



(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)



1-0035580

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

(13) B

(21) 1-2018-00663

(22) 28/07/2016

(86) PCT/EP2016/068008 28/07/2016

(87) WO2017/029092 A1 23/02/2017

(30) 15181856.4 20/08/2015 EP

(45) 25/05/2023 422

(43) 25/05/2018 362A

(73) UNILEVER GLOBAL IP LIMITED (GB)

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

(72) PRICE Paul Damien (GB); PARRY Neil James (GB).

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

(54) CHẾ PHẨM CHỨA LACTAM VÀ ALKYL HOẶC ALKENYL LACTAT CÓ ĐỘ
HÒA TAN ĐƯỢC CẢI THIẾN

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa lactam và alkyl lactat hoặc alkenyl lactat. Chế phẩm thích hợp để sử dụng làm chế phẩm kháng vi sinh vật, 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 chế phẩm chứa lactam và alkyl hoặc alkenyl lactat. Các chế phẩm thích hợp để sử dụng làm chế phẩm kháng vi sinh vật, 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 lactam có tác dụng kháng vi sinh vật và các bước để tổng hợp chúng. WO2014/118240 bộc lộ chế phẩm kháng vi sinh vật chứa lactam và hydrotop.

Tuy nhiên, việc sử dụng các lactam này bị giới hạn bởi độ hòa tan tương đối thấp, đặc biệt là trong các chế phẩm chứa nước hoặc về cơ bản là chứa nước.

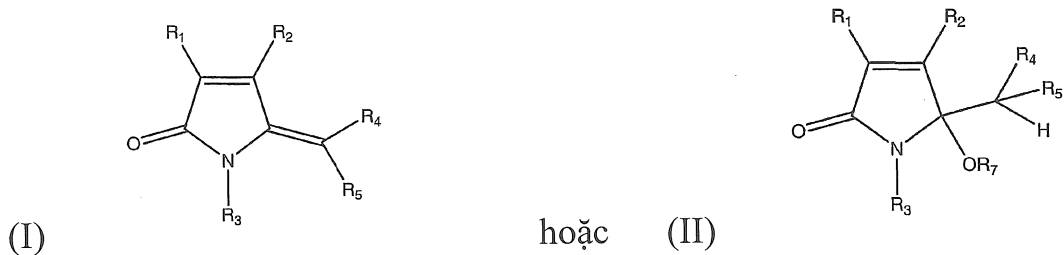
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến sự kết hợp giữa lactam và alkyl hoặc alkenyl lactat. Sự kết hợp đã cho thấy sự cải thiện về độ hòa tan của lactam. Điều này được đặc biệt thể hiện trong các chế phẩm chứa nước hoặc về cơ bản là chứa nước.

Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến lactam như được mô tả trong WO2007/085042 và WO 2004/016588 kết hợp với alkyl hoặc alkenyl lactat. các chất trong WO2007/085042 và WO 2004/016588, và nhất là trong đó các cấu trúc lactam đã được thể hiện trực tiếp, được dẫn chiếu và đưa vào tài liệu này.

Mô tả chi tiết sáng chế

Ví dụ như, theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa lactam và alkyl hoặc alkenyl lactat, trong đó lactam là 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 phải được hiểu là các nhóm thích hợp có thể được thể tùy ý. Các phần tử thể tùy ý có thể bao gồm halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl (ví dụ như CF_3) và C_{1-4} alkoxy.

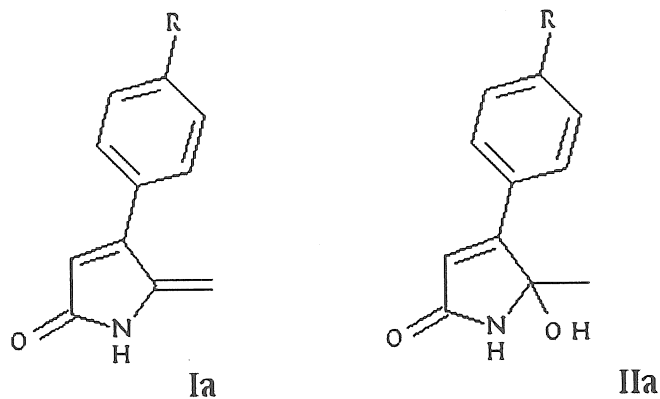
Alkyl có thể, ví dụ như, là C_{1-12} alkyl, như C_{1-6} alkyl. Aryl có thể, ví dụ như, là C_{6-10} aryl, ví dụ như phenyl.

