



(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)



1-0026647

(51)⁷ A01N 25/02; A61K 8/00; A01P 1/00; (13) B
A01N 25/30; A01N 43/36

(21) 1-2015-02821

(22) 29/01/2014

(86) PCT/EP2014/051731 29/01/2014

(87) WO2014/118240 A1 07/08/2014

(30) 13153600.5 01/02/2013 EP

(45) 25/12/2020 393

(43) 25/12/2015 333A

(73) UNILEVER N.V. (NL)

Weena 455, 3013 AL Rotterdam, The Netherlands.

(72) PARRY, Neil James (GB); O'KEEFFE, Joanne Clare (GB); SMITH, Christopher Francis (GB).

(74) Công ty TNHH Trần Hữu Nam và Đồng sự (TRAN H.N & ASS.)

(54) CHẾ PHẨM PHỤ GIA KHÁNG VI SINH VẬT BAO GỒM LACTAM VÀ
HYDROTROP VÀ PHƯƠNG PHÁP TẠO RA CHẾ PHẨM PHỤ GIA KHÁNG VI
SINH VẬT NÀY

(57) Sáng chế liên quan đến chế phẩm phụ gia kháng vi sinh vật bao gồm lactam và hydrotrop và phương pháp tạo ra chế phẩm phụ gia kháng vi sinh vật này. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến phương pháp ngăn ngừa hoặc chặn sự tăng trưởng của vi sinh vật bao gồm bước sử dụng chế phẩm phụ gia kháng vi sinh vật lên sự tăng trưởng của vi sinh vật, trong đó chế phẩm này chứa lactam và hydrotrop.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm kháng vi sinh vật được cải tiến bao gồm lactam.

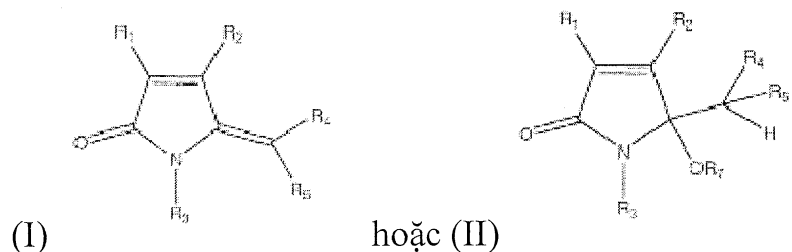
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

WO 2007/085042 và WO 2004/016588 bộc lộ các lactam có lợi ích kháng vi sinh vật.

Tuy nhiên, tình trạng kỹ thuật vẫn có nhu cầu đối với các chế phẩm kháng vi sinh vật được cải thiện.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo đó, và trong khía cạnh thứ nhất, mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm kháng vi sinh vật bao gồm lactam và hydrotrop, tốt hơn là trong đó lactam có công thức (I) hoặc (II):



Trong khía cạnh thứ hai, mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm phụ gia kháng vi sinh vật bao gồm lactam và hydrotrop.

Tốt hơn là, chế phẩm chống vi khuẩn và chế phẩm phụ gia chứa lactam với lượng nằm trong khoảng từ 0,000001 đến 50% trọng lượng, tốt hơn là, nằm trong

khoảng từ 0,001 đến 50% trọng lượng, thậm chí tốt hơn nữa là, nằm trong khoảng từ 0,01 đến 5% trọng lượng, tốt nhất là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 2%.

Trong khía cạnh thứ ba của sáng chế, mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm kháng vi sinh vật bao gồm chế phẩm phụ gia kháng vi sinh vật theo khía cạnh thứ hai.

Trong khía cạnh thứ tư của sáng chế, mục đích của sáng chế là đề xuất phương pháp để tạo ra chế phẩm kháng vi sinh vật bao gồm các bước sau:

(i) trộn trực tiếp lactam với hydrotrop để tạo ra chế phẩm phụ gia kháng vi sinh vật

(ii) pha trộn các chế phẩm phụ gia kháng vi sinh vật của (i) với chất mang chứa nước.

Trong khía cạnh thứ năm của sáng chế, mục đích của sáng chế là đề xuất phương pháp để tạo ra một chế phẩm phụ gia kháng vi sinh vật bao gồm các bước trộn trực tiếp hydrotrop với lactam.

Trong khía cạnh thứ sáu, sáng chế đề xuất việc sử dụng chế phẩm kháng vi sinh vật theo khía cạnh thứ nhất và thứ ba hoặc chế phẩm phụ gia kháng vi sinh vật theo khía cạnh thứ hai để ngăn ngừa hoặc chặn sự tăng trưởng của vi sinh vật.

Mô tả chi tiết sáng chế

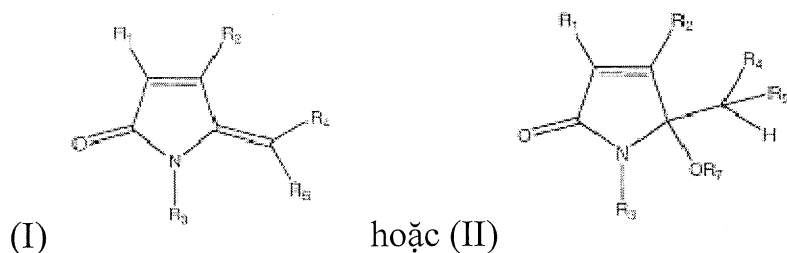
Tốt hơn là, chế phẩm phụ gia kháng vi sinh vật và các phương pháp chế tạo chế phẩm phụ gia nêu trên căn bản là gần như không có các thành phần khác thêm vào.

Thuật ngữ “gần như không có” như được dùng ở đây phải được hiểu theo nghĩa tương đối ít đến không có bất kỳ một lượng thành phần nào. Tốt hơn là, kháng vi sinh vật chứa ít hơn 1% trọng lượng, tốt hơn nữa là, nhỏ hơn 0,1% trọng lượng của các thành phần khác thêm vào.

Tốt hơn là, các chất mang chứa nước là phù hợp để sử dụng làm chất mang cho sản phẩm chăm sóc gia đình hoặc cá nhân. Các sản phẩm chăm sóc cá nhân được ưu tiên bao gồm dầu gội, dầu xả dưỡng tóc, chất khử mùi, chế phẩm làm sạch da và các sản phẩm chăm sóc răng miệng như kem đánh răng và nước súc miệng. Sản phẩm chăm sóc gia đình được ưu tiên ví dụ là chế phẩm làm sạch bề mặt cứng hoặc chế phẩm làm sạch, giặt tẩy.

Các chế phẩm phụ gia kháng vi sinh vật theo sáng chế có thể được sử dụng như nguyên liệu kháng vi sinh vật sẽ được pha loãng trong một chế phẩm khác hoặc các chế phẩm có thể là sản phẩm tiêu dùng ứng dụng trong số đó được dùng để cung cấp hiệu quả kháng vi sinh vật với một vật nền hoặc thậm chí như chất bảo quản khi được thêm vào chế phẩm tiêu dùng.

