



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

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

(11)



1-0033184

(51)⁷ A61K 8/49; A61Q 17/00; A01N 33/00

(13) B

(21) 1-2018-00659

(22) 10/08/2016

(86) PCT/EP2016/069072 10/08/2016

(87) WO2017/029175 A1 23/02/2017

(30) 15181851.5 20/08/2015 EP

(45) 25/09/2022 414

(43) 25/05/2018 362A

(73) UNILEVER GLOBAL IP LIMITED (GB)

Port Sunlight, Wirral, Merseyside, CH62 4ZD, United Kingdom

(72) PRICE, Paul, Damien (GB).

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

(54) CHẾ PHẨM CHỨA HỢP CHẤT LACTAM VÀ CHẤT HOẠT ĐỘNG BỀ MẶT
SINH HỌC GLYCOLIPIT

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa hợp chất lactam và chất hoạt động bề mặt sinh học, thích hợp để sử dụng như các chế phẩm kháng khuẩn, chế phẩm ức chế tạo màng sinh học và chế phẩm kìm vi khuẩn.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các chế phẩm chứa hợp chất lactam và các chất hoạt động bề mặt sinh học. Các chế phẩm thích hợp để sử dụng làm, ví dụ, chế phẩm kháng khuẩn, chế phẩm ức chế tạo màng sinh học và chế phẩm kìm vi khuẩn.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Công bố sáng chế quốc tế số WO 2007/085042 và WO 2004/016588 bộc lộ hợp chất lactam có tác dụng kháng vi khuẩn và các bước tổng hợp các chất này. Công bố sáng chế quốc tế số WO2014/118240 bộc lộ các chế phẩm kháng khuẩn chứa hợp chất lactam và hydrotop.

Tuy nhiên, việc sử dụng các hợp chất lactam này bị hạn chế bởi tính tương thích trong các chế phẩm nhất định, và đặc biệt là độ hòa tan trong các dung dịch chứa nước nhất định.

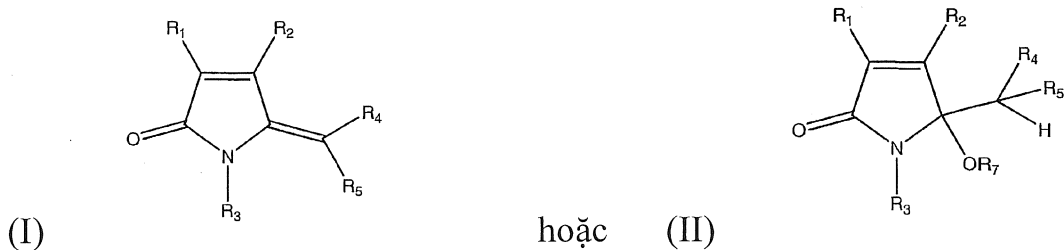
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến các chế phẩm chứa hợp chất lactam và chất hoạt động bề mặt sinh học. Đáng ngạc nhiên là, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng sự có mặt của chất hoạt động bề mặt phi ion cải thiện độ hòa tan của hợp chất lactam.

Cụ thể hơn là, sáng chế đề cập đến các chế phẩm chứa hợp chất lactam như được mô tả trong công bố sáng chế quốc tế số WO 2007/085042 và WO 2004/016588, mà nội dung của chúng, và cụ thể là trong đó các cấu trúc hợp chất lactam đã được thể hiện trực tiếp, được dẫn chiếu và đưa vào tài liệu này. Các chế phẩm còn chứa cả hợp chất lactam và chất hoạt động bề mặt sinh học.

Mô tả chi tiết sáng chế

Ví dụ, trong khía cạnh thứ nhất, sáng chế liên quan đến các chế phẩm chứa hợp chất lactam và chất hoạt động bề mặt sinh học, trong đó hợp chất lactam là hợp chất lactam có công thức (I) hoặc (II):



trong đó:

R_1 và R_2 được chọn độc lập với nhau 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 với nhau từ hydro, aryl, heteroxyclyl, 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

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

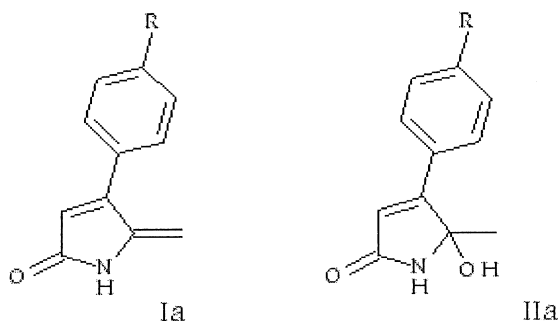
Cần được hiểu là khi thích hợp các nhóm có thể được thay thế tùy ý. Các gốc thế tùy chọn có thể bao gồm halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl (ví dụ CF_3) and C_{1-4} alkoxy.

