đun sôi hỗn hợp ở nhiệt độ cao (ví dụ từ 140 đến 200°C) và sau đó làm nguội sản phẩm thu được (ví dụ xuống 70 đến 130°C), tiếp đó bổ sung các thành phần chức năng và chất tạo hương vị vào, làm nguội và đúc. Để duy trì hoạt tính của các thành phần chức năng trong khi trộn, tốt hơn là sản xuất kẹo cứng bằng cách bổ sung nước vào các nguyên liệu thô ngoại trừ các thành phần chức năng của nó và chất tạo hương vị, đun sôi hỗn hợp ở nhiệt độ cao (từ 140 đến 200°C, ví dụ) và sau đó làm nguội sản phẩm thu được (xuống 70 đến 100°C, ví dụ), tiếp đó bổ sung các thành phần chức năng và chất tạo hương vị vào, làm nguội và đúc.

Kẹo cao su là sản phẩm thực phẩm có tính nhai đàn hồi với thành phần chủ yếu là gốc gôm và các carbohydrat và có thể được bao đường. Phương pháp sản xuất kẹo cao su không bị giới hạn cụ thể và có thể là phương pháp thông thường. Ví dụ, thanh kẹo cao su có thể được sản xuất bằng cách trộn tất cả các thành phần bao gồm các thành phần hoạt tính của sáng chế như thành phần (A), sau đó tạo hình. Trong trường hợp kẹo cao su bao đường, thành phần hoạt tính của sáng chế như thành phần (A) có thể có trong một hoặc cả hai lớp bao đường và gốc gôm và tốt hơn là có chứa trong lớp bao đường. Nhờ đó, độ ổn định bảo quản của kẹo cao su bao đường có thể được tăng cường. Kẹo cao su bao đường như vậy có thể được sản xuất, ví dụ bằng cách trộn lẫn các thành phần của phần gôm nhai và được tạo hình hỗn hợp, sau đó bao sản phẩm thu được với lớp bao đường bao gồm thành phần hoạt tính của sáng chế như thành phần (A). Trong trường hợp kẹo cao su bao đường, hàm lượng thành phần hoạt tính của sáng chế như thành phần (A) trong lớp bao đường tốt hơn là được xác định như % khối lượng của thành phần so với tổng lượng lớp bao đường.

Gốc gôm trong phần kẹo cao su có thể là loại thường được bào chế trong kẹo cao su. Các ví dụ về gốc gôm có thể bao gồm các hỗn hợp của các thành phần được chọn từ các nhựa gốc gôm (các thành phần gốc) như các nhựa polyvinyl axetat (mức độ polime hóa trung bình: khoảng 100 đến khoảng 1000), các nhựa tự nhiên (ví dụ hồng xiêm, jelutong, sorva), polyisobutylen, polybuten và gôm este, các chất nhũ hóa, canxi cacbonat, canxi phosphat, các chất làm đầy như bột đá, lanolin, axit stearic, natri stearat, kali stearat, glyxeryl triaxetat, các chất dẻo hoặc các chất làm mềm như

glyxerin, các sáp tự nhiên, các sáp dầu hỏa, parafin và chất tương tự. Gốc gồm có thể là sản phẩm sẵn có trên thị trường và cụ thể là gốc gồm sản xuất bởi Natural Base Corporation và gốc gồm sản xuất bởi Yuusu Corporation là được ưu tiên. Gốc gồm có thể chứa các chất màu tự nhiên như chất màu vàng dành dành, chất màu đỏ rum, chất màu monascus và các chất tạo màu như titan dioxit.

Hàm lượng ưu tiên của gốc gồm là từ 10 đến 50% và cụ thể là từ 15 đến 30% so với tổng lượng chế phẩm.

Kẹo viên với thành phần chính là các carbohydrat và được sản xuất bằng phương pháp đúc nén trong thiết bị như máy nén viên có thể được bao đường. Phương pháp sản xuất kẹo viên không bị giới hạn cụ thể và có thể là phương pháp thông thường. Ví dụ, có thể sản xuất kẹo viên bằng cách trộn tất cả các thành phần và nén (ví dụ dưới sức nén từ 5 đến 20kn) hỗn hợp này trong thiết bị như máy nén viên.

Liều chế phẩm dùng theo đường miệng của sáng chế cho người có thể được xác định theo nhu cầu như ví dụ từ 0,5 đến 2g và tốt hơn là từ khoảng 0,5 đến 1g trong trường hợp 3 liều một ngày.

Việc sử dụng chế phẩm của sáng chế không bị giới hạn cụ thể và các ví dụ của nó có thể bao gồm các chế phẩm dùng theo đường miệng (bao gồm các chế phẩm thực phẩm và đồ uống) xét theo bộ phận sử dụng. Các ví dụ về các chế phẩm dùng theo đường miệng có thể bao gồm các chế phẩm thuốc đánh răng như kem đánh răng, thuốc đánh răng dạng lỏng, thuốc đánh răng lỏng, bột thuốc đánh răng, chế phẩm nước súc miệng, các chế phẩm làm tươi mát miệng và các chế phẩm thực phẩm và đồ uống.

Các ví dụ khác về chế phẩm của sáng chế có thể bao gồm các chế phẩm ức chế sự biến màu collagen, các chế phẩm ức chế sự thoái hóa collagen, các chế phẩm ức chế bệnh sâu ngà răng, các chế phẩm bịt kín các tiểu quản ngà răng, các chế phẩm giảm đau do quá mẫn, các chế phẩm ức chế sự hình thành vết ô hoặc loại bỏ vết ô và các chế phẩm mang lại độ sáng bóng cho bề mặt răng.

Phạm vi bệnh nhân sử dụng chế phẩm của sáng chế không bị giới hạn cụ thể và các ví dụ của nó có thể bao gồm các bệnh nhân bệnh răng quá mẫn cảm, các bệnh nhân sâu ngà răng và những người không bị bệnh răng quá mẫn cảm hoặc không bị sâu răng hoặc chưa xác định bị hai bệnh này và muốn phòng ngừa bệnh răng quá mẫn cảm và sâu ngà răng.

Chế phẩm của sáng chế có thể là dược phẩm, sản phẩm gần giống thuốc, mỹ phẩm, sản phẩm thực phẩm hoặc đồ uống.

Thuốc ức chế sự biến màu collagen

Hợp chất lactam hoặc muối của nó làm thành phần (A) có hiệu quả ức chế sự biến màu collagen và do đó là hữu ích làm thành phần hoạt tính của thuốc ức chế biến màu collagen.

Collagen có trong các mô động vật. Các collagen người được chia thành vài chục loại và trong số đó loại collagen I là chiếm ưu thế. Collagen chịu tác động của thuốc ức chế sự biến màu collagen của sáng chế không bị giới hạn cụ thể và tốt hơn là collagen bao gồm collagen loại I.

Biến màu collagen chỉ sự đổi màu của collagen từ màu nguyên bản của nó sang màu khác. Sự biến màu collagen chịu sự tác động của thuốc ức chế sự biến màu collagen tốt hơn là biến màu collagen trong sinh vật sống và tốt hơn nữa là biến màu lớp collagen ngà răng. Các ví dụ về biến màu collagen có thể bao gồm biến màu lớp collagen ngà răng do thuốc, thực phẩm và đồ uống và vi khuẩn đường miệng. Khi bị sâu ngà răng, vi khuẩn đường miệng đôi khi gây ra biến màu ngà răng, hoặc các thuốc sử dụng trong khi điều trị sâu ngà răng đôi khi gây ra biến màu lớp collagen ngà răng. Thực phẩm và đồ uống đôi khi cũng gây ra sự biến màu như vậy. Có thể ức chế sự biến màu bằng cách sử dụng thuốc ức chế sự thoái hóa collagen của sáng chế. Các ví dụ dễ nhận thấy về các thuốc gây ra biến màu collagen có thể bao gồm các polyphenol. Các ví dụ về polyphenol có thể bao gồm các flavonoid, phenyl carboxylat, axit clogenic, lignan, curcumin và các polyphenol được ví dụ làm thành phần (2-B). Thực phẩm và đồ uống (ví dụ chè đen và chè xanh có chứa catechin và cà phê chứa axit clogenic) chứa nhiều polyphenol cũng có thể gây biến màu.

Hình thức sử dụng thuốc ức chế sự biến màu collagen của sáng chế không bị giới hạn cụ thể. Các ví dụ của nó có thể bao gồm sử dụng đường miệng như sử dụng trong miệng, sử dụng dưới lưỡi và sử dụng đường ngoài ruột như tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, tiêm dưới da, sử dụng đường thẩm thấu qua da, sử dụng đường mũi và sử dụng đường qua phổi. Trong số này, các hình thức sử dụng ít xâm lấn là được ưu tiên và sử dụng đường miệng hoặc đường thẩm thấu qua da là được ưu tiên hơn.

Các ví dụ về các bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế sự biến màu collagen của sáng chế có thể bao gồm những người đã bị biến màu collagen và muốn làm giảm biến màu collagen và những người chưa bị biến màu collagen và muốn phòng ngừa biến màu collagen. Thời gian sử dụng thuốc của sáng chế không bị giới hạn cụ thể.

#### Thuốc ức chế sự thoái hóa collagen

Hợp chất lactam hoặc muối của nó làm thành phần (A) có hiệu quả ức chế sự thoái hóa collagen và do đó là hữu ích làm thành phần hoạt tính của thuốc ức chế sự thoái hóa collagen.

Collagen chịu tác động của thuốc ức chế sự thoái hóa collagen của sáng chế không bị giới hạn cụ thể và tốt hơn là collagen bao gồm loại I collagen.

Trong bệnh sâu ngà răng, lớp collagen ngà răng trở nên lộ ra và tiếp đó bị phá hủy bởi collagenaza, điều này dẫn đến phá hủy trong thực tế phần gốc của răng. Bằng cách sử dụng thuốc ức chế sự thoái hóa collagen của sáng chế ở răng, có thể ức chế hoặc giảm sự thoái hóa collagen, từ đó phòng ngừa bệnh sâu ngà răng.

Thoái hóa collagen trong nha chu gây ra các vấn đề nha chu như thụt nướu và tiêu xương ổ răng. Thuốc ức chế sự thoái hóa collagen của sáng chế có thể ức chế sự thoái hóa collagen và do đó có thể phòng ngừa các vấn đề về nha chu.

Hình thức sử dụng chất để ức chế sự thoái hóa collagen của sáng chế không bị giới hạn cụ thể và các ví dụ ưu tiên về hình thức sử dụng là tương tự như các ví dụ và các ví dụ ưu tiên về hình thức sử dụng đối với thuốc ức chế sự biến màu collagen.

Các ví dụ về bệnh nhân sử dụng chất để ức chế hoặc làm giảm thoái hóa collagen của sáng chế có thể bao gồm những người đã có triệu chứng phát triển (giai đoạn phát triển của sâu ngà răng và các vấn đề về răng nướu ví dụ thụt nướu và tiêu xương ổ răng) do thoái hóa collagen và muốn giảm triệu chứng và những người chưa có triệu chứng đó và muốn phòng ngừa triệu chứng. Thời gian sử dụng thuốc của sáng chế không bị giới hạn cụ thể.

#### Thuốc bịt kín tiểu quản ngà răng

Hợp chất lactam và/hoặc muối của nó làm thành phần (A) có hiệu quả bịt kín tức thì các ống tiểu quản ngà răng và do đó là hữu ích làm thuốc bịt kín đường ống ngà răng.

Hình thức sử dụng thuốc bịt kín các tiểu quản ngà răng của sáng chế không bị giới hạn cụ thể và các ví dụ và các ví dụ ưu tiên về hình thức sử dụng là tương tự như các ví dụ và các ví dụ ưu tiên về hình thức sử dụng đối với thuốc ức chế sự thoái hóa collagen.

Các ví dụ về các bệnh nhân sử dụng chất để bịt kín các tiểu quản ngà răng của sáng chế có thể bao gồm những người đã bị bệnh răng quá mẫn cảm và muốn bịt kín các tiểu quản ngà răng và những người chưa bị hoặc chưa xác định có triệu chứng phát triển và muốn phòng ngừa triệu chứng. Thời gian sử dụng thuốc của sáng chế không bị giới hạn cụ thể.

**Thuốc hoặc làm giảm bệnh răng quá mẫn cảm**

Hợp chất lactam và/hoặc muối của nó làm thành phần (A) có hiệu quả bịt kín tức thì các tiểu quản ngà răng và hiệu quả giảm đau và do đó là hữu ích làm thuốc ức chế hoặc cải thiện bệnh răng quá mẫn cảm.

Hình thức sử dụng thuốc hoặc làm giảm bệnh răng quá mẫn cảm của sáng chế không bị giới hạn cụ thể và các ví dụ và các ví dụ ưu tiên về hình thức sử dụng là tương tự như các ví dụ và các ví dụ ưu tiên về hình thức sử dụng đối với chất để ức chế sự thoái hóa collagen.

Các ví dụ về bệnh nhân sử dụng chất để ức chế hoặc làm giảm bệnh răng quá mẫn cảm của sáng chế có thể bao gồm những người đã bị bệnh răng quá mẫn cảm và muốn cải thiện triệu chứng và những người chưa có triệu chứng và muốn phòng ngừa. Thời gian sử dụng thuốc của sáng chế không bị giới hạn cụ thể.

**Thuốc loại bỏ vết ố**

Hợp chất lactam hoặc muối của nó làm thành phần (A) có hiệu quả loại bỏ vết ố gây bẩn trên răng và do đó là hữu ích làm thành phần hoạt tính của thuốc loại bỏ vết ố răng.

Các ví dụ về bệnh nhân sử dụng thuốc loại bỏ vết ố của sáng chế có thể bao gồm những người có vết ố răng và muốn loại bỏ vết ố. Thời gian sử dụng thuốc của sáng chế và hình thức sử dụng không bị giới hạn cụ thể. Hình thức sử dụng thuốc của sáng chế có thể tương tự như hình thức sử dụng các chế phẩm được mô tả ở trên.

**Ví dụ thực hiện sáng chế**

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn bằng các ví dụ. Các ví dụ này giải thích sáng chế một cách phù hợp và phạm vi của sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ này. Giá trị % được đưa ra trong ví dụ là % khối lượng.

Các ví dụ từ 1-1 đến 1-30 và các ví dụ so sánh từ 1-1 đến 1-4

Các nguyên liệu thô chính được sử dụng

Thành phần (A)

(1) axit pyrrolidion carboxylic (hợp chất  $\gamma$ -lactam):

Sản phẩm có tên thương mại “AJIDEW A-100 (nhãn hiệu đăng ký)” sản xuất bởi Ajinomoto Co., Inc.

(2) axit 6-oxo-2-piperidin carboxylic (hợp chất  $\delta$ -lactam):

Sản phẩm có tên thương mại “(S)-axit 6-oxo-2-piperidin carboxylic” sản xuất bởi Sigma-Aldrich Japan K.K.

(3) axit 3-(2-oxo-1-azepanyl)propanoic (hợp chất  $\epsilon$ -lactam):

Sản phẩm có tên thương mại “3-(2-Oxoazepan-1-yl)propanoic axit” sản xuất bởi Sigma-Aldrich Japan K.K.

Các sản phẩm so sánh của thành phần (A)

(4) Polyvinylpyrrolidon (hợp chất lactam không có nhóm axit):

Sản phẩm có tên thương mại “Polyvinylpyrrolidon K25” sản xuất bởi Wako Pure Chemical Industries, Ltd.

(5) Prolin (axit amin vòng):

Sản phẩm có tên thương mại “DL-Proline” sản xuất bởi Wako Pure Chemical Industries, Ltd.

Thành phần (1-B)

(6) Natri florua:

Sản phẩm có tên thương mại “Natri florua” sản xuất bởi Stella Chemifa Corporation

(7) Natri monoflophosphat:

Sản phẩm có tên thương mại “Natri monoflophosphat” sản xuất bởi Rhodia Nicca Ltd.

Thành phần (1-C)

(8) Casein:

Sản phẩm có tên thương mại “Casein (nguồn gốc từ sữa)” sản xuất bởi Wako Pure Chemical Industries, Ltd.

Hàm lượng (%) của axit amin chứa lưu huỳnh: 3,0

Trọng lượng phân tử trung bình: 88000

Sự hiện diện của các nhóm phosphat: có

(9) Lactoferrin:

Sản phẩm có tên thương mại “Lactoferrin (nguồn gốc sữa bò)” sản xuất bởi Wako Pure Chemical Industries, Ltd.

Hàm lượng (%) của axit amin chứa lưu huỳnh: 5,4

Trọng lượng phân tử trung bình: 86000

Sự hiện diện của các nhóm phosphat: không

(10) Collagen hydro hóa:

Sản phẩm có tên thương mại “HACP-U2” sản xuất bởi Jellice Co., Ltd.

Hàm lượng (%) của axit amin chứa lưu huỳnh: 1,5

Trọng lượng phân tử trung bình: 1500

Sự hiện diện của các nhóm phosphat: không

(11) Các chất phụ gia ngoài các thành phần hoạt tính nói trên:

Natri hydroxit (chất điều chỉnh độ pH), axit xitric (chất điều chỉnh độ pH), dung dịch sorbitol (chất làm đặc), natri saccharin (chất làm ngọt), propylen glycol (chất làm đặc), natri polyacrylat (chất gắn kết), natri carboxymetylxenluloza (chất gắn kết), silicic anhydrit (chất nhám), natri lauryl sulfat (chất hoạt động bề mặt anionic) và chất tạo hương vị.

Điều chế thuốc đánh răng

Sử dụng các thành phần hoạt tính được mô tả ở trên ở các tỷ lệ khối lượng (khối lượng thành phần) được liệt kê trong các bảng từ 1 đến 9, điều chế được 1,0 kg (100 phần khối lượng) thuốc đánh răng bằng phương pháp thường được sử dụng để điều chế thuốc đánh răng.

#### Phương pháp điều chế thuốc đánh răng

"(i) các thành phần hoạt tính pha A" và "(ii) các chất phụ gia pha A" dưới đây được trộn lẫn và được hòa tan trong nước tinh khiết ở nhiệt độ thông thường, từ đó điều chế được pha A. Trong propylen glycol, "(iii) các chất phụ gia pha B" dưới đây được hòa tan hoặc được phân tán ở nhiệt độ thông thường, từ đó điều chế được pha B. Tiếp đó, pha B được thêm vào và trộn lẫn với pha A đồng thời được khuấy, từ đó điều chế được pha C. Cuối cùng, "(iv) các chất phụ gia pha C" dưới đây được trộn lẫn trong pha C trong máy nhào trộn dung tích 1,5l (sản xuất bởi Ishiyama Kosakusho) ở nhiệt độ thông thường, tiếp đó giảm áp suất ở 4 kPa, khử bọt, từ đó thu được 1,0 kg (100 phần khối lượng) thuốc đánh răng. Hàm lượng các thành phần được liệt kê trong các bảng từ 1 đến 9.

Các thành phần hoạt tính và các chất phụ gia được bào chế trong pha A, pha B và pha C

(i) các thành phần hoạt tính pha A: axit pyrrolidion carboxylic, axit 6-oxo-2-piperidin carboxylic, axit 3-(2-oxo-1-azepanyl)propanoic, natri florua, natri monoflophosphat, casein, lactoferrin và collagen hydro hóa

(ii) các chất phụ gia pha A: dung dịch sorbitol, natri saccharin, axit xitric và natri hydroxit

(iii) các chất phụ gia pha B: propylen glycol, natri polyacrylat và natri carboxymetylxenluloza

(iv) các chất phụ gia pha C: silicic anhydrit, natri lauryl sulfat và chất tạo hương vị

Hiệu quả ức chế bệnh sâu ngà răng và độ ổn định chế phẩm của thuốc đánh răng thu được như trên được đánh giá như sau.

Đánh giá hiệu quả ức chế bệnh sâu ngà răng

- (1) Điều chế khối ngà răng có lỗ hổng trên bề mặt từ chân răng của bò và nhúng ngập trong dung dịch bù khoáng có độ pH bằng 4,8 chứa 100 mmol/l axit axetic, ở nhiệt độ 37°C trong 6 giờ, từ đó thu được mẫu răng sâu.
- (2) Dựa trên giả định rằng thuốc đánh răng sẽ bị pha loãng với nước bọt trong khi sử dụng, pha loãng mỗi thuốc đánh răng 3 lần với nước cất, từ đó thu được dung dịch xử lý thuốc đánh răng. Nhúng ngập từng mẫu răng sâu trong dung dịch xử lý thuốc đánh răng tương ứng trong 3 phút ở nhiệt độ trong phòng, tiếp đó loại sạch dung dịch xử lý thuốc đánh răng.
- (3) Điều chế dung dịch bù khoáng có độ pH 6,5 chứa 1,5 mmol/l  $\text{CaCl}_2$ , 5,0 mmol/l  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 100 mmol/l axit axetic, 100 mmol/l NaCl và 1,0 đơn vị/ml collagenaza (Loại 1A, sản xuất bởi Sigma Corporation) có nguồn gốc từ vi khuẩn *Clostridium histolyticum*. Sau khi xử lý trong bước (2), nhúng ngập mẫu răng sâu trong dung dịch bù khoáng dưới điều kiện ở nhiệt độ 37°C trong 18 giờ.
- (4) Sau khi xử lý trong bước (3), nhúng ngập từng mẫu răng sâu trong dung dịch xử lý thuốc đánh răng tương ứng trong 3 phút ở nhiệt độ trong phòng, tiếp đó loại sạch dung dịch xử lý thuốc đánh răng. Nhúng ngập sản phẩm thu được trong dung dịch bù khoáng có độ pH bằng 4,8 chứa 100 mmol/l axit axetic, ở nhiệt độ 37°C trong 6 giờ, tiếp đó loại sạch dung dịch bù khoáng.
- (5) Lặp lại việc xử lý ở bước (2) và (4) một lần một ngày trong tổng số 3 ngày.
- (6) Sau khi xử lý như vậy trong 3 ngày, rửa kỹ mẫu răng sâu bằng nước cất và cắt cẩn thận dưới dòng nước chảy một lát dày khoảng 200µm dọc theo mặt phẳng của lỗ hổng trên mẫu bằng dụng cụ cắt Micro Cutter ("MC-201 (tên thương mại)" sản xuất bởi Maruto Instrument Co., Ltd.).
- (7) Đặt mảnh mẫu mỏng cắt ra từ đó trong trạng thái ướt vào màng tia X mềm ("SO-343 (tên thương mại)" sản xuất bởi Kodak Corporation) và từ trên đó, tia X mềm (2,8ma, 18kvp) được sử dụng với máy phát tia X mềm ("CMR II (tên thương mại)" sản xuất bởi Softex Co., Ltd.) trong 60 phút, từ đó thu được hình ảnh TMR (phép chụp hiển vi siêu nhỏ chiều ngang) của mảnh mỏng mỗi mẫu.
- (8) Cuối cùng, xác định mức độ bù khoáng của từng mảnh mỏng mẫu như sau. Đưa 15 hình ảnh TMR mảnh nêôm bước nhôm được lấy cùng với mảnh mỏng mẫu vào máy phân tích hình ảnh ("PIAS-V (tên thương mại)" sản xuất bởi Pias Corporation), để thu

được thông số khoáng của hình TMR của từng mảnh mỏng mẫu. Sử dụng các thông số khoáng thu được để tính  $\Delta Z$ , lượng khoáng bị mất (lượng khử khoáng).

Lượng khử khoáng của các mẫu (nhóm không được xử lý) không được xử lý bằng dung dịch xử lý thuốc đánh răng cũng được tính theo cách tương tự.

(9) Tiến hành một loạt quy trình thí nghiệm ở trên trên 3 mẫu ( $N=3$ ) của mỗi nhóm (các ví dụ, các ví dụ so sánh và nhóm không được xử lý). Đối với từng nhóm, xác định giá trị trung bình (trung bình  $\Delta Z$ ) của mỗi người trong nhóm để sử dụng làm “trung bình  $\Delta Z$  cho nhóm không được xử lý”, “trung bình  $\Delta Z$  các ví dụ” và “trung bình  $\Delta Z$  cho các ví dụ so sánh”. Với “trung bình  $\Delta Z$  cho nhóm không được xử lý” được sử dụng làm tiêu chuẩn cho lượng khử khoáng, tỷ lệ ức chế sâu ngà răng được xác định bằng công thức (1-2) từ “trung bình  $\Delta Z$  các ví dụ” hoặc “trung bình  $\Delta Z$  đối với các ví dụ so sánh”.

Công thức 2

Công thức (1-2):

Tỷ lệ ức chế sâu ngà răng (%) =  $\{(\text{Trung bình } \Delta Z \text{ đối với nhóm không được xử lý} - \text{Trung bình } \Delta Z \text{ đối với mỗi ví dụ hoặc ví dụ so sánh}) / \text{Trung bình } \Delta Z \text{ đối với nhóm không được xử lý}\} \times 100$

Hiệu quả phòng ngừa bệnh sâu ngà răng của mỗi ví dụ và ví dụ so sánh được đánh giá dựa trên tiêu chí đánh giá sau đây với thang điểm 5. Nhóm được cho điểm 3 hoặc cao hơn có thể được xem là có hiệu quả phòng ngừa bệnh sâu ngà răng rất tốt.

Tiêu chí đánh giá

5 điểm: Tỷ lệ ức chế sâu ngà răng là 70% hoặc cao hơn

4 điểm: Tỷ lệ ức chế sâu ngà răng là 50% hoặc cao hơn và thấp hơn 70%

3 điểm: Tỷ lệ ức chế sâu ngà răng là 30% hoặc cao hơn và thấp hơn 50%

2 điểm: Tỷ lệ ức chế sâu ngà răng là 10% hoặc cao hơn và thấp hơn 30%

1 điểm: Tỷ lệ ức chế sâu ngà răng thấp hơn 10%

Đánh giá độ ổn định chế phẩm

Ngay sau khi điều chế được thuốc đánh răng trong các ví dụ và các ví dụ so sánh, đánh giá hình dạng của chúng bằng quan sát trực quan. Ngay sau khi điều chế

được thuộc đánh răng trong từng ví dụ và ví dụ so sánh, thực hiện đánh giá cảm quan về mùi và vị của chúng. Tiếp theo, bảo quản ở môi trường nhiệt độ 50°C trong 1 tháng, đánh giá mẫu tương tự theo cách tương tự.

Thực hiện đánh giá theo tiêu chí sau đây.

Tiêu chí đánh giá

A: Không quan sát thấy hiện tượng bám dính hoặc kết tủa, đổi màu, phân tách chất lỏng thành các lớp, cũng không suy giảm mùi và vị.

B: Quan sát thấy một hoặc tất cả các hiện tượng bám dính hoặc kết tủa, đổi màu, phân tách chất lỏng, suy giảm mùi và vị ở mức độ nhỏ nhất nhưng không nghiêm trọng.

