



(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)



1-0033185

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

(13) B

(21) 1-2018-00660

(22) 04/08/2016

(86) PCT/EP2016/068625 04/08/2016

(87) WO2017/029118 A1 23/02/2017

(30) 15181847.3 20/08/2015 EP

(45) 25/09/2022 414

(43) 25/07/2018 364A

(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 RƯỢU

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa hợp chất lactam và rượu. Chế phẩm này thích hợp để sử dụng làm chế phẩm kháng khuẩn, chế phẩm ức chế tạo màng sinh học và chế phẩm kìm hãm vi khuẩn.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các chế phẩm chứa hợp chất lactam và rượu. Các chế phẩm thích hợp để sử dụng làm chế phẩm kháng khuẩn, chế phẩm ức chế tạo màng sinh học và chế phẩm kìm hãm 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 tiến đến các bước tổng hợp các chất. Công bố sáng chế quốc tế số WO2014/118240 bộc lộ các chế phẩm kháng khuẩn chứa hợp chất lactam và hydrotrop.

Tuy nhiên, việc sử dụng các hợp chất lactam này bị hạn chế bởi độ hòa tan tương đối thấp, đặc biệt là trong các chế phẩm chứa nước.

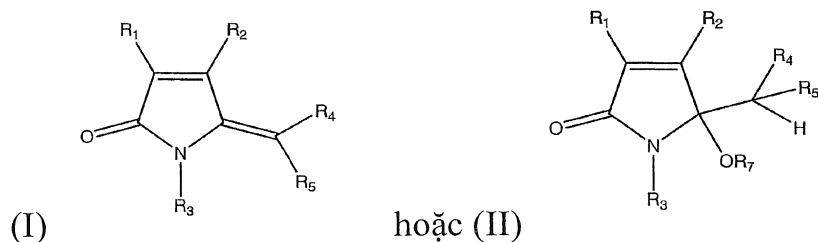
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế này đề cập đến chế phẩm chứa hợp chất lactam và rượu. Sự kết hợp đã cho thấy sự cải thiện về độ hòa tan hợp chất lactam.

Cụ thể hơn là, sáng chế liên quan đến hợp chất lactam như được mô tả trong công bố sáng chế quốc tế số WO 2007/085042 và WO 2004/016588 kết hợp với rượu. Nội dung của công bố sáng chế quốc tế số WO2007/085042 và WO 2004/016588, và nhất là trong đó các cấu trúc hợp chất lactam đã được thể hiện trực tiếp, được dẫn chiếu và đưa vào tài liệu này.

Mô tả chi tiết sáng chế

Ví dụ, ở khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa hợp chất lactam và rượu, trong đó hợp chất lactam là hợp chất lactam có công thức (I) hoặc công thức (II):



trong đó:

R_1 hoặc 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.

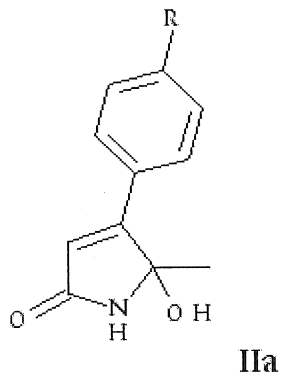
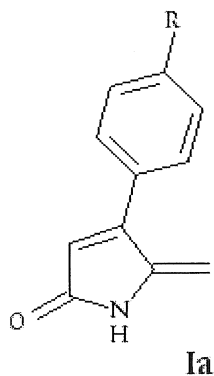
Cần được hiểu là nếu các nhóm thích hợp có thể được tùy ý thế. Các nhóm thế tùy chọn có thể bao gồm halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl (ví dụ CF_3) and C_{1-4} alkoxy.

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 một nhóm phenyl hoặc một nhóm phenyl được thế, ví dụ, một nhóm phenyl được thế một lần. 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.

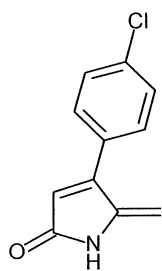
Theo đó, ở khía cạnh thứ nhất, sáng chế này cung cấp một chế phẩm chứa hợp chất lactam và rượu, trong đó hợp chất lactam là hợp chất lactam có công thức Ia hoặc công thức IIa:



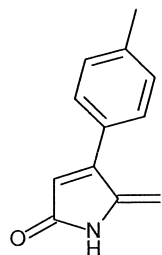
trong đó R là H, halogen (tốt hơn là F, Cl, hoặc Br), hoặc C₁₋₄ alkyl (tốt hơn là methyl).

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

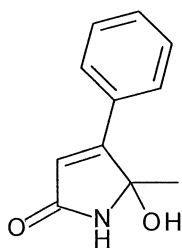
Hợp chất lactam được ưu tiên có thể bao gồm:



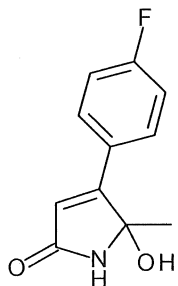
; 4-(4-chlorophenyl)-5-methylene-pyrrol-2-one (Ref. 488);



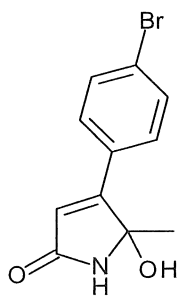
; 5-methylene-4-(p-tolyl)pyrrol-2-one (Ref. 491)



; 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-methyl-1H-pyrol-2-one (Ref. 316).