Tốt hơn là, ít nhất một trong số 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 thế, ví dụ như, nhóm phenyl được thế một lần. Phần tử thể có thể là *ortho*, *meta*, hoặc *para*. Tốt hơn là, phần tử thể là *para*. Các phần tử thể được ưu

tiên bao gồm halogen và metyl. Ví dụ, và không giới hạn, R_2 có thể được chọn từ phenyl, 4-flophenyl, 4-clophenyl, 4-bromophenyl và 4-metylphenyl.

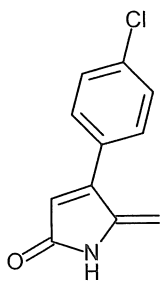
Theo đó, ở khía cạnh thứ nhất, sáng chế có thể cung cấp chế phẩm chứa lactam và alkyl hoặc alkenyl lactat, trong đó lactam là lactam có công thức Ia hoặc công thức IIa:



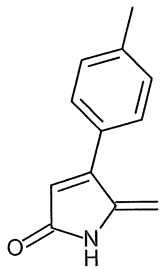
trong đó R là H, halogen (tốt hơn là F, Cl, hoặc Br), hoặc C_{1-4} alkyl (tốt hơn là metyl).

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

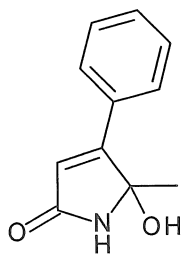
Lactam được ưu tiên có thể bao gồm:



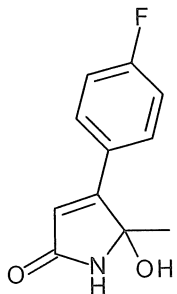
; 4-(4-clophenyl)-5-metylen-pyrol-2-on (Ref. 488);



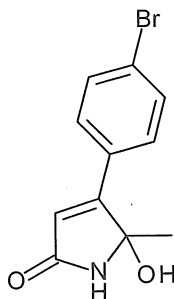
; 5-metylen-4-(p-tolyl)pyrol-2-on (Ref. 491)



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



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



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

Chế phẩm có thể chứa nước hoặc không chứa nước.

Tốt hơn là, chế phẩm là chế phẩm chứa nước hoặc về cơ bản là chứa nước. Ví dụ như, chế phẩm có thể là nước với ít nhất 40% trọng lượng, nước với ít nhất 50% trọng lượng, nước với ít nhất 60% trọng lượng, nước với ít nhất 70% trọng lượng.

Như được sử dụng trong tài liệu này, có sự khác biệt giữa chế phẩm chứa nước và chế phẩm về cơ bản là chứa nước. Có thể hiểu rằng chế phẩm về cơ bản là chứa nước có thể không hoàn toàn chứa nước về bản chất. Ví dụ, chúng có thể có hai pha hoặc chứa nhũ tương của chất liệu không chứa nước trong dung dịch nước.

Tốt hơn là, chế phẩm là chế phẩm chứa nước.

Chế phẩm này có thể, nhưng không giới hạn, là bất kỳ chế phẩm chăm sóc cá nhân, chế phẩm gia dụng, dược phẩm, hoặc chế phẩm công nghiệp nào như lớp phủ ức chế tạo 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. Chế phẩm này có thể thích hợp để sử dụng làm chế phẩm kháng vi sinh vật, chế phẩm ức chế tạo màng sinh học và chế phẩm kìm hãm vi khuẩn. Các ví dụ không giới hạn của các chế phẩm này được cung cấp trong tài liệu này. Các chế phẩm cũng 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 tá dược để tạo ra chế phẩm như được mô tả ở trên.

Tốt hơn là chế phẩm là chế phẩm gia dụng chứa nước hoặc một chế phẩm chăm sóc cá nhân chứa nước (ví dụ như chế phẩm làm sạch da).

Alkyl hoặc alkenyl lactat thích hợp là C_{2-20} alkyl hoặc alkenyl lactat, ví dụ như C_{2-15} alkyl hoặc alkenyl lactat. Ví dụ như, alkyl hoặc alkenyl lactat có thể là C_{12-15} alkyl lactat. Chuỗi alken và alkenyl có thể là chuỗi được dẫn xuất từ axit béo bao gồm axit palmitoleic, axit oleic, axit lauric, axit myristic, axit palmitic và axit stearic. Trong một số trường hợp, chế phẩm chứa alkyl lactat như đã được mô tả.