C: Không quan sát thấy vấn đề nào ngay sau khi điều chế; tuy nhiên, sau khi bảo quản ở môi trường nhiệt độ 50°C trong 1 tháng, ít nhất một trong số các hiện tượng bám dính, kết tủa, đổi màu, phân tách chất lỏng và mùi, vị trở nên xấu đi rõ rệt và là vấn đề nghiêm trọng.

D: Ít nhất một trong số các hiện tượng bám dính hoặc kết tủa, đổi màu, phân tách chất lỏng và mùi và vị là xấu nghiêm trọng ngay sau khi điều chế, là vấn đề nghiêm trọng.

Hiệu quả ức chế bệnh sâu ngà răng và độ ổn định chế phẩm của các ví dụ và các ví dụ so sánh cũng được đánh giá như trên theo phương pháp đánh giá và tiêu chí đánh giá được liệt kê trong các bảng từ 1 đến 9.

Bảng 1

|                                                                     |                                     |                | CÁC VÍ DỤ |          |          |          |          |    |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------|-----------|----------|----------|----------|----------|----|
|                                                                     |                                     |                | 1-1       | 1-2      | 1-3      | 1-4      | 1-5      |    |
| THÀNH PHẦN A                                                        | AXIT PYROLIDON CARBOXYLIC           |                | γ-LACTAM  | 0,5      | 3        | 5        | 0,1      | 10 |
|                                                                     | AXIT 6-OXO-2-PYPERIDIN CARBOXYLIC   |                | δ-LACTAM  |          |          |          |          |    |
|                                                                     | AXIT 3-(2-OXO-1-AZEPANYL) PROPANOIC |                | ε-LACTAM  |          |          |          |          |    |
| THÀNH PHẦN 1-B                                                      | NATRI FLORUA                        | LƯỢNG          | 0,22      | 0,22     | 0,22     | 0,11     | 0,22     |    |
|                                                                     |                                     | LƯỢNG THEO FLO | 0,1       | 0,1      | 0,1      | 0,05     | 0,1      |    |
|                                                                     | NATRI MONO-FLUOROPHOSPHAT           | LƯỢNG          |           |          |          |          |          |    |
|                                                                     |                                     | LƯỢNG THEO FLO |           |          |          |          |          |    |
| TỈ LỆ KHỐI LƯỢNG CỦA THÀNH PHẦN (A)/THÀNH PHẦN (1-B) (THEO FLO)     |                                     |                | 5         | 30       | 50       | 2        | 100      |    |
| THÀNH PHẦN 1-C                                                      | CASEIN                              |                |           |          |          |          |          |    |
|                                                                     | LACTOFERRIN                         |                |           |          |          |          |          |    |
|                                                                     | COLAGEN HYDRO HÓA                   |                |           |          |          |          |          |    |
| TỈ LỆ KHỐI LƯỢNG CỦA THÀNH PHẦN (1-C) / THÀNH PHẦN (1-B) (THEO FLO) |                                     |                |           |          |          |          |          |    |
| CÁC CHẤT PHỤ GIA KHÁC                                               |                                     |                | CÂN BẰNG  | CÂN BẰNG | CÂN BẰNG | CÂN BẰNG | CÂN BẰNG |    |
| TỔNG                                                                |                                     |                | 100       | 100      | 100      | 100      | 100      |    |
| HIỆU QUẢ ỨC CHẾ BỆNH SÂU NGÀ RĂNG                                   |                                     |                | 4         | 4        | 4        | 3        | 3        |    |
| ĐỘ ỔN ĐỊNH CHẾ PHẨM                                                 |                                     |                | A         | A        | A        | A        | B        |    |

Trong các ví dụ từ 1-1 đến 1-5 được liệt kê trong bảng 1, không có thành phần (1-C) làm thành phần hoạt tính tùy chọn được thêm vào và axit pyrolidion carboxylic làm thành phần (A) và natri florua làm thành phần (1-B) được sử dụng.

Hiệu quả ức chế bệnh sâu ngà răng của mỗi ví dụ 1-1 đến 1-5 được đánh giá ở mức rất tốt, bằng 3 hoặc cao hơn.

Các hợp chất florua được biết rõ là hiệu quả trong ức chế bệnh sâu răng. Tuy nhiên, như được mô tả trong ví dụ so sánh 1-1 được mô tả sau đó, hiệu quả ức chế

bệnh sâu ngà răng của hợp chất florua riêng lẻ được đánh giá bằng 2, chỉ số này không đủ để sử dụng thực tế.

Ngược lại, các chế phẩm dùng theo đường miệng trong các ví dụ trong đó cả hai thành phần (A) và thành phần (1-B) được sử dụng làm các thành phần hoạt tính đạt độ đánh giá hiệu quả ức chế bệnh sâu ngà răng bằng 3 hoặc cao hơn và trong số này, các ví dụ 1-1 đến 1-3 đạt 4. Điều này chứng tỏ rằng sử dụng cả hai thành phần (A) và thành phần (1-B) làm các thành phần hoạt tính mang lại hiệu quả, nói cách khác, kết hợp hai thành phần này tốt hơn là hiệu quả bổ sung của thành phần (A) và thành phần (1-B).

Bảng 2

|                                                                     |                                    |                | CÁC VÍ DỤ |          |
|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------|-----------|----------|
|                                                                     |                                    |                | 1-6       | 1-7      |
| THÀNH PHẦN A                                                        | AXIT PYROLIDON CARBOXYLIC          | γ-LACTAM       |           |          |
|                                                                     | AXIT 6-OXO-2-PYPERIDIN CARBOXYLIC  | δ-LACTAM       | 3         |          |
|                                                                     | AXIT 3-(2-OXO-1-AZEPANYL)PROPANOIC | ε-LACTAM       |           | 3        |
| THÀNH PHẦN 1-B                                                      | NATRI FLORUA                       | LƯỢNG          | 0,22      | 0,22     |
|                                                                     |                                    | LƯỢNG THEO FLO | 0,1       | 0,1      |
|                                                                     | NATRI MONOFLU-OROPHOSPHAT          | LƯỢNG          |           |          |
|                                                                     |                                    | LƯỢNG THEO FLO |           |          |
| TỈ LỆ KHỐI LƯỢNG CỦA THÀNH PHẦN (A) / THÀNH PHẦN (1-B) (THEO FLO)   |                                    |                | 30        | 30       |
| THÀNH PHẦN 1-C                                                      | CASEIN                             |                |           |          |
|                                                                     | LACTOFERRIN                        |                |           |          |
|                                                                     | COLAGEN HYDRO HÓA                  |                |           |          |
| TỈ LỆ KHỐI LƯỢNG CỦA THÀNH PHẦN (1-C) / THÀNH PHẦN (1-B) (THEO FLO) |                                    |                |           |          |
| CÁC CHẤT PHỤ GIA KHÁC                                               |                                    |                | CÂN BẰNG  | CÂN BẰNG |
| TỔNG                                                                |                                    |                | 100       | 100      |
| HIỆU QUẢ ỨC CHẾ BỆNH SÂU NGÀ RĂNG                                   |                                    |                | 3         | 3        |
| ĐỘ ỔN ĐỊNH CHẾ PHẨM                                                 |                                    |                | A         | A        |

Trong các ví dụ 1-6 và 1-7 được liệt kê trong bảng 2, không có thành phần (1-C) được thêm vào và natri florua được sử dụng làm thành phần (1-B). Trong ví dụ 1-6, axit 6-oxo-2-piperidin carboxylic được sử dụng làm thành phần (A), trong khi trong ví dụ 1-7, axit 3-(2-oxo-1-azepanyl)propanoic được sử dụng làm thành phần (A).

Hiệu quả ức chế bệnh sâu ngà răng của các ví dụ 1-6 và 1-7 được đánh giá bằng 3, chỉ số này là rất tốt.

Bảng 3

|                                                                     |                                     |                   | CÁC VÍ DỤ      |          |          |          |          |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------|----------------|----------|----------|----------|----------|
|                                                                     |                                     |                   | 1-8            | 1-9      | 1-10     | 1-11     |          |
| THÀNH PHẦN A                                                        | AXIT PYROLIDON CARBOXYLIC           |                   | γ-LACTAM       | 2        | 2        | 1        | 2        |
|                                                                     | 6-OXO-2-PYPERIDIN CARBOXYLIC AXIT   |                   | δ-LACTAM       |          |          |          |          |
|                                                                     | 3-(2-OXO-1-AZEPANYL) PROPANOIC AXIT |                   | ε-LACTAM       |          |          |          |          |
| THÀNH PHẦN 1-B                                                      | NATRI FLORUA                        |                   | LƯỢNG          | 0,044    | 1,11     | 0,02     | 2,21     |
|                                                                     |                                     |                   | LƯỢNG THEO FLO | 0,020    | 0,5      | 0,010    | 1,0      |
|                                                                     | NATRI MONOFLUOROPHOSPHAT            |                   | LƯỢNG          |          |          |          |          |
|                                                                     |                                     |                   | LƯỢNG THEO FLO |          |          |          |          |
| TỈ LỆ KHỐI LƯỢNG CỦA THÀNH PHẦN (A) / THÀNH PHẦN (1-B) (THEO FLO)   |                                     |                   |                | 100      | 4        | 100      | 2        |
| THÀNH PHẦN 1-C                                                      |                                     | CASEIN            |                |          |          |          |          |
|                                                                     |                                     | LACTOFERRIN       |                |          |          |          |          |
|                                                                     |                                     | COLAGEN HYDRO HÓA |                |          |          |          |          |
| TỈ LỆ KHỐI LƯỢNG CỦA THÀNH PHẦN (1-C) / THÀNH PHẦN (1-B) (THEO FLO) |                                     |                   |                |          |          |          |          |
| CÁC CHẤT PHỤ GIA KHÁC                                               |                                     |                   |                | CÂN BẰNG | CÂN BẰNG | CÂN BẰNG | CÂN BẰNG |
| TỔNG                                                                |                                     |                   |                | 100      | 100      | 100      | 100      |
| HIỆU QUẢ ỨNG CHẾ BỆNH SÂU NGÀ RĂNG                                  |                                     |                   |                | 4        | 4        | 3        | 3        |
| ĐỘ ỔN ĐỊNH CHẾ PHẨM                                                 |                                     |                   |                | A        | A        | A        | B        |

Trong các ví dụ từ 1-8 đến 1-11 được liệt kê trong bảng 3, giống như phương pháp trong các ví dụ từ 1-1 đến 1-5 được liệt kê trong bảng 1, không có thành phần (1-C) được thêm vào, axit pyrolidion carboxylic được sử dụng làm thành phần (A) và natri florua được sử dụng làm thành phần (1-B).

Hiệu quả ức chế bệnh sâu ngà răng của các ví dụ từ 1-8 đến 1-11 được đánh giá bằng 3 hoặc cao hơn, các chỉ số này là mỹ mãn. Trong số này, các ví dụ 1-8 và 1-9 đạt 4. Điều này chứng tỏ rằng đạt được sự đồng vận của thành phần (A) và thành phần (1-B).

Bảng 4

|                                                                     |                                     |                | CÁC VÍ DỤ          |          |          |          |   |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------|--------------------|----------|----------|----------|---|
|                                                                     |                                     |                | 1-12               | 1-13     | 1-14     | 1-15     |   |
| THÀNH PHẦN A                                                        | AXIT PYROLIDON CARBOXYLIC           |                | $\gamma$ -LACTAM   | 2        | 2        | 0,5      | 5 |
|                                                                     | 6-OXO-2-PYPERIDIN CARBOXYLIC AXIT   |                | $\delta$ -LACTAM   |          |          |          |   |
|                                                                     | 3-(2-OXO-1-AZEPANYL) PROPANOIC AXIT |                | $\epsilon$ -LACTAM |          |          |          |   |
| THÀNH PHẦN 1-B                                                      | NATRI FLORUA                        | LƯỢNG          |                    |          | 1,11     | 0,044    |   |
|                                                                     |                                     | LƯỢNG THEO FLO |                    |          | 0,5      | 0,020    |   |
|                                                                     | NATRI MONOFLUOR-OPHOSPHAT           | LƯỢNG          | 0,15               | 3,79     |          |          |   |
|                                                                     |                                     | LƯỢNG THEO FLO | 0,020              | 0,5      |          |          |   |
| TỈ LỆ KHỐI LƯỢNG CỦA THÀNH PHẦN (A)/ THÀNH PHẦN (1-B) (THEO FLO)    |                                     |                | 100                | 4        | 1        | 250      |   |
| THÀNH PHẦN 1-C                                                      | CASEIN                              |                |                    |          |          |          |   |
|                                                                     | LACTOFERRIN                         |                |                    |          |          |          |   |
|                                                                     | COLAGEN HYDRO HÓA                   |                |                    |          |          |          |   |
| TỈ LỆ KHỐI LƯỢNG CỦA THÀNH PHẦN (1-C) / THÀNH PHẦN (1-B) (THEO FLO) |                                     |                |                    |          |          |          |   |
| CÁC CHẤT PHỤ GIA KHÁC                                               |                                     |                | CÂN BẰNG           | CÂN BẰNG | CÂN BẰNG | CÂN BẰNG |   |
| TỔNG                                                                |                                     |                | 100                | 100      | 100      | 100      |   |
| HIỆU QUẢ ỨC CHẾ BỆNH SÂU NGÀ RĂNG                                   |                                     |                | 4                  | 4        | 3        | 3        |   |
| ĐỘ ỔN ĐỊNH CHẾ PHẨM                                                 |                                     |                | A                  | A        | A        | A        |   |

Trong các ví dụ từ 1-12 đến 1-15 được liệt kê trong bảng 4, không có thành phần (1-C) được thêm vào và axit pyrolidion carboxylic được sử dụng làm thành phần (A). Với thành phần (1-B), natri monoflophosphat được sử dụng trong các ví dụ 1-12 và 1-13, trong khi natri florua được sử dụng trong các ví dụ 1-14 và 1-15.

Hiệu quả ức chế bệnh sâu ngà răng của các ví dụ từ 1-12 đến 1-15 được đánh giá bằng 3 hoặc cao hơn, các chỉ số này là mỹ mãn. Trong số này, các ví dụ 1-12 và 1-13 đạt 4. Điều này chứng tỏ rằng đã đạt được sự đồng vận giữa thành phần (A) và thành phần (1-B).

Bảng 5

|                                                                     |                                     |                   | CÁC VÍ DỤ          |          |          |          |          |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------|--------------------|----------|----------|----------|----------|
|                                                                     |                                     |                   | 1-16               | 1-17     | 1-18     | 1-19     |          |
| THÀNH PHẦN A                                                        | AXIT PYROLIDON CARBOXYLIC           |                   | $\gamma$ -LACTAM   | 3        | 3        | 3        | 3        |
|                                                                     | AXIT 6-OXO-2-PYPERIDIN CARBOXYLIC   |                   | $\delta$ -LACTAM   |          |          |          |          |
|                                                                     | AXIT 3-(2-OXO-1-AZEPANYL) PROPANOIC |                   | $\epsilon$ -LACTAM |          |          |          |          |
| THÀNH PHẦN 1-B                                                      | NATRI FLORUA                        |                   | LƯỢNG              | 0,22     | 0,22     | 0,22     | 0,22     |
|                                                                     |                                     |                   | LƯỢNG THEO FLO     | 0,1      | 0,1      | 0,1      | 0,1      |
|                                                                     | NATRI MONOFLUOROPHOSPHAT            |                   | LƯỢNG              |          |          |          |          |
|                                                                     |                                     |                   | LƯỢNG THEO FLO     |          |          |          |          |
| TỈ LỆ KHỐI LƯỢNG CỦA THÀNH PHẦN (A) / THÀNH PHẦN (1-B) (THEO FLO)   |                                     |                   |                    | 30       | 30       | 30       | 30       |
| THÀNH PHẦN 1-C                                                      |                                     | CASEIN            |                    | 0,1      | 2        | 5        | 10       |
|                                                                     |                                     | LACTOFERRIN       |                    |          |          |          |          |
|                                                                     |                                     | COLAGEN HYDRO HÓA |                    |          |          |          |          |
| TỈ LỆ KHỐI LƯỢNG CỦA THÀNH PHẦN (1-C) / THÀNH PHẦN (1-B) (THEO FLO) |                                     |                   |                    | 1,0      | 20,0     | 50,0     | 100,0    |
| CÁC CHẤT PHỤ GIA KHÁC                                               |                                     |                   |                    | CÂN BẰNG | CÂN BẰNG | CÂN BẰNG | CÂN BẰNG |
| TỔNG                                                                |                                     |                   |                    | 100      | 100      | 100      | 100      |
| HIỆU QUẢ ỨNG DỤNG BỆNH SÂU NGÀ RĂNG                                 |                                     |                   |                    | 5        | 5        | 5        | 5        |
| ĐỘ ỔN ĐỊNH CHẾ PHẨM                                                 |                                     |                   |                    | A        | A        | A        | B        |

Trong các ví dụ từ 1-16 đến 1-19 được liệt kê trong bảng 5, casein được sử dụng làm thành phần (1-C), axit pyrolidion carboxylic được sử dụng làm thành phần (A) và natri florua được sử dụng làm thành phần (1-B).

Hiệu quả ức chế bệnh sâu ngà răng của các ví dụ 1-16 đến 1-19 được đánh giá bằng bảng 5. Điều này chứng tỏ rằng việc thêm thành phần (1-C) vào thành phần (A) và thành phần (1-B) mang lại hiệu quả ức chế bệnh sâu ngà răng rất tốt.

Bảng 6

|              |                           |                  | CÁC VÍ DỤ |      |
|--------------|---------------------------|------------------|-----------|------|
|              |                           |                  | 1-20      | 1-21 |
| THÀNH PHẦN A | AXIT PYROLIDON CARBOXYLIC | $\gamma$ -LACTAM | 3         | 3    |

|                                                                     |                                    |                   |          |          |          |
|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------|----------|----------|----------|
|                                                                     | AXIT 6-OXO-2-PYPERIDIN CARBOXYLIC  |                   | δ-LACTAM |          |          |
|                                                                     | AXIT 3-(2-OXO-1-AZEPANYL)PROPANOIC |                   | ε-LACTAM |          |          |
| THÀNH PHẦN<br>1-B                                                   | NATRI FLORUA                       | LƯỢNG             |          | 0,22     | 0,22     |
|                                                                     |                                    | LƯỢNG THEO FLO    |          | 0,1      | 0,1      |
|                                                                     | NATRI MONOFLOPHOSPHAT              | LƯỢNG             |          |          |          |
|                                                                     |                                    | LƯỢNG THEO FLO    |          |          |          |
| TỈ LỆ KHỐI LƯỢNG CỦA THÀNH PHẦN (A) / THÀNH PHẦN (1-B) (THEO FLO)   |                                    |                   |          | 30       | 30       |
| THÀNH PHẦN 1-C                                                      |                                    | CASEIN            |          |          |          |
|                                                                     |                                    | LACTOFERRIN       |          | 2        |          |
|                                                                     |                                    | COLAGEN HYDRO HÓA |          |          | 2        |
| TỈ LỆ KHỐI LƯỢNG CỦA THÀNH PHẦN (1-C) / THÀNH PHẦN (1-B) (THEO FLO) |                                    |                   |          | 20,0     | 20,0     |
| CÁC CHẤT PHỤ GIA KHÁC                                               |                                    |                   |          | CÂN BẰNG | CÂN BẰNG |
| TỔNG                                                                |                                    |                   |          | 100      | 100      |
| HIỆU QUẢ ỨC CHẾ BỆNH SÂU NGÀ RĂNG                                   |                                    |                   |          | 5        | 5        |
| ĐỘ ỔN ĐỊNH CHẾ PHẨM                                                 |                                    |                   |          | B        | B        |

Trong các ví dụ từ 1-20 và 1-21 được liệt kê trong bảng 6, thành phần (1-C) được thêm vào. Trong ví dụ 1-20, lactoferrin được sử dụng làm thành phần (1-C), trong khi trong ví dụ 1-21, collagen hydro hóa được sử dụng làm thành phần (1-C). Trong cả 2 ví dụ này, axit pyrolidion carboxylic được sử dụng làm thành phần (A) và natri florua được sử dụng làm thành phần (1-B).

Hiệu quả ức chế bệnh sâu ngà răng của các ví dụ 1-20 và 1-21 được đánh giá bằng 5, điều này chứng tỏ rằng việc thêm thành phần (1-C) vào thành phần (A) và thành phần (1-B) mang lại hiệu quả ức chế bệnh sâu ngà răng rất tốt.

Bảng 7

|              |                                     |                    | CÁC VÍ DỤ |      |      |      |      |
|--------------|-------------------------------------|--------------------|-----------|------|------|------|------|
|              |                                     |                    | 1-22      | 1-23 | 1-24 | 1-25 | 1-26 |
| THÀNH PHẦN A | PYROLIDON CARBOXYLIC AXIT           | $\gamma$ -LACTAM   | 2         | 2    |      | 1    | 3    |
|              | 6-OXO-2-PYPERIDIN CARBOXYLIC AXIT   | $\delta$ -LACTAM   | 1         |      | 2    | 1    |      |
|              | 3-(2-OXO-1-AZEPANYL) PROPANOIC AXIT | $\epsilon$ -LACTAM |           | 1    | 1    | 1    |      |

|                                                                       |                               |                   |             |             |             |             |             |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| THÀNH PHẦN<br>1-B                                                     | NATRI FLORUA                  | LƯỢNG             | 0,22        | 0,22        | 0,22        | 0,22        | 0,11        |
|                                                                       |                               | LƯỢNG THEO FLO    | 0,1         | 0,1         | 0,1         | 0,1         | 0,05        |
|                                                                       | NATRI MONO-<br>FLUOROPHOSPHAT | LƯỢNG             |             |             |             |             | 0,15        |
|                                                                       |                               | LƯỢNG THEO FLO    |             |             |             |             | 0,020       |
| TỈ LỆ KHỐI LƯỢNG CỦA THÀNH PHẦN (A) /<br>THÀNH PHẦN (1-B)(THEO FLO)   |                               |                   | 30          | 30          | 30          | 30          | 43          |
| THÀNH PHẦN 1-C                                                        |                               | CASEIN            | 2           | 2           | 2           | 2           | 2           |
|                                                                       |                               | LACTOFERRIN       |             |             |             |             |             |
|                                                                       |                               | COLAGEN HYDRO HÓA |             |             |             |             |             |
| TỈ LỆ KHỐI LƯỢNG CỦA THÀNH PHẦN (1-C) / THÀNH<br>PHẦN (1-B)(THEO FLO) |                               |                   | 20          | 20          | 20          | 20          | 29          |
| CÁC CHẤT PHỤ GIA KHÁC                                                 |                               |                   | CÂN<br>BẰNG | CÂN<br>BẰNG | CÂN<br>BẰNG | CÂN<br>BẰNG | CÂN<br>BẰNG |
| TỔNG                                                                  |                               |                   | 100         | 100         | 100         | 100         | 100         |
| HIỆU QUẢ ỨC CHẾ BỆNH SÂU NGÀ RĂNG                                     |                               |                   | 5           | 5           | 5           | 5           | 5           |
| ĐỘ ỔN ĐỊNH CHẾ PHẨM                                                   |                               |                   | A           | A           | A           | A           | A           |

Trong các ví dụ từ 1-22 đến 1-26 được liệt kê trong bảng 7, nhiều hợp chất được sử dụng một cách đồng thời làm các thành phần hoạt tính.

Trong ví dụ 1-22, axit pyrrolidion carboxylic (hợp chất  $\gamma$ -lactam) và axit 6-oxo-2-piperidin carboxylic (hợp chất  $\delta$ -lactam) được sử dụng đồng thời làm thành phần (A).

Trong ví dụ 1-23, axit pyrrolidion carboxylic (hợp chất  $\gamma$ -lactam) và axit 3-(2-oxo-1-azepanyl)propanoic (hợp chất  $\epsilon$ -lactam) được sử dụng đồng thời làm thành phần (A).

Trong ví dụ 1-24, axit 6-oxo-2-piperidin carboxylic (hợp chất  $\delta$ -lactam) và axit 3-(2-oxo-1-azepanyl)propanoic (hợp chất  $\epsilon$ -lactam) được sử dụng đồng thời làm thành phần (A).

Trong ví dụ 1-25, axit pyrrolidion carboxylic (hợp chất  $\gamma$ -lactam), axit 6-oxo-2-piperidin carboxylic (hợp chất  $\delta$ -lactam) và axit 3-(2-oxo-1-azepanyl)propanoic (hợp chất  $\epsilon$ -lactam) được sử dụng đồng thời làm thành phần (A).

Trong ví dụ 1-26, axit pyrrolidion carboxylic (hợp chất  $\gamma$ -lactam) được sử dụng làm thành phần (A) và natri florua và natri monoflophosphat được sử dụng đồng thời làm thành phần (1-B).

Bảng 8

|                                                                     |                                     |                | CÁC VÍ DỤ |          |          |          |   |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------|-----------|----------|----------|----------|---|
|                                                                     |                                     |                | 1-27      | 1-28     | 1-29     | 1-30     |   |
| THÀNH PHẦN A                                                        | AXIT PYROLIDON CARBOXYLIC           |                | γ-LACTAM  | 3        | 3        | 3        | 3 |
|                                                                     | AXIT 6-OXO-2-PYPERIDIN CARBOXYLIC   |                | δ-LACTAM  |          |          |          |   |
|                                                                     | AXIT 3-(2-OXO-1-AZEPANYL) PROPANOIC |                | ε-LACTAM  |          |          |          |   |
| THÀNH PHẦN 1-B                                                      | NATRI FLORUA                        | LƯỢNG          | 0,22      | 0,22     | 0,22     | 0,22     |   |
|                                                                     |                                     | LƯỢNG THEO FLO | 0,1       | 0,1      | 0,1      | 0,1      |   |
|                                                                     | NATRI MONOFLOPHOSPHAT               | LƯỢNG          |           |          |          |          |   |
|                                                                     |                                     | LƯỢNG THEO FLO |           |          |          |          |   |
| TỈ LỆ KHỐI LƯỢNG CỦA COMPONENT (A) / THÀNH PHẦN (1-B) (THEO FLO)    |                                     |                | 30        | 30       | 30       | 30       |   |
| THÀNH PHẦN 1-C                                                      | CASEIN                              |                | 2         | 2        |          | 2        |   |
|                                                                     | LACTOFERRIN                         |                | 2         |          | 2        | 1        |   |
|                                                                     | COLAGEN HYDRO HÓA                   |                |           | 2        | 2        | 1        |   |
| TỈ LỆ KHỐI LƯỢNG CỦA THÀNH PHẦN (1-C) / THÀNH PHẦN (1-B) (THEO FLO) |                                     |                | 40        | 40       | 40       | 40       |   |
| CÁC CHẤT PHỤ GIA KHÁC                                               |                                     |                | CÂN BẰNG  | CÂN BẰNG | CÂN BẰNG | CÂN BẰNG |   |
| TỔNG                                                                |                                     |                | 100       | 100      | 100      | 100      |   |
| HIỆU QUẢ ỨC CHẾ BỆNH SÂU NGÀ RĂNG                                   |                                     |                | 5         | 5        | 5        | 5        |   |
| ĐỘ ỔN ĐỊNH CHẾ PHẨM                                                 |                                     |                | B         | B        | B        | B        |   |

Trong các ví dụ từ 1-27 đến 1-30 được liệt kê trong bảng 8, nhiều hợp chất được sử dụng đồng thời làm các thành phần hoạt tính.