Tốt hơn là, các lactam có công thức (I) hoặc (II):



trong đó:

mỗi R_1 và R_2 được chọn độc lập từ hydro, halogen, alkyl, xycloalkyl, alkoxy, oxoalkyl, alkenyl, heteroxyclyl, heteroaryl, aryl và aralalkyl; và

R_3 được chọn từ hydro, hydroxyl, alkyl, xycloalkyl, alkoxy, oxoalkyl, alkenyl, heteroxyclyl, heteroaryl, xycloalkyl, aryl, aralalkyl và $-C(O)CR_6=CH_2$;

R_4 và R_5 được chọn độc lập từ hydro, aryl, heteroxyclyl, heteroaryl, và arylalkyl; và

R_6 được chọn từ hydro và methyl; và

R_7 được lựa chọn từ hydro và $-C(O)CR_6=CH_2$; và

Tốt hơn là, ít nhất một trong R_4 và R_5 là hydro; và

Tốt hơn là, ít nhất một trong R_1 và R_2 được chọn từ heteroxyclyl, heteroaryl, aryl và arylalkyl; và

Tốt hơn là, R_1 là hydro. Tốt hơn là, R_3 là hydro. Tốt hơn là, R_4 là hydro. Tốt hơn là, R_5 là hydro. Tốt hơn là, R_6 là hydro; và

Tốt hơn là, R_2 là aryl hoặc arylalkyl. Tốt hơn nữa là, R_2 bao gồm halogen được thế nhóm phenyl.

Tốt hơn là, các hydrotrop được chọn từ monopropylene glycol, dimethylsulphoxide, este của axit béo polyoxyetylen sorbitan, các dẫn xuất polyoxyetylen của dầu thầu dầu và etanol.

Tốt hơn là, hydrotrop có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 25% trọng lượng của chế phẩm.

Lactam được ưu tiên là:

5-methyl-4-(4'-bromophenyl)-dihydropyrrol-2-one (Số tham chiếu 295)

5-methyl-4-(2'-fluorophenyl)-dihydropyrrol-2-one (Số tham chiếu 310)

5-methyl-4-phenyl-1H-pyrrol-2(5H)-one (Số tham chiếu không được thay thế)

methyl 2-(3-(4-fluorophenyl)-2-methyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl) (Số tham chiếu 309)

3-bromo-4-hexyl-5-(bromomethyl)-2(5H)-furanone (Số tham chiếu 113)

4-(4-trifluoromethyl)phenyl)-2 (5H)-furanone (Số tham chiếu 265)

5-hydroxy-5-methyl-4(2'-fluorophenyl)-dihydropyrrol-2-one (Số tham chiếu 313)

5-(thiophenyl-3-methyl)furan-(2H)-one (Số tham chiếu 350)

Các lactam được ưu tiên nhất là:

5-methyl-4-(4'-bromophenyl)-dihydropyrrol-2-one (Số tham chiếu 295)

5-methyl-4-(2'-fluorophenyl)-dihydropyrrol-2-one (Số tham chiếu 310)

5-metylen-4-phenyl-1H-pyrol-2(5H)-on(Số tham chiếu không được thay thế)
metyl 2-(3-(4-fluorophenyl)-2-metylen-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrol-1-yl) (Số
tham chiếu 309).

Tốt hơn là, các hydrotrop được chọn từ monopropylen glycol, dimetylsulphoxit, este của axit béo polyoxyetylen sorbitan, các dẫn xuất polyoxyetylen của dầu thầu dầu và etanol.

Tốt hơn là, các este béo sorbitan polyoxyetylen là một monoeste chọn từ monolaurat, monopalmitat, monostearat và monooliat.

Tốt hơn là, các este béo sorbitan polyoxyetylen có từ 5 đến 80 đơn vị oxyetylen, tốt hơn nữa là từ 10 đến 45 và tốt nhất là 20. Các ví dụ bao gồm các Polysorbat 20, 40, 60 và 80.

Este béo sorbitan polyoxyetylen được ưu tiên nhất là Polysorbat 20.

Tốt hơn là, chất dẫn xuất polyoxyetylen của dầu thầu dầu có từ 10 đến 50 đơn vị oxyetylen, tốt hơn nữa là, có từ 30 đến 45 và tốt nhất là 40. Các ví dụ bao gồm dầu thầu dầu được hydro hóa PEG-20, 40 và 60.

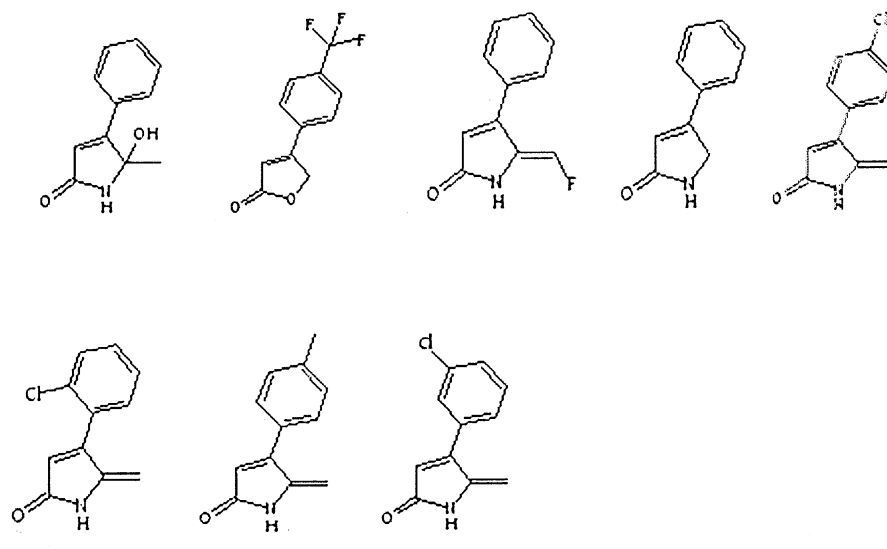
Chất dẫn xuất polyoxyetylen được ưu tiên nhất của dầu thầu dầu là PEG-40 hydro hóa dầu thầu dầu.

Tốt hơn là, chế phẩm là sản phẩm chăm sóc gia đình hoặc chăm sóc cá nhân.

Sản phẩm chăm sóc cá nhân được ưu tiên bao gồm dầu gội, dầu xả dưỡng tóc, chất khử mùi, các chế phẩm làm sạch da và các sản phẩm chăm sóc răng miệng như kem đánh răng và nước súc miệng. Các sản phẩm chăm sóc gia đình được ưu tiên bao gồm một chế phẩm làm sạch hoặc giặt ủi bề mặt cứng.