Alkyl có thể, ví dụ như, là C_{1-12} alkyl, như C_{1-6} alkyl. Aryl có thể, ví dụ như, là C_{6-10} aryl, ví dụ phenyl.

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

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. Tốt hơn là, R_7 là hydro. Tốt hơn là, R_2 là aryl hoặc aralalkyl. Tốt hơn nữa là, R_2 là nhóm phenyl hoặc nhóm phenyl được thay thế, ví dụ, nhóm phenyl thế đơn. Nhóm thế có thể là ortho, meta, hoặc para. Tốt hơn là, nhóm thế là para. Các nhóm thế ưu tiên bao gồm halogen và metyl. Ví dụ, và không hạn chế, R_2 có thể được lựa chọn từ phenyl, 4-florophenyl, 4-clophenyl, 4-bromophenyl và 4-metylphenyl.

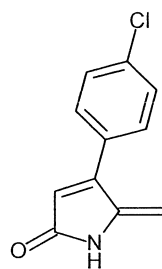
Theo đó, trong khía cạnh thứ nhất, sáng chế này cung cấp chế phẩm chứa hợp chất lactam và chất hoạt động bề mặt sinh học, trong đó hợp chất lactam là hợp chất lactam có công thức Ia hoặc công thức IIa:



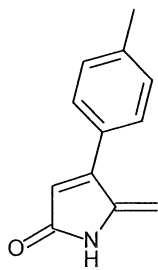
trong đó R là H, halogen (tốt hơn là F, Cl, hoặc Br), hoặc C_{1-4} alkyl (tốt hơn là metyl).

Theo một số phương án, hợp chất lactam là hợp chất lactam có công thức Ia. Theo một số phương án khác, hợp chất lactam là hợp chất lactam có công thức IIa.

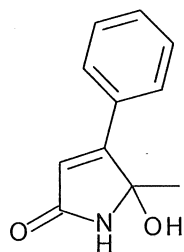
Hợp chất lactam được ưu tiên có thể bao gồm:



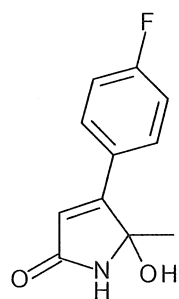
; 4-(4-clophenyl)-5-metylen-pyrol-2-one (Ref. 488);



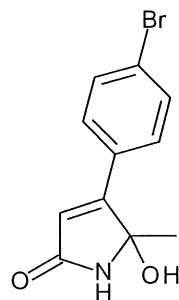
; 5-metylen-4-(p-tolyl)pyrol-2-one (Ref. 491)



; 4-phenyl-5-hydroxy-5-metyl-1H-pyrol-2-one (Ref. 131)



; 4-(4-flophenyl)-5-hydroxy-5-metyl-1H-pyrol-2-one (Ref. 258)



; 4-(4-bromophenyl)-5-hydroxy-5-metyl-1H-pyrol-2-one (Ref. 316).

Chế phẩm này có thể là, không hạn chế, bất kỳ chế phẩm gia dụng nào (cơ quan, tổ chức hay gia đình người tiêu dùng) hoặc chế phẩm chăm sóc cá nhân như kem dưỡng da hoặc huyết thanh, hoặc chế phẩm công nghiệp như lớp phủ ức chế màng sinh học hoặc sơn, ví dụ như, để sử dụng trong môi trường hàng hải. Chế phẩm này cũng có thể là hóa chất nông nghiệp. Các chế phẩm có thể thích hợp để sử dụng làm các chế phẩm kháng khuẩn. Các chế phẩm có thể được

sử dụng làm chế phẩm phụ gia; nói cách khác, chế phẩm có thể được kết hợp với các thành phần khác như chất độn để tạo ra một chế phẩm như được miêu tả ở trên.

Chế phẩm thích hợp là chế phẩm chứa nước. Chế phẩm cũng có thể là chế phẩm không chứa nước.