Trong ví dụ 1-27, casein và lactoferrin được sử dụng đồng thời làm thành phần (1-C).

Trong ví dụ 1-28, casein và collagen hydro hóa được sử dụng đồng thời làm thành phần (1-C).

Trong ví dụ 1-29, lactoferrin và collagen hydro hóa được sử dụng đồng thời làm thành phần (1-C).

Trong ví dụ 1-30, casein, lactoferrin và collagen hydro hóa được sử dụng đồng thời làm thành phần (1-C).

Bảng 9

|                                                                    |                                          |                   | CÁC VÍ DỤ SO SÁNH  |          |          |          |   |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------|--------------------|----------|----------|----------|---|
|                                                                    |                                          |                   | 1-1                | 1-2      | 1-3      | 1-4      |   |
| THÀNH PHẦN A                                                       | AXIT PYROLIDON CARBOXYLIC                |                   | γ-LACTAM           |          |          |          | 3 |
|                                                                    | POLYVINYLPIROLIDON<br>(SẢN PHẨM SO SÁNH) |                   | KHÔNG CÓ NHÓM AXIT |          | 3        |          |   |
|                                                                    | PROLIN (SẢN PHẨM SO SÁNH)                |                   | AXIT AMIN VÒNG     |          |          | 3        |   |
| THÀNH PHẦN 1-B                                                     | NATRI FLORUA                             | LƯỢNG             | 0,22               | 0,22     | 0,22     |          |   |
|                                                                    |                                          | LƯỢNG THEO FLO    | 0,1                | 0,1      | 0,1      |          |   |
|                                                                    | NATRI MONOFLOPHOSPHAT                    | LƯỢNG             |                    |          |          |          |   |
|                                                                    |                                          | LƯỢNG THEO FLO    |                    |          |          |          |   |
| TỈ LỆ KHỐI LƯỢNG CỦA THÀNH PHẦN (A) / THÀNH PHẦN (1-B)(THEO FLO)   |                                          |                   |                    | 30       | 30       |          |   |
| THÀNH PHẦN 1-C                                                     |                                          | CASEIN            |                    |          |          |          |   |
|                                                                    |                                          | LACTOFERRIN       |                    |          |          |          |   |
|                                                                    |                                          | COLAGEN HYDRO HÓA |                    |          |          |          |   |
| TỈ LỆ KHỐI LƯỢNG CỦA THÀNH PHẦN (1-C) / THÀNH PHẦN (1-B)(THEO FLO) |                                          |                   |                    |          |          |          |   |
| CÁC CHẤT PHỤ GIA KHÁC                                              |                                          |                   | CÂN BẰNG           | CÂN BẰNG | CÂN BẰNG | CÂN BẰNG |   |
| TỔNG                                                               |                                          |                   | 100                | 100      | 100      | 100      |   |
| HIỆU QUẢ ỨC CHẾ BỆNH SÂU NGÀ RĂNG                                  |                                          |                   | 2                  | 2        | 2        | 1        |   |
| ĐỘ ỔN ĐỊNH CHẾ PHẨM                                                |                                          |                   | A                  | A        | A        | A        |   |

Trong ví dụ so sánh 1-1, thành phần (A) không được sử dụng và natri florua được sử dụng làm thành phần (1-B).

Trong các ví dụ so sánh 1-2 và 1-3, hợp chất lactam và chất tương tự hợp chất lactam được sử dụng làm các sản phẩm so sánh của thành phần (A). Trong ví dụ so sánh 1-2, polyvinylpyrrolidon được sử dụng làm sản phẩm so sánh của thành phần (A). Polyvinylpyrrolidon là hợp chất lactam không có nhóm axit. Trong ví dụ so sánh 1-3, prolin được sử dụng làm sản phẩm so sánh của thành phần (A). Prolin là axit amin vòng.

Trong ví dụ so sánh 1-4, thành phần (1-B) không được sử dụng và axit pyroolidion carboxylic được sử dụng làm thành phần (A).

Trong ví dụ so sánh 1-1, thành phần (A) không được sử dụng và natri florua được sử dụng làm thành phần (1-B). Các hợp chất floflorua được biết rõ là có hiệu quả trong việc ức chế sâu răng. Tuy nhiên, hiệu quả ức chế bệnh sâu ngà răng của hợp chất floflorua riêng lẻ được đánh giá bằng 2, chỉ số này không đủ để sử dụng trong thực tế.

Trong ví dụ so sánh 1-4, mặc dù độ ổn định chế phẩm được đánh giá tốt nhưng hiệu quả ức chế bệnh sâu ngà răng được đánh giá bằng 1.

Đối với bằng chứng từ các kết quả đánh giá các ví dụ so sánh 1-1 và 1-4 và các kết quả đánh giá các ví dụ ở trên, sử dụng cả hai thành phần (A) và thành phần (1-B) làm các thành phần hoạt tính có thể mang lại hiệu quả tốt hơn là hiệu quả bổ sung của các thành phần này.

Phần sau đây mô tả 2 ví dụ đơn thuốc của chế phẩm dùng theo đường miệng theo sáng chế. Trong các ví dụ đơn thuốc này, có thể đạt được hiệu quả phòng ngừa bệnh sâu ngà răng tương tự như hiệu quả đạt được với các chế phẩm dùng theo đường miệng của các ví dụ trên.

Bảng 10

Ví dụ đơn thuốc 1-1: Nước súc miệng

| THÀNH PHẦN                                | LƯỢNG (% KHỐI LƯỢNG) |
|-------------------------------------------|----------------------|
| NATRI PYROLIDON CARBOXYLAT                | 3                    |
| NATRI FLORUA                              | 0,22                 |
| XYLITOL                                   | 3                    |
| GLYXERIN (AI=100)                         | 2                    |
| DẦU THẦU DẦU HYDRO HÓA POLYOXYETYLEN (60) | 0,5                  |
| AXIT XITRIC MONOHYDRAT                    | 0,1                  |
| TRINATRI XITRAT DIHYDRAT                  | 0,3                  |
| CHẤT TẠO HƯƠNG VỊ                         | 0,2                  |
| ETANOL                                    | 8                    |
| PROPYLEN GLYCOL                           | 3                    |
| NƯỚC TINH KHIẾT                           | CÂN BẰNG             |
| TỔNG                                      | 100                  |
| HIỆU QUẢ ỨNG CHẾ BỆNH SÂU NGÀ RĂNG        | 4 ĐIỂM               |
| ĐỘ ỔN ĐỊNH CHẾ PHẨM                       | A                    |

Bảng 11

Ví dụ đơn thuốc 1-2: Kem đánh răng

| THÀNH PHẦN                                | LƯỢNG (% khối lượng) |
|-------------------------------------------|----------------------|
| NATRI PYROLIDON CARBOXYLAT                | 3                    |
| ETE POLYOXYETYLEN (10) CETYL              | 0,8                  |
| DẦU THẦU DẦU HYDRO HÓA POLYOXYETYLEN (30) | 0,6                  |
| DUNG DỊCH SORBITOL 70%                    | 40                   |
| PROPYLEN GLYCOL                           | 3                    |
| NATRI POLYACRYLAT                         | 0,5                  |
| GÔM XANTHAN                               | 0,6                  |
| NATRI ALGINAT                             | 0,3                  |
| NATRI SACCARIN                            | 0,2                  |
| THIẾC FLORUA                              | 0,39                 |
| NATRI LAURYL SULFAT                       | 1,5                  |
| SILICIC ANHYDRIT                          | 22                   |
| CHẤT TẠO HƯƠNG VỊ                         | 1,2                  |
| NƯỚC TINH KHIẾT                           | CÂN BẰNG             |
| TỔNG                                      | 100                  |
| HIỆU QUẢ ỨNG CHẾ BỆNH SÂU NGÀ RĂNG        | 4 ĐIỂM               |
| ĐỘ ỔN ĐỊNH CHẾ PHẨM                       | A                    |

Các ví dụ từ 2-1 đến 2-36 và các ví dụ so sánh từ 2-1 đến 2-6

Các nguyên liệu thô chính được sử dụng

Thành phần (A)

(1) Axit pyrolidion carboxylic (hợp chất  $\gamma$ -lactam):

Sản phẩm có tên thương mại “AJIDEW A-100 (nhãn hiệu đăng ký)” sản xuất bởi Ajinomoto Co., Inc.

(2) axit 6-oxo-2-piperidin carboxylic (hợp chất  $\delta$ -lactam):

Sản phẩm có tên thương mại “(S)-axit 6-oxo-2-piperidin carboxylic” sản xuất bởi Sigma-Aldrich Japan K.K.

(3) axit 3-(2-oxo-1-azepanyl)propanoic (hợp chất  $\epsilon$ -lactam):

Sản phẩm có tên thương mại “3-(2-Oxoazepan-1-yl)propanoic axit” sản xuất bởi Sigma-Aldrich Japan K.K.

Các sản phẩm so sánh của thành phần (A)

(4) Polyvinylpyrrolidon:

Sản phẩm có tên thương mại “Polyvinylpyrrolidon K25” sản xuất bởi Wako Pure Chemical Industries, Ltd.

Thành phần (2-B)

(5) Chiết xuất hạt nhãn (được sử dụng trong các ví dụ trừ các ví dụ 2-12 và 2-13 và trong các ví dụ so sánh):

Sản phẩm có tên thương mại “Agetect” sản xuất bởi Katakura Chikkarin Co., Ltd.

Hàm lượng chiết xuất hạt nhãn: 1%;

(6) Chiết xuất hạt nhãn (sử dụng trong các ví dụ 12 và 13):

Sản phẩm có tên thương mại “Bột chiết xuất hạt nhãn SD” sản xuất bởi Katakura Chikkarin Co., Ltd.

Hàm lượng chiết xuất hạt nhãn: 83%;

(7) Proantoxyanidin:

Sản phẩm có tên thương mại “Gravinol-SL” sản xuất bởi Kikkoman Corporation

Hàm lượng proantoxyanidin: 82%

(8) Catechin:

Sản phẩm có tên thương mại “Sunphenon EGCg” sản xuất bởi Taiyo Kagaku Co., Ltd.

Hàm lượng catechin: 95%

(9) Hesperidin:

Sản phẩm có tên thương mại “Metyl Hesperidin” sản xuất bởi Tokyo chemical industry Co., Ltd.

Hàm lượng hesperidin: 90%

Các sản phẩm so sánh của thành phần (2-B)

(10) Dung dịch chiết xuất hương thảo:

Sản phẩm có tên thương mại “RKC-87” sản xuất bởi Maruzen Pharmaceuticals Co., Ltd.

Hàm lượng dung dịch chiết xuất hương thảo: 1,5%

Tỷ lệ bào chế của mỗi hợp chất polyphenolic được liệt kê trong các bảng từ 12 đến 16 là tỷ lệ bào chế của polyphenol trong mỗi sản phẩm sẵn có trên thị trường so với các nguyên liệu thô tổng của mỗi chế phẩm.

Ví dụ thí nghiệm 2-1 đánh giá hiệu quả ức chế sự thoái hóa collagen ngà răng

Điều chế thuốc đánh răng

Điều chế mỗi chế phẩm dùng theo đường miệng có thành phần được liệt kê trong các bảng từ 12 đến 16. Phương pháp điều chế như sau. Các nguyên liệu thô tan được trong nước (hợp chất lactam, hợp chất polyphenolic, dinatri hydro phosphat, natri SACARIN) được trộn lẫn trong nước tinh khiết chứa sorbitol 70% để điều chế pha A, pha A được trộn lẫn với pha B thu được bằng cách bổ sung natri alginat, carrageenan và methylparaben vào propylen glycol. Thêm silicic anhydrit, chất tạo hương vị và natri lauryl sulfat được trộn lẫn ở nhiệt độ thông thường trong máy nhào trộn dung tích 1,5 l (sản xuất bởi Ishiyama Kosakusho) vào hỗn hợp thu được này. Tiếp theo, giảm áp suất xuống 4kPa để thực hiện khử bọt, sau đó trộn thêm để thu được chế phẩm. Sau khi bảo quản ở nhiệt độ trong phòng không quá 1 tuần, chế phẩm thu được được đưa vào đánh giá như sau.

Đánh giá sự ức chế sự thoái hóa collagen

Mài nhẵn để loại bỏ xương răng một phần rộng khoảng 2mm trên bề mặt chân răng của bò để tạo lỗ hoảng cho khử khoáng, tiếp đó cắt ra một lát dày 250μm bằng dụng cụ cắt Micro Cutter. Phủ bề mặt đã được loại bỏ xương răng bằng sơn móng, để lại một vùng khoảng 1,5mm × 250μm không phủ để sử dụng làm cửa sổ khử khoáng. Sau khi sơn móng khô ở nhiệt độ trong phòng, thực hiện nhúng ngập trong dung dịch

axit axetic chứa nước 0,1mol/l (có độ pH bằng 4,5) trong 50 giờ, từ đó điều chế được mẫu sâu bề mặt chân răng có phần cửa sổ trên đó lớp collagen bị lộ ra. Nhúng ngập mẫu này trong dung dịch chế phẩm của từng ví dụ và ví dụ so sánh đã được pha loãng 3 lần với nước trong 5 phút ở nhiệt độ trong phòng và sau đó rửa bằng nước cất, tiếp đó nhúng ngập trong nước bọt nhân tạo ( $\text{CaCl}_2$ : 2,2 mmol/l,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ : 2,2 mmol/l, axit axetic: 0,1 mol/l, collagenaza (loại 1A, sản xuất bởi Sigma Corporation) có nguồn gốc từ vi khuẩn *Clostridium histolyticum*: 1,0 unit/ml, pH 6,5) ở nhiệt độ 37°C. Xử lý sản phẩm thu được bằng chế phẩm 3 lần mỗi ngày vào buổi sáng, buổi trưa và buổi tối, thời gian còn lại trong ngày nhúng ngập sản phẩm trong nước bọt nhân tạo chứa collagenaza. Lặp lại quy trình này trong tổng cộng 4 ngày. Sau khi hoàn thành thí nghiệm, đưa mẫu sâu bề mặt chân răng vào quan sát dưới kính hiển vi và đánh giá độ sâu của collagen tiếp xúc ở 3 điểm mỗi mẫu để thu được giá trị trung bình. Nói cách khác, thực hiện đo ở 3 điểm (n=3) để tính giá trị trung bình. Tính tỷ lệ ức chế sự thoái hóa collagen theo công thức dưới đây và đánh giá theo tiêu chí đưa ra dưới đây. Trong công thức đó, nhóm ví dụ hoặc nhóm ví dụ so sánh chỉ nhóm được xử lý bằng chế phẩm được mô tả trong ví dụ hoặc ví dụ so sánh, trong khi nhóm chứng chỉ nhóm không được xử lý bằng chế phẩm được mô tả trong bất kỳ ví dụ nào trong số các ví dụ và các ví dụ so sánh. Thực hiện đánh giá trên 3 điểm (n=3) đối với từng ví dụ hoặc ví dụ so sánh theo cách tương tự như trên. Các kết quả được liệt kê trong các bảng từ 12 đến 16.

### Công thức 3

#### Công thức (2-1):

Tỷ lệ ức chế sự thoái hóa collagen ngà răng (%) =  $\{(\text{Độ sâu thoái hóa trong nhóm chứng} - \text{Độ sâu thoái hóa trong nhóm ví dụ hoặc nhóm ví dụ so sánh}) / \text{Độ sâu thoái hóa trong nhóm chứng}\} \times 100$

Tiêu chí đánh giá hiệu quả ức chế sự thoái hóa collagen ngà răng

A: Tỷ lệ ức chế sự thoái hóa collagen ngà răng là 70% hoặc cao hơn và thấp hơn 90%

B: Tỷ lệ ức chế sự thoái hóa collagen ngà răng là 50% hoặc cao hơn và thấp hơn 70%

C: Tỷ lệ ức chế sự thoái hóa collagen ngà răng là 20% và thấp hơn 50%

D: Tỷ lệ ức chế sự thoái hóa collagen ngà răng là 0% hoặc cao hơn và thấp hơn 20%

Ví dụ thí nghiệm 2-2 đánh giá hiệu quả ức chế sự thoái hóa collagen ngà răng sau khi bảo quản (sau khi bảo quản ở nhiệt độ 50°C trong 1 tháng)

#### Điều chế chế phẩm

Theo cách tương tự như trong ví dụ thí nghiệm 2-1, điều chế được chế phẩm dùng theo đường miệng có thành phần được liệt kê trong các bảng từ 12 đến 16, chế phẩm này được sử dụng sau khi bảo quản ở nhiệt độ cao ở nhiệt độ 50°C trong 1 tháng.

Đánh giá hiệu quả ức chế sự thoái hóa collagen ngà răng sau khi bảo quản

Chế phẩm bảo quản từ đó được đánh giá tính ức chế sự thoái hóa collagen ngà răng sau khi bảo quản. Phương pháp đánh giá, phương pháp tính tỷ lệ ức chế sự thoái hóa collagen ngà răng và tiêu chí đánh giá là tương tự như ví dụ thực nghiệm 2-1.

Ví dụ thí nghiệm 2-3 Đánh giá hiệu quả ức chế sự biến màu collagen ngà răng sau khi bảo quản (sau khi bảo quản ở nhiệt độ 50°C trong 1 tháng)

#### Điều chế thuốc đánh răng

Theo cách tương tự như trong ví dụ thí nghiệm 2-1, điều chế được chế phẩm dùng theo đường miệng có thành phần được liệt kê trong các bảng từ 12 đến 16, chế phẩm này được sử dụng sau khi bảo quản trong nhiệt độ cao ở nhiệt độ 50°C trong 1 tháng.

Đánh giá tính ức chế sự biến màu collagen ngà răng sau khi bảo quản

Chân răng bò được cắt thành các khối, mỗi khối được mài nhẵn bề mặt để loại bỏ xương răng. Phủ bề mặt đã loại bỏ xương răng bằng sơn móng, để lại một vùng có kích thước khoảng  $3,5\text{mm} \times 3,5\text{mm}$  không phủ sử dụng làm cửa sổ khử khoáng. Sau khi làm khô sơn móng ở nhiệt độ trong phòng, thực hiện nhúng ngập trong dung dịch axit axetic chứa nước 0,1 mol/l (pH 4,5) trong 72 giờ, từ đó điều chế được mẫu sâu bề mặt chân răng có phần cửa sổ trên đó collagen bị lộ ra. Sử dụng sự khác biệt màu sắc ( $L^*0$ ,  $a^*0$ ,  $b^*0$ ) đo được làm giá trị ban đầu. Tiếp đó, nhúng ngập mẫu trong dung dịch của chế phẩm của từng ví dụ hoặc ví dụ so sánh đã được pha loãng 3 lần với nước, trong 5 phút ở nhiệt độ trong phòng và tiếp đó rửa bằng nước cất, tiếp đó nhúng ngập

trong nước bọt nhân tạo ( $\text{CaCl}_2$ : 2,2mmol/l,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ : 2,2mmol/l, axit axetic: 0,1 mol/l, collagenaza (loại 1A, sản xuất bởi Sigma Corporation) có nguồn gốc từ vi khuẩn histolyticum: 0,1 unit/ml, pH 6,5) ở nhiệt độ 37°C. Xử lý sản phẩm thu được bằng chế phẩm 3 lần/ngày vào buổi sáng, buổi trưa và buổi tối và trong thời gian còn lại nhúng ngập sản phẩm trong nước bọt nhân tạo chứa collagenaza. Lặp lại trình tự này trong tổng số 4 ngày. Sau khi hoàn thành thí nghiệm, thực hiện đo sự khác biệt màu sắc ( $L^*$ ,  $a^*$ ,  $b^*$ ) trên 3 mẫu ( $n=3$ ) để tính giá trị trung bình. Đo sự khác biệt màu sắc trên máy quang phổ kế (CM-2022 sản xuất bởi Konica Minolta, Inc.) và đánh giá hiệu quả ức chế sự biến màu dựa trên tiêu chí đánh giá dưới đây sử dụng giá trị  $\Delta E$  được tính bằng công thức (2-2). Các kết quả được liệt kê trong các bảng từ 12 đến 16.

$$\text{giá trị } \Delta E = ((L^*1 - L^*0)^2 + (a^*1 - a^*0)^2 + (b^*1 - b^*0)^2)^{1/2}$$

Tiêu chí đánh giá

A:  $0 \leq \Delta E < 2,0$

B:  $2,0 \leq \Delta E < 4,0$

C:  $4,0 \leq \Delta E < 6,0$

D:  $6,0 \leq \Delta E < 8,0$

Ví dụ thí nghiệm 2-4 đánh giá độ ổn định chế phẩm (sau khi bảo quản ở nhiệt độ 50°C trong 1 tháng)

Theo cách tương tự như trong ví dụ thí nghiệm 2-1, điều chế được thuốc đánh răng có thành phần được liệt kê trong các bảng từ 12 đến 16, tiếp đó, bảo quản thuốc đánh răng này trong bể nhiệt độ cao ở nhiệt độ 50°C trong 1 tháng. Đánh giá hình dạng sau khi bảo quản bằng quan sát trực quan và đánh giá độ ổn định chế phẩm (biến màu và duy trì hình dạng) dựa vào tiêu chí đánh giá dưới đây.

Tiêu chí đánh giá

A: Chế phẩm khi lấy ra khỏi ống không quan sát thấy biến màu và không có vấn đề gì về duy trì hình dạng chế phẩm

B: Chế phẩm khi lấy ra khỏi ống có một chút vấn đề về biến màu và duy trì hình dạng chế phẩm

C: Chế phẩm khi lấy ra khỏi ống có một chút vấn đề về biến màu và/hoặc duy trì hình dạng chế phẩm

D: Chế phẩm khi lấy ra khỏi ống có các vấn đề nghiêm trọng về biến màu và/hoặc duy trì hình dạng chế phẩm.

Các kết quả của các ví dụ thí nghiệm từ 2-1 đến 2-4 đối với các chế phẩm dùng theo đường miệng của các ví dụ và các ví dụ so sánh được liệt kê trong các bảng từ 12 đến 16.

Bảng 12

|                        |                                                                                                 | CÁC VÍ DỤ       |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| THÀNH PHẦN (%)         |                                                                                                 | 2-1             | 2-2             | 2-3             | 2-4             | 2-5             | 2-6             | 2-7             | 2-8             | 2-9             |
| A                      | AXIT PYROLIDON CARBOXYLIC ( $\gamma$ -LACTAM)                                                   | 30              | 30              | 30              | 30              |                 |                 |                 |                 | 30              |
|                        | AXIT 6-OXO-2-PYPERIDIN CARBOXYLIC ( $\delta$ -LACTAM)                                           |                 |                 |                 |                 | 30              | 30              |                 |                 |                 |
|                        | AXIT 3-(2-OXO-1-AZEPANYL)PROPANOIC ( $\epsilon$ -LACTAM)                                        |                 |                 |                 |                 |                 |                 | 30              | 30              |                 |
| 2-B                    | CHIẾT XUẤT HẠT NHÃN                                                                             | 0,1             |                 |                 |                 | 0,1             |                 | 0,1             |                 | 0,001           |
|                        | PROANTOXYANIDIN                                                                                 |                 | 0,1             |                 |                 |                 | 0,1             |                 | 0,1             |                 |
|                        | CATECHIN                                                                                        |                 |                 | 0,1             |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
|                        | HESPERIDIN                                                                                      |                 |                 |                 | 0,1             |                 |                 |                 |                 |                 |
| A/B                    |                                                                                                 | 30              | 30              | 30              | 30              | 30              | 30              | 30              | 30              | 3000            |
| CÁC THÀNH PHẦN TỰ CHỌN | SILICIC ANHYDRIT                                                                                | 20              | 20              | 20              | 20              | 20              | 20              | 20              | 20              | 20              |
|                        | SORBITOL 70%                                                                                    | 40              | 40              | 40              | 40              | 40              | 40              | 40              | 40              | 40              |
|                        | PROPYLEN GLYCOL                                                                                 | 50              | 50              | 50              | 50              | 50              | 50              | 50              | 50              | 50              |
|                        | NATRI ALGINAT                                                                                   | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             |
|                        | CARRAGEENAN                                                                                     | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             |
|                        | NATRI LAURYL SULFAT                                                                             | 1,0             | 1,0             | 1,0             | 1,0             | 1,0             | 1,0             | 1,0             | 1,0             | 1,0             |
|                        | NATRI SACARIN                                                                                   | 0,2             | 0,2             | 0,2             | 0,2             | 0,2             | 0,2             | 0,2             | 0,2             | 0,2             |
|                        | CHẤT TẠO HƯƠNG VỊ                                                                               | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             |
|                        | METYL PARABEN                                                                                   | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             |
|                        | DINATRI HYDRO-GEN PHOSPHAT (CHẤT ĐIỀU CHỈNH ĐỘ pH)                                              | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC |
|                        | NƯỚC                                                                                            | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        |
|                        | TỔNG                                                                                            | 100             | 100             | 100             | 100             | 100             | 100             | 100             | 100             | 100             |
| ĐÁNH GIÁ               | VÍ DỤ THÍ NGHIỆM 2-1: TỈ LỆ ỨNG CHẾ SỰ THOẢI HÓA COLAGEN NGÀ RĂNG (NGAY SAU ĐÓ)                 | 87              | 85              | 79              | 80              | 80              | 80              | 77              | 78              | 57              |
|                        | VÍ DỤ THÍ NGHIỆM 2-2: TỈ LỆ ỨNG CHẾ SỰ THOẢI HÓA COLAGEN NGÀ RĂNG (SAU 1 THÁNG Ở NHIỆT ĐỘ 50°C) | 84              | 81              | 62              | 69              | 79              | 79              | 75              | 74              | 55              |
|                        | VÍ DỤ THÍ NGHIỆM 2-3: TỈ LỆ ỨNG CHẾ BIẾN MÀU COLAGEN NGÀ RĂNG (SAU 1 THÁNG Ở NHIỆT ĐỘ 50°C)     | A               | A               | A               | A               | A               | A               | A               | A               | A               |
|                        | VÍ DỤ THÍ NGHIỆM 2-4: ĐỘ ỔN ĐỊNH CHẾ PHẨM (SAU 1 THÁNG Ở NHIỆT ĐỘ 50°C)                         | A               | A               | B               | A               | A               | B               | A               | B               | A               |