Các lactam

Các lactam thích hợp được bộc lộ trong WO 2007/085042 và WO 2004/016588 các nội dung trong đó có liên quan đặc biệt đến việc sản xuất các



Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Các dữ liệu sau đây minh họa hiệu quả kháng vi sinh vật của một chế phẩm tẩy rửa (sau đây gọi là "chế phẩm nền") gồm lactam (Số tham chiếu 295 và Số tham chiếu không thay thế được) và hydroptrop (monopropylen glycol) nhưng chỉ khi hydroptrop được trộn với lactam trước khi thêm vào phần còn lại của các chế phẩm. Các mẫu thử nghiệm như sau:

A Chỉ bao gồm lactam và hydroptrop

B Lactam được bổ sung trực tiếp vào chế phẩm nền (trong đó có chứa MPG) - Không trộn trước, trước khi bổ sung

C Lactam được trộn trước với hydroptrop và sau đó được thêm vào chế phẩm nền

D Chỉ có hydroptrop được thêm vào chế phẩm nền

Chế phẩm nền

% hoạt tính	% được yêu cầu	Thành phần	Hàm lượng trong 100g
100	45,87	Nước cất	39,05
100	4,13	Glyxerin	4,13
100	7,43	Mono Propylen Glycol (có hoặc không có lactam theo BDC ở trên)	7,43
47	2,12	NaOH	4,51
100	2,10	Trietanolamin (TEA)	2,10
100	16,59	Rượu etoxylat sơ cấp (7EO)	16,59
68	0,10	Chất làm trắng quang học	0,15
50	0,81	Axit xitric	1,62
97,1	11,06	Axit LAS	11,39
100	3,10	Axit béo	3,10
70	5,53	SLES 3EO	7,90
32	0,41	Dietyltriainpenta(axit phosphonic metylen)	1,28
100	0,75	Proteaza lỏng	0,75
	100,00		

Các mẫu kiểm tra được pha loãng trong nước vô trùng để đạt được nồng độ của lactam là 11,5ppm. Dung dịch pha loãng (80µl) đã được thêm vào dung dịch huyền phù của vi khuẩn *S. epidermidis* (20µl) ở nồng độ 8 log trong khay vi thể (microplate). Môi trường tăng trưởng (100µl nước dùng đậu nành trypton) được

thêm vào mỗi giếng của khay vi thể và được ủ trong 20 giờ. Sự hô hấp của vi khuẩn được đo mỗi 30 phút và kết quả là:

A - chỉ bao gồm lactam + hydrotrop (sự hô hấp của vi khuẩn còn sống sót được phát hiện ~ 4 đến 5 giờ)

B - lactam được bổ sung trực tiếp vào chế phẩm nền (trong đó có MPG) - Không có sự trộn trước, trước khi bổ sung (sự hô hấp của vi khuẩn còn sống sót được phát hiện 4 đến 5 giờ)

C - lactam được trộn trước với hydrotrop và sau đó được thêm vào chế phẩm nền (sự hô hấp của vi khuẩn còn sống sót không được phát hiện - 20 giờ là thời gian phát hiện tối đa)

D - hydrotrop được thêm vào chế phẩm nền (sự hô hấp của vi khuẩn còn sống sót được phát hiện 3 đến 4 giờ).

Các kết quả được thể hiện trong hình 1.

Ví dụ 2

Ví dụ sau đây minh họa ứng dụng rộng rãi của sáng chế trong lĩnh vực về lactam.

Ví dụ dưới đây là từ dữ liệu thu được khi lactam được trộn trước với hydrotrop trước khi thêm vào phần còn lại của chế phẩm, và pha loãng đến nồng độ 11,5ppm và 0,575ppm trong nước vô trùng để đánh giá hiệu quả kháng lại dung dịch pha loãng thể huyền phù *S. epidermidis* (80µl) đã được thêm vào thể huyền phù *S. epidermidis* (20µl) của vi khuẩn ở nồng độ 8 log trong khay vi thể. Môi trường sinh trưởng (100µl nước dùng đậu nành trypton) được thêm vào mỗi giếng của các khay vi thể và ủ trong 20 giờ. Sự hô hấp của vi khuẩn được đo mỗi 30 phút. Dữ liệu của các mẫu thử nghiệm sau đó được so sánh với huyền phù tế bào chưa được xử lý (nước vô trùng được thêm vào thay cho các mẫu thử) và phần trăm ức chế tính được.

Chất thử	Kết quả (sự ức chế hô hấp của vi khuẩn chống lại sự kiểm soát của nước)
5-metylen-4-(2'-fluorophenyl)-dihydropyrol-2-on	79,4%
5-metylen-4-(4'-bromophenyl)-dihydropyrol-2-on	82,5%
5-metylen-4-phenyl-1H-pyrol-2(5H)-on	82,5%

Ví dụ 3

Mục đích của ví dụ này là để nghiên cứu phương pháp để có khả năng hòa tan 5-metylen-4-phenyl-1H-pyrol-2(5H)-on (Số tham chiếu không được thay thế) vào chế phẩm nền sau đây được mô tả ở trên.

Một máy trộn siêu âm được sử dụng để thu được độ hòa tan giới hạn. Máy Hielscher UP200S (200W) Sonic Tip được sử dụng cho 5 đến 20ml hỗn hợp. Bước siêu âm được thực hiện trong 60 phút.

%Lactam trong dung môi	Phương pháp trộn	Sự quan sát sự hòa tan trong dung môi	Sự quan sát khi được thêm vào dung dịch cơ sở @ 5%
3% trong Polysorbat 20	Khuấy bằng máy từ gia nhiệt trong 1 giờ	khoảng 25% lactam được hòa tan. Các hạt nhìn thấy được.	Dung dịch trong với một số lượng lớn các hạt nhìn thấy được
3% trong	Khuấy bằng máy	khoảng 25%	Dung dịch trong với