Alkyl và alkenyl, được sử dụng trong tài liệu này, đề cập đến cả nhóm mạch thẳng và mạch nhánh. Trong một số trường hợp, nhóm là mạch thẳng. Trong một số trường hợp, nhóm là mạch nhánh. Khi một dải các nguyên tử cacbon được đưa ra cho chiều dài của chuỗi, cần phải hiểu rằng hỗn hợp các chiều dài chuỗi có thể có mặt, mặc dù trong một số trường hợp, alkyl hoặc alkenyl lactat đề cập đến chỉ một hợp chất có nhóm alkyl hoặc alkenyl được xác định.

Lượng lactat có thể ít nhất là 0,01% trọng lượng chế phẩm, ví dụ như, ít nhất 0,1% trọng lượng chế phẩm, ít nhất 0,5% trọng lượng chế phẩm, ít nhất 1% trọng lượng chế phẩm, hoặc cao hơn.

Alkyl lactat được ưu tiên là etyl lactat. Chất này cải thiện độ hòa tan ngay cả ở nồng độ thấp và được phân loại là "dung môi xanh". Dung môi này thân thiện với môi trường và chất liệu thô dành cho việc sản xuất ra chúng có thể được tạo ra từ sinh khối bằng lên men.

Trong các chế phẩm chứa nước, lượng etyl lactat có thể lên tới 10% trọng lượng chế phẩm. Ví dụ như, lượng này có thể tối đa 7% trọng lượng, tối đa 5%

trọng lượng, tối đa 3% trọng lượng, hoặc thậm chí thấp đến tối đa 1% trọng lượng.

Trong các chế phẩm không chứa nước, lượng etyl lactat có thể cao hơn, ví dụ như đến tối đa 50% trọng lượng, chẳng hạn như tối đa 25% trọng lượng. Đương nhiên, lượng thấp hơn mà có thể áp dụng cho các chế phẩm chứa nước cũng có thể được sử dụng.

Alkyl hoặc alkenyl lactat cũng có thể là chuỗi lactat dài hơn. Ví dụ như, lactat có thể là C₁₂₋₁₅alkyl hoặc alkenyl lactat, ví dụ, như được sử dụng trong Dow Sunspheeres®. Có thể hiểu rằng lượng được mô tả ở trên cũng có thể áp dụng tương tự.

Tốt hơn là, chế phẩm chứa lactam với lượng nằm trong khoảng từ 0,000001 đến 50% trọng lượng, 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%.

Cần phải hiểu rằng các tùy chỉnh và ưu tiên được mô tả theo khía cạnh thứ nhất áp dụng giống ở các khía cạnh khác khi có thể, và ngược lại.

Lactam có thể thu được bằng việc sử dụng các phương pháp như được mô tả trong WO 2007/085042 và WO 2004/016588, mà được kết hợp trong tài liệu này qua việc dẫn chiếu toàn bộ.

Chế phẩm

Chế phẩm được mô tả trong tài liệu này có thể là chế phẩm có hoạt tính kháng vi sinh vật. Trong một số trường hợp, chế phẩm là 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 là chế phẩm kìm hãm vi khuẩn.

Chế phẩm cũng có thể ngăn ngừa và/hoặc ức chế việc tạo 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 như, 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 như, 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 này, chế phẩm có thể chứa thêm chất kết dính, tùy ý là thuốc nhuộm và tùy ý là một hoặc nhiều chất phụ gia phổ biến (ví dụ như 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 hệ nước 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 lactam như được mô tả trong tài liệu này và tá dược được dụng. Chế phẩm có thể thích hợp cho việc sử dụng tại chỗ (ví dụ như kem hoặc kem dưỡng), nó có thể thích hợp cho việc sử dụng cho mắt (ví dụ như 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 làm nước súc 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 chế phẩm gia dụng) hoặc tại cơ quan. Chế phẩm gia dụng bao gồm, nhưng không giới hạn, là 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 như chất tẩy giặt dạng lỏng. Do vậy, chế phẩm có thể chứa chất hoạt động bề mặt tẩy rửa và chất làm mềm nước. 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 như chế phẩm có thể nhằm sử dụng trên da (ví dụ như kem, sữa rửa mặt hoặc huyết thanh). Ví dụ như chế phẩm có thể hữu ích để phòng tránh hoặc điều trị mụn trứng cá. Ví dụ như chế phẩm có thể chứa một hoặc nhiều chất trong số dimethicon, petrolatum, chất giữ ẩm như axit hyaluronic hoặc glyxerin; và xeramit. Trong một số trường hợp, chế phẩm là chế phẩm chăm sóc cá nhân chứa chất tẩy giặt, ví dụ như chế phẩm có thể là nước rửa mặt hoặc gel tắm hoặc dầu gội đầu. Chế phẩm có thể là chế phẩm chăm sóc tóc mà không phải dầu gội đầu. Chế phẩm có thể là chế phẩm khử mùi (ví dụ như bột, bột nhão hoặc chất lỏng khử mùi). Chế phẩm có thể là chế phẩm chăm sóc răng miệng (ví dụ như kem đánh răng hoặc nước súc miệng và có thể chứa, ví dụ như, florua và/hoặc chất tạo mùi hương.