Bảng 13

|                        |                                                                                                 | CÁC VÍ DỤ       |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| THÀNH PHẦN (%)         |                                                                                                 | 2-10            | 2-11            | 2-12            | 2-13            | 2-14            | 2-15            | 2-16            | 2-17            |
| A                      | AXIT PYROLIDON CARBOXYLIC ( $\gamma$ -LACTAM)                                                   | 3,0             | 3,0             | 3,0             | 3,0             | 3,0             | 3,0             | 3,0             | 3,0             |
|                        | AXIT 6-OXO-2-PYPERIDIN CARBOXYLIC ( $\delta$ -LACTAM)                                           |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
|                        | AXIT 3-(2-OXO-1-AZEPANYL) PROPANOIC ( $\epsilon$ -LACTAM)                                       |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| 2-B                    | CHIẾT XUẤT HẠT NHẪN                                                                             | 0,004           | 0,01            | 0,2             | 0,5             |                 |                 |                 |                 |
|                        | PROANTOXANIDIN                                                                                  |                 |                 |                 |                 | 0,004           | 0,01            | 0,2             | 0,5             |
|                        | CATECHIN                                                                                        |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
|                        | HESPERIDIN                                                                                      |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| A/B                    |                                                                                                 | 750             | 300             | 15              | 6               | 750             | 300             | 15              | 6               |
| CÁC THÀNH PHẦN TỰ CHỌN | SILICIC ANHYDRIT                                                                                | 20              | 20              | 20              | 20              | 20              | 20              | 20              | 20              |
|                        | SORBITOL 70%                                                                                    | 40              | 40              | 40              | 40              | 40              | 40              | 40              | 40              |
|                        | PROPYLEN GLYCOL                                                                                 | 5,0             | 5,0             | 5,0             | 5,0             | 5,0             | 5,0             | 5,0             | 5,0             |
|                        | NATRI ALGINAT                                                                                   | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             |
|                        | CARRAGEENAN                                                                                     | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             |
|                        | NATRI LAURYL SULFAT                                                                             | 1,0             | 1,0             | 1,0             | 1,0             | 1,0             | 1,0             | 1,0             | 1,0             |
|                        | NATRI SACARIN                                                                                   | 0,2             | 0,2             | 0,2             | 0,2             | 0,2             | 0,2             | 0,2             | 0,2             |
|                        | CHẤT TẠO HƯƠNG VỊ                                                                               | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             |
|                        | METYL PARABEN                                                                                   | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             |
|                        | DINATRI HYDRO PHOSPHAT (CHẤT ĐIỀU CHỈNH ĐỘ pH)                                                  | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC |
|                        | NƯỚC                                                                                            | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        |
|                        | TỔNG                                                                                            | 100             | 100             | 100             | 101             | 100             | 100             | 100             | 100             |
| ĐÁNH GIÁ               | VÍ DỤ THÍ NGHIỆM 2-1: TỈ LỆ ỨNG CHẾ SỰ THOÁI HÓA COLAGEN NGÀ RĂNG (NGAY SAU ĐÓ)                 | 65              | 80              | 88              | 85              | 65              | 80              | 84              | 83              |
|                        | VÍ DỤ THÍ NGHIỆM 2-2: TỈ LỆ ỨNG CHẾ SỰ THOÁI HÓA COLAGEN NGÀ RĂNG (SAU 1 THÁNG Ở NHIỆT ĐỘ 50°C) | 61              | 76              | 84              | 83              | 60              | 74              | 80              | 80              |
|                        | VÍ DỤ THÍ NGHIỆM 2-3: TỈ LỆ ỨNG CHẾ BIẾN MÀU COLAGEN NGÀ RĂNG (SAU 1 THÁNG Ở NHIỆT ĐỘ 50°C)     | A               | A               | A               | B               | A               | A               | A               | B               |
|                        | VÍ DỤ THÍ NGHIỆM 2-4: ĐỘ ỔN ĐỊNH CHẾ PHẨM (SAU 1 THÁNG Ở NHIỆT ĐỘ 50°C)                         | A               | A               | A               | B               | A               | A               | A               | B               |

Bảng 14

|                        |                                                                                                 | CÁC VÍ DỤ       |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| THÀNH PHẦN (%)         |                                                                                                 | 2-18            | 2-19            | 2-20            | 2-21            | 2-22            | 2-23            | 2-24            | 2-25            |
| A                      | AXIT PYROLIDON CARBOXYLIC ( $\gamma$ -LACTAM)                                                   | 0,5             | 1,0             | 5,0             | 10              | 0,5             | 1,0             | 5,0             | 10              |
|                        | AXIT 6-OXO-2-PYPERIDIN CARBOXYLIC ( $\delta$ -LACTAM)                                           |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
|                        | AXIT 3-(2-OXO-1-AZEPANYL) PROPANOIC ( $\epsilon$ -LACTAM)                                       |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| 2-B                    | CHIẾT XUẤT HẠT NHẪN                                                                             | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             |                 |                 |                 |                 |
|                        | PROANTOXYANIDIN                                                                                 |                 |                 |                 |                 | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             |
|                        | CATECHIN                                                                                        |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
|                        | HESPERIDIN                                                                                      |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| A/B                    |                                                                                                 | 5               | 10              | 50              | 100             | 5               | 10              | 50              | 100             |
| CÁC THÀNH PHẦN TỰ CHỌN | SILICIC ANHYDRIT                                                                                | 20              | 20              | 20              | 20              | 20              | 20              | 20              | 20              |
|                        | SORBITOL 70%                                                                                    | 40              | 40              | 40              | 40              | 40              | 40              | 40              | 40              |
|                        | PROPYLEN GLYCOL                                                                                 | 5,0             | 5,0             | 5,0             | 5,0             | 5,0             | 5,0             | 5,0             | 5,0             |
|                        | NATRI ALGINAT                                                                                   | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             |
|                        | CARRAGEENAN                                                                                     | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             |
|                        | NATRI LAURYL SULFAT                                                                             | 1,0             | 1,0             | 1,0             | 1,0             | 1,0             | 1,0             | 1,0             | 1,0             |
|                        | NATRI SACARIN                                                                                   | 0,2             | 0,2             | 0,2             | 0,2             | 0,2             | 0,2             | 0,2             | 0,2             |
|                        | CHẤT TẠO HƯƠNG VỊ                                                                               | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             |
|                        | METYL PARABEN                                                                                   | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             |
|                        | DINATRI HYDRO PHOSPHAT (CHẤT ĐIỀU CHỈNH ĐỘ pH)                                                  | LƯỢNG CHỈNH XÁC | LƯỢNG CHỈNH XÁC | LƯỢNG CHỈNH XÁC | LƯỢNG CHỈNH XÁC | LƯỢNG CHỈNH XÁC | LƯỢNG CHỈNH XÁC | LƯỢNG CHỈNH XÁC | LƯỢNG CHỈNH XÁC |
|                        | NƯỚC                                                                                            | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        |
|                        | TỔNG                                                                                            | 100             | 100             | 100             | 100             | 100             | 100             | 100             | 100             |
| ĐÁNH GIÁ               | VÍ DỤ THÍ NGHIỆM 2-1: TỈ LỆ ỨNG CHẾ SỰ THOẢI HÓA COLAGEN NGÀ RĂNG (NGAY SAU ĐÓ)                 | 82              | 80              | 85              | 82              | 82              | 81              | 83              | 84              |
|                        | VÍ DỤ THÍ NGHIỆM 2-2: TỈ LỆ ỨNG CHẾ SỰ THOẢI HÓA COLAGEN NGÀ RĂNG (SAU 1 THÁNG Ở NHIỆT ĐỘ 50°C) | 62              | 71              | 80              | 75              | 60              | 70              | 79              | 69              |
|                        | VÍ DỤ THÍ NGHIỆM 2-3: TỈ LỆ ỨNG CHẾ BIẾN MÀU COLAGEN NGÀ RĂNG (SAU 1 THÁNG Ở NHIỆT ĐỘ 50°C)     | B               | A               | A               | A               | B               | A               | A               | A               |
|                        | VÍ DỤ THÍ NGHIỆM 2-4: ĐỘ ỔN ĐỊNH CHẾ PHẨM (SAU 1 THÁNG Ở NHIỆT ĐỘ 50°C)                         | A               | A               | A               | B               | B               | A               | A               | B               |

Bảng 15

|                        |                                                                                                 | CÁC VÍ DỤ       |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| THÀNH PHẦN (%)         |                                                                                                 | 2-26            | 2-27            | 2-28            | 2-29            | 2-30            | 2-31            | 2-32            | 2-33            |
| A                      | AXIT PYROLIDON CARBOXYLIC ( $\gamma$ -LACTAM)                                                   | 1,0             | 5,0             | 1,0             | 5,0             | 2,0             | 1,0             | 3,0             | 3,0             |
|                        | AXIT 6-OXO-2-PYPERIDIN CARBOXYLIC ( $\delta$ -LACTAM)                                           |                 |                 |                 |                 | 1               |                 |                 |                 |
|                        | AXIT 3-(2-OXO-1-AZEPANYL)PROPANOIC ( $\epsilon$ -LACTAM)                                        |                 |                 |                 |                 |                 | 4,0             |                 |                 |
| 2-B                    | CHIẾT XUẤT HẠT NHÃN                                                                             |                 |                 |                 |                 | 0,1             |                 | 0,05            | 0,1             |
|                        | PROANTOXYANIDIN                                                                                 |                 |                 |                 |                 |                 | 0,1             | 0,1             |                 |
|                        | CATECHIN                                                                                        | 0,1             | 0,1             |                 |                 |                 |                 |                 | 0,05            |
|                        | HESPERIDIN                                                                                      |                 |                 | 0,1             | 0,1             |                 |                 |                 |                 |
| A/B                    |                                                                                                 | 10              | 50              | 10              | 50              | 30              | 50              | 20              | 20              |
| CÁC THÀNH PHẦN TỰ CHỌN | SILICIC ANHYDRIT                                                                                | 20              | 20              | 20              | 20              | 20              | 20              | 20              | 20              |
|                        | SORBITOL 70%                                                                                    | 40              | 40              | 40              | 40              | 40              | 40              | 40              | 40              |
|                        | PROPYLEN GLYCOL                                                                                 | 5,0             | 5,0             | 5,0             | 5,0             | 5,0             | 5,0             | 5,0             | 5,0             |
|                        | NATRI ALGINAT                                                                                   | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             |
|                        | CARRAGEENAN                                                                                     | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             |
|                        | NATRI LAURYL SULFAT                                                                             | 1,0             | 1,0             | 1,0             | 1,0             | 1,0             | 1,0             | 1,0             | 1,0             |
|                        | NATRI SACARIN                                                                                   | 0,2             | 0,2             | 0,2             | 0,2             | 0,2             | 0,2             | 0,2             | 0,2             |
|                        | CHẤT TẠO HƯƠNG VỊ                                                                               | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             |
|                        | METYL PARABEN                                                                                   | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             |
|                        | DINATRI HYDRO PHOSPHAT (CHẤT ĐIỀU CHỈNH ĐỘ pH)                                                  | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC |
|                        | NƯỚC                                                                                            | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        |
|                        | TỔNG                                                                                            | 100             | 100             | 100             | 100             | 100             | 100             | 100             | 100             |
| ĐÁNH GIÁ               | VÍ DỤ THÍ NGHIỆM 2-1: TỈ LỆ ỨNG CHẾ SỰ THOẢI HÓA COLAGEN NGÀ RĂNG (NGAY SAU ĐÓ)                 | 75              | 77              | 77              | 80              | 85              | 80              | 85              | 82              |
|                        | VÍ DỤ THÍ NGHIỆM 2-2: TỈ LỆ ỨNG CHẾ SỰ THOẢI HÓA COLAGEN NGÀ RĂNG (SAU 1 THÁNG Ở NHIỆT ĐỘ 50°C) | 62              | 63              | 65              | 65              | 84              | 81              | 80              | 82              |
|                        | VÍ DỤ THÍ NGHIỆM 2-3: TỈ LỆ ỨNG CHẾ BIẾN MÀU COLAGEN NGÀ RĂNG (SAU 1 THÁNG Ở NHIỆT ĐỘ 50°C)     | B               | A               | B               | A               | A               | A               | A               | A               |
|                        | VÍ DỤ THÍ NGHIỆM 2-4: ĐỘ ỔN ĐỊNH CHẾ PHẨM (SAU 1 THÁNG Ở NHIỆT ĐỘ 50°C)                         | A               | B               | A               | B               | A               | A               | A               | A               |

Bảng 16

|                        |                                                                                                 | VÍ DỤ SO SÁNH   |                 |                 |                 | VÍ DỤ           |                 |                 | VÍ DỤ SO SÁNH   |                 |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| THÀNH PHẦN (%)         |                                                                                                 | 2-1             | 2-2             | 2-3             | 2-4             | 2-34            | 2-35            | 2-36            | 2-5             | 2-6             |
| A                      | AXIT PYROLIDON CARBOXYLIC ( $\gamma$ -LACTAM)                                                   |                 |                 |                 |                 | 3,0             |                 |                 |                 | 3,0             |
|                        | AXIT 6-OXO-2-PYPERIDIN CARBOXYLIC ( $\delta$ -LACTAM)                                           |                 |                 |                 |                 |                 | 3,0             |                 |                 |                 |
|                        | AXIT 3-(2-OXO-1-AZEPANYL)PROPANOIC ( $\epsilon$ -LACTAM)                                        |                 |                 |                 |                 |                 |                 | 3,0             |                 |                 |
|                        | POLYVINYLPIRROLIDON (SẢN PHẨM SO SÁNH KHÔNG CÓ NHÓM AXIT)                                       |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 | 3,0             |                 |
| 2-B                    | CHIẾT XUẤT HẠT NHÃN                                                                             | 0,1             |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
|                        | PROANTOXANIDIN                                                                                  |                 | 0,1             |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
|                        | CATECHIN                                                                                        |                 |                 | 0,1             |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
|                        | HESPERIDIN                                                                                      |                 |                 |                 | 0,1             |                 |                 |                 |                 |                 |
|                        | CHIẾT XUẤT HƯƠNG THẢO (SẢN PHẨM SO SÁNH CỦA POLYPHENOL)                                         |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 | 0,1             |
| CÁC THÀNH PHẦN TỰ CHỌN | SILICIC ANHYDRIT                                                                                | 20              | 20              | 20              | 20              | 20              | 20              | 20              | 20              | 20              |
|                        | SORBITOL 70%                                                                                    | 40              | 40              | 40              | 40              | 40              | 40              | 40              | 40              | 40              |
|                        | PROPYLEN GLYCOL                                                                                 | 5,0             | 5,0             | 5,0             | 5,0             | 5,0             | 5,0             | 5,0             | 5,0             | 5,0             |
|                        | NATRI ALGINAT                                                                                   | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             |
|                        | CARRAGEENAN                                                                                     | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             |
|                        | NATRI LAURYL SULFAT                                                                             | 1,0             | 1,0             | 1,0             | 1,0             | 1,0             | 1,0             | 1,0             | 1,0             | 1,0             |
|                        | NATRI SACARIN                                                                                   | 0,2             | 0,2             | 0,2             | 0,2             | 0,2             | 0,2             | 0,2             | 0,2             | 0,2             |
|                        | CHẤT TẠO HƯƠNG VỊ                                                                               | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             |
|                        | METYL PARABEN                                                                                   | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             |
|                        | DINATRI HYDRO PHOSPHAT (CHẤT ĐIỀU CHỈNH ĐỘ pH)                                                  | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC |
|                        | NƯỚC                                                                                            | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        |
|                        | TỔNG                                                                                            | 100             | 100             | 100             | 100             | 100             | 101             | 100             | 100             | 100             |
| ĐÁNH GIÁ               | VÍ DỤ THÍ NGHIỆM 2-1: TỈ LỆ ỨNG CHẾ SỰ THOÁI HÓA COLAGEN NGÀ RĂNG (NGAY SAU ĐÓ)                 | 59              | 55              | 49              | 51              | 25              | 21              | 21              | 3               | 22              |
|                        | VÍ DỤ THÍ NGHIỆM 2-2: TỈ LỆ ỨNG CHẾ SỰ THOÁI HÓA COLAGEN NGÀ RĂNG (SAU 1 THÁNG Ở NHIỆT ĐỘ 50°C) | 35              | 32              | 27              | 28              | 22              | 20              | 20              | 3               | 21              |
|                        | VÍ DỤ THÍ NGHIỆM 2-3: TỈ LỆ ỨNG CHẾ BIẾN MÀU COLAGEN NGÀ RĂNG (SAU 1 THÁNG Ở NHIỆT ĐỘ 50°C)     | C               | D               | D               | C               | A               | A               | A               | A               | B               |
|                        | VÍ DỤ THÍ NGHIỆM 2-4: ĐỘ ỔN ĐỊNH CHẾ PHẨM (SAU 1 THÁNG Ở NHIỆT ĐỘ 50°C)                         | D               | D               | C               | D               | A               | A               | A               | A               | C               |

Các bảng từ 12 đến 16 chứng minh các điểm sau đây. Mặc dù sau khi bảo quản ở nhiệt độ 50°C trong 1 giờ, thành phần của các chế phẩm dùng theo đường miệng (các ví dụ từ 2-34 đến 2-36) chứa thành phần (A) có hiệu quả ức chế sự thoái hóa collagen

ngà răng tương đương rất tốt với chế phẩm này trước khi bảo quản. Các thành phần của các chế phẩm dùng theo đường miệng (các ví dụ từ 2-34 đến 2-36) vượt trội so với chế phẩm dùng theo đường miệng (ví dụ so sánh 2-5) chứa polyvinylpyrrolidon về hiệu quả ức chế sự thoái hóa collagen ngà răng. Điều này xác nhận rằng các chế phẩm dùng theo đường miệng (các ví dụ) chứa thành phần (A) và thành phần (2-B) có tỷ lệ ức chế cao đáng kể thoái hóa collagen ngà răng và giữ được hiệu quả ức chế sự thoái hóa collagen ngà răng cao thậm chí ngay cả sau khi bảo quản chế phẩm ở nhiệt độ 50°C trong 1 tháng, so với các chế phẩm dùng theo đường miệng (các ví dụ so sánh) chứa hoặc thành phần (A) hoặc thành phần (2-B) hoặc chế phẩm chứa sản phẩm so sánh tương ứng của thành phần (A) hoặc thành phần (2-B). Trong các chế phẩm dùng theo đường miệng (các ví dụ) chứa thành phần (A) hoặc chứa thành phần (A) và thành phần (2-B), sự biến màu collagen ngà răng do thành phần polyphenol được ức chế một cách đáng kể và sự biến màu sau khi bảo quản chế phẩm cũng được ức chế một cách đáng kể. Các kết quả này cho thấy chế phẩm dùng theo đường miệng của sáng chế có đủ hiệu quả ức chế sự thoái hóa collagen ngà răng, hiệu quả ức chế sự thoái hóa collagen ngà răng sau khi bảo quản, hiệu quả ức chế sự biến màu collagen ngà răng sau khi bảo quản và độ ổn định chế phẩm ở trạng thái cân bằng tốt. Các kết quả này cũng cho thấy rõ rệt chế phẩm dùng theo đường miệng (2) mãi mãi ở tất cả hiệu quả ức chế sự thoái hóa collagen ngà răng, hiệu quả ức chế sự thoái hóa collagen ngà răng sau khi bảo quản, hiệu quả ức chế sự biến màu collagen ngà răng sau khi bảo và độ ổn định chế phẩm.

Phần sau đây mô tả các ví dụ đơn thuốc bổ sung. Trong các ví dụ đơn thuốc này, có thể đạt được các hiệu quả tương tự như hiệu quả đạt được trong các ví dụ ở trên.

Bảng 17

## Ví dụ đơn thuốc 2-1 (Thuốc đánh răng)

|                                                                        |                 |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| AXIT PYROLIDON CARBOXYLIC ( $\gamma$ -LACTAM)                          | 3,0%            |
| CHIẾT XUẤT HẠT NHÃN (THEO POLYPHENOL)                                  | 0,1%            |
| SILICIC ANHYDRIT                                                       | 20,0%           |
| NATRI LAURYL SULFAT                                                    | 1,0%            |
| DẦU THẦU DẦU HYDRO HÓA POLYOXYETYLEN<br>(BỔ SUNG EO TRUNG BÌNH 20 MOL) | 1,0%            |
| PROPYLEN GLYCOL                                                        | 3,0%            |
| SORBITOL 70%                                                           | 30,0%           |
| NATRI ALGINAT                                                          | 0,3%            |
| GÔM XATHAN                                                             | 0,5%            |
| NATRI POLYACRYLAT                                                      | 0,3%            |
| NATRI FLORUA                                                           | 0,21%           |
| NATRI SACARIN                                                          | 0,1%            |
| CHẤT TẠO HƯƠNG VỊ                                                      | 0,8%            |
| NATRI BENZOAT                                                          | 0,5%            |
| DINATRI HYDRO PHOSPHAT                                                 | LƯỢNG CHÍNH XÁC |
| NƯỚC TINH KHIẾT                                                        | CÂN BẰNG        |
| TỔNG                                                                   | 100,0%          |

Bảng 18

## Ví dụ đơn thuốc 2-2 (Thuốc đánh răng)

|                                                                        |                 |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| AXIT PYROLIDON CARBOXYLIC ( $\gamma$ -LACTAM)                          | 3,0%            |
| PROANTOXYANIDIN (THEO POLYPHENOL)                                      | 0,1%            |
| SILICIC ANHYDRIT                                                       | 20,0%           |
| NATRI LAURYL SULFAT                                                    | 0,8%            |
| DẦU THẦU DẦU HYDRO HÓA POLYOXYETYLEN<br>(BỔ SUNG EO TRUNG BÌNH 20 MOL) | 1,2%            |
| PROPYLEN GLYCOL                                                        | 5,0%            |
| SORBITOL 70%                                                           | 35,0%           |
| NATRI ALGINAT                                                          | 0,3%            |
| GÔM XATHAN                                                             | 1,2%            |
| NATRI FLORUA                                                           | 0,21%           |
| NATRI SACARIN                                                          | 0,1%            |
| CHẤT TẠO HƯƠNG VỊ                                                      | 0,8%            |
| NATRI BENZOAT                                                          | 0,5%            |
| DINATRI HYDRO PHOSPHAT                                                 | LƯỢNG CHÍNH XÁC |
| NƯỚC TINH KHIẾT                                                        | CÂN BẰNG        |
| TỔNG                                                                   | 100,0%          |

Bảng 19

## Ví dụ đơn thuốc 2-3 (Thuốc đánh răng)

|                                                                        |                 |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| AXIT PYROLIDON CARBOXYLIC ( $\gamma$ -LACTAM)                          | 3,0%            |
| CHIẾT XUẤT HẠT NHÃN (THEO POLYPHENOL)                                  | 0,1%            |
| SILICIC ANHYDRIT                                                       | 3,0%            |
| NATRI LAURYL SULFAT                                                    | 1,0%            |
| DẦU THẦU DẦU HYDRO HÓA POLYOXYETYLEN<br>(BỔ SUNG EO TRUNG BÌNH 20 MOL) | 1,0%            |
| PROPYLEN GLYCOL                                                        | 3,0%            |
| SORBITOL 70%                                                           | 60,0%           |
| NATRI ALGINAT                                                          | 0,5%            |
| GÔM XATHAN                                                             | 1,5%            |
| POLYETYLEN GLYCOL                                                      | 1,0%            |
| NATRI FLORUA                                                           | 0,21%           |
| NATRI SACARIN                                                          | 0,1%            |
| NHÔM LACTAT                                                            | 2,0%            |
| KALI NITRAT                                                            | 5,0%            |
| CHẤT TẠO HƯƠNG VỊ                                                      | 0,8%            |
| NATRI BENZOAT                                                          | 0,5%            |
| DINATRI HYDRO PHOSPHAT                                                 | LƯỢNG CHÍNH XÁC |
| NƯỚC TINH KHIẾT                                                        | CÂN BẰNG        |
| TỔNG                                                                   | 100,0%          |

Bảng 20

## Ví dụ đơn thuốc 2-4 (Nước súc miệng)

|                                                                        |                 |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| AXIT PYROLIDON CARBOXYLIC ( $\gamma$ -LACTAM)                          | 1,0%            |
| CHIẾT XUẤT HẠT NHÃN (THEO POLYPHENOL)                                  | 0,01%           |
| CARRAGEENAN                                                            | 0,05%           |
| GLYXERIN 85%                                                           | 10,0%           |
| DẦU THẦU DẦU HYDRO HÓA POLYOXYETYLEN<br>(BỔ SUNG EO TRUNG BÌNH 60 MOL) | 4,0%            |
| NATRI SACARIN                                                          | 0,4%            |
| TRICLOSAN                                                              | 0,02%           |
| NATRI BENZOAT                                                          | 0,3%            |
| CHẤT TẠO HƯƠNG VỊ                                                      | 0,3%            |
| NATRI XITRAT                                                           | LƯỢNG CHÍNH XÁC |
| NƯỚC TINH KHIẾT                                                        | CÂN BẰNG        |
| TỔNG                                                                   | 100,0%          |

Bảng 21

## Ví dụ đơn thuốc 2-5 (Nước súc miệng)

|                                                                        |                 |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| AXIT PYROLIDON CARBOXYLIC ( $\gamma$ -LACTAM)                          | 2,0%            |
| PROANTOXYANIDIN (THEO POLYPHENOL)                                      | 0,01%           |
| POLIME CARBOXYVINYL                                                    | 0,5%            |
| GLYXERIN 85%                                                           | 20,0%           |
| DẦU THẦU DẦU HYDRO HÓA POLYOXYETYLEN<br>(BỔ SUNG EO TRUNG BÌNH 60 MOL) | 3,0%            |
| NATRI SACARIN                                                          | 0,3%            |
| NATRI BENZOAT                                                          | 0,3%            |
| CHẤT TẠO HƯƠNG VỊ                                                      | 0,3%            |
| ETANOL                                                                 | 5,0%            |
| NATRI XITRAT                                                           | LƯỢNG CHÍNH XÁC |
| NƯỚC TINH KHIẾT                                                        | CÂN BẰNG        |
| TỔNG                                                                   | 100,0%          |

Bảng 22

## Ví dụ đơn thuốc 2-6 (Kẹo)

|                                               |               |
|-----------------------------------------------|---------------|
| AXIT PYROLIDON CARBOXYLIC ( $\gamma$ -LACTAM) | 1,5%          |
| CHIẾT XUẤT HẠT NHẪN (THEO POLYPHENOL)         | 0,2%          |
| PALATINOZA GIẢM                               | 96,0%         |
| ESTE AXIT BÉO GLYXERIN                        | 1,0%          |
| DẦU TẠO HƯƠNG VỊ                              | 1,0%          |
| SUCRALOZA                                     | 0,3%          |
| <b>TỔNG</b>                                   | <b>100,0%</b> |

Bảng 23

## Ví dụ đơn thuốc 2-7 (Kẹo cao su)

## LỚP BỌC ĐƯỜNG

|                                               |               |
|-----------------------------------------------|---------------|
| AXIT PYROLIDON CARBOXYLIC ( $\gamma$ -LACTAM) | 2,0%          |
| PROANTOXYANIDIN (THEO POLYPHENOL)             | 0,1%          |
| MALTITOL                                      | 92,4%         |
| GÔM ARABIC                                    | 5,0%          |
| DẦU TẠO HƯƠNG VỊ                              | 0,5%          |
| <b>TỔNG LỚP BỌC ĐƯỜNG</b>                     | <b>100,0%</b> |

## PHẦN KẸO CAO SU

|                             |               |
|-----------------------------|---------------|
| GỐC GÔM                     | 30,0%         |
| DEXTROZA                    | 65,0%         |
| MIZUAME                     | 1,5%          |
| SUCRALOZA                   | 0,2%          |
| DẦU TẠO HƯƠNG VỊ            | 2,0%          |
| BỘT TẠO HƯƠNG VỊ            | 2,0%          |
| <b>TỔNG PHẦN KẸO CAO SU</b> | <b>100,0%</b> |

Bảng 24

## Ví dụ đơn thuốc 2-8 (Kẹo viên)

|                                               |        |
|-----------------------------------------------|--------|
| AXIT PYROLIDON CARBOXYLIC ( $\gamma$ -LACTAM) | 3,0%   |
| CHIẾT XUẤT HẠT NHÃN (THEO POLYPHENOL)         | 0,1%   |
| PALATINOZA GIẢM                               | 94,3%  |
| ESTE AXIT BÉO SUCROSA                         | 1,0%   |
| HẠT SILICON DIOXIT                            | 0,5%   |
| SUCRALOSZA                                    | 0,1%   |
| BỘT TẠO HƯƠNG VỊ                              | 1,0%   |
| TỔNG                                          | 100,0% |

Các ví dụ từ 3-1 đến 3-26 và các ví dụ so sánh từ 3-1 đến 3-3

Các nguyên liệu thô chính được sử dụng

Thành phần (A)

(1) Axit pyrolidion carboxylic (hợp chất  $\gamma$ -lactam):

Sản phẩm có tên thương mại “AJIDEW A-100 (nhãn hiệu đăng ký)” sản xuất bởi Ajinomoto Co., Inc.