Tốt hơn là, chế phẩm chứa 0,000001 đến 50% trọng lượng hợp chất lactam, tốt hơn nữa là từ 0,001 đến 50% trọng lượng, thậm chí tốt hơn nữa là từ 0,01 đến 5% trọng lượng, tốt nhất là từ 0,01 đến 2%.

Tốt hơn là, chất hoạt động bề mặt sinh học chứa chất hoạt động bề mặt sinh học có nguồn gốc từ vi khuẩn. Tốt hơn là, chất chứa gốc chất hoạt động bề mặt sinh học glycolipit mà có thể là ramnolipit hoặc sophorolipit hoặc trehalolipit hoặc mannosylerythritol lipit (MEL) hoặc hợp chất của chúng.

Theo tùy chọn hoặc bổ sung thêm vào đó, chất hoạt động bề mặt sinh học có thể bao gồm bất kỳ chất hoạt động bề mặt sinh học trượt dính mỏng và ở khía cạnh này, có thể mở rộng để bao gồm bất kỳ chất hoạt động bề mặt sinh học glycolipit trượt dính mỏng được đề cập ở trên hoặc bất kỳ xelobioza trượt dính mỏng, chất hoạt động bề mặt sinh học gốc peptit, lipoprotein, lipopeptit ví dụ surfactin, axit béo như axit corynomucolic (tốt hơn là với chuỗi hydrocacbon C12-C14), phospholipit (ví dụ phosphatidyletanolamin được sản xuất bởi *Rhodococcus erythropolis* trên n-alkan làm giảm độ căng bề mặt giữa nước và hexadecan xuống dưới 1 mN m^{-1} và CMC của 30 mg L^{-1} (Kretschner et al., 1982), axit spiculisporic, các chất hoạt động bề mặt sinh học polyme bao gồm nhũ tương, liposan, mannoprotein hoặc phức hợp polysacarit-protein hoặc các hợp chất của chúng.

Tốt hơn là, chất hoạt động bề mặt sinh học là ramnolipit hoặc sophorolipit.

Tốt hơn là, gốc chất hoạt động bề mặt sinh học chứa ramnolipit.

Các gốc chất hoạt động bề mặt sinh học có thể chứa một hoặc nhiều gốc sacarit như mạch vòng của đường. Trong trường hợp ramnolipit, ramnolipit có

thể chứa một hoặc cả hai thành phần: mono-ramnolipit có một vòng đường ramnoza đơn và di-ramnolipit, có hai vòng đường ramnoza.

Trong trường hợp của ramnolipit, trong mô tả của sáng chế này, các tiền tố mono- và di- được sử dụng để chỉ ra tương ứng mono-ramnolipit (có một vòng đường đơn ramnoza) và các di-ramnolipit (có hai vòng đường ramnoza) tương ứng. Nếu các chữ viết tắt được sử dụng, R_1 là mono-ramnolipit và R_2 là di-ramnolipit.

Sophorolipit chứa đuôi axit béo kỵ nước và đầu sophotose cacbohydrat ưa nước. Đuôi axit béo có thể no hoặc không no. Sophorolipit đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Tỷ lệ giữa hợp chất lactam và chất hoạt động bề mặt sinh học có thể, ví dụ là, từ 1:0,5 đến 1:20, tốt hơn là từ 1:0,5 đến 1:10, chẳng hạn như từ 1:0,5 đến 1:5.

Các chất hoạt động bề mặt sinh học có thể được sử dụng để thay thế ít nhất 50% trọng lượng của tổng chất hoạt động bề mặt trong chế phẩm.

Tốt hơn là, chất hoạt động bề mặt sinh học có mặt ở mức từ 20 đến 90% trọng lượng tổng chất hoạt động bề mặt và tốt hơn nữa là chất hoạt động bề mặt sinh học có mặt từ 50 đến 80 % trọng lượng tổng chất hoạt động bề mặt và tốt hơn nữa là từ 50 đến 75% trọng lượng tổng chất hoạt động bề mặt.

Chế phẩm này có thể, nhưng không hạn chế, là bất kỳ chế phẩm chăm sóc cá nhân nào, chế phẩm gia dụng, dược phẩm, hoặc chế phẩm công nghiệp như lớp phủ ngăn màng sinh học hoặc sơn, ví dụ là, để sử dụng trong môi trường hàng hải. Chế phẩm này cũng có thể là hóa chất nông nghiệp. Chế phẩm này có thể thích hợp để sử dụng như chế phẩm kháng khuẩn, chế phẩm ngăn màng sinh học và chế phẩm kìm vi khuẩn. Các ví dụ không hạn chế của các chế phẩm như vật được cung cấp trong tài liệu này. Các chế phẩm có thể được sử dụng như chế phẩm phụ gia; nói cách khác, chế phẩm có thể kết hợp với các thành phần khác như chất độn để tạo ra chế phẩm như được mô tả ở trên.