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 phụ gia cho đất (dạng 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 giới hạn, 4-(4-clophenyl)-5-metylen-pyrol-2-on và etyl lactat.

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 + etyl lactat (500 µL) đã được thêm vào hỗn hợp được lắc và gõ một ít đầu tiên 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 lactam hòa tan trong dung dịch được định lượng bằng việc sử dụng kỹ thuật HPLC. Các mẫu được phân tích trên máy HPLC Agilent 1200® series

với cột Thermo Hypersil® Gold C18 (15 x 2,1 x 3 µm), rửa giải đẳng dòng với metanol/nước 60/40 (+0,1% axit formic), tốc độ lưu động là 0,4 mL/phút, sử dụng máy dò DAD ở 285 nm. 4-(4-clophenyl)-5-metylen-pyrol-2-on có thời gian lưu giữ là ~ 2,8 phút.

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

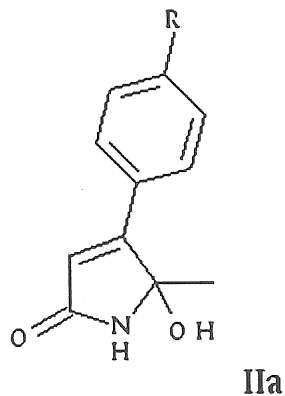
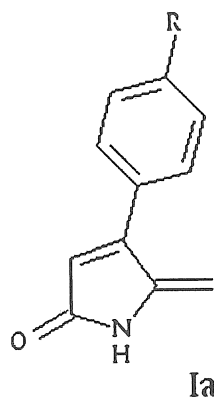
Chất phụ gia	% chất phụ gia trong nước	Mức Lactam trung bình trong dung dịch (ppm)	Độ hòa tan tăng chỉ với nước
Etyl lactat	0	5,7	1,00
	0,5	6,9	1,21
	1	6,9	1,21
	2	11,3	1,99
	5	26,4	4,63
	10	60,2	10,57

Cần phải hiểu là trừ khi được quy định rõ ràng khác, tất cả các ưu tiên có thể kết hợp được.

Đơn này được hưởng quyền ưu tiên từ EP 15181856.4 nộp ngày 20 tháng 8 năm 2015, được dẫn chiếu và đưa vào tài liệu này cho mọi mục đích.

Yêu cầu bảo hộ

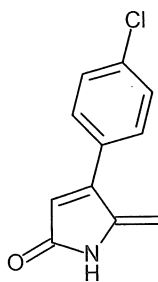
1. Chế phẩm chứa lactam và alkyl hoặc alkenyl lactat, trong đó lactam là lactam có công thức Ia hoặc công thức IIa:



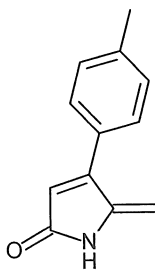
trong đó R là H, halogen, hoặc C₁₋₄alkyl; trong đó chế phẩm chứa ít nhất là 60% nước theo trọng lượng.

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

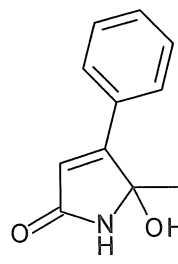
3. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó lactam được chọn từ:



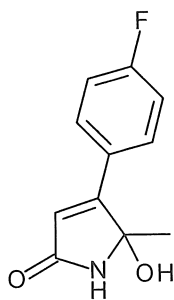
(Ref. 488);



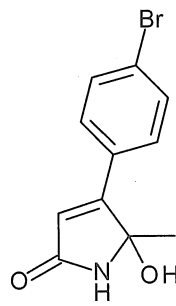
(Ref. 491);



(Ref. 131);



(Ref. 258);



(Ref. 316).

4. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó chế phẩm chứa ít nhất là 70% nước theo trọng lượng.
5. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chế phẩm là chế phẩm chứa nước.
6. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó lactat là etyl lactat.
7. Chế phẩm theo điểm 6, trong đó lượng etyl lactat nằm