(2) axit 6-oxo-2-piperidin carboxylic (hợp chất  $\delta$ -lactam):

Sản phẩm có tên thương mại “(S)-axit 6-oxo-2-piperidin carboxylic” sản xuất bởi Sigma-Aldrich Japan K.K.

(3) axit 3-(2-oxo-1-azepanyl)propanoic (hợp chất  $\epsilon$ -lactam):

Sản phẩm có tên thương mại “axit 3-(2-Oxoazepan-1-yl)propanoic” sản xuất bởi Sigma-Aldrich Japan K.K.

Các sản phẩm so sánh của thành phần (A)

(4) Polyvinylpyrrolidon:

Sản xuất bởi Wako Pure Chemical Industries, Ltd., sản phẩm có tên thương mại “Polyvinylpyrrolidon K25”, sản xuất bởi Wako Pure Chemical Industries, Ltd.

(5) Prolin:

Sản phẩm có tên thương mại “DL-Proline” sản xuất bởi Wako Pure Chemical Industries, Ltd.

Thành phần (3-B)

(6) Nhôm lactat:

Sản phẩm có tên thương mại “Nhôm lactat” sản xuất bởi Wako Pure Chemical Industries, Ltd.

Thành phần (3-C)

(7) Natri monoflophosphat:

Sản phẩm có tên thương mại “Natri monoflophosphat “purchased from Rhodia Nicca Ltd.

Thành phần (3-D)

(8) Kali nitrat:

Sản phẩm có tên thương mại “Kali nitrat” sản xuất bởi Wako Pure Chemical Industries, Ltd.

“(i) các thành phần hoạt tính pha A” và “(ii) các chất phụ gia pha A” dưới đây được trộn lẫn và được hòa tan trong nước tinh khiết ở nhiệt độ thông thường, từ đó điều chế được pha A. Trong propylen glycol, “(iii) các chất phụ gia pha B” dưới đây được hòa tan hoặc được phân tán ở nhiệt độ thông thường, từ đó điều chế được pha B. Tiếp đó, pha B được thêm vào và trộn lẫn với pha A đồng thời được khuấy, từ đó điều chế được pha C. Cuối cùng, “(iv) các chất phụ gia pha C” dưới đây được trộn lẫn trong pha C trong máy nhào trộn dung tích 1,5 l (sản xuất bởi Ishiyama Kosakusho) ở nhiệt độ thông thường, tiếp đó khử bọt dưới áp suất giảm ở 4 kPa, từ đó thu được 1,0 kg (100 phần khối lượng) thuốc đánh răng. Lượng bào chế của các thành phần được liệt kê trong các bảng từ 25 đến 29.

Các thành phần hoạt tính và các chất phụ gia khác bào chế trong pha A, pha B và pha C

(i) các thành phần hoạt tính pha A: axit pyrrolidion carboxylic, axit 6-oxo-2-piperidin carboxylic, axit 3-(2-oxo-1-azepanyl)propanoic, nhôm lactat, natri monoflophosphat và kali nitrat

- (ii) các chất phụ gia pha A: sorbitol 70% khối lượng, natri sacarin và natri hydroxit
- (iii) các chất phụ gia pha B: propylen glycol, gồm xathan, natri carboxymetylxenluloza và metylparaben
- (iv) các chất phụ gia pha C: silicic anhydrit, natri lauryl sulfat và chất tạo hương vị.

Hiệu quả bịt kín tức thì các tiểu quản ngà răng, hiệu quả giảm đau và cảm giác (vị giác) khi sử dụng của thuốc đánh răng thu được từ đó được đánh giá trong các ví dụ thí nghiệm từ 3-1 đến 3-3 dưới đây.

Ví dụ thí nghiệm 3-1: đánh giá hiệu quả bịt kín tức thì tiểu quản ngà răng

Thuốc đánh răng điều chế được từ đó được đánh giá tính thông hành chất lỏng qua các tiểu quản ngà răng bằng phương pháp biến đổi của phương pháp của Pashley et al. (J. Dent. Res. 57, 187-193, 1978) và hiệu quả bịt kín tức thì các tiểu quản ngà răng của từng thuốc đánh răng được đánh giá.

Đĩa ngà răng dày 3mm được cắt từ thân răng của răng hàm người và được mài nhẵn bằng giấy nhám không thấm nước #2000, tiếp đó khắc axit trong dung dịch axit phosphoric chứa nước 37% để mở các tiểu quản ngà răng, từ đó thu được mẫu. Trộn lẫn 10g mỗi thuốc đánh răng với 20g nước bọt nhân tạo có độ pH 7,0 chứa khoảng 1,5mm  $\text{CaCl}_2$ , 2,5mm  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 0,1M  $\text{NaCl}$ , 0,1M axit axetic và 1,0 đơn vị/ml axit phosphatasa để điều chế pha loãng 3 lần, sản phẩm này được sử dụng làm dung dịch xử lý. Thực hiện pha loãng hệ số 3 dựa trên giả định rằng thuốc đánh răng sẽ được pha loãng 3 lần bằng nước bọt khi đánh răng. Nhúng ngập mẫu trong dung dịch xử lý trong 3 phút và tiếp đó rửa nhẹ bằng nước cất để loại bỏ dung dịch xử lý còn dư, tiếp đó nhúng ngập trong nước bọt nhân tạo ở nhiệt độ  $37^\circ\text{C}$  trong 15 giờ. Rửa kỹ mẫu bằng nước cất và loại bỏ nước ảm còn sót lại. Cố định mẫu trong thiết bị, trong đó nước cất được đưa qua áp suất không đổi trong 5 phút và đo lượng nước cất qua mẫu mỗi đơn vị phút (5 phút). Theo cách này tính được tỷ lệ ức chế thông hành của mỗi mẫu hoặc mẫu so sánh so với lượng chuyển qua trước khi xử lý (Công thức (3-1)). Trong mỗi ví dụ hoặc ví dụ so sánh, thực hiện đánh giá trên 5 mẫu ( $N=5$ ) để tính giá trị trung bình của tỷ lệ ức chế thông hành đối với các mẫu trong từng ví dụ. Ví dụ hoặc ví dụ so sánh có giá trị trung bình là 60% hoặc lớn hơn được đánh giá là có hiệu quả bịt kín tức thì tiểu quản ngà răng.

Công thức 4

Công thức (3-1):

Tỷ lệ ức chế thông hành (%) = {(Lượng chuyển qua trước khi xử lý - Lượng chuyển qua\* đối với mỗi ví dụ hoặc ví dụ so sánh) / Lượng chuyển qua trước khi xử lý} × 100

Chú dẫn (\*) trong công thức (3-1)

Lượng chuyển qua chỉ lượng (μl) nước cất chuyển qua trong 5 phút.

Ví dụ thí nghiệm 3-2: đánh giá hiệu quả giảm đau

3 đối tượng bị quá mẫn và cảm thấy đau răng tạm thời khi rửa bằng nước sau khi đánh răng được yêu cầu đánh răng 2 lần mỗi ngày bằng thuốc đánh răng điều chế được theo cách tương tự như trong ví dụ thí nghiệm 3-1. Sau 2 ngày, đánh giá mức độ đau khi rửa bằng nước sau khi đánh răng dựa trên tiêu chí đánh giá dưới đây (từ 1 đến 5 điểm). Giá trị điểm trung bình do 3 đối tượng đưa ra được sử dụng để đánh giá hiệu quả giảm đau. Mức độ đau trước khi thử nghiệm được cho 1 điểm trong tiêu chí đánh giá đối với tất cả các đối tượng.

Tiêu chí đánh giá đau

5 điểm: không đau

4 điểm: đau ít

3 điểm: đau ít nhất nhưng không có vấn đề gì

2 điểm: đau một chút

1 điểm: đau nghiêm trọng

Tiêu chí đánh giá hiệu quả giảm đau

A: Trung bình 5 điểm

B: Trung bình 4 điểm hoặc cao hơn và thấp hơn 5 điểm

C: Trung bình 3 điểm hoặc cao hơn và thấp hơn 4 điểm

D: Trung bình 2 điểm hoặc cao hơn và thấp hơn 3 điểm

E: Trung bình thấp hơn 2 điểm

Ví dụ thí nghiệm 3-3: đánh giá cảm giác (vị giác) khi sử dụng

Trong phần đánh giá hiệu quả giảm đau, 3 đối tượng trong ví dụ thí nghiệm 3-2 được yêu cầu điền vào bảng câu hỏi về cảm giác (vị giác) khi sử dụng bao gồm vị hăng, vị kim loại, vị khó chịu và tương tự của từng thuốc đánh răng. Bảng hỏi này yêu cầu họ đánh giá dựa trên tiêu chí đánh giá dưới đây (từ 1 đến 4 điểm). Giá trị điểm trung bình do 3 đối tượng đưa ra được sử dụng để đánh giá cảm giác (vị giác) khi sử dụng của mỗi thuốc đánh răng.

Tiêu chí đánh giá cảm giác (vị giác) khi sử dụng

4: Rất tốt

3: Khá tốt

2: Kém

1: Rất kém

Tiêu chí đánh giá cảm giác (vị giác) khi sử dụng

A: Trung bình 3,5 điểm hoặc cao hơn

B: Trung bình 3,0 điểm hoặc cao hơn và thấp hơn 3,5 điểm

C: Trung bình 2,0 điểm hoặc cao hơn và thấp hơn 3,0 điểm

D: Trung bình thấp hơn 2,0 điểm

Bảng 25

|                                                                       |                                           | CÁC VÍ DỤ       |                 |                 |                 |                 |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                                                                       |                                           | 3-1             | 3-2             | 3-3             | 3-4             | 3-5             |
| A                                                                     | AXIT PYROLIDON CARBOXYLIC                 | 0,5             | 3               | 5               | 0,1             | 10              |
|                                                                       | AXIT 6-OXO-2-PYPERIDIN CARBOXYLIC         |                 |                 |                 |                 |                 |
|                                                                       | AXIT 3-(2-OXO-1-AZEPANYL) PROPANOIC       |                 |                 |                 |                 |                 |
| 3-B                                                                   | NHÔM LACTAT                               | 1               | 1               | 1               | 1               | 1               |
| THÀNH PHẦN A/THÀNH PHẦN 3-B                                           |                                           | 0,5             | 3               | 5               | 0,1             | 10              |
| 3-C                                                                   | NATRI MONOFLOPHOSPHAT (HÀM LƯỢNG FLO (%)) |                 |                 |                 |                 |                 |
| 3-D                                                                   | KALI NITRAT                               |                 |                 |                 |                 |                 |
| CÁC CHẤT PHỤ GIA                                                      | SILICIC ANHYDRIT                          | 10              | 10              | 10              | 10              | 10              |
|                                                                       | NATRI LAURYL SULFAT                       | 1               | 1               | 1               | 1               | 1               |
|                                                                       | PROPYLEN GLYCOL                           | 3               | 3               | 3               | 3               | 3               |
|                                                                       | GÔM XATHAN                                | 0,3             | 0,3             | 0,3             | 0,3             | 0,3             |
|                                                                       | NATRI CARBOXYMETYLXENLULOZA               | 0,4             | 0,4             | 0,4             | 0,4             | 0,4             |
|                                                                       | SORBITOL 70%                              | 30              | 30              | 30              | 30              | 30              |
|                                                                       | NATRI HYDROXIT                            | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC |
|                                                                       | NATRI SACARIN                             | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             |
|                                                                       | CHẤT TẠO HƯƠNG VỊ                         | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             |
|                                                                       | METYLPARABEN                              | 0,15            | 0,15            | 0,15            | 0,15            | 0,15            |
|                                                                       | NƯỚC TINH KHIẾT                           | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        |
| TỔNG                                                                  |                                           | 100             | 100             | 100             | 100             | 100             |
| VÍ DỤ THÍ NGHIỆM 3-1: HIỆU QUẢ BỊT KÍN TỨC THÌ CÁC TIÊU QUẢN NGÀ RĂNG |                                           | 80              | 83              | 89              | 68              | 85              |
| VÍ DỤ THÍ NGHIỆM 3-2: HIỆU QUẢ GIẢM ĐAU                               |                                           | B               | B               | B               | C               | B               |
| VÍ DỤ THÍ NGHIỆM 3-3: CẢM GIÁC (VỊ GIÁC) KHI SỬ DỤNG                  |                                           | A               | A               | A               | B               | A               |

Bảng 26

|                                                                       |                                           | CÁC VÍ DỤ       |                 |                 |                 |                 |                 |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                                                                       |                                           | 3-6             | 3-7             | 3-8             | 3-9             | 3-10            | 3-11            |
| A                                                                     | AXIT PYROLIDON CARBOXYLIC                 |                 |                 | 3               | 3               | 3               | 3               |
|                                                                       | AXIT 6-OXO-2-PYPERIDIN CARBOXYLIC         | 3               |                 |                 |                 |                 |                 |
|                                                                       | AXIT 3-(2-OXO-1-AZEPANYL) PROPANOIC       |                 | 3               |                 |                 |                 |                 |
| 3-B                                                                   | NHÔM LACTAT                               | 1               | 1               | 0,1             | 5               | 0,01            | 10              |
| THÀNH PHẦN A/THÀNH PHẦN 3-B                                           |                                           | 3               | 3               | 30              | 0,6             | 300             | 0,3             |
| 3-C                                                                   | NATRI MONOFLOPHOSPHAT (HÀM LƯỢNG FLO (%)) |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| 3-D                                                                   | KALI NITRAT                               |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| CÁC CHẤT PHỤ GIA                                                      | SILICIC ANHYDRIT                          | 10              | 10              | 10              | 10              | 10              | 10              |
|                                                                       | NATRI LAURYL SULFAT                       | 1               | 1               | 1               | 1               | 1               | 1               |
|                                                                       | PROPYLEN GLYCOL                           | 3               | 3               | 3               | 3               | 3               | 3               |
|                                                                       | GỖM XATHAN                                | 0,3             | 0,3             | 0,3             | 0,3             | 0,3             | 0,3             |
|                                                                       | NATRI CARBOXYMETYLXENLULOZA               | 0,4             | 0,4             | 0,4             | 0,4             | 0,4             | 0,4             |
|                                                                       | SORBITOL 70%                              | 30              | 30              | 30              | 30              | 30              | 30              |
|                                                                       | NATRI HYDROXIT                            | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC |
|                                                                       | NATRI SACARIN                             | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             |
|                                                                       | CHẤT TẠO HƯƠNG VỊ                         | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             |
|                                                                       | METYL PARABEN                             | 0,15            | 0,15            | 0,15            | 0,15            | 0,15            | 0,15            |
|                                                                       | NƯỚC TINH KHIẾT                           | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        |
| TỔNG                                                                  |                                           | 100             | 100             | 100             | 100             | 100             | 100             |
| VÍ DỤ THÍ NGHIỆM 3-1: HIỆU QUẢ BỊT KÍN TỨC THÌ CÁC TIÊU QUẢN NGÃ RĂNG |                                           | 80              | 80              | 82              | 88              | 73              | 89              |
| VÍ DỤ THÍ NGHIỆM 3-2: HIỆU QUẢ GIẢM ĐAU                               |                                           | B               | B               | B               | B               | C               | B               |
| VÍ DỤ THÍ NGHIỆM 3-3: CẢM GIÁC (VỊ GIÁC) KHI SỬ DỤNG                  |                                           | A               | A               | A               | A               | A               | B               |

Bảng 27

|                                                                       |                                              | CÁC VÍ DỤ       |                 |                 |                 |                 |                 |                  |                 |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|
|                                                                       |                                              | 3-12            | 3-13            | 3-14            | 3-15            | 3-16            | 3-17            | 3-18             | 3-19            |
| A                                                                     | AXIT PYROLIDON CARBOXYLIC                    | 1               | 4,5             | 0,4             | 10              | 2               | 2               | 2                | 2               |
|                                                                       | AXIT 6-OXO-2-PYPERIDIN CARBOXYLIC            |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                  |                 |
|                                                                       | AXIT 3-(2-OXO-1-AZEPANYL) PROPANOIC          |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                  |                 |
| 3-B                                                                   | NHÔM LACTAT                                  | 2               | 0,1             | 8               | 0,02            | 1               | 1               | 1                | 1               |
| THÀNH PHẦN A/ THÀNH PHẦN 3-B                                          |                                              | 0,5             | 45              | 0,05            | 500             | 2               | 2               | 2                | 2               |
| 3-C                                                                   | NATRI MONOFLOPHOSPHAT<br>(HÀM LƯỢNG FLO (%)) |                 |                 |                 |                 | 0,15<br>(0,020) | 3,8<br>(0,5)    | 0,076<br>(0,010) | 7,6<br>(1,0)    |
| 3-D                                                                   | KALI NITRAT                                  |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                  |                 |
| CÁC CHẤT PHỤ GIA                                                      | SILICIC ANHYDRIT                             | 10              | 10              | 10              | 10              | 10              | 10              | 10               | 10              |
|                                                                       | NATRI LAURYL SULFAT                          | 1               | 1               | 1               | 1               | 1               | 1               | 1                | 1               |
|                                                                       | PROPYLEN GLYCOL                              | 3               | 3               | 3               | 3               | 3               | 3               | 3                | 3               |
|                                                                       | GÔM XATHAN                                   | 0,3             | 0,3             | 0,3             | 0,3             | 0,3             | 0,3             | 0,3              | 0,3             |
|                                                                       | NATRI CARBOXY-METYLXENLULOZA                 | 0,4             | 0,4             | 0,4             | 0,4             | 0,4             | 0,4             | 0,4              | 0,4             |
|                                                                       | SORBITOL 70%                                 | 30              | 30              | 30              | 30              | 30              | 30              | 30               | 30              |
|                                                                       | NATRI HYDROXIT                               | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC  | LƯỢNG CHÍNH XÁC |
|                                                                       | NATRI SACARIN                                | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1              | 0,1             |
|                                                                       | CHẤT TẠO HƯƠNG VỊ                            | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5              | 0,5             |
|                                                                       | METYL PARABEN                                | 0,15            | 0,15            | 0,15            | 0,15            | 0,15            | 0,15            | 0,15             | 0,15            |
|                                                                       | NƯỚC TINH KHIẾT                              | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG         | CÂN BẰNG        |
| TỔNG                                                                  |                                              | 100             | 100             | 100             | 100             | 100             | 100             | 100              | 100             |
| VÍ DỤ THÍ NGHIỆM 3-1: HIỆU QUẢ BỊT KÍN TỨC THÌ CÁC TIÊU QUẢN NGÃ RĂNG |                                              | 81              | 88              | 70              | 77              | 93              | 97              | 90               | 98              |
| VÍ DỤ THÍ NGHIỆM 3-2: HIỆU QUẢ GIÂM ĐAU                               |                                              | B               | B               | C               | C               | B               | B               | B                | B               |
| VÍ DỤ THÍ NGHIỆM 3-3: CẢM GIÁC (VỊ GIÁC) KHI SỬ DỤNG                  |                                              | A               | A               | B               | A               | A               | A               | A                | B               |

Bảng 28

|                                                                       |                                        | CÁC VÍ DỤ       |                 |                 |                 |                 |                 |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                                                                       |                                        | 3-20            | 3-21            | 3-22            | 3-23            | 3-24            | 3-25            |
| A                                                                     | AXIT PYROLIDON CARBOXYLIC              | 2               | 2               | 2               | 2               | 2               | 3               |
|                                                                       | AXIT 6-OXO-2-PYPERIDIN CARBOXYLIC      |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
|                                                                       | AXIT 3-(2-OXO-1-AZEPANYL)<br>PROPANOIC |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| 3-B                                                                   | NHÔM LACTAT                            | 1               | 1               | 1               | 1               | 1               | 5               |
| THÀNH PHẦN A/THÀNH PHẦN 3-B                                           |                                        | 2               | 2               | 2               | 2               | 2               | 0,6             |
| 3-C                                                                   | NATRI MONOFLOPHOSPHAT                  | 0,2             | 0,2             | 0,2             | 0,2             |                 |                 |
|                                                                       | (HÀM LƯỢNG FLO (%))                    | (0,026)         | (0,026)         | (0,026)         | (0,026)         |                 |                 |
| 3-D                                                                   | KALI NITRAT                            | 0,1             | 7               | 0,005           | 10              | 5               | 5               |
| CÁC CHẤT PHỤ GIA                                                      | SILICIC ANHYDRIT                       | 10              | 10              | 10              | 10              | 10              | 10              |
|                                                                       | NATRI LAURYL SULFAT                    | 1               | 1               | 1               | 1               | 1               | 1               |
|                                                                       | PROPYLEN GLYCOL                        | 3               | 3               | 3               | 3               | 3               | 3               |
|                                                                       | GỖM XANTHAN                            | 0,3             | 0,3             | 0,3             | 0,3             | 0,3             | 0,3             |
|                                                                       | NATRI CARBOXYMETYLXENLULOZA            | 0,4             | 0,4             | 0,4             | 0,4             | 0,4             | 0,4             |
|                                                                       | SORBITOL 70%                           | 30              | 30              | 30              | 30              | 30              | 30              |
|                                                                       | NATRI HYDROXIT                         | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC |
|                                                                       | NATRI SACARIN                          | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             |
|                                                                       | CHẤT TẠO HƯƠNG VỊ                      | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             |
|                                                                       | METYLPARABEN                           | 0,15            | 0,15            | 0,15            | 0,15            | 0,15            | 0,15            |
|                                                                       | NƯỚC TINH KHIẾT                        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        |
| TỔNG                                                                  |                                        | 100             | 100             | 100             | 100             | 100             | 100             |
| VÍ DỤ THÍ NGHIỆM 3-1: HIỆU QUẢ BỊT KÍN TỨC THÌ CÁC TIÊU QUẢN NGÀ RĂNG |                                        | 94              | 93              | 94              | 94              | 82              | 88              |
| VÍ DỤ THÍ NGHIỆM 3-2: HIỆU QUẢ GIẢM ĐUA                               |                                        | A               | A               | B               | A               | A               | A               |
| VÍ DỤ THÍ NGHIỆM 3-3: CẢM GIÁC (VỊ GIÁC) KHI SỬ DỤNG                  |                                        | A               | A               | A               | B               | A               | A               |

Bảng 29

|                                                                       |                                          | CÁC VÍ DỤ SO SÁNH |                 |                 | VÍ DỤ           |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                                                                       |                                          | 3-1               | 3-2             | 3-3             | 3-26            |
| A                                                                     | AXIT PYROLIDON CARBOXYLIC                |                   |                 |                 | 3               |
|                                                                       | POLYVINYLPIROLIDON<br>(SẢN PHẨM SO SÁNH) |                   | 3               |                 |                 |
|                                                                       | PROLIN<br>(SẢN PHẨM SO SÁNH)             |                   |                 | 3               |                 |
| 3-B                                                                   | NHÔM LACTAT                              | 2                 | 2               | 2               | 0               |
| THÀNH PHẦN A/THÀNH PHẦN 3-B                                           |                                          | -                 | 1,5             | 1,5             | -               |
| CÁC CHẤT PHỤ GIA                                                      | SILICIC ANHYDRIT                         | 10                | 10              | 10              | 10              |
|                                                                       | NATRI LAURYL SULFAT                      | 1                 | 1               | 1               | 1               |
|                                                                       | PROPYLEN GLYCOL                          | 3                 | 3               | 3               | 3               |
|                                                                       | GÔM XATHAN                               | 0,3               | 0,3             | 0,3             | 0,3             |
|                                                                       | NATRI CARBOXYMETYLXENLULOZA              | 0,4               | 0,4             | 0,4             | 0,4             |
|                                                                       | SORBITOL 70%                             | 30                | 30              | 30              | 30              |
|                                                                       | NATRI HYDROXIT                           | LƯỢNG CHÍNH XÁC   | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC |
|                                                                       | NATRI SACARIN                            | 0,1               | 0,1             | 0,1             | 0,1             |
|                                                                       | CHẤT TẠO HƯƠNG VỊ                        | 0,5               | 0,5             | 0,5             | 0,5             |
|                                                                       | METYL PARABEN                            | 0,15              | 0,15            | 0,15            | 0,15            |
|                                                                       | NƯỚC TINH KHIẾT                          | CÂN BẰNG          | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        |
| TỔNG                                                                  |                                          | 100               | 100             | 100             | 100             |
| VÍ DỤ THÍ NGHIỆM 3-1: HIỆU QUẢ BỊT KÍN TỨC THÌ CÁC TIÊU QUẢN NGÀ RĂNG |                                          | 15                | 38              | 22              | 51              |
| VÍ DỤ THÍ NGHIỆM 3-2: HIỆU QUẢ GIẢM ĐAU                               |                                          | E                 | E               | E               | D               |
| VÍ DỤ THÍ NGHIỆM 3-3: CẢM GIÁC (VỊ GIÁC) KHI SỬ DỤNG                  |                                          | D                 | D               | D               | A               |

Kết quả của các ví dụ thí nghiệm từ 3-1 đến 3-3 được liệt kê trong các bảng từ 25 đến 29 chứng minh các điểm sau đây. Thuốc đánh răng (ví dụ 3-26) chứa thành phần (A) riêng lẻ là vượt trội hơn so với thuốc đánh răng (Các ví dụ so sánh từ 1 đến

3) chứa thành phần (3-B) riêng lẻ hoặc chứa sản phẩm so sánh (polyvinylpyrrolidon hoặc prolin) của thành phần (A) về hiệu quả bịt kín tức thì các tiểu quản ngà răng, hiệu quả giảm đau và cảm giác (vị giác) khi sử dụng. Thuốc đánh răng (Các ví dụ từ 3-1 đến 3-25) chứa thành phần (A) và thành phần (3-B) vượt trội một cách đáng kể so với thuốc đánh răng (ví dụ 3-26, các ví dụ so sánh từ 3-1 đến 3-3) chứa thành phần (A) hoặc thành phần (3-B) riêng lẻ hoặc chứa sản phẩm so sánh (polyvinylpyrrolidon hoặc prolin) của thành phần (A) về hiệu quả bịt kín tức thì các tiểu quản ngà răng, hiệu quả giảm đau và cảm giác (vị giác) khi sử dụng. Thuốc đánh răng (các ví dụ từ 3-16 đến 3-19) chứa thành phần (3-C) ngoài thành phần (A) và thành phần (3-B) là cực kỳ mỹ mãn về hiệu quả bịt kín tức thì các tiểu quản ngà răng. Thuốc đánh răng (các ví dụ 3-24 và 3-25) chứa thành phần (3-D) là cực kỳ mỹ mãn về hiệu quả giảm đau. Thuốc đánh răng (các ví dụ từ 3-20 đến 3-23) chứa thành phần (3-C) và thành phần (3-D) là cực kỳ mỹ mãn về hiệu quả bịt kín tức thì các tiểu quản ngà răng và hiệu quả giảm đau.