Chế phẩm có thể chứa nước hoặc không chứa nước. Tốt hơn là, chế phẩm trộn lẫn với nước. Ví dụ, thành phần có thể là gốc rượu hoặc gốc nước và cồn.

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 một hóa chất nông nghiệp. Chế phẩm này có thể thích hợp để sử dụng làm chế phẩm kháng khuẩn, chế phẩm ngăn màng sinh học và chế phẩm kìm hãm 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 làm 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.

Tốt hơn là, chế phẩm có hàm lượng cồn cao (ví dụ ít nhất 50% trọng lượng của chế phẩm. Các chế phẩm như vậy có thể có ích, ví dụ, như các chế phẩm khử mùi.

Rượu thích hợp là rượu C₁₋₆ alkyl. Rượu có thể là loại rượu đơn hoặc một polyol. Ví dụ, trong một số trường hợp, rượu là rượu C₁₋₆ alkyl có 1, 2 hoặc 3 nhóm OH. Ví dụ, rượu có thể bao gồm một, hai hoặc ba nguyên tử cacbon.

Các alkyl có thể, khi thích hợp, là mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Nhóm OH hoặc mỗi nhóm OH có thể là bậc một, bậc hai hoặc bậc ba.

Trong một số trường hợp, rượu là rượu đơn có từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Một số rượu được ưu tiên bao gồm metanol, etanol, propanol, và glyxerol. Metanol và etanol được ưu tiên hơn, với etanol được ưu tiên nhất.

Chế phẩm có thể chứa ít nhất 10% trọng lượng rượu, ví dụ, ít nhất 15% trọng lượng rượu, hoặc các lượng cao hơn như 20% trọng lượng, 25% trọng lượng, 30% trọng lượng, 40% trọng lượng, hoặc thậm chí lên đến 50% trọng lượng. Trong một số trường hợp, chế phẩm chứa một lượng cồn cao, ví dụ ít nhất 60% trọng lượng, ít nhất 70% trọng lượng rượu.

Ví dụ, chế phẩm có thể chứa từ 10 đến 50% trọng lượng rượu, ví dụ như 10 đến 25% trọng lượng hoặc lượng cao hơn từ 25 đến 50% trọng lượng. Lượng rượu có thể được chọn để phù hợp với mục đích sử dụng của chế phẩm. Ví dụ, lượng rượu cao hơn có thể cho phép lượng tải hợp chất lactam lớn hơn, nhưng có thể ít được ưu tiên hơn cho các chế phẩm chăm sóc cá nhân. Cần được hiểu rằng hàm lượng cao hơn có thể đặc biệt có ích cho các chế phẩm công nghiệp và nông nghiệp như sơn.

Tốt hơn là, chế phẩm chứa từ 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%.

Hợp chất lactam có thể thu được sử dụng 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 hãm vi khuẩn. Các tác giả sáng chế đã quan sát hoạt tính kìm hãm vi khuẩn mong muốn. Theo đó, trong một số trường hợp, chế phẩm này là chế phẩm kìm hãm 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 một dược phẩm. Nói cách khác, chế phẩm có thể chứa một hợp chất lactam như được mô tả trong tài liệu này và một 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 làm 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 liên quan đến một 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 một chế phẩm gia dụng, ví dụ là một chất lỏng tẩy giặt. Do vậy, chế phẩm có thể chứa một chất hoạt động bề mặt tẩy rửa và một chất phụ gia. Chế phẩm có thể là nước xả vải (cũng được gọi là chất làm mềm vải) và có thể chứa một chất chống tĩnh điện. Chế phẩm cũng có thể là một sản phẩm làm sạch gia dụng.

Trong một số trường hợp, chế phẩm là một 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 là, chế phẩm có thể hữu ích để phòng tránh hoặc chữa trị mụn trứng cá. Ví dụ là, 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 một 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 một 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 một chất lỏng rửa kính áp tròng.

Chế phẩm có thể là một chế phẩm thích hợp để sử dụng trong nông nghiệp, ví dụ như một chất phụ gia cho 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

Ví dụ sau đây sử dụng, nhưng không hạn chế, 4-(4-clophenyl)-5-metylen-pyrol-2-one.

Hợp chất lactam thể rắn dư (~ 3mg) được đặt trong lọ chứa mẫu Whatman® Mini Uniprep, được bọc với tấm lọc nylon 0,45 µm. Nước hoặc nước + cồn (500 µL) đã được thêm vào hỗn hợp được rung và gõ một ít thứ nhất để phân tán vào chất rắn và hỗn hợp sau đó được khuấy trong 48 giờ bằng máy lắc có gắn một bình chứa (xem hình bên dưới). Sau 48 giờ, chất rắn được loại bỏ khỏi hệ chất bằng cách nhấn pittông xuống với bộ lọc tích hợp trên lọ (xem hình bên dưới). Điều này loại bỏ chất rắn và đem lại dung dịch đã được lọc trong buồng bên trong mà sau đó sẵn sàng cho việc phân tích.