PEG-40 dầu thần dầu được hydro hóa	từ gia nhiệt trong 1 giờ	lactam được hòa tan. Các hạt nhìn thấy được.	một số lượng lớn các hạt nhìn thấy được
3% trong isopentylidol	Khuấy bằng máy từ gia nhiệt trong 1 giờ	Không có khả năng hòa tan quan sát được.	-
3% trong MMB	Khuấy bằng máy từ gia nhiệt trong 1 giờ	Không có khả năng hòa tan quan sát được.	-
3% trong diglyxerin	Khuấy bằng máy từ gia nhiệt trong 1 giờ	Không có khả năng hòa tan quan sát được.	-
3% trong diglyxerin	Khuấy bằng máy từ gia nhiệt trong 1 giờ	Không có khả năng hòa tan quan sát được.	-
3% trong pentylen glycol	Khuấy bằng máy từ gia nhiệt trong 1 giờ	Không có khả năng hòa tan quan sát được.	-
3% trong hexylen glycol	Khuấy bằng máy từ gia nhiệt trong 1 giờ	Không có khả năng hòa tan quan sát được.	-
3% trong hexylen glycol	Khuấy bằng máy từ gia nhiệt trong 1 giờ	Không có khả năng hòa tan quan sát được.	-
3% trong PEG-60 dầu	Khuấy bằng máy từ gia nhiệt trong	khoảng 10% lactam được hòa	Vẫn đục trong dung dịch

thầu dầu được hydro hóa	1 giờ	tan. Các hạt nhìn thấy được.	
3% trong Polysorbat 60	Khuấy bằng máy từ gia nhiệt trong 1 giờ, 50°C	khoảng 10% lactam được hòa tan. Các hạt nhìn thấy được.	Vẩn đục và dạng giống như gel kết tảng trong dung dịch
3% trong Polysorbat 80	Khuấy bằng máy từ gia nhiệt trong 1 giờ	khoảng 10% lactam được hòa tan. Các hạt nhìn thấy được.	Vẩn đục và dạng giống như gel kết tảng trong dung dịch
3% trong dipropylen glycol	Khuấy bằng máy từ gia nhiệt trong 1 giờ	Khoảng 5% lactam được hòa tan (thay đổi màu sắc nhẹ quan sát hiển thị này. Các hạt nhìn thấy được.	-
3% trong sorbitan oliat	Khuấy bằng máy từ gia nhiệt trong 1 giờ, 50°C	Khoảng 5% lactam được hòa tan (thay đổi màu sắc nhẹ quan sát hiển thị này. Các hạt nhìn thấy được.	Vẩn đục khi làm lạnh hoặc thêm vào M30
3% trong	Khuấy bằng máy	Khoảng 5%	Dung dịch đục với số

sisterna SP30-C	từ gia nhiệt trong 1 giờ	lactam được hòa tan (thay đổi màu sắc nhẹ quan sát hiển thị này. Các hạt nhìn thấy được.	lượng lớn các hạt nhìn thấy được.
3% trong sisterna SP50-C	Khuấy bằng máy từ gia nhiệt trong 1 giờ	Khoảng 5% lactam được hòa tan (thay đổi màu sắc nhẹ quan sát hiển thị này. Các hạt nhìn thấy được.	Dung dịch Hazy với số lượng lớn các hạt nhìn thấy được.
3% trong sisterna SP70-C	Khuấy bằng máy từ gia nhiệt trong 1 giờ	Khoảng 5% lactam được hòa tan(thay đổi màu sắc nhẹ quan sát hiển thị này. Các hạt nhìn thấy được.	Dung dịch đục với số lượng lớn các hạt nhìn thấy được.

Các polysorbat và dầu thầu dầu Pegylated được coi là đủ thích hợp để tiếp tục thử nghiệm thêm nữa. Việc đánh giá thêm với mỗi chất hòa tan được đề cử.

Sau đó chúng tôi đã thử nghiệm các chất hòa tan được đề cử với 1% lactam, cả hai đều được khuấy bằng máy từ gia nhiệt 72 giờ với tốc độ cao (với nhiệt độ

được thiết lập khoảng 50°C trong các trường hợp của việc hòa tan làm rắn riêng ở nhiệt độ phòng) và 20 phút siêu âm.

Việc điều chế các dung dịch lactam

Trong mỗi trường hợp, chúng tôi kết hợp bột lactam vào việc hòa tan (ở các mức độ được thể hiện trong bảng dưới đây) sử dụng máy khuấy tốc độ cao để tránh việc hình thành vón cục. Sau khi bột đã được bổ sung, các phương pháp trộn được mô tả (hoặc được tiếp tục khuấy với tốc độ cao hoặc trộn siêu âm) được bắt đầu. Trong trường hợp của sorbitan oliat và polysorbat-60, chúng tôi áp dụng hệ thống sưởi ban đầu đến gần chính xác. 50°C để đảm bảo việc hòa tan được đầy đủ chất lỏng trước khi bắt đầu bổ sung các lactam. Cả hai vật liệu này đều không nóng chảy ở nhiệt độ phòng. PEG-40 thầu dầu hydro hóa cần nhiệt độ sưởi ấm ban đầu khoảng 35°C để đảm bảo tính lưu động hoàn toàn trước khi bắt đầu.

Việc kết hợp các dung dịch lactam vào công thức căn bản

Các mẫu căn bản được cung cấp có một "độ hở" 5% có mục đích tách ra là không gian cho dung dịch lactam được thêm vào. Chúng tôi đảm bảo các dung dịch lactam đã thống nhất hoàn toàn thông qua việc rung cơ học liên tục (để tránh chất lắng của nguyên liệu lactam chưa được hòa tan bất kỳ) và thêm vào đó sử dụng máy khuấy tốc độ chậm để kết hợp chúng mà không tạo ra khí.

Kiểm tra tính ổn định

Chúng tôi đã tiến hành kiểm tra sự ổn định trên tất cả các biến thể thử nghiệm nhìn tích cực (tức là một tỷ lệ hợp lý của lactam được hòa tan). Chúng tôi chuẩn bị mẫu của biến thể thử nghiệm trong các bình nhựa trong suốt và đặt chúng ở các điều kiện nhiệt độ khác nhau:

- * Nhiệt độ môi trường.
- * 40°C.
- * 50°C.
- * Tủ lạnh.
- * Ánh sáng cao (cửa sổ “nhà hàng”).

Mục đích là để quan sát sự khác biệt bất kỳ trong màu sắc, độ nhớt, độ hòa tan hay sự ổn định vật lý nói chung. Các mẫu được đánh giá mỗi ngày và so sánh với mẫu nhiệt độ môi trường cần lưu ý những thay đổi bất kỳ. Tất cả các mẫu đã được cho phép để cân bằng với nhiệt độ môi trường xung quanh trước khi được đánh giá.