Các kết quả cho thấy chế phẩm dùng theo đường miệng của sáng chế là mỹ mãn về hiệu quả bịt kín tức thì các tiểu quản ngà răng, hiệu quả giảm đau và cảm giác (vị giác) khi sử dụng. Các kết quả cũng chỉ ra rằng chế phẩm dùng theo đường miệng (3) của sáng chế là cực kỳ mỹ mãn về hiệu quả bịt kín tức thì các tiểu quản ngà răng, hiệu quả giảm đau và cảm giác (vị giác) khi sử dụng.

Phần sau đây mô tả các ví dụ đơn thuốc bổ sung. Trong các ví dụ đơn thuốc này, có thể đạt được các hiệu quả tương tự như các đơn thuốc đạt được trong các ví dụ nói trên.

Bảng 30

## Ví dụ đơn thuốc 3-1 (Nước súc miệng)

|                                                                        |                 |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| (A) AXIT PYROLIDON CARBOXYLIC                                          | 3,0%            |
| (3-B) NHÔM LACTAT                                                      | 1,0%            |
| CARRAGEENAN                                                            | 0,05%           |
| GLYXERIN 85%                                                           | 10,0%           |
| DẦU THẦU DẦU HYDRO HÓA POLYOXYETYLEN<br>(BỘ SUNG EO TRUNG BÌNH 60 MOL) | 4,0%            |
| ETANOL                                                                 | 1,0%            |
| NATRI SACARIN                                                          | 0,1%            |
| METYLPARABEN                                                           | 0,05%           |
| NATRI BENZOAT                                                          | 0,3%            |
| CHẤT TẠO HƯƠNG VỊ                                                      | 0,3%            |
| NATRI HYDROXIT                                                         | LƯỢNG CHÍNH XÁC |
| NƯỚC TINH KHIẾT                                                        | CÂN BẰNG        |
| TỔNG                                                                   | 100,0%          |
| (A)/(B)=3,0                                                            |                 |

Bảng 31

## Ví dụ đơn thuốc 3-2 (Nước súc miệng)

|                                                                        |                  |
|------------------------------------------------------------------------|------------------|
| (A)AXIT PYROLIDON CARBOXYLIC                                           | 2,0%             |
| (3-B) NHÔM LACTAT                                                      | 1,0%             |
| (3-C)NATRI MONOFLOPHOSPHAT                                             | 0,15%            |
|                                                                        | (0,02% THEO FLO) |
| POLIME CARBOXYVINYL                                                    | 0,5%             |
| GLYXERIN 85%                                                           | 20,0%            |
| DẦU THẦU DẦU HYDRO HÓA POLYOXYETYLEN<br>(BỔ SUNG EO TRUNG BÌNH 60 MOL) | 3,0%             |
| NATRI SACARIN                                                          | 0,1%             |
| ETANOL                                                                 | 5,0%             |
| METYLPARABEN                                                           | 0,1%             |
| NATRI BENZOAT                                                          | 0,2%             |
| CHẤT TẠO HƯƠNG VỊ                                                      | 0,3%             |
| NATRI HYDROXIT                                                         | LƯỢNG CHÍNH XÁC  |
| NƯỚC TINH KHIẾT                                                        | CÂN BẰNG         |
| <hr/>                                                                  |                  |
| TỔNG                                                                   | 100,0%           |
| (A)/(B)=2,0                                                            |                  |

Bảng 32

## Ví dụ đơn thuốc 3-3 (Nước súc miệng)

|                                                                        |                  |
|------------------------------------------------------------------------|------------------|
| (A)AXIT PYROLIDON CARBOXYLIC                                           | 1,0%             |
| (3-B)NHÔM LACTAT                                                       | 1,0%             |
| (3-C)NATRI MONOFLOPHOSPHAT                                             | 0,15%            |
|                                                                        | (0,02% THEO FLO) |
| (3-D)KALI NITRAT                                                       | 5,0%             |
| DUNG DỊCH SORBITOL 70%                                                 | 5,0%             |
| XYLITOL                                                                | 5,0%             |
| DẦU THẦU DẦU HYDRO HÓA POLYOXYETYLEN<br>(BỔ SUNG EO TRUNG BÌNH 60 MOL) | 2,0%             |
| NATRI SACARIN                                                          | 0,05%            |
| ETANOL                                                                 | 5,0%             |
| METYLPARABEN                                                           | 0,1%             |
| NATRI BENZOAT                                                          | 0,1%             |
| CHẤT TẠO HƯƠNG VỊ                                                      | 0,2%             |
| NATRI HYDROXIT                                                         | LƯỢNG CHÍNH XÁC  |
| NƯỚC TINH KHIẾT                                                        | CÂN BẰNG         |
| TỔNG                                                                   |                  |
| (A)/(B)=1,0                                                            | 100,0%           |

Các ví dụ từ 4-1 đến 4-22 và ví dụ so sánh 4-1

Các nguyên liệu thô chính được sử dụng

Thành phần (A)

(A-1): Axit pyrolidion carboxylic

"AJIDEW A-100 (nhãn hiệu đăng ký)" sản xuất bởi Ajinomoto Co., Inc.

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

Sản phẩm có tên thương mại "(S)-axit 6-oxo-2-piperidin carboxylic" sản xuất bởi Sigma-Aldrich Japan K.K.

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

Sản phẩm có tên thương mại “axit 3-(2-Oxoazepan-1-yl)propanoic” sản xuất bởi Sigma-Aldrich Japan K.K.

Thành phần (B)

(B-1): Kali nitrat

JIS Special grade, sản xuất bởi Wako Pure Chemical Industries, Ltd.

Thành phần (C)

(C-1): Natri florua

Sản phẩm có tên thương mại “Natri florua” sản xuất bởi Stella Chemifa Corporation

(C-2): Natri monoflophosphat

Sản phẩm có tên thương mại “Natri monoflophosphat” sản xuất bởi Rhodia Nicca Ltd.

Các chất phụ gia khác

Silicic anhydrit (chất nhám), natri lauryl sulfat (chất hoạt động bề mặt anionic), propylen glycol (chất làm đặc), sorbitol 70% khối lượng (chất làm đặc), natri carboxymetylxenluloza (chất gắn kết), natri hydroxit (chất điều chỉnh độ pH), natri saracrin (chất làm ngọt), chất tạo hương vị, metylparaben (chất bảo quản), nước tinh khiết (dung môi)

Sử dụng các thành phần được mô tả ở trên ở các tỷ lệ bào chế (phần khối lượng) được liệt kê trong các bảng từ 33 đến 35, điều chế được 1,0 kg (100 phần khối lượng) thuốc đánh răng theo phương pháp thường được sử dụng để điều chế thuốc đánh răng sau đây.

Phương pháp điều chế thuốc đánh răng

“(i) các thành phần hoạt tính pha I” và “(ii) các chất phụ gia pha I” dưới đây được trộn lẫn và được hòa tan trong nước tinh khiết ở nhiệt độ thông thường, từ đó điều chế được pha I. Trong propylen glycol, “(iii) các chất phụ gia pha II” dưới đây được hòa tan hoặc được phân tán ở nhiệt độ thông thường, từ đó điều chế được pha II. Tiếp đó, pha II được thêm vào và trộn lẫn với pha I đồng thời được khuấy, từ đó điều chế được pha III. Cuối cùng, “(iv) các chất phụ gia pha III” dưới đây được trộn lẫn

trong pha III trong máy nhào trộn dung tích 1,5 l (sản xuất bởi Ishiyama Kosakusho) ở nhiệt độ thông thường, tiếp đó khử bột dưới áp suất giảm ở 4 kPa, từ đó thu được 1,0kg (100 phần khối lượng) thuốc đánh răng. Lượng bào chế của các thành phần được liệt kê trong các bảng từ 33 đến 35.

Các thành phần hoạt tính và các chất phụ gia khác được bào chế trong pha I, pha II và pha III

(i) các thành phần hoạt tính pha I: axit pyrrolidion carboxylic, axit 6-oxo-2-piperidin carboxylic, axit 3-(2-oxo-1-azepanyl)propanoic, kali nitrat và natri florua

(ii) các chất phụ gia pha I: sorbitol 70% khối lượng, natri sacarin và natri hydroxit

(iii) các chất phụ gia pha II: propylen glycol, natri carboxymetylxenluloza và metylparaben

(iv) các chất phụ gia pha III: silicic anhydrit, natri lauryl sulfat và chất tạo hương vị.

Hiệu quả giảm đau do quá mẫn và cảm giác (vị giác) khi sử dụng của thuốc đánh răng đạt được được đánh giá như sau.

Đánh giá hiệu quả giảm đau do quá mẫn

Tổng số 24 người bị quá mẫn và có cảm giác đau răng khi xả lại với nước sau khi đánh răng. Họ được chia thành 8 nhóm 3 người, mỗi nhóm được cung cấp một trong số 8 thuốc đánh răng (thuốc đánh răng của “ví dụ 4-1 “đến “ví dụ 4-8”) trong số 23 thuốc đánh răng được điều chế ở trên để đánh răng 2 lần mỗi ngày trong 3 ngày. Sau ngày thứ 4, các đối tượng trong mỗi nhóm tiếp tục đánh răng 2 lần mỗi ngày theo cách tương tự nhưng sử dụng thuốc đánh răng giả được bào chế không có các thành phần hoạt tính pha I. Một tuần sau khi chuyển sang thuốc đánh răng giả được, mức độ đau khi xả lại bằng nước ngay sau khi đánh răng được đánh giá (từ 1 đến 5 điểm) dựa trên tiêu chí cho điểm dưới đây. Đối với từng nhóm, thu được giá trị trung bình của các điểm do 3 đối tượng đưa ra.

Sau khoảng thời gian khoảng 3 tuần, từng nhóm trong số 8 nhóm này, bao gồm tổng số 24 đối tượng, được cung cấp 1 loại trong số 8 loại thuốc đánh răng khác (thuốc đánh răng của “ví dụ 4-9 “đến “ví dụ 4-16”) để làm thử nghiệm đánh giá tương tự.

Sau khoảng thời gian 3 tuần, từng nhóm trong số 7 nhóm với 21 đối tượng trong tổng số tất cả đối tượng được cung cấp một loại trong số 7 loại thuốc đánh răng

khác (thuộc đánh răng của “ví dụ 4-17” “đến “ví dụ 4-22” và “ví dụ so sánh 4-1”) để làm thử nghiệm đánh giá tương tự.

Giá trị trung bình của các điểm tính được đối với mỗi thuốc đánh răng được sử dụng để đánh giá hiệu quả giảm đau do quá mẫn dựa trên tiêu chí đánh giá dưới đây. Mức độ đau trước các thử nghiệm đánh giá được đánh giá là 1 điểm trong tiêu chí cho điểm đối với tất cả các đối tượng.

Tiêu chí cho điểm đối với mức độ đau

5 điểm: Không đau

4 điểm: Đau ít

3 điểm: Đau ít nhất nhưng không có vấn đề

2 điểm: Đau một chút

1 điểm: Đau nghiêm trọng.

Tiêu chí đánh giá hiệu quả giảm đau do quá mẫn

A: Trung bình 4,5 điểm hoặc cao hơn và 5,0 điểm hoặc thấp hơn

B: Trung bình 4,0 điểm hoặc cao hơn và thấp hơn 4,5 điểm

C: Trung bình 3 điểm hoặc cao hơn và thấp hơn 4 điểm

D: Trung bình 2 điểm và thấp hơn 3 điểm

E: Trung bình thấp hơn 2 điểm.

Đánh giá cảm giác (vị giác) khi sử dụng

Trong thử nghiệm đánh giá hiệu quả giảm đau do quá mẫn, các đối tượng trong mỗi nhóm được yêu cầu điền vào bảng câu hỏi về cảm giác (vị giác) khi sử dụng bao gồm vị hăng, vị kim loại, vị lạ và vị tương tự của mỗi loại thuốc đánh răng. Bảng câu hỏi này yêu cầu họ đánh giá (từ 1 đến 4 điểm) dựa trên tiêu chí cho điểm dưới đây. Giá trị trung bình tính được của các điểm được sử dụng để đánh giá cảm giác (vị giác) khi sử dụng dựa trên tiêu chí đánh giá dưới đây.

Tiêu chí cho điểm về cảm giác (vị giác) khi sử dụng

4 điểm: Rất tốt

3 điểm: Khá tốt

2 điểm: Tương đối kém

1 điểm: Kém

Tiêu chí đánh giá về cảm giác (vị giác) khi sử dụng

A: Trung bình 3,5 điểm hoặc cao hơn

B: Trung bình 3,0 điểm hoặc cao hơn và thấp hơn 3,5 điểm

C: Trung bình 2,0 điểm hoặc cao hơn và thấp hơn 3,0 điểm

D: Trung bình thấp hơn 2,0 điểm

Hiệu quả giảm đau do quá mẫn và cảm giác (vị giác) khi sử dụng của các ví dụ và các ví dụ so sánh đánh giá được từ đó theo phương pháp đánh giá và tiêu chí đánh giá cũng được liệt kê trong các bảng từ 33 đến 35.

Bảng 33

|                  |                                                                |                  |                 |                                     | VÍ DỤ           |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |      |    |
|------------------|----------------------------------------------------------------|------------------|-----------------|-------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------|----|
|                  |                                                                |                  |                 |                                     | 4-1             | 4-2             | 4-3             | 4-4             | 4-5             | 4-6             | 4-7             | 4-8             | 4-9             | 4-10            | 4-11 |    |
| THUỐC ĐÁNH RĂNG  | THÀNH PHẦN ( * PHÂN THEO KHỐI LƯỢNG)                           | THÀNH PHẦN (A)   | (A-1)           | AXIT PYRROLIDON CARBOXYLIC          | 0,5             | 3               | 5               | 0,1             | 10              |                 |                 | 3               | 3               | 3               | 3    |    |
|                  |                                                                |                  | (A-2)           | AXIT 6-OXO-2-PIPERIDIN CARBOXYLIC   |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |      |    |
|                  |                                                                |                  | (A-3)           | AXIT 3-(2-OXO-1-AZEPANYL) PROPANOIC |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |      |    |
|                  |                                                                | THÀNH PHẦN (4-B) | (B-1)           | KALI NITRAT                         | 5               | 5               | 5               | 5               | 5               | 5               | 5               | 1               | 7               | 0,1             | 0,4  |    |
|                  |                                                                | THÀNH PHẦN (4-C) | (C-1)           | NATRI FLORUA                        |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |      |    |
|                  |                                                                |                  |                 | (THEO FLORIN)                       |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |      |    |
|                  |                                                                |                  | (C-2)           | NATRI MONOFLOPHO SPHAT              |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |      |    |
|                  |                                                                |                  |                 | (THEO FLORIN)                       |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |      |    |
|                  |                                                                | CÁC CHẤT PHỤ GIA | SILIC ANHYDRIT  |                                     | 18              | 18              | 18              | 18              | 18              | 18              | 18              | 18              | 18              | 18              | 18   | 18 |
|                  | NATRI LAURYL SULFAT                                            |                  | 1               | 1                                   | 1               | 1               | 1               | 1               | 1               | 1               | 1               | 1               | 1               | 1               |      |    |
|                  | PROPYLEN GLYCOL                                                |                  | 3               | 3                                   | 3               | 3               | 3               | 3               | 3               | 3               | 3               | 3               | 3               | 3               |      |    |
|                  | SORBITOL 70%                                                   |                  | 30              | 30                                  | 30              | 30              | 30              | 30              | 30              | 30              | 30              | 30              | 30              | 30              |      |    |
|                  | NATRI CARBOXYMETYLXENLULOZA                                    |                  | 1,2             | 1,2                                 | 1,2             | 1,2             | 1,2             | 1,2             | 1,2             | 1,2             | 1,2             | 1,2             | 1,2             | 1,2             |      |    |
|                  | NATRI HYDROXIT                                                 |                  | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC                     | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC |      |    |
|                  | NATRI SACARIN                                                  |                  | 0,1             | 0,1                                 | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             |      |    |
|                  | CHẤT TẠO HƯƠNG                                                 |                  | 0,5             | 0,5                                 | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             |      |    |
|                  | METYL PARABEN                                                  |                  | 0,15            | 0,15                                | 0,15            | 0,15            | 0,15            | 0,15            | 0,15            | 0,15            | 0,15            | 0,15            | 0,15            | 0,15            |      |    |
|                  | NƯỚC CÁT                                                       |                  | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG                            | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        |      |    |
|                  | TỔNG                                                           |                  | 100             |                                     | 100             | 100             | 100             | 100             | 100             | 100             | 100             | 100             | 100             | 100             |      |    |
|                  | TỈ LỆ KHỐI LƯỢNG CỦA THÀNH PHẦN (A)/THÀNH PHẦN (4-B)           |                  | 0,1             | 0,6                                 | 1               | 0,02            | 2               | 0,6             | 0,6             | 0,6             | 3               | 0,4             | 30              | 7,5             |      |    |
|                  | TỈ LỆ KHỐI LƯỢNG THÀNH PHẦN (4-C) (THEO FLORIN)/THÀNH PHẦN (A) |                  | -               | -                                   | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               |      |    |
| KẾT QUẢ ĐÁNH GIÁ | HIỆU QUẢ GIẢM ĐAU DO QUÁ MẮN                                   |                  | B               | B                                   | B               | C               | B               | B               | B               | B               | B               | C               | C               |                 |      |    |
|                  | VỊ KHÍ SỬ DỤNG (VỊ GIÁC)                                       |                  | A               | A                                   | A               | B               | A               | A               | A               | A               | A               | A               | A               |                 |      |    |

\*1 Natri hydroxit được sử dụng ở lượng chính xác để điều chỉnh độ pH (20°C)

Bảng 34

|                 |                                                                |                  |                              |                                     | VÍ DỤ           |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |        |       |   |
|-----------------|----------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------|-------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------|-------|---|
|                 |                                                                |                  |                              |                                     | 4-12            | 4-13            | 4-14            | 4-15            | 4-16            | 4-17            | 4-18            | 4-19            | 4-20   | 4-21  |   |
| THUỐC ĐÁNH RĂNG | THÀNH PHẦN ( * PHẦN THEO KHỐI LƯỢNG)                           | THÀNH PHẦN (A)   | (A-1)                        | AXIT PYRROLIDON CARBOXYLIC          | 3               | 0,2             | 0,4             |                 | 3               | 3               | 3               | 3               | 3      | 3     | 3 |
|                 |                                                                |                  | (A-2)                        | AXIT 6-OXO-2-PIPERIDIN CARBOXYLIC   |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |        |       |   |
|                 |                                                                |                  | (A-3)                        | AXIT 3-(2-OXO-1-AZEPANYL) PROPANOIC |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |        |       |   |
|                 |                                                                | THÀNH PHẦN (4-B) | (B-1)                        | KALI NITRAT                         | 10              | 4               | 4               | 0,6             | 0,4             | 0,4             | 0,4             | 0,4             | 5      | 5     |   |
|                 |                                                                | THÀNH PHẦN (4-C) | (C-1)                        | NATRI FLORUA                        |                 |                 |                 |                 | 0,044           | 1,1             |                 |                 | 0,044  | 1,1   |   |
|                 |                                                                |                  |                              | (THEO FLORIN)                       |                 |                 |                 |                 | (0,02)          | (0,5)           |                 |                 | (0,02) | (0,5) |   |
|                 |                                                                |                  | (C-2)                        | NATRI MONOFLOPHO SPHAT              |                 |                 |                 |                 |                 |                 | 0,15            | 3,8             |        |       |   |
|                 |                                                                |                  |                              | (THEO FLORIN)                       |                 |                 |                 |                 |                 |                 | (0,02)          | (0,5)           |        |       |   |
|                 |                                                                | CÁC CHẤT PHỤ GIA | SILIC ANHYDRIT               |                                     | 18              | 18              | 18              | 18              | 18              | 18              | 18              | 18              | 18     | 18    |   |
|                 |                                                                |                  | NATRI LAURYL SULFAT          |                                     | 1               | 1               | 1               | 1               | 1               | 1               | 1               | 1               | 1      | 1     |   |
|                 | PROPYLEN GLYCOL                                                |                  | 3                            | 3                                   | 3               | 3               | 3               | 3               | 3               | 3               | 3               | 3               |        |       |   |
|                 | SORBITOL 70%                                                   |                  | 30                           | 30                                  | 30              | 30              | 30              | 30              | 30              | 30              | 30              | 30              |        |       |   |
|                 | NATRI CARBOXYMETYLXENLUL OZA                                   |                  | 1,2                          | 1,2                                 | 1,2             | 1,2             | 1,2             | 1,2             | 1,2             | 1,2             | 1,2             | 1,2             |        |       |   |
|                 | NATRI HYDROXIT                                                 |                  | LƯỢNG CHÍNH XÁC              | LƯỢNG CHÍNH XÁC                     | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC |        |       |   |
|                 | NATRI SACARIN                                                  |                  | 0,1                          | 0,1                                 | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             |        |       |   |
|                 | CHẤT TẠO HƯƠNG                                                 |                  | 0,5                          | 0,5                                 | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             |        |       |   |
|                 | METYL PARABEN                                                  |                  | 0,15                         | 0,15                                | 0,15            | 0,15            | 0,15            | 0,15            | 0,15            | 0,15            | 0,15            | 0,15            |        |       |   |
|                 | NƯỚC CÁT                                                       |                  | CÂN BẰNG                     | CÂN BẰNG                            | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        |        |       |   |
|                 | TỔNG                                                           |                  |                              | 100                                 |                 | 100             | 100             | 100             | 100             | 100             | 100             | 100             | 100    |       |   |
|                 | TỈ LỆ KHỐI LƯỢNG CỦA THÀNH PHẦN (A)/THÀNH PHẦN (4-B)           |                  |                              | 0,3                                 | 0,05            | 0,1             |                 | 5               | 7,5             | 7,5             | 7,5             | 7,5             | 0,6    | 0,6   |   |
|                 | TỈ LỆ KHỐI LƯỢNG THÀNH PHẦN (4-C) (THEO FLORIN)/THÀNH PHẦN (A) |                  |                              | -                                   | -               | -               | -               | 0,007           | 0,167           | 0,007           | 0,167           | 0,007           | 0,167  |       |   |
|                 | KẾT QUẢ ĐÁNH GIÁ                                               |                  | HIỆU QUẢ GIẢM ĐAU DO QUÁ MẮN |                                     | B               | C               | B               | B               | B               | B               | B               | B               | A      | A     |   |
|                 |                                                                |                  | VỊ KHÍ SỬ DỤNG (VỊ GIÁC)     |                                     | B               | B               | A               | A               | A               | A               | A               | A               | A      | A     |   |

\*<sup>1</sup> Natri hydroxit được sử dụng ở lượng chính xác để điều chỉnh độ pH (20<sup>0</sup>) của thuốc đánh răng bằng 7

Bảng 35

|                  |                                                      |                                |                             |                           | CÁC VÍ DỤ SO SÁNH | VÍ DỤ           |                 |
|------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|---------------------------|-------------------|-----------------|-----------------|
|                  |                                                      |                                |                             |                           | 4-1               | 4-22            |                 |
| THUỐC ĐÁNH RĂNG  | THÀNH PHẦN (PHẦN KHỐI LƯỢNG)                         | THÀNH PHẦN (A)                 | (A-1)                       | AXIT PYROLIDON CARBOXYLIC |                   | 3               |                 |
|                  |                                                      | THÀNH PHẦN (4-B)               | (B-1)                       | KALI NITRAT               | 5                 |                 |                 |
|                  |                                                      | CÁC CHẤT PHỤ GIA               | SILICIC ANHYDRIT            |                           |                   | 18              | 18              |
|                  |                                                      |                                | NATRI LAURYL SULFAT         |                           |                   | 1               | 1               |
|                  |                                                      |                                | PROPYLEN GLYCOL             |                           |                   | 3               | 3               |
|                  |                                                      |                                | SORBITOL 70%                |                           |                   | 30              | 30              |
|                  |                                                      |                                | NATRI CARBOXYMETYLXENLULOZA |                           |                   | 1,2             | 1,2             |
|                  |                                                      |                                | NATRI HYDROXIT*1            |                           |                   | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC |
|                  |                                                      |                                | NATRI SACARIN               |                           |                   | 0,1             | 0,1             |
|                  |                                                      |                                | CHẤT TẠO HƯƠNG VỊ           |                           |                   | 0,5             | 0,5             |
|                  |                                                      |                                | METYLPARABEN                |                           |                   | 0,15            | 0,15            |
|                  |                                                      |                                | NƯỚC TINH KHIẾT             |                           |                   | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        |
|                  |                                                      | TỔNG                           |                             |                           | 100               | 100             |                 |
|                  | TỈ LỆ KHỐI LƯỢNG CỦA THÀNH PHẦN (A)/THÀNH PHẦN (4-B) |                                |                             | 0                         | -                 |                 |                 |
| KẾT QUẢ ĐÁNH GIÁ |                                                      | HIỆU QUẢ GIẢM ĐAU DO QUÁ MẮN   |                             |                           | E                 | D               |                 |
|                  |                                                      | CẢM GIÁC (VỊ GIÁC) KHI SỬ DỤNG |                             |                           | D                 | A               |                 |

<sup>\*1</sup> Natri hydroxit được sử dụng ở lượng chính xác để điều chỉnh độ pH (20°C) của thuốc đánh răng bằng 7

Thuốc đánh răng của ví dụ so sánh 4-1 không chứa thành phần (A) và chứa thành phần (4-B) có hiệu quả ít trong giảm đau do quá mẫn khi rửa với nước ngay sau khi đánh răng 1 tuần sau khi chuyển sang thuốc đánh răng giả dược và có cảm giác (vị giác) kém khi sử dụng (bảng 35).