Hợp chất lactam có thể thu được bằng các phương pháp như được mô tả trong công bố sáng chế quốc tế số WO 2007/085042 và WO 2004/016588, mà được kết hợp trong tài liệu này qua dẫn chiếu toàn bộ.

Chế phẩm

Các chế phẩm được mô tả trong đây có thể là chế phẩm có hoạt tính kháng khuẩn. Trong một số trường hợp, chế phẩm có thể chất kháng khuẩn. Chúng có thể có hoạt tính diệt khuẩn và/hoặc hoạt tính kìm vi khuẩn. Các tác giả sáng chế đã quan sát hoạt tính kìm vi khuẩn mong muốn. Theo đó, trong một số trường hợp, chế phẩm này là chế phẩm kìm vi khuẩn.

Các chế phẩm cũng có thể ngăn ngừa và/hoặc ức chế việc tạo thành màng sinh học. Màng sinh học được tạo thành khi các vi sinh vật dính trên bề mặt. Màng sinh học của hợp chất polyme ngoại bào có thể được tạo thành. Màng sinh học (còn gọi là chất nhờn) có các vấn đề khi ở trong môi trường công nghiệp; ví dụ như chúng có thể hình thành trong ống dẫn của máy móc, hoặc các cấu trúc công nghiệp và nông nghiệp, trên các tấm pin mặt trời, trên vỏ tàu và các kết cấu hàng hải khác. Màng sinh học cũng có thể gây ra vấn đề trong môi trường gia dụng. Ví dụ, màng sinh học có thể hình thành trong các thiết bị gia dụng như máy giặt. Màng sinh học cũng có mặt trong các đồ chăm sóc cá nhân, ví dụ, chúng có thể hình thành trên bề mặt răng.

Chế phẩm thích hợp với bất kỳ và tất cả ứng dụng nằm trong phạm vi của sáng chế này. Trong một số trường hợp, chế phẩm là sơn hoặc lớp bao phủ khác. Trong những trường hợp như vậy, chế phẩm có thể chứa thêm chất kết dính, tùy chọn chất nhuộm màu và tùy chọn một hoặc nhiều chất phụ gia phổ biến (ví dụ, để thay đổi độ căng bề mặt, cải thiện đặc tính lưu động, cải thiện vẻ bề ngoài khi hoàn thành, tăng cạnh ướt, cải thiện độ ổn định nhuộm màu, v.v. - những chất phụ gia như vậy là phổ biến). Chế phẩm có thể chứa dung môi dạng lỏng hoặc dung môi hữu cơ thích hợp với mục đích.

Chế phẩm cũng có thể được sử dụng trong ứng dụng y học, ví dụ như để bao phủ lên vật dụng bao gồm các thiết bị y tế.

Trong một số trường hợp, chế phẩm là dược phẩm. Nói cách khác, chế phẩm có thể chứa một hợp chất lactam như được mô tả trong tài liệu này và chất độn được chấp nhận. Chế phẩm này có thể thích hợp cho việc sử dụng tại chỗ (ví dụ kem hoặc kem dưỡng), nó có thể thích hợp cho việc sử dụng cho mắt (ví dụ có thể dùng làm thuốc nhỏ mắt), nó có thể phù hợp với sử dụng cho tai (ví dụ như sử dụng như thuốc nhỏ tai), nó có thể thích hợp như nước xúc miệng, hoặc nó có thể thích hợp sử dụng theo đường uống.

Trong một số trường hợp, chế phẩm là chế phẩm thích hợp để sử dụng tại nhà (thường được gọi là chế phẩm gia dụng) hoặc cơ quan. Chế phẩm gia dụng bao gồm, nhưng không hạn chế, trong sản phẩm làm sạch, chế phẩm tẩy giặt, và nước xả vải. Trong một số trường hợp, chế phẩm là chế phẩm gia dụng, ví dụ là chất lỏng tẩy giặt. Do vậy, chế phẩm có thể chứa chất hoạt động bề mặt tẩy rửa và chất phụ gia. Chế phẩm có thể là nước xả vải (cũng được gọi là chất làm mềm vải) và có thể chứa chất chống tĩnh điện. Chế phẩm cũng có thể là sản phẩm làm sạch gia dụng.