Isopentyldiol

% lactam trong dung môi	Phương pháp trộn	Các quan sát sự hòa tan trong dung môi	Các quan sát khi thêm vào M30 @ 5%
1% trong Isopentyldiol	Khuấy bằng máy từ gia nhiệt trong 72 giờ	Không có khả năng hòa tan được quan sát ở giai đoạn bất kỳ.	-
1% trong Isopentyldiol	20 phút siêu âm. Nhiệt độ đạt 60-70°C	Khoảng 5% lactam được hòa tan (bắt buộc). Số lượng lớn các hạt nhìn thấy được.	-

3-metoxxy-3-metyl-1-butanol

% Lactam trong dung môi	Phương pháp trộn	Các quan sát sự hòa tan trong dung môi	Các quan sát khi thêm vào M30 @ 5%
1%	Khuấy bằng máy từ gia nhiệt trong 72 giờ	Không có khả năng hòa tan được quan sát ở giai đoạn bất kỳ.	-
1%	20 phút siêu âm. Nhiệt độ đạt 60-70°C	Khoảng 5% lactam được hòa tan(bắt buộc). Số lượng lớn các hạt nhìn thấy được.	-

Diglyxerin

% Lactam trong dung môi	Phương pháp trộn	Việc quan sát sự hòa tan trong dung môi	Việc quan sát khi thêm vào M30 @ 5%
1%	Khuấy bằng máy từ gia nhiệt trong 72 giờ	Không có khả năng hòa tan được quan sát ở giai đoạn bất kỳ.	-
1%	20 phút siêu âm. Nhiệt độ đạt 60 đến 70°C	Không có khả năng hòa tan quan sát được.	-

Pentylen Glycol

%Lactam trong dung môi	Phương pháp trộn	Các quan sát sự hòa tan trong dung môi	Các quan sát khi thêm vào M30 @ 5%
1%	Khuấy bằng máy từ gia nhiệt trong 72 giờ	Khoảng 5% lactam được hòa tan. Số lượng lớn các hạt nhìn thấy được.	-
1%	20 phút siêu âm. Nhiệt độ đạt 60 đến 70°C	Khoảng 5% lactam được hòa tan. Số lượng lớn các hạt nhìn thấy được.	-

PEG-60 dầu thầu dầu hydro hóa

%Lactam trong dung môi	Phương pháp trộn	Các quan sát sự hòa tan trong dung môi	Việc quan sát khi thêm vào M30 @ 5%
1%	Khuấy bằng máy từ gia nhiệt trong 72 giờ ở 50°C	Khoảng 25% lactam được hòa tan. Các hạt nhìn thấy được.	Vẫn đục trong dung dịch. Các hạt nhìn thấy được.
1%	20 phút siêu âm. Nhiệt độ đạt 60-70°C	Khoảng 25% lactam được hòa tan. Các hạt nhìn thấy được.	Vẫn đục trong dung dịch. Các hạt nhìn thấy được.

Polysorbat 60

%Lactam trong dung môi	Phương pháp trộn	Các quan sát sự hòa tan trong dung môi	Các quan sát khi thêm vào M30 @ 5%
1%	Khuấy bằng máy từ gia nhiệt trong 72 giờ ở 50°C	Khoảng 25% lactam được hòa tan. Các hạt nhìn thấy được.	Vẫn đục trong dung dịch. Các hạt nhìn thấy được.
1%	20 phút siêu âm. Nhiệt độ đạt 60 đến 70°C	Khoảng 25% lactam được hòa tan. Các hạt nhìn thấy được.	Vẫn đục trong dung dịch. Các hạt nhìn thấy được.

Polysorbat 80

%Lactam trong dung môi	Phương pháp trộn	Việc quan sát sự hòa tan trong dung môi	Việc quan sát khi thêm vào M30 @ 5%
1%	Khuấy bằng máy từ gia nhiệt trong 72 giờ ở 50°C	Khoảng 25% lactam được hòa tan. Các hạt nhìn thấy được.	Vẫn đục trong dung dịch. Các hạt nhìn thấy được.
1%	20 phút siêu âm. Nhiệt độ đạt 60-70°C	Khoảng 25% lactam được hòa tan. Các hạt nhìn thấy được.	Vẫn đục trong dung dịch. Các hạt nhìn thấy được.

Sisterna SP30-C

%Lactam trong dung môi	Phương pháp trộn	Việc quan sát sự hòa tan trong dung môi	Việc quan sát khi thêm vào M30 @ 5%
1%	Khuấy bằng máy từ gia nhiệt trong 72 giờ ở 50°C	Khoảng 25% lactam được hòa tan. Các hạt nhìn thấy được.	Vẫn đục trong dung dịch. Các hạt nhìn thấy được.
1%	20 phút siêu âm. Nhiệt độ đạt 60- 70°C	Khoảng 25% lactam được hòa tan. Các hạt nhìn thấy được.	Vẫn đục trong dung dịch. Các hạt nhìn thấy được.

Sisterna SP50-C

%Lactam trong dung môi	Phương pháp trộn	Việc quan sát sự hòa tan trong dung môi	Việc quan sát khi thêm vào M30 @ 5%
1%	Khuấy bằng máy từ gia nhiệt trong 72 giờ ở 50°C	Khoảng 25% lactam được hòa tan. Các hạt nhìn thấy được.	Vẫn đục trong dung dịch. Các hạt nhìn thấy được.
1%	20 phút siêu âm. Nhiệt độ đạt 60- 70°C	Khoảng 25% lactam được hòa tan. Các hạt nhìn thấy được.	Vẫn đục trong dung dịch. Các hạt nhìn thấy được.

Sisterna SP70-C

%Lactam trong dung môi	Phương pháp trộn	Việc quan sát sự hòa tan trong dung môi	Việc quan sát khi thêm vào M30 @ 5%
1%	Khuấy bằng máy từ gia nhiệt trong 72 giờ ở 50°C	Khoảng 25% lactam được hòa tan. Các hạt nhìn thấy được.	Vẫn đục trong dung dịch. Các hạt nhìn thấy được.
1%	20 phút siêu âm. Nhiệt độ đạt 60-70°C	Khoảng 25% lactam được hòa tan. Các hạt nhìn thấy được.	Vẫn đục trong dung dịch. Các hạt nhìn thấy được.

Polysorbat 20

%Lactam trong dung môi	Phương pháp trộn	Việc quan sát sự hòa tan trong dung môi	Việc quan sát khi thêm vào M30 @ 5%
3%	Khuấy bằng máy từ gia nhiệt trong 1 giờ	Khoảng 25% lactam được hòa tan. Các hạt nhìn thấy được.	Dung dịch trong với một số lượng lớn các hạt nhìn thấy được
4,2%	Khuấy bằng máy từ gia nhiệt trong 24 giờ	Khoảng 25% lactam được hòa tan, các hạt nhìn thấy được.	Dung dịch trong với một số lượng lớn các hạt nhìn thấy được