Thuốc đánh răng của ví dụ-22 không chứa thành phần (4-B) và chứa thành phần (A) là vượt trội hơn so với thuốc đánh răng của ví dụ so sánh 4-1 về hiệu quả giảm đau do quá mẫn khi rửa với nước ngay sau khi đánh răng 1 tuần sau khi chuyển sang thuốc đánh răng giả dược và cảm giác (vị giác) khi sử dụng (bảng 35).

Mặt khác, thuốc đánh răng của các ví dụ 4-1 đến 4-21 chứa kết hợp thành phần (4-B) và thành phần (A) giảm đau một cách hiệu quả do quá mẫn khi rửa với nước ngay sau khi chải răng 1 tuần sau khi chuyển sang thuốc đánh răng giả dược và được xác nhận là có hiệu quả giảm đau do quá mẫn đáng kể (bảng 33 và 34). Thuốc đánh răng của các ví dụ 4-1 đến 4-21 cũng được xác nhận là có cảm giác rất tốt (vị giác) khi sử dụng.

Thuốc đánh răng của các ví dụ 4-16 đến 4-21 chứa thành phần (4-C) ngoài thành phần (A) và thành phần (4-B) giảm đau do quá mẫn khi rửa với nước ngay sau khi đánh răng 1 tuần sau khi chuyển sang thuốc đánh răng giả dược, đạt điểm cảm thấy đau ít hoặc không đau và do đó được xác nhận rằng thêm thành phần (4-C) tăng thêm hiệu quả của thành phần (A) và thậm chí tăng cường thêm hiệu quả đáng kể giảm đau do quá mẫn (ví dụ 4-11 so với các ví dụ 4-16 đến 4-19 và ví dụ 4-2 so với các ví dụ 4-20 và 4-21).

Phần sau đây mô tả 3 ví dụ đơn thuốc bổ sung về chế phẩm dùng theo đường miệng theo điểm sáng chế. Trong các ví dụ đơn thuốc này, có thể đạt được hiệu quả đáng kể giảm đau do quá mẫn và cảm giác (vị giác) rất tốt khi sử dụng tương tự như các hiệu quả đạt được với các chế phẩm dùng theo đường miệng trong các ví dụ ở trên.

Bảng 36

Ví dụ đơn thuốc 4-1 (Nước súc miệng)

| THÀNH PHẦN                                                       | THÀNH PHẦN (% KHỐI LƯỢNG)     |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| (A) AXIT PYROLIDON CARBOXYLIC                                    | 3,0                           |
| (4-B) KALI NITRAT                                                | 5,0                           |
| GLYXERIN 85%                                                     | 10,0                          |
| DẦU THẦU DẦU HYDRO HÓA POLYOXYETYLEN (BỔ SUNG EO TRUNG BÌNH 60M) | 4,0                           |
| ETANOL                                                           | 1,0                           |
| NATRI SACARIN                                                    | 0,1                           |
| METYLPARABEN                                                     | 0,05                          |
| NATRI BENZOAT                                                    | 0,3                           |
| CHẤT TẠO HƯƠNG VỊ                                                | 0,3                           |
| NATRI HYDROXIT                                                   | LƯỢNG CHÍNH XÁC <sup>*1</sup> |
| NƯỚC TINH KHIẾT                                                  | CÂN BẰNG                      |
| TỔNG                                                             | 100                           |
| MASS RATIO (A)/(4-B)                                             | 6                             |

<sup>\*1</sup> Lượng chính xác để điều chỉnh độ pH (20°C) của nước súc miệng bằng 7

Bảng 37

Ví dụ đơn thuốc 4-2 (Nước súc miệng)

| THÀNH PHẦN                                                          | THÀNH PHẦN (PHẦN KHỐI LƯỢNG)  |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| (B) AXIT PYROLIDON CARBOXYLIC                                       | 2,0                           |
| (4-B) KALI NITRAT                                                   | 4,0                           |
| (4-C) NATRI FLORUA                                                  | 0,22 (0,1 <sup>*1</sup> )     |
| GLYXERIN 85%                                                        | 20,0                          |
| DẦU THẦU DẦU HYDRO HÓA POLYOXYETYLEN (BỔ SUNG EO TRUNG BÌNH 60 MOL) | 3,0                           |
| NATRI SACARIN                                                       | 0,1                           |
| ETANOL                                                              | 5,0                           |
| METYLPARABEN                                                        | 0,1                           |
| NATRI BENZOAT                                                       | 0,2                           |
| CHẤT TẠO HƯƠNG VỊ                                                   | 0,3                           |
| NATRI HYDROXIT                                                      | LƯỢNG CHÍNH XÁC <sup>*2</sup> |
| NƯỚC TINH KHIẾT                                                     | CÂN BẰNG                      |
| TỔNG                                                                | 100                           |
| TỈ LỆ KHỐI LƯỢNG (A)/(4-B)                                          | 0,5                           |
| TỈ LỆ KHỐI LƯỢNG (4-C) (THEO FLO)/(A)                               | 0,05                          |

<sup>\*1</sup> Lượng theo flo<sup>\*2</sup> Lượng chính xác để điều chỉnh độ pH (20°C) của nước súc miệng bằng 7

Bảng 38

## Ví dụ đơn thuốc 4-3 (Thuốc đánh răng)

| THÀNH PHẦN                           | THÀNH PHẦN (PHẦN KHỐI LƯỢNG)  |
|--------------------------------------|-------------------------------|
| (A)AXIT PYROLIDON CARBOXYLIC         | 3,0                           |
| (4-B) KALI CLORUA                    | 4,0                           |
| (4-C) NATRI MONOFLOPHOSPHAT          | 0,76 (0,1 <sup>*1</sup> )     |
| SILICIC ANHYDRIT                     | 20,0                          |
| NATRI LAURYL SULFAT                  | 1,0                           |
| PROPYLEN GLYCOL                      | 3,0                           |
| SORBITOL 70%                         | 40,0                          |
| NATRI ALGINAT                        | 0,4                           |
| GÔM XANTHAN                          | 0,8                           |
| NATRI SACARIN                        | 0,1                           |
| METYLPARABEN                         | 0,1                           |
| CHẤT TẠO HƯƠNG VỊ                    | 1,0                           |
| NATRI HYDROXIT                       | LƯỢNG CHÍNH XÁC <sup>*2</sup> |
| NƯỚC TINH KHIẾT                      | CÂN BẰNG                      |
| TỔNG                                 | 100                           |
| TỈ LỆ KHỐI LƯỢNG (A)/(4-B)           | 0,75                          |
| TỈ LỆ KHỐI LƯỢNG(4-C) (THEO FLO)/(A) | 0,03                          |

<sup>\*1</sup> Lượng theo flo

<sup>\*2</sup> lượng chính xác để điều chỉnh độ pH (20°C) của thuốc đánh răng bằng 7

Các ví dụ từ 5-1 đến 5-14 và các ví dụ so sánh từ 5-1 đến 5-5 (thuốc đánh răng)

Các thuốc đánh răng có các thành phần được liệt kê trong các bảng từ 39 đến 41 được điều chế dưới đây. Thành phần tan được trong nước (thành phần (A), thành phần (5-B), natri florua, natri sacarin, sorbitol và tương tự) được trộn lẫn và được hòa tan trong nước tinh khiết ở nhiệt độ thông thường, từ đó điều chế được pha A. Thành phần tan được trong dầu như metylparaben, natri polyacrylat làm chất gắn kết, natri alginat và tương tự được hòa tan hoặc được phân tán trong propylen glycol ở nhiệt độ thông thường, từ đó điều chế được pha B. Tiếp đó, pha B được thêm vào và trộn lẫn với pha A đồng thời khuấy, từ đó điều chế được pha C. Thêm chất tạo hương vị, silicic

anhydrit và thành phần khác (ví dụ natri lauryl sulfat) được trộn lẫn ở nhiệt độ thông thường trong máy nhào trộn dung tích 1,5 l vào pha C, tiếp đó khử bọt dưới áp suất giảm ở 4 kPa, từ đó điều chế được mỗi thành phần. Đơn vị lượng bào chế của mỗi thành phần được liệt kê trong các bảng từ 39 đến 41 là % khối lượng.

Các nguyên liệu thô chính được sử dụng

Thành phần (A)

(1) Axit pyrolidion carboxylic:

Sản phẩm có tên thương mại “AJIDEW A-100 (nhãn hiệu đăng ký)” sản xuất bởi Ajinomoto Co., Inc.

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

Sản phẩm có tên thương mại “(S)-axit 6-oxo-2-piperidin carboxylic” sản xuất bởi Sigma-Aldrich Japan K.K.

(3) axit 3-(2-oxo-1-azepanyl)propanoic (hợp chất  $\epsilon$ -lactam):

Sản phẩm có tên thương mại “3-(2-Oxoazepan-1-yl)propanoic axit” sản xuất bởi Sigma-Aldrich Japan K.K.

Các sản phẩm so sánh của thành phần (A)

(4) Polyvinylpyrrolidon:

Sản phẩm có tên thương mại “Polyvinylpyrrolidon K25” sản xuất bởi Công ty trách nhiệm hữu hạn Wako Pure Chemical Industries.

(5) Prolin:

Sản phẩm có tên thương mại “DL-Prolin” sản xuất bởi Công ty trách nhiệm hữu hạn Wako Pure Chemical Industries.

Thành phần (5-B)

(6) Hydroetyl xenluloza dimetyl diallyl amoni clorua:

Sản phẩm có tên thương mại “CELQUAT L-200” sản xuất bởi Nippon NSC Corporation

(7) O-[2-Hydro-3-(trimetylamoni)propyl]hydroetyl xenluloza clorua:

Sản phẩm có tên thương mại “Leogard GP “(sản phẩm độ nhớt thấp) sản xuất bởi Lion Corporation

(8) O-[2-Hydro-3-(trimethylamoni)propyl]hydroethylxenluloza clorua:

Sản phẩm có tên thương mại “POIZ C-150L “(sản phẩm độ nhớt cao) sản xuất bởi Kao Chemicals Corporation

Các sản phẩm so sánh của thành phần (5-B)

(9) Gôm guar cation:

Sản phẩm có tên thương mại “JAGUAR C-13S” sản xuất bởi Rhodia Corporation.

Thành phần khác

(10) Natri florua:

Sản phẩm có tên thương mại “Natri florua” sản xuất bởi Stella Chemifa Corporation

Mỗi thuốc đánh răng của các ví dụ và các ví dụ so sánh được đưa vào các ví dụ thí nghiệm từ 5-1 đến 5-4 dưới đây.

Ví dụ thí nghiệm 5-1. Đánh giá hiệu quả ức chế hình thành vết ố

1. Điều chế dung dịch chiết xuất chè xanh

Dung dịch chiết xuất chè xanh được điều chế bằng phương pháp chiết trong tài liệu Method of Food Ingredient Analysis. Theo cách khác, túi chè chứa 3g lá chè xanh (Noka-no-jikadashi-cha 980, sản xuất bởi ITO EN, LTD.) được nhúng ngập trong 100ml nước máy ở nhiệt độ khoảng 90°C để chiết trong 2 phút.

2. Đánh giá hiệu quả ức chế hình thành vết ố sử dụng đĩa hydroapatit (HA)

Đĩa HA (APP-735; sản xuất bởi PENTAX Corporation) đã được mài nhẵn bề mặt thử nghiệm bằng giấy nhám #1,500 được đưa vào đo sự khác biệt về màu sắc HA ban đầu trên máy quang phổ kế (CM2022, sản xuất bởi Konica Minolta, Inc.). Sáu đĩa được đặt vào miệng, tiếp đó được cố định trên phía lưỡi hàm dưới của từng 11 người tình nguyện. Để trong miệng như vậy trong 1 giờ và tiếp đó rửa bằng nước cất đồng thời khuấy, sau đó nhúng ngập trong dung dịch chiết xuất trà xanh trong 5 phút. Lặp lại 3 lần việc cố định trong khoang miệng và nhúng ngập trong dung dịch chiết xuất trà

xanh. Pha loãng thuốc đánh răng của từng ví dụ 3 lần với nước cất, tiếp đó quay li tâm (ở nhiệt độ trong phòng, trong 20 phút, tốc độ quay: 10000). Trong phần nổi trên mặt, nhúng ngập đĩa HA trong 5 phút, sau đó rửa nhẹ bằng nước cất. Sau đó thấm sạch nước ẩm còn lại bằng giấy thấm. Thực hiện pha loãng theo hệ số 3 dựa trên giả định rằng thuốc đánh răng sẽ bị pha loãng bằng nước bọt khi đánh răng. Thực hiện rửa bằng nước cất dựa trên giả định súc miệng sau khi sử dụng thuốc đánh răng. Lặp lại các bước cố định trong khoang miệng, nhúng ngập trong dung dịch chiết xuất trà xanh và nhúng ngập trong dung dịch xử lý 2 lần mỗi ngày và trong thời gian còn lại, nhúng ngập các đĩa HA trong dung dịch nước muối sinh lý. Lặp lại một loạt các bước này trong 14 ngày và sau đó đánh giá sự khác biệt màu sắc HA trên máy quang phổ kế. Sử dụng giá trị  $b^*$  trong hệ màu  $L^*a^*b^*$  để đánh giá độ biến màu. Tính giá trị  $\Delta b^*$  bằng công thức (5-0).

Công thức (5-0):

$$(\text{Giá trị } \Delta b^*) = \text{Giá trị } b^* \text{ sau khi xử lý 14 ngày} - \text{giá trị } b^* \text{ ban đầu}$$

Tiêu chí đánh giá hiệu quả ức chế hình thành vết ố

Một loạt các quy trình thí nghiệm này được thực hiện trên 3 mẫu (N=3) của mỗi ví dụ hoặc ví dụ so sánh để tính giá trị trung bình của giá trị  $\Delta b^*$ , tiếp đó đánh giá hiệu quả ức chế hình thành vết ố theo tiêu chí đánh giá dưới đây.

- A: giá trị  $\Delta b^*$  nhỏ hơn 0,5
- B: giá trị  $\Delta b^*$  là 0,5 hoặc lớn hơn và nhỏ hơn 3,0
- C: giá trị  $\Delta b^*$  là 3,0 hoặc lớn hơn và nhỏ hơn 6,0
- D: giá trị  $\Delta b^*$  lớn hơn 6,0

Ví dụ thí nghiệm 5-2. Đánh giá hiệu quả loại bỏ vết ố

#### 1. Điều chế dung dịch chiết xuất trà đen đậm đặc

Nhúng ngập 3 túi trà đen (Nittoh Black Tea Daily Club, sản xuất bởi Mitsui Norin Co., Ltd.) trong 200ml nước cất đun sôi để chiết trong 10 phút. Lọc nước sau khi chiết bằng giấy lọc (số 5C, sản xuất bởi Advantec Toyo Kaisha, Ltd.), từ đó thu được dung dịch chiết xuất trà đen đậm đặc.

#### 2. Chuẩn bị các vết ố mẫu

Phun cát làm sạch bề mặt đĩa HA (hydroapatit) (APP-735; sản xuất bởi HOYA Corporation) để làm nhẵn thô. Sau đó nhúng ngập liên tục đĩa HA trong dung dịch albumin 0,5% khối lượng trong 20 phút, trong dung dịch chiết xuất trà đen đậm đặc điều chế được trong bước 1 ở trên trong 20 phút và trong dung dịch clorua feric 0,3% khối lượng trong 20 phút, lặp lại các bước này tổng cộng 20 vòng để tạo vết ố mẫu.

### 3. Thử nghiệm loại bỏ vết ố

Trước khi tạo các vết ố mẫu, đưa đĩa HA vào đánh giá độ kết tủa màu trên máy quang phổ kế (CM2022, sản xuất bởi Konica Minolta, Inc.) và tiếp đó đo giá trị  $L^*$  trong hệ màu  $L^*a^*b^*$  theo cách tương tự như trong ví dụ thí nghiệm 5-1 để thu được  $L^*0$ . Tiếp đó đo độ kết tủa màu của các vết ố màu tạo ra sau đó để thu được độ kết tủa màu ( $L^*1$ ) trước khi làm sạch.

Chải đĩa HA có các vết ố mẫu được tạo ra trên đó trong 3 phút bằng bàn chải đánh răng (bàn chải đánh răng Clinica, 4 hàng, sản xuất bởi Lion Corporation), đầu bàn chải này được làm ẩm bằng 1ml thuốc đánh răng của mỗi ví dụ đã được pha loãng 3 lần với nước cất. Sau khi chải, rửa nhẹ nhàng đĩa HA bằng nước cất sau đó thấm sạch nước ẩm dư bằng giấy thấm. Sau khi làm khô, đo độ kết tủa màu ( $L^*2$ ) của đĩa HA sau khi đánh răng. Các giá trị đo lường này được sử dụng để xác định tỷ lệ loại bỏ vết ố bằng công thức (5-1).

Công thức 5

Công thức (5-1):

$$\text{Tỷ lệ loại bỏ vết ố (\%)} = \{(L^*1 - L^*0) - (L^*2 - L^*0)\} / (L^*1 - L^*0) \times 100$$

Tiêu chí đánh giá hiệu quả loại bỏ vết ố

Một loạt các quy trình thí nghiệm này được thực hiện trên 3 mẫu ( $N=3$ ) của mỗi ví dụ hoặc ví dụ so sánh để tính giá trị trung bình tỷ lệ loại bỏ vết ố, tiếp đó đánh giá hiệu quả loại bỏ vết ố theo tiêu chí đánh giá dưới đây.

A: Tỷ lệ loại bỏ vết ố là 80% hoặc cao hơn

B: Tỷ lệ loại bỏ vết ố là 60% hoặc cao hơn và thấp hơn 80%

C: Tỷ lệ loại bỏ vết ố là 30% hoặc cao hơn và thấp hơn 60%

D: Tỷ lệ loại bỏ vết ố thấp hơn 30%

### Ví dụ thí nghiệm 5-3. Đánh giá hiệu quả làm sáng bóng

Thuốc đánh răng của mỗi ví dụ được pha loãng 3 lần với nước cất, tiếp đó quay li tâm (ở nhiệt độ trong phòng, 20 phút, tốc độ quay: 10000). Trong phần nổi trên bề mặt, nhúng ngập đĩa HA (APP-735; sản xuất bởi PENTAX Corporation) đã được mài nhẵn bề mặt thử nghiệm bằng giấy nhám #3,500 trong 5 phút. Rửa nhẹ nhàng đĩa HA bằng nước cất và sau đó thấm sạch nước ẩm còn lại bằng giấy thấm. Tiếp đó nhúng ngập đĩa HA vào nước bột nhân tạo ( $\text{CaCl}_2$ : 1,0 mmol/l,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ : 3,0 mmol/l, axit axetic: 100 mmol/l, NaCl: 100 mmol/l, pH 6,5) ở nhiệt độ 37°C. Lặp lại những quy trình này 3 lần mỗi ngày trong tổng số 3 ngày.

### Tiêu chí đánh giá hiệu quả làm sáng bóng

3 ngày sau, lấy đĩa HA ra và xả kỹ với nước cất, tiếp đó làm khô trong không khí. Hiệu quả làm sáng bóng được đánh giá bởi 5 người theo tiêu chí xếp loại đánh giá dưới đây. Các thí nghiệm được thực hiện trên 3 mẫu ( $N=3$ ) của mỗi ví dụ hoặc ví dụ so sánh. Điểm do những người đánh giá cho được đưa vào tính toán để thu được giá trị trung bình để sử dụng vào việc đánh giá hiệu quả làm sáng bóng theo tiêu chí đối với giá trị trung bình.

### Tiêu chí xếp loại đánh giá

- 3: quan sát thấy độ sáng bóng trên toàn bộ bề mặt
- 2: quan sát thấy độ sáng bóng trên hầu hết bề mặt
- 1: quan sát thấy độ sáng bóng trên một phần bề mặt
- 0: không sáng bóng (không thay đổi)

### Các tiêu chí đối với giá trị trung bình của các điểm đánh giá

- A: 2,5 điểm hoặc cao hơn
- B: 1,6 điểm hoặc cao hơn và thấp hơn 2,5 điểm
- C: 0,5 điểm hoặc cao hơn và thấp hơn 1,6 điểm
- D: Thấp hơn 0,5 điểm

### Ví dụ thí nghiệm 5-4. Đánh giá cảm giác khi sử dụng ở dạng chế phẩm

Một nhóm 5 người được yêu cầu súc miệng trong 30 giây bằng dung dịch xử lý được điều chế bằng cách pha loãng mỗi thuốc đánh răng 3 lần với nước cất.

Tiêu chí đánh giá cảm giác khi sử dụng dưới dạng chế phẩm

Sau khi sử dụng dung dịch xử lý, cảm giác khi sử dụng dưới dạng chế phẩm được đánh giá theo tiêu chí xếp loại dưới đây. Giá trị trung bình tính toán được đưa ra bởi 5 người được sử dụng để đánh giá cảm giác khi sử dụng mỗi chế phẩm dựa trên tiêu chí đối với giá trị trung bình dưới đây.

Các tiêu chí xếp loại trong đánh giá

- 3: cảm giác rất tốt khi sử dụng
- 2: hơi đắng và/hoặc cảm thấy vị không dễ chịu
- 1: đắng và/hoặc cảm thấy vị không dễ chịu
- 0: đắng đáng kể và/hoặc cảm thấy vị không dễ chịu

Các tiêu chí đối với giá trị trung bình của các điểm đánh giá

- A: 2,5 điểm hoặc cao hơn
- B: 1,6 điểm hoặc cao hơn và thấp hơn 2,5 điểm
- C: 0,5 điểm hoặc cao hơn và thấp hơn 1,6 điểm
- D: Thấp hơn 0,5 điểm

Bảng 39

|                                   |                                                                                                    | VÍ DỤ    |          |          |          |          |          |          |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
|                                   |                                                                                                    | 5-1      | 5-2      | 5-3      | 5-4      | 5-5      | 5-6      | 5-7      |
| A                                 | AXIT PYROLIDON CARBOXYLIC                                                                          | 0,5      | 3        | 5        | 0,1      | 10       |          |          |
|                                   | AXIT 6-OXO-2-PIPERIDIN CARBOXYLIC                                                                  |          |          |          |          |          |          |          |
|                                   | AXIT 3-(2-OXO-1-AZEPANYL) PROPANOIC                                                                |          |          |          |          |          |          |          |
| 5-B                               | HYDROETHYL XENLULOZA DIMETHYL DIALLYL AMONI CLORUA (CELQUAT L-200)                                 | 0,03     | 0,03     | 0,03     | 0,03     | 0,03     | 0,03     | 0,03     |
|                                   | O-[2-HYDRO-3-(TRIMETYLAMONI)PROPYL] HYDRO-ETYLXENLULOZA CLORUA (LEAGARD GP: SẢN PHẨM ĐỘ NHỚT THẤP) |          |          |          |          |          |          |          |
|                                   | O-[2-HYDRO-3-(TRIMETYLAMONI)PROPYL] HYDRO-ETYLXENLULOZA CLORUA (POIZ C-150L: SẢN PHẨM ĐỘ NHỚT CAO) |          |          |          |          |          |          |          |
|                                   | THÀNH PHẦN A/THÀNH PHẦN 5-B                                                                        | 16,67    | 100,00   | 166,67   | 3,53     | 333,33   | 100,00   | 100,00   |
| SILICIC ANHYDRIT                  |                                                                                                    | 18       | 18       | 18       | 18       | 18       | 18       | 18       |
| OXIT SILIC DẦY                    |                                                                                                    | 3        | 3        | 3        | 3        | 3        | 3        | 3        |
| NATRI POLYACRYLAT                 |                                                                                                    | 0,5      | 0,5      | 0,5      | 0,5      | 0,5      | 0,5      | 0,5      |
| NATRI ALGINAT                     |                                                                                                    | 0,4      | 0,4      | 0,4      | 0,4      | 0,4      | 0,4      | 0,4      |
| DUNG DỊCH SORBITOL (70%)          |                                                                                                    | 40       | 40       | 40       | 40       | 40       | 40       | 40       |
| PROPYLEN GLYCOL                   |                                                                                                    | 3        | 3        | 3        | 3        | 3        | 3        | 3        |
| NATRI LAURYL SULFAT               |                                                                                                    | 1,0      | 1,0      | 1,0      | 1,0      | 1,0      | 1,0      | 1,0      |
| CHẤT TẠO HỖNG                     |                                                                                                    | 1,0      | 1,0      | 1,0      | 1,0      | 1,0      | 1,0      | 1,0      |
| NATRI FLORUA                      |                                                                                                    | 0,21     | 0,21     | 0,21     | 0,21     | 0,21     | 0,21     | 0,21     |
| NATRI SACARIN                     |                                                                                                    | 0,15     | 0,15     | 0,15     | 0,15     | 0,15     | 0,15     | 0,15     |
| METYL PARABEN                     |                                                                                                    | 0,15     | 0,15     | 0,15     | 0,15     | 0,15     | 0,15     | 0,15     |
| NƯỚC CÁT                          |                                                                                                    | CÂN BẰNG | CÂN BẰNG | CÂN BẰNG | CÂN BẰNG | CÂN BẰNG | CÂN BẰNG | CÂN BẰNG |
| TỔNG                              |                                                                                                    | 100      | 100      | 100      | 100      | 100      | 100      | 100      |
| HIỆU QUẢ ỨNG CHẾ HÌNH THÀNH VẾT Ố |                                                                                                    | A        | A        | A        | B        | A        | B        | B        |
| HIỆU QUẢ LOẠI BỎ VẾT Ố            |                                                                                                    | A        | A        | A        | B        | A        | B        | B        |
| HIỆU QUẢ LÀM BÓNG                 |                                                                                                    | A        | A        | A        | A        | A        | B        | B        |
| VỊ KHI SỬ DỤNG Ở DẠNG CHẾ PHẨM    |                                                                                                    | A        | A        | A        | A        | B        | A        | A        |