Trong một số trường hợp, chế phẩm là chế phẩm chăm sóc cá nhân. Ví dụ là, chế phẩm có thể nhằm sử dụng trên da (ví dụ như kem, sữa rửa mặt hoặc huyết thanh). Ví dụ, chế phẩm có thể hữu ích để phòng tránh hoặc chữa trị mụn trứng cá. Ví dụ, chế phẩm có thể chứa một hoặc nhiều trong số dimethicone, petrolatum, chất giữ ẩm như axit hyaluronic hoặc glyxerin; hoặc xeramit. Trong một số trường hợp, chế phẩm là chế phẩm chăm sóc cá nhân chứa chất tẩy giặt, ví dụ, chế phẩm có thể là nước rửa mặt hoặc gel tắm hoặc dầu gội đầu. Chế phẩm có thể là chế phẩm điều trị tóc ngoài dầu gội đầu. Chế phẩm có thể là chế phẩm khử mùi (ví dụ là, bột, bột nhão hoặc chất lỏng khử mùi). Chế phẩm có thể là chế phẩm chăm sóc răng miệng (ví dụ là kem đánh răng hoặc nước xúc miệng và có thể bao gồm, ví dụ như, florua và/hoặc hương liệu).

Trong một số trường hợp, chế phẩm là chất lỏng rửa kính áp tròng.

Chế phẩm có thể là chế phẩm thích hợp để sử dụng trong nông nghiệp, ví dụ như chất cải tạo đất (thể rắn hoặc lỏng).

Chế phẩm có thể là chế phẩm thích hợp để sử dụng trong xử lý hoặc sản xuất kính hoặc kính áp tròng ví dụ như chất phụ gia/xử lý cho tấm pin mặt trời.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Mono và di ramnolipit được trích xuất và tinh chế từ mẫu thương mại của JBR425, được cung cấp bởi Jeneil®, sử dụng CO₂ siêu tới hạn bằng cách sử dụng phương pháp sau đây.

Mẫu thương mại của JBR425 (của Jeneil®) đã được trộn với chất hỗ trợ Celllite 454® và chuyển sang máy chiết xuất CO₂ siêu tới hạn. Nhiệt độ và áp suất được tăng lên để sản sinh CO₂ siêu tới hạn và dầu cặn và các chất béo đã được loại bỏ khỏi máy trích xuất trong bước loại bỏ chất béo. Chất đồng dung môi, dung môi công nghiệp được metyl hóa (IMS), sau đó đã được thêm vào hỗn hợp ramnolipit còn lại đã loại bỏ chất béo vào chất hỗ trợ Celllite 454® có mặt của chất CO₂ siêu tới hạn. Đồng dung môi IMS đã được đưa ra với tốc độ tăng từ 2,5% đến 10% để tạo thuận lợi cho việc tách và việc loại bỏ các tỷ lệ mono- và di-ramnolipit khác nhau.

Các dung dịch chất hoạt động bề mặt sinh học ở các mức cho thấy trong các kết quả dưới đây được điều chế để sàng lọc. Mức tối đa được kiểm tra được quyết định bởi độ hòa tan của chất hoạt động bề mặt trong nước. Ví dụ đại diện sau đây sử dụng 4-(4-clophenyl)-5-metylen-pyrol-2-one.

Hợp chất lactam thể rắn được cân vào lọ mẫu Whatman® Mini Uniprep, bọc với tấm lọc nylon 0,45 µm (2,7 đến 3,3 mg mỗi lọ). 50 µl dung môi đã được đặt vào từng lọ mẫu, lọ được đậy và lắc nhanh bằng tay để khuấy chất rắn, sau đó đặt vào máy lắc Thermo Labsystems Wellmix® và liên tục khuấy trong 48 giờ. Sau đó, chất rắn thừa trong lọ đã được loại bỏ bằng cách sử dụng màng lọc tách rời và kết quả dung dịch được phân tích bằng kỹ thuật HPLC để xác định mức độ hợp chất lactam hoà tan.