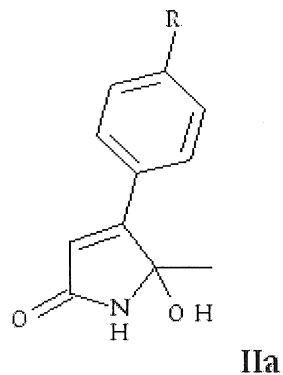
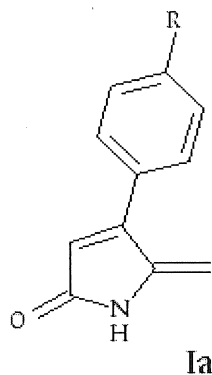
Mức hợp chất lactam hòa tan trong dung dịch được định lượng sử dụng kỹ thuật HPLC. Các mẫu được phân tích trên máy HPLC Agilent 1200® series với một cột Thermo Hypersil® Gold C18 (15 x 2,1 x 3 µm), rửa giải đẳng dòng với 60/40 metanol/nước (+ 0,1% axit formic), tốc độ lưu động là 0,4 mL/phút, sử dụng một máy dò DAD ở 285 nm 4-(4-clorophenyl)-5-metylen-pirol-2-one có thời gian lưu giữ là ~ 2,8 phút.

Mức độ tuyệt đối của hợp chất lactam trong dung dịch được đo và ghi chép như sự gia tăng độ hòa tan của hợp chất lactam chỉ với nước. Các kết quả được cho thấy dưới đây:

Chất phụ gia	% Chất phụ gia trong nước	Mức hợp chất lactam trung bình trong dung dịch (ppm)	Độ hòa tan tăng chỉ với nước
MeOH	0	6,2	1,00
	0,5	7,5	1,20
	1	9,0	1,45
	2	8,2	1,32
	5	10,4	1,67
	10	15,7	2,52
	25	48,8	7,87
	50	315,6	50,90
EtOH	0	6,2	1,00
	0,5	7,9	1,27
	1	8,9	1,44
	2	10,7	1,73
	5	13,4	2,16
	10	18,3	2,95
	25	82,1	13,24
	50	1800,2	290,35
Glyxerol	0	5,7	1,00
	0,5	1,7	0,29
	1	2,3	0,41
	2	3,1	0,54
	5	5,2	0,91
	10	9,0	1,59
	25	15,8	2,77
	50	95,3	16,72

Yêu cầu bảo hộ

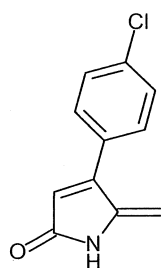
1. Chế phẩm chứa hợp chất lactam và rượu, trong đó hợp chất lactam là hợp chất lactam có công thức Ia hoặc công thức IIa:



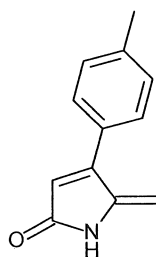
trong đó R là H, halogen, hoặc C₁₋₄ alkyl; trong đó chế phẩm có chứa ít nhất 30% trọng lượng rượu.

2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó R là H, F, Cl, Br, hoặc Me.

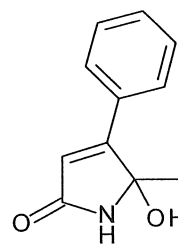
3. Chế phẩm theo điểm bất kỳ nêu trên, trong đó hợp chất lactam được chọn từ:



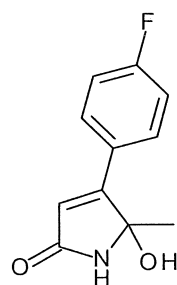
(Ref. 488);



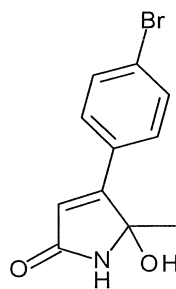
(Ref. 491);



(Ref. 131);



(Ref. 258);



(Ref. 316).

4. Chế phẩm theo điểm bất kỳ nêu trên, trong đó rượu là rượu C_{1-6} alkyl.
5. Chế phẩm theo điểm bất kỳ nêu trên, trong đó rượu được chọn từ metanol, etanol, propanol và glyxerol, tùy ý trong đó rượu là metanol hoặc etanol.
6. Chế phẩm theo điểm bất kỳ nêu trên, trong đó rượu là rượu đơn chức.
7. Chế phẩm theo điểm bất kỳ nêu trên, trong đó rượu là etanol.
8. Chế phẩm theo điểm bất kỳ nêu trên, trong đó chế phẩm chứa ít nhất 50% trọng lượng rượu.
9. Chế phẩm theo điểm bất kỳ nêu trên, trong đó chế phẩm này là chế phẩm chăm sóc cá nhân khử mùi.