Bảng 40

|                                   |                                                                                                     | VÍ DỤ    |          |          |          |          |          |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
|                                   |                                                                                                     | 5-8      | 5-9      | 5-10     | 5-11     | 5-12     | 5-13     |
| A                                 | AXIT PYROLIDON CARBOXYLIC                                                                           | 3        | 3        | 3        | 3        | 3        | 3        |
|                                   | AXIT 6-OXO-2-PIPERIDIN CARBOXYLIC                                                                   |          |          |          |          |          |          |
|                                   | AXIT 3-(2-OXO-1-AZEPANYL) PROPANOIC                                                                 |          |          |          |          |          |          |
| 5-B                               | HYDROETHYL XENLULOZA DIMETYL DIALLYL AMONI CLORUA (CELQUAT L-200)                                   | 0,01     | 0,05     | 0,005    | 0,1      |          |          |
|                                   | O-[2-HYDRO-3-(TRIMETYLAMONI)PROPYL] HYDRO-ETHYLXENLULOZA CLORUA (LEAGARD GP: SẢN PHẨM ĐỘ NHỚT THẤP) |          |          |          |          | 0,03     |          |
|                                   | O-[2-HYDRO-3-(TRIMETYLAMONI)PROPYL] HYDRO-ETHYLXENLULOZA CLORUA (POIZ C-150L: SẢN PHẨM ĐỘ NHỚT CAO) |          |          |          |          |          | 0,03     |
|                                   | THÀNH PHẦN A/THÀNH PHẦN 5-B                                                                         | 300,00   | 60,00    | 600,00   | 30,00    | 100,00   | 100,00   |
| SILICIC ANHYDRIT                  |                                                                                                     | 18       | 18       | 18       | 18       | 18       | 18       |
| OXIT SILIC DÀY                    |                                                                                                     | 3        | 3        | 3        | 3        | 3        | 3        |
| NATRI POLYACRYLAT                 |                                                                                                     | 0,5      | 0,5      | 0,5      | 0,5      | 0,5      | 0,5      |
| NATRI ALGINAT                     |                                                                                                     | 0,4      | 0,4      | 0,4      | 0,4      | 0,4      | 0,4      |
| DUNG DỊCH SORBITOL (70%)          |                                                                                                     | 40       | 40       | 40       | 40       | 40       | 40       |
| PROPYLEN GLYCOL                   |                                                                                                     | 3        | 3        | 3        | 3        | 3        | 3        |
| NATRI LAURYL SULFAT               |                                                                                                     | 1,0      | 1,0      | 1,0      | 1,0      | 1,0      | 1,0      |
| CHẤT TẠO HỖNG                     |                                                                                                     | 1,0      | 1,0      | 1,0      | 1,0      | 1,0      | 1,0      |
| NATRI FLORUA                      |                                                                                                     | 0,21     | 0,21     | 0,21     | 0,21     | 0,21     | 0,21     |
| NATRI SACARIN                     |                                                                                                     | 0,15     | 0,15     | 0,15     | 0,15     | 0,15     | 0,15     |
| METYL PARABEN                     |                                                                                                     | 0,15     | 0,15     | 0,15     | 0,15     | 0,15     | 0,15     |
| NƯỚC CÁT                          |                                                                                                     | CÂN BẰNG | CÂN BẰNG | CÂN BẰNG | CÂN BẰNG | CÂN BẰNG | CÂN BẰNG |
| TỔNG                              |                                                                                                     | 100      | 100      | 100      | 100      | 100      | 100      |
| HIỆU QUẢ ỨNG CHẾ HÌNH THÀNH VẾT Ố |                                                                                                     | A        | A        | B        | A        | B        | B        |
| HIỆU QUẢ LOẠI BỎ VẾT Ố            |                                                                                                     | A        | A        | A        | A        | A        | A        |
| HIỆU QUẢ LÀM BÓNG                 |                                                                                                     | A        | A        | B        | A        | B        | B        |
| VỊ KHI SỬ DỤNG Ở DẠNG CHẾ PHẨM    |                                                                                                     | A        | A        | A        | B        | A        | A        |

Bảng 41

|                                            |                                                        | VÍ DỤ<br>SO<br>SÁNH | VÍ DỤ       | VÍ DỤ       |             |             |             |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                                            |                                                        | 5-1                 | 5-14        | 5-2         | 5-3         | 5-4         | 5-5         |
| A                                          | AXIT PYROLIDON CARBOXYLIC                              |                     |             | 3           |             |             |             |
|                                            | POLYVINLPYROLIDON (THÀNH PHẦN SO SÁNH)                 |                     |             |             |             |             |             |
|                                            | PROLIN (THÀNH PHẦN SO SÁNH)                            |                     |             |             | 3           |             |             |
| 5-B                                        | XENLULOZA CATOIN HÓA (CELQUAT L-200)                   | 0,03                |             | 0,03        | 0,03        |             |             |
|                                            | GÔM GUAR CATION HÓA (THÀNH PHẦN SO SÁNH, JAGUAR C-13S) |                     |             |             |             | 0,03        |             |
| NATRI TRIPOLYPHOSPHAT (THÀNH PHẦN SO SÁNH) |                                                        |                     |             |             |             |             | 3           |
| SILICIC ANHYDRIT                           |                                                        | 18                  | 18          | 18          | 18          | 18          | 18          |
| OXIT SILIC DÀY                             |                                                        | 3                   | 3           | 3           | 3           | 3           | 3           |
| NATRI POLYACRYLAT                          |                                                        | 0,5                 | 0,5         | 0,5         | 0,5         | 0,5         | 0,5         |
| NATRI ALGINAT                              |                                                        | 0,4                 | 0,4         | 0,4         | 0,4         | 0,4         | 0,4         |
| DUNG DỊCH SORBITOL (70%)                   |                                                        | 40                  | 40          | 40          | 40          | 40          | 40          |
| PROPYLEN GLYCOL                            |                                                        | 3                   | 3           | 3           | 3           | 3           | 3           |
| NATRI LAURYL SULFAT                        |                                                        | 1,0                 | 1,0         | 1,0         | 1,0         | 1,0         | 1,0         |
| CHẤT TẠO HỖNG                              |                                                        | 1,0                 | 1,0         | 1,0         | 1,0         | 1,0         | 1,0         |
| NATRI FLORUA                               |                                                        | 0,21                | 0,21        | 0,21        | 0,21        | 0,21        | 0,21        |
| NATRI SACARIN                              |                                                        | 0,15                | 0,15        | 0,15        | 0,15        | 0,15        | 0,15        |
| METYL PARABEN                              |                                                        | 0,15                | 0,15        | 0,15        | 0,15        | 0,15        | 0,15        |
| NƯỚC CÁT                                   |                                                        | CÂN<br>BẰNG         | CÂN<br>BẰNG | CÂN<br>BẰNG | CÂN<br>BẰNG | CÂN<br>BẰNG | CÂN<br>BẰNG |
| TỔNG                                       |                                                        | 100                 | 100         | 100         | 100         | 100         | 100         |
| HIỆU QUẢ ỨC CHẾ HÌNH THÀNH VẾT Ố           |                                                        | C                   | D           | C           | C           | D           | A           |
| HIỆU QUẢ LOẠI BỎ VẾT Ố                     |                                                        | D                   | A           | D           | D           | A           | A           |
| HIỆU QUẢ LÀM BÓNG                          |                                                        | A                   | D           | A           | A           | D           | D           |
| VỊ KHÍ SỬ DỤNG Ở DẠNG CHẾ PHẨM             |                                                        | A                   | A           | A           | A           | A           | D           |

Chế phẩm của ví dụ 5-14 chứa thành phần (A) là rất tốt về hiệu quả loại bỏ vết ố răng và cảm giác khi sử dụng ở dạng chế phẩm (bảng 41). Các chế phẩm của các ví dụ từ 5-1 đến 5-13 chứa thành phần (A) và thành phần (5-B) là rất tốt về hiệu quả ức chế hình thành vết ố răng, hiệu quả loại bỏ vết ố, hiệu quả làm sáng bóng và cảm giác khi sử dụng ở dạng chế phẩm, trong tình trạng cân bằng tốt (các bảng 39 và 40). Ngược lại, không chế phẩm nào của các ví dụ so sánh không chứa thành phần (5-B) có đủ tất cả bốn hiệu quả này (bảng 41). Các kết quả này cho thấy chế phẩm dùng theo đường miệng của sáng chế gồm cả hai thành phần (A) và thành phần (5-B) là rất tốt về

hiệu quả ức chế hình thành vết ô răng, hiệu quả loại bỏ vết ô, hiệu quả làm sáng bóng và cảm giác khi sử dụng ở dạng chế phẩm.

Các ví dụ từ 5-15 đến 5-17 (nước súc miệng)

Các ví dụ về nước súc miệng được mô tả dưới đây.

Nạp lượng xác định nước tinh khiết vào bình thép không gỉ có động cơ ba-một và máy khuấy có cánh quay, bổ sung thành phần tan được trong nước như thành phần (A), thành phần (5-B) và sorbitol trong số các thành phần của từng ví dụ và hòa tan đồng thời khuấy. Thêm lượng xác định dung môi hữu cơ như etanol vào bình thép không gỉ có động cơ ba-một và máy khuấy có cánh quay khác, bổ sung thêm vào đó thành phần tan được trong dầu như chất tạo hương vị và metylparaben trong số các thành phần, hòa tan và khuấy. Bổ sung thành phần tan được trong dầu này vào bình có thành phần tan được trong nước đã được hòa tan, tiếp đó khuấy trong 30 phút để thu được dung dịch đồng nhất, từ đó điều chế được nước súc miệng.

Bảng 42

## Thành phần của ví dụ 5-15 (Nước súc miệng)

|                                                                                                                                                            |          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| (A) AXIT PYROLIDON CARBOXYLIC (AJIDEW A-100<br>(NHÃN HIỆU ĐĂNG KÝ), SẢN XUẤT BỞI AJINOMOTO CO.,INC.)                                                       | 1,0      |
| (5-B) HYDROETYLXENLULOZA DIMETYL DIALLYL<br>AMONI CLORUA (SẢN XUẤT BỞI NIPPON NSC<br>INCORPORATED) (CELQUAT L-200, SẢN XUẤT BỞI<br>NIPPON NSC CORPORATION) | 0,01     |
| DẦU THẦU DẦU HYDRO HÓA POLYOXYETYLEN<br>(BỔ SUNG EO TRUNG BÌNH: 60 MOL)                                                                                    | 2,0      |
| ETANOL                                                                                                                                                     | 5,0      |
| GLYXERIN                                                                                                                                                   | 1,0      |
| NATRI SACARIN                                                                                                                                              | 0,01     |
| CHẤT TẠO HƯƠNG VỊ                                                                                                                                          | 0,15     |
| METYLPARABEN                                                                                                                                               | 0,3      |
| NƯỚC TINH KHIẾT                                                                                                                                            | CÂN BẰNG |
| TỔNG                                                                                                                                                       | 100,0%   |

Bảng 43

## Thành phần của ví dụ 5-16 (Nước súc miệng)

|                                                                                                                                              |          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| (A) AXIT PYROLIDON CARBOXYLIC (AJIDEW A-100<br>(NHÃN HIỆU ĐĂNG KÝ), SẢN XUẤT BỞI AJINOMOTO CO.,INC.)                                         | 1,0      |
| (5-B) O-[2-HYDRO-3-(TRIMETYLAMONI)PROPYL]<br>HYDROETYLXENLULOZA CLORUA (LEOGARD GP,<br>SẢN XUẤT BỞI LION CORPORATION, SẢN PHẨM ĐỘ NHỚT THẤP) | 0,02     |
| DẦU THẦU DẦU HYDRO HÓA POLYOXYETYLEN<br>(BỔ SUNG EO TRUNG BÌNH: 60 MOL)                                                                      | 2,0      |
| ETANOL                                                                                                                                       | 5,0      |
| GLYXERIN                                                                                                                                     | 1,0      |
| NATRI SACARIN                                                                                                                                | 0,01     |
| CHẤT TẠO HƯƠNG VỊ                                                                                                                            | 0,15     |
| METYLPARABEN                                                                                                                                 | 0,3      |
| NƯỚC TINH KHIẾT                                                                                                                              | CÂN BẰNG |
| TỔNG                                                                                                                                         | 100,0%   |

Bảng 44

## Thành phần của ví dụ 5-17 (Nước súc miệng)

|                                                                                                                                                      |          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| (A) AXIT PYROLIDON CARBOXYLIC (AJIDEW A-100<br>(NHÃN HIỆU ĐĂNG KÝ), sản xuất bởi AJINOMOTO CO.,INC.)                                                 | 1,5      |
| (5-B) O-[2-HYDRO-3-(TRIMETYLAMONI)PROPYL]<br>HYDROETYLXENLULOZA CLORUA (POIZ C-150L,<br>SẢN XUẤT BỞI KAO CHEMICAL CORPORATION, SẢN PHẨM ĐỘ NHỚT CAO) | 0,015    |
| DẦU THẦU DẦU HYDRO HÓA POLYOXYETYLEN<br>(BỔ SUNG EO TRUNG BÌNH: 60 MOL)                                                                              | 2,0      |
| ETANOL                                                                                                                                               | 5,0      |
| GLYXERIN                                                                                                                                             | 1,0      |
| NATRI SACARIN                                                                                                                                        | 0,01     |
| CHẤT TẠO HƯƠNG VỊ                                                                                                                                    | 0,15     |
| METYLPARABEN                                                                                                                                         | 0,3      |
| NƯỚC TINH KHIẾT                                                                                                                                      | CÂN BẰNG |
| TỔNG                                                                                                                                                 | 100,0%   |

Các ví dụ từ 6-1 đến 6-14 và các ví dụ so sánh 6-1 và 6-2

Thuốc đánh răng được điều chế theo cách tương tự như trong ví dụ 5-1 ngoại trừ chế phẩm được thay thế bởi mỗi thành phần được liệt kê trong các bảng 45 và 46. Mỗi thuốc đánh răng được đánh giá tính ức chế sự biến màu collagen ngà răng theo các điều kiện dưới đây.

Đánh giá tính ức chế sự biến màu collagen ngà răng

Chân răng bò được cắt thành các khối, mỗi khối được làm nhẵn bề mặt để loại bỏ xương răng. Phủ bề mặt đã được loại bỏ xương răng bằng sơn móng, để lại một vùng kích thước khoảng 3,5mm x 3,5mm không phủ để sử dụng làm cửa sổ khử khoáng. Sau khi làm khô nước sơn móng ở nhiệt độ trong phòng, thực hiện nhúng ngập trong dung dịch axit axetic chứa nước 0,1mol/l (có độ pH bằng 4,5) trong 72 giờ để tiếp xúc collagen ở lỗ hổng, từ đó điều chế được mẫu sâu bề mặt chân răng. Đo sự khác màu ( $L^*0$ ,  $a^*0$ ,  $b^*0$ ) để sử dụng làm giá trị ban đầu. Tiếp đó, nhúng ngập mẫu vào dung dịch chế phẩm của từng ví dụ và các ví dụ so sánh đã được pha loãng 3 lần với nước, trong 3 phút ở nhiệt độ trong phòng và tiếp đó rửa bằng nước cất, sau đó nhúng ngập trong nước bọt nhân tạo ( $\text{CaCl}_2$ : 2,2 mmol/l,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ : 2,2 mmol/l, axit axetic: 0,1

mol/L, collagenaza (Loại 1A, sản xuất bởi Sigma Corporation) có nguồn gốc từ vi khuẩn *Clostridium histolyticum*: 0,2 unit/ml, pH 6,5) ở nhiệt độ 37°C trong 5 giờ. Tiếp đó, lần lượt nhúng ngập trong 0,2% albumin huyết thanh bò ở 37°C trong 20 phút và nhúng ngập trong dung dịch tạo màu (1) hoặc (2) ở nhiệt độ 37°C trong 20 phút, lặp lại các bước này 5 lần. Sau khi hoàn thành thí nghiệm, thực hiện đo sự khác biệt màu ( $L^*1$ ,  $a^*1$ ,  $b^*1$ ) trên 3 mẫu ( $n=3$ ) để tính giá trị trung bình. Sự khác nhau về màu sắc được đo bằng quang phổ kế (CM-2022 sản xuất bởi Konica Minolta, Inc.) và hiệu quả ức chế sự biến màu được đánh giá dựa vào tiêu chí đánh giá dưới đây sử dụng giá trị  $\Delta E$  được tính toán bằng công thức (6-1). Các kết quả được liệt kê trong các bảng từ 45 đến 46.

Công thức (6-1):

$$\text{Giá trị } \Delta E = ((L^*1 - L^*0)^2 + (a^*1 - a^*0)^2 + (b^*1 - b^*0)^2)^{1/2}$$

Dung dịch tạo màu

Dung dịch tạo màu (1): dung dịch trà đen tan chứa nước 0,3% (Trà tan Kroger (nhãn hiệu đăng ký))

Dung dịch tạo màu (2): dung dịch café tan chứa nước 1,5% (NESCAFE Excella: Công ty Trách nhiệm hữu hạn Nestle Nhật Bản).

Tiêu chí đánh giá

$$A: 0 \leq \Delta E < 2,0$$

$$B: 2,0 \leq \Delta E < 4,0$$

$$C: 4,0 \leq \Delta E < 6,0$$

$$D: 6,0 \leq \Delta E < 8,0$$

Bảng 45

|                        |                                                          | CÁC VÍ DỤ       |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
|------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| THÀNH PHẦN (%)         |                                                          | 6-1             | 6-2             | 6-3             | 6-4             | 6-5             | 6-6             | 6-7             | 6-8             |
| A                      | AXIT PYROLIDON CARBOXYLIC ( $\gamma$ -LACTAM)            | 0,5             | 3               | 5               | 0,3             | 10              |                 |                 | 0,5             |
|                        | AXIT 6-OXO-2-PYPERIDIN CARBOXYLIC ( $\delta$ -LACTAM)    |                 |                 |                 |                 |                 | 3               |                 |                 |
|                        | AXIT 3-(2-OXO-1-AZEPANYL)PROPANOIC ( $\epsilon$ -LACTAM) |                 |                 |                 |                 |                 |                 | 3               |                 |
| CÁC THÀNH PHẦN TỰ CHỌN | SILICIC ANHYDRIT                                         | 20              | 20              | 20              | 20              | 20              | 20              | 20              | 20              |
|                        | SORBITOL 70%                                             | 40              | 40              | 40              | 40              | 40              | 40              | 40              | 40              |
|                        | PROPYLEN GLYCOL                                          | 5,0             | 5,0             | 5,0             | 5,0             | 5,0             | 5,0             | 5,0             | 5,0             |
|                        | NATRI ALGINAT                                            | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             |
|                        | CARRAGEENAN                                              | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             |
|                        | NATRI LAURYL SULFAT                                      | 1,0             | 1,0             | 1,0             | 1,0             | 1,0             | 1,0             | 1,0             | 1,0             |
|                        | NATRI SACARIN                                            | 0,2             | 0,2             | 0,2             | 0,2             | 0,2             | 0,2             | 0,2             | 0,2             |
|                        | CHẤT TẠO HƯƠNG VỊ                                        | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             |
|                        | NATRI FLORUA                                             | 0,21            | 0,21            | 0,21            | 0,21            | 0,21            | 0,21            | 0,21            | 0,21            |
|                        | METYL PARABEN                                            | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             |
|                        | DINATRI HYDRO PHOSPHAT (CHẤT ĐIỀU CHỈNH ĐỘ pH)           | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC |
|                        | NƯỚC                                                     | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        |
|                        | TỔNG                                                     | 100             | 100             | 100             | 100             | 100             | 100             | 100             | 100             |
| CHẤT TẠO MÀU           | (1) TRÀ ĐEN HÒA TAN 0,3%<br>(2) CÀ PHÊ TAN 1,5%          | (1)             | (1)             | (1)             | (1)             | (1)             | (1)             | (1)             | (2)             |
| ĐÁNH GIÁ               | ỨC CHẾ BIẾN MÀU COLAGEN NGÀ RĂNG                         | A               | A               | A               | B               | A               | A               | A               | A               |

Bảng 46

|                        |                                                          | CÁC VÍ DỤ       |                 |                 |                 |                 |                 | VÍ DỤ SO SÁNH   |                 |
|------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| THÀNH PHẦN (%)         |                                                          | 6-9             | 6-10            | 6-11            | 6-12            | 6-13            | 6-14            | 6-1             | 6-2             |
| A                      | AXIT PYROLIDON CARBOXYLIC ( $\gamma$ -LACTAM)            | 3               | 5               | 0,3             | 10              |                 |                 |                 |                 |
|                        | AXIT 6-OXO-2-PYPERIDIN CARBOXYLIC ( $\delta$ -LACTAM)    |                 |                 |                 |                 | 3               |                 |                 |                 |
|                        | AXIT 3-(2-OXO-1-AZEPANYL)PROPANOIC ( $\epsilon$ -LACTAM) |                 |                 |                 |                 |                 | 3               |                 |                 |
| CÁC THÀNH PHẦN TỰ CHỌN | SILICIC ANHYDRIT                                         | 20              | 20              | 20              | 20              | 20              | 20              | 20              | 20              |
|                        | SORBITOL 70%                                             | 40              | 40              | 40              | 40              | 40              | 40              | 40              | 40              |
|                        | PROPYLEN GLYCOL                                          | 5,0             | 5,0             | 5,0             | 5,0             | 5,0             | 5,0             | 5,0             | 5,0             |
|                        | NATRI ALGINAT                                            | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             |
|                        | CARRAGEENAN                                              | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             |
|                        | NATRI LAURYL SULFAT                                      | 1,0             | 1,0             | 1,0             | 1,0             | 1,0             | 1,0             | 1,0             | 1,0             |
|                        | NATRI SACCARIN                                           | 0,2             | 0,2             | 0,2             | 0,2             | 0,2             | 0,2             | 0,2             | 0,2             |
|                        | CHẤT TẠO HƯƠNG VỊ                                        | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             | 0,8             |
|                        | NATRI FLORUA                                             | 0,21            | 0,21            | 0,21            | 0,21            | 0,21            | 0,21            | 0,21            | 0,21            |
|                        | METYL PARABEN                                            | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             | 0,1             |
|                        | DINATRI HYDRO PHOSPHAT (CHẤT ĐIỀU CHỈNH ĐỘ pH)           | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC | LƯỢNG CHÍNH XÁC |
|                        | NƯỚC                                                     | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        | CÂN BẰNG        |
|                        | TỔNG                                                     | 100             | 100             | 100             | 100             | 100             | 100             | 100             | 100             |
| CHẤT TẠO MẪU           | (1) TRÀ ĐEN TAN 0,3%<br>(2) CÀ PHÊ TAN 1,5%              | (2)             | (2)             | (2)             | (2)             | (2)             | (2)             | (1)             | (2)             |
| ĐÁNH GIÁ               | ỨC CHẾ BIẾN MÀU COLAGEN NGÀ RĂNG                         | A               | A               | B               | A               | A               | A               | D               | D               |

Quan sát thấy chế phẩm của mỗi ví dụ so sánh 6-1 và 6-2 không chứa thành phần (A) không có hiệu quả ức chế sự biến màu collagen ngà răng trong khi chế phẩm của mỗi ví dụ từ 6-1 đến 6-14 chứa thành phần (A) có hiệu quả ức chế sự biến màu collagen ngà răng mãi mãi. Kết quả này cho thấy thành phần (A) là hữu ích làm thành phần hoạt tính của thuốc ức chế sự biến màu collagen ngà răng. Kết quả này cũng đề

xuất rằng chế phẩm dùng theo đường miệng (6) có thể có hiệu quả ức chế sự biến màu collagen.

## YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm dùng theo đường miệng chứa:

thành phần (A) là ít nhất một 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 chúng; và

thành phần (3-B) là nhôm lactat.

2. Chế phẩm dùng theo đường miệng theo điểm 1,

trong đó thành phần (A) là axit pyrrolidon carboxylic và/hoặc muối của nó.

3. Chế phẩm dùng theo đường miệng theo điểm 1 hoặc 2,

trong đó hàm lượng thành phần (A) là từ 0,1 đến 10% khối lượng.

4. Chế phẩm dùng theo đường miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3,

trong đó hàm lượng thành phần (3-B) là từ 0,01 đến 10% khối lượng.

5. Chế phẩm dùng theo đường miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4,

trong đó tỷ lệ khối lượng ((A)/(3-B)) của thành phần (A) so với thành phần (3-B) là từ 0,1 đến 500.

6. Chế phẩm dùng theo đường miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó chế phẩm này còn chứa:

thành phần (3-C) là monoflophosphat.

7. Chế phẩm dùng theo đường miệng theo điểm 6,

trong đó hàm lượng thành phần (3-C) là từ 0,076 đến 7,6% khối lượng.

8. Chế phẩm dùng theo đường miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó chế phẩm này còn chứa:

thành phần (3-D) là muối kali vô cơ tan được trong nước.

9. Chế phẩm dùng theo đường miệng theo điểm 8,

trong đó hàm lượng thành phần (3-D) là từ 0,005 đến 10% khối lượng.

10. Chế phẩm dùng theo đường miệng theo điểm 8 hoặc 9,

trong đó thành phần (3-D) là ít nhất một muối kali được chọn từ nhóm bao gồm

kali nitrat, kali clorua, kali dihydro phosphat, kali sulfat, kali cacbonat, kali hydro cacbonat, và phèn.

11. Chế phẩm dùng theo đường miệng theo điểm bất kì trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó chế phẩm này chứa 20 đến 95% khối lượng nước và/hoặc 1 đến 20% khối lượng rượu bậc thấp.

12. Chế phẩm dùng theo đường miệng theo điểm bất kì trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó chế phẩm dùng theo đường miệng này được bào chế dưới dạng kem đánh răng, nước súc miệng, dầu thoa miệng, thuốc mỡ thoa miệng, hoặc sản phẩm thực phẩm.

13. Thuốc bịt đường ống ngà răng chứa thành phần hoạt tính sau:

thành phần (A) là ít nhất một 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 chúng; và

thành phần (3-B) là nhôm lactat.

14. Thuốc ức chế hoặc cải thiện bệnh răng quá mẫn cảm chứa thành phần hoạt tính sau:

thành phần (A) là ít nhất một 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 chúng; và

thành phần (3-B) là nhôm lactat.

15. Thuốc theo điểm 14, còn chứa thành hoạt tính sau:

thành phần (3-D) là muối kali vô cơ tan được trong nước.

16. Thuốc theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 13 đến 15, trong đó thành phần (A) là axit pyrrolidon carboxylic và/hoặc muối của nó.