4,2%	Khuấy bằng máy từ gia nhiệt trong 24 giờ.	Khoảng 25% lactam được hòa tan, các hạt nhìn thấy được. Ban đầu khuấy trong 2, 4 và 6 giờ. Không thực sự quan sát về thay đổi trong thời gian này (tất cả tối đa 25% được hòa tan).	Dung dịch trong với một số lượng lớn các hạt nhìn thấy được
4,2%	20 phút siêu âm. Nhiệt độ đạt 60-70°C	Khoảng 50% lactam được hòa tan. Các hạt nhìn thấy được	Dung dịch trong với một số lượng lớn các hạt nhìn thấy được
4,2%	60 phút siêu âm. Nhiệt độ đạt 90°C	Khoảng 60 đến 70% lactam được hòa tan. Các hạt nhìn thấy được	Dung dịch trong với một số lượng lớn các hạt nhìn thấy được
2,1%	20 phút siêu âm. Nhiệt độ đạt 60-70°C	Khoảng 90% lactam được hòa tan. Màu đen được hình thành	Dung dịch trong. Một số rất ít còn lại các hạt lactam chưa được hòa tan nhìn thấy được
2,1%	60 phút siêu âm. Nhiệt độ đạt 90-100°C	90% của lactam được hòa tan. Một số các hạt nhỏ	Dung dịch trong với một số phút của các hạt nhìn thấy được.

		nhìn thấy được.	
4,2%	Khuấy bằng máy từ gia nhiệt trong 48 giờ	Khoảng 25% lactam được hòa tan, các hạt nhìn thấy được.	Dung dịch trong với một số lượng lớn các hạt nhìn thấy được
2,1%	Khuấy bằng máy từ gia nhiệt trong 24 giờ	Khoảng 50% lactam được hòa tan, các các hạt nhìn thấy được.	Dung dịch trong với một số lượng lớn các hạt nhìn thấy được
2,1%	Khuấy bằng máy từ gia nhiệt trong 48 giờ	Khoảng 75% lactam được hòa tan, các hạt nhìn thấy được.	Dung dịch trong với một số lượng lớn các hạt nhìn thấy được
2,1%	Khuấy bằng máy từ gia nhiệt, đun nóng đến 50°C. 8 giờ.	Khoảng 50% lactam được hòa tan, các hạt nhìn thấy được.	Dung dịch trong với một số lượng lớn các hạt nhìn thấy được
3%	20 phút siêu âm. Nhiệt độ đạt 60-70°C	Khoảng 50% lactam được hòa tan. Các hạt nhìn thấy được	Dung dịch trong với một số lượng lớn các hạt nhìn thấy được
%Lactam trong dung môi	Phương pháp trộn	Việc quan sát hòa tan dung môi	Việc quan sát khi được thêm vào căn @ 5%
3%	60 phút siêu âm. Nhiệt độ đạt 90°C	Khoảng 60 đến 70% lactam được	Dung dịch trong với một số lượng lớn các

		hòa tan. Các hạt nhìn thấy được	hạt nhìn thấy được
1%	Khuấy bằng máy từ gia nhiệt trong 24 giờ	Khoảng 75% lactam được hòa tan, các hạt nhìn thấy được.	Dung dịch trong với một vài hạt nhìn thấy được
1%	Khuấy bằng máy từ gia nhiệt trong 72 giờ	Khoảng 95% lactam được hòa tan một vài hạt nhìn thấy được. Sau 48 giờ nó là xấp xỉ 0,7	Dung dịch trong với một vài hạt nhìn thấy được
2,1%	Khuấy bằng máy từ gia nhiệt, đun nóng đến 50°C. 72 giờ.	Khoảng 75% lactam được hòa tan, các hạt nhìn thấy được.	Dung dịch trong với một số lượng lớn các hạt nhìn thấy được
1,5%	Khuấy bằng máy từ gia nhiệt trong 48 giờ	Khoảng 50% lactam được hòa tan, các hạt nhìn thấy được.	Dung dịch trong với một số lượng lớn các hạt nhìn thấy được
1,5	Khuấy bằng máy từ gia nhiệt, đun nóng đến 50°C. 72 giờ.	Khoảng 75% lactam được hòa tan, các hạt nhìn thấy được.	Dung dịch trong với một số lượng lớn các hạt nhìn thấy được
1,5%	20 phút siêu âm.	Khoảng 75%	Dung dịch trong với

	Nhiệt độ đạt 60 đến 70°C	lactam được hòa tan. Một số hạt nhìn thấy được	một số hạt nhìn thấy được
1,5%	60 phút siêu âm. Nhiệt độ đạt 80 đến 90°C	Khoảng 95% lactam được hòa tan. Các hạt nhìn thấy được. Màu nâu sẫm.	Dung dịch trong với một số phút của các hạt nhìn thấy được
2,1%	60 phút siêu âm. Nhiệt độ đạt 80°C	90% của lactam được hòa tan. Một số các hạt nhỏ nhìn thấy được.	Dung dịch trong với một số phút của các hạt nhìn thấy được.

PEG-40 dầu thầu dầu hydro hóa

%Lactam trong dung môi	Phương pháp trộn	Việc quan sát sự hòa tan trong dung môi	Việc quan sát khi thêm vào M30 @ 5%
3%	Khuấy bằng máy từ gia nhiệt trong 1 giờ	Khoảng 25% lactam được hòa tan. Các hạt nhìn thấy được.	Dung dịch trong với một số lượng lớn các hạt nhìn thấy được
4,2%	Khuấy bằng máy từ gia nhiệt trong 24 giờ	Khoảng 25% lactam được hòa tan, các hạt nhìn	Dung dịch trong với một số lượng lớn các hạt nhìn

		thấy được.	thấy được
%Lactam trong dung môi	Phương pháp trộn	Việc quan sát sự hòa tan trong dung môi	Việc quan sát khi thêm vào M30 @ 5%
4,2%	Khuấy bằng máy từ gia nhiệt trong 24 giờ.	Khoảng 25% lactam được hòa tan, các hạt nhìn thấy được. Ban đầu khuấy trong 2, 4 và 6 giờ. Không thực sự quan sát được sự thay đổi trong thời gian này (tất cả có tối đa 25% được hòa tan).	Dung dịch trong với một số lượng lớn các hạt nhìn thấy được
4,2%	Khuấy bằng máy từ gia nhiệt trong 48 giờ	Khoảng 25% lactam được hòa tan, các hạt nhìn thấy được.	Dung dịch trong với một số lượng lớn các hạt nhìn thấy được
2,1%	Khuấy bằng máy từ gia nhiệt trong 24 giờ	Khoảng 50% lactam được hòa tan, các hạt nhìn thấy được.	Dung dịch trong với một số lượng lớn các hạt nhìn thấy được
2,1%	Khuấy bằng máy từ gia nhiệt trong 48 giờ	Khoảng 75% lactam được hòa tan, các hạt nhìn	Dung dịch trong với một số lượng lớn các hạt nhìn