Các mẫu được phân tích sử dụng máy HPLC Agilent 1200® với cột Hypersil Gold C18 (15 x 2,1 x 3 µm), sử dụng rửa giải đẳng dòng với 60/40

metanol/nước (+ 0,1% axit formic) với tốc độ lưu động là 0,4 mL/phút, sử dụng máy dò DAD ở 285nm. 4-(4-Clophenyl)-5-metylen-pirol-2-one có thời gian lưu giữ là ~ 2,8 phút.

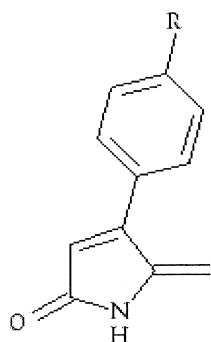
Mỗi dung dịch chất hoạt động bề mặt thử nghiệm đã được thử nghiệm trong ba lần và giá trị trung bình của hợp chất lactam trong dung dịch được tính toán. Các giá trị của độ hòa tan được trích dẫn là sự cải thiện độ hòa tan trong nước với chỉ nước (nghĩa là mức hợp chất lactam trung bình hòa tan trong nước + dung môi/mức trung bình của hợp chất lactam hòa tan trong nước) để cho ra sự so sánh giữa các lần được tiến hành vào các ngày khác nhau.

Chất phụ gia	% chất phụ gia trong nước	Mức hợp chất lactam trung bình trong dung dịch (ppm)	Độ hòa tan tăng so với chỉ với nước
Mono-ramnolipit R ₁	0	2,7	1,0
	0,1	10,9	4,1
	0,5	39,3	14,7
	1	75,3	28,1
	2	149,7	55,9
	4	194,8	72,7
Di-ramnolipit R ₂	0	2,7	1,0
	0,1	15,2	5,7
	0,5	42,6	15,9
	1	77,5	28,9
	2	139,6	52,1

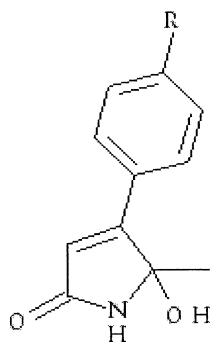
Các tác giả sáng chế đã chứng minh rằng các chất hoạt động bề mặt sinh học ramnolipit có lợi nhằm tăng độ hòa tan hợp chất lactam trong nước, đặc biệt ở nồng độ thấp hơn. Ví dụ tốt nhất là R₂.

Yêu cầu bảo hộ

1. Chế phẩm chứa hợp chất lactam và chất hoạt động bề mặt sinh học glycolipit, trong đó hợp chất lactam là hợp chất lactam có công thức Ia hoặc công thức IIa:



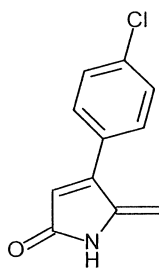
Ia



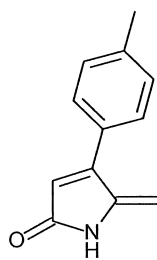
IIa

trong đó R là H, halogen, hoặc C₁₋₄ alkyl.

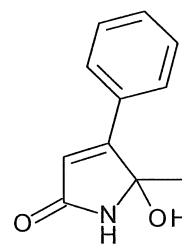
2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó R là H, F, Cl, Br, hoặc Me.
3. Chế phẩm theo điểm bất kỳ nêu trên, trong đó hợp chất lactam này được chọn từ:



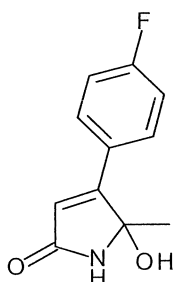
(Ref. 488);



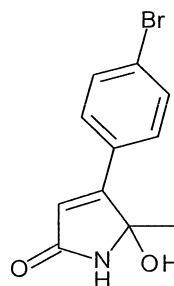
(Ref. 491);



(Ref. 131);



(Ref. 258);



(Ref. 316).

4. Chế phẩm theo điểm bất kỳ nêu trên, trong đó chất hoạt động bề mặt sinh học này là ramnolipit hoặc sophorolipit.
5. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chất hoạt động bề mặt sinh học này là ramnolipit.
6. Chế phẩm theo điểm 5, trong đó chất hoạt động bề mặt sinh học này là di-ramnolipit.
7. Chế phẩm theo điểm bất kỳ nêu trên, trong đó chế phẩm chứa từ 20 đến 90% trọng lượng chất hoạt động bề mặt sinh học.
8. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó tỷ lệ giữa hợp chất lactam và chất hoạt động bề mặt sinh học glycolipit là từ 1:0,5 đến 1:20.