		thấy được.	thấy được
4,2%	20 phút siêu âm. Nhiệt độ đạt 60-70°C	50% lactam được hòa tan. Số lượng lớn các hạt nhìn thấy được. Màu rất tối.	Dung dịch trong với một số lượng lớn các hạt nhìn thấy được
4,2%	60 phút siêu âm. Nhiệt độ đạt 110°C	75% lactam được hòa tan. Màu rất tối.	Một số mảnh vỡ nhìn thấy được trong M30, cho thấy sự cố một phần của dung môi.
4,2%	60 phút siêu âm. Nhiệt độ đạt 80°C	75% lactam được hòa tan. Màu rất tối.	Những mảnh vỡ tránh được do sự kiểm soát nhiệt độ. Dung dịch trong với một số hạt nhỏ có thể nhìn.
2,1%	20 phút siêu âm. Nhiệt độ đạt 80°C	90% lactam được thêm vào để hòa tan lượng dù nhỏ của các đốm “đốt cháy” nhìn thấy được.	Dung dịch trong với một số lượng nhỏ các hạt màu đen nhìn thấy được
2,1%	60 phút siêu âm. Nhiệt độ đạt 110°C	lactam được hòa tan. Màu rất tối.	Một số mảnh vỡ nhìn thấy được

			trong M30, cho thấy sự có mặt của dung môi.
2,1%	Khuấy từ, đun nóng đến 50°C trong 8 giờ.	Khoảng 50% lactam được hòa tan, các hạt nhìn thấy được.	Dung dịch trong với một số lượng lớn các hạt nhìn thấy được
%Lactam trong dung môi	Phương pháp trộn	Việc quan sát sự hòa tan trong dung môi	Việc quan sát khi thêm vào M30 @ 5%
3%	20 phút siêu âm. Nhiệt độ đạt 60-70°C	Khoảng 75% lactam được hòa tan. Các hạt nhìn thấy được	Dung dịch trong với một số lượng lớn các hạt nhìn thấy được
3%	60 phút siêu âm. Nhiệt độ đạt 80°C	Khoảng 75% lactam được hòa tan. Các hạt nhìn thấy được	Dung dịch trong với một số lượng lớn các hạt nhìn thấy được
1%	Khuấy bằng máy từ gia nhiệt trong 24 giờ	Khoảng 75% lactam được hòa tan, các hạt nhìn thấy được.	Dung dịch trong với một vài hạt nhìn thấy được
1%	Khuấy bằng máy từ gia nhiệt trong 72 giờ	Khoảng 90% lactam được hòa	Dung dịch trong với một vài hạt

		tan, một vài hạt	nhìn thấy được
1%	Khuấy bằng máy từ gia nhiệt trong 72 giờ với nhiệt độ tại 50°C	Khoảng 99% lactam được hòa tan, một số lượng rất nhỏ các hạt còn lại	Dung dịch trong với một số lượng rất nhỏ của các hạt nhìn thấy được
2,1%	30 phút siêu âm. Nhiệt độ đạt 90°C	lactam dường như được hòa tan hoàn toàn tuy nhiên các đốm “cháy” được quan sát thấy.	Dung dịch trong với một số lượng nhỏ các hạt màu đen nhìn thấy được

Các quy luật được phát hiện khi quan sát và công thức chế phẩm

Sự thay đổi nhiệt độ và màu sắc

Một trong những quan sát đầu tiên khi thực hiện các thử nghiệm là sự thay đổi màu sắc được nhìn thấy trong tất cả các mẫu thành công (hoặc thành công một phần). Chúng tôi đã nhìn thấy sự phát triển của vệt nhỏ màu hổ phách nhạt trong dung dịch khi một lượng lactam nhất định bắt đầu được hòa tan. Sự thay đổi màu sắc này tiến triển nhanh chóng khi các mẫu vượt quá 50°C, tạo ra dung dịch màu nâu sẫm. Khi nhiệt độ đạt tới 65°C, màu nâu sẫm gần như là đục*.

* Mức nhiệt độ này chỉ được thử nghiệm cho các biến thể Polysorbat-20 và PEG-40 dầu thầu dầu được hydro hóa.

Từ những quan sát trong suốt dự án thử nghiệm, chúng tôi kết luận rằng khoảng 50°C là nhiệt độ tối ưu cho sự hòa tan lactam.

Các điều kiện trộn

Thời gian khuấy cơ học kéo dài (48-72 giờ) dẫn đến những cải thiện trong việc hòa tan so với thời gian ngắn hơn; Tuy nhiên, các tác giả sáng chế chưa tìm ra

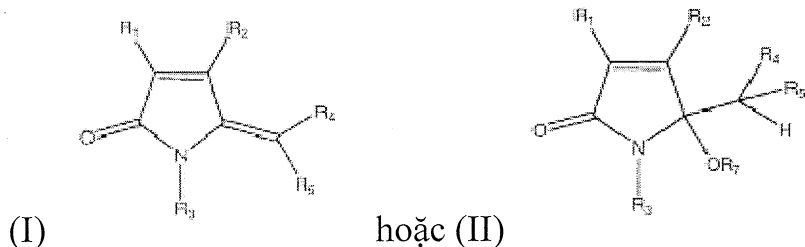
được khoảng thời gian trộn đủ để hòa tan toàn bộ. Việc trộn siêu âm đã được chứng minh là có hiệu quả hơn nhiều và tác giả sáng chế đi đến kết luận rằng nó cần được thực hiện cho việc hòa tan hiệu quả, chắc chắn với các đại diện dầu thầu dầu được hydro hóa Polysorbat-20 và PEG-40 được liệt kê vắn tắt ở đây.

Từ tất cả các thử nghiệm được tiến hành, tác giả sáng chế tin tưởng rằng với các điều kiện trộn siêu âm đúng (về năng lượng so với kích cỡ mẻ sản xuất so với nhiệt độ được kiểm soát tối đa là 50°C), có thể đạt được sự hòa tan hiệu quả.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm phụ gia kháng vi sinh vật bao gồm lactam và hydrotrop, trong đó:

(i) lactam có công thức (I) hoặc (II):



trong đó:

mỗi R_1 và R_2 được chọn độc lập từ hydro, halogen, alkyl, xycloalkyl, alkoxy, oxoalkyl, alkenyl, heteroxyclyl, heteroaryl, aryl và aralalkyl;

R_3 được chọn từ hydro, hydroxyl, alkyl, xycloalkyl, alkoxy, oxoalkyl, alkenyl, heteroxyclyl, heteroaryl, xycloalkyl, aryl, aralalkyl và $-C(O)CR_6=CH_2$;

R_4 và R_5 được chọn từ hydro, aryl, heteoxyclyl, heteroaryl, và arylalkyl; và

R_6 được chọn từ hydro và metyl; và

R_7 được chọn từ hydro và $-C(O)CR_6=CH_2$; và

(ii) trong đó hydrotrop được chọn từ este của axit béo polyoxyetylen sorbitan, các dẫn xuất polyoxyetylen của dầu thầu dầu và etanol.

(iii) trong đó hydroptrop có mặt trong chế phẩm ở lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 5% trọng lượng.

2. Chế phẩm phụ gia kháng vi sinh vật theo điểm 1, trong đó chế phẩm phụ gia này gần như không có thành phần khác thêm vào.

3. Chế phẩm phụ gia kháng vi sinh vật theo điểm 1, trong đó lactam được chọn từ nhóm bao gồm 5-metylen-4-(4'-bromophenyl)-dihydroprrol-2-on, 5-metylen-4-(2'-

fluorophenyl)-dihydropyrol-2-on, 5-metylen-4-phenyl-1H-pyrol-2(5H)-on, metyl 2-(3-(4-fluorophenyl)-2-metylen-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrol-1-yl), 5-metylen-4-phenyl-dihydro-pyrol-2-on, 3-bromo-4-hexyl-5-(bromometylen)-2(5H)-furanon, 4(4-trifluorometyl)phenyl)-2(5H)-furanon, 5-hydroxy-5-metyl-4(2'-fluorophenyl)-dihydropyrol-2-on, 5(thiophenyl-3-metylen)furan-(2H)-on và hỗn hợp của chúng.

4. Chế phẩm phụ gia kháng vi sinh vật theo điểm 1, trong đó lactam được chọn từ nhóm bao gồm 5-metylen-4-(4'-bromophenyl)-dihydropyrol-2-on, 5-metylen-4-(2'-fluorophenyl)-dihydropyrol-2-on, 5-metylen-4-phenyl-1H-pyrol-2(5H)-on, metyl 2-(3-(4-fluorophenyl)-2-metylen-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrol-1-yl), và hỗn hợp của chúng.

5. Chế phẩm phụ gia kháng vi sinh vật theo điểm 1, trong đó lactam có mặt trong chế phẩm ở lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 50% trọng lượng chế phẩm.

6. Chế phẩm phụ gia kháng vi sinh vật theo điểm 1, trong đó hydrotrop là chất dẫn xuất polyoxyetylen của thầu dầu chứa 40 đơn vị oxyetylen.

7. Chế phẩm phụ gia kháng vi sinh vật theo điểm 1, trong đó hydrotrop là este béo sorbitan polyoxyetylen bao gồm nằm trong khoảng từ 5 đến 80 đơn vị oxyetylen.

8. Chế phẩm phụ gia kháng vi sinh vật theo điểm 1 là chế phẩm chăm sóc gia đình hoặc cá nhân.

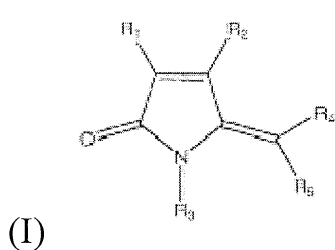
9. Chế phẩm phụ gia kháng vi sinh vật theo điểm 8, trong đó chế phẩm chăm sóc gia đình hoặc cá nhân được lựa chọn từ một loại dầu gội, dầu xả dưỡng tóc, chất khử mùi, chế phẩm làm sạch da, chất chống tiết mồ hôi.

10. Chế phẩm phụ gia kháng vi sinh vật theo điểm 8, trong đó chế phẩm chăm sóc gia đình hoặc cá nhân được lựa chọn từ nhóm bao gồm chế phẩm giặt, chất tẩy rửa bề mặt cứng và nhà vệ sinh.

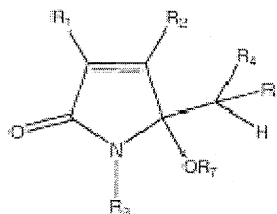
11. Phương pháp tạo ra chế phẩm phụ gia kháng vi sinh vật chứa lactam và hydrotrop, phương pháp này bao gồm các bước: (a) trộn trực tiếp lactam với hydrotrop để tạo ra chế phẩm phụ gia kháng vi sinh vật; và (b) trộn chế phẩm phụ gia kháng vi sinh vật thu được ở bước (a) với chất mang chứa nước;

trong đó:

(i) lactam có công thức (I) hoặc (II):



hoặc (II)



trong đó:

mỗi R_1 và R_2 được chọn độc lập từ hydro, halogen, alkyl, xycloalkyl, alkoxy, oxoalkyl, alkenyl, heteroxycyl, heteroaryl, aryl và aralalkyl;

R_3 được chọn từ hydro, hydroxyl, alkyl, xycloalkyl, alkoxy, oxoalkyl, alkenyl, heteroxycyl, heteroaryl, xycloalkyl, aryl, aralalkyl và $-C(O)CR_6=CH_2$;

R_4 và R_5 được chọn từ hydro, aryl, heteoxycyl, heteroaryl, và arylalkyl; và

R_6 được chọn từ hydro và metyl; và

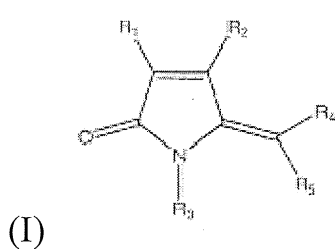
R_7 được chọn từ hydro và $-C(O)CR_6=CH_2$; và

(ii) trong đó hydrotrop được chọn từ este axit béo polyoxyetylen sorbitan, các dẫn xuất polyoxyetylen của dầu thầu dầu và etanol.

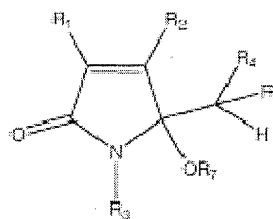
(iii) trong đó hydrotrop có mặt trong chế phẩm ở lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 5% trọng lượng.

12. Phương pháp ngăn ngừa hoặc ngăn chặn sự tăng trưởng của vi sinh vật bao gồm bước sử dụng chế phẩm phụ gia kháng vi sinh vật lên nơi có sự tăng trưởng của vi sinh vật, trong đó chế phẩm này chứa lactam và hydrotrop, trong đó:

(i) lactam có công thức (I) hoặc (II):



hoặc (II)



trong đó:

mỗi R_1 và R_2 được chọn độc lập từ hydro, halogen, alkyl, xycloalkyl, alkoxy, oxoalkyl, alkenyl, heteroxycyl, heteroaryl, aryl và aralalkyl;

R_3 được chọn từ hydro, hydroxyl, alkyl, xycloalkyl, alkoxy, oxoalkyl, alkenyl, heteroxycyl, heteroaryl, xycloalkyl, aryl, aralalkyl và $-C(O)CR_6=CH_2$;

R_4 và R_5 được chọn từ hydro, aryl, heteoxycyl, heteroaryl, và arylalkyl; và

R_6 được chọn từ hydro và metyl; và

R_7 được chọn từ hydro và $-C(O)CR_6=CH_2$; và

(ii) trong đó hydrotrop được chọn từ este của axit béo polyoxyetylen sorbitan, các dẫn xuất polyoxyetylen của dầu thầu dầu và etanol.

(iii) trong đó hydrotrop có mặt trong chế phẩm ở lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 5% trọng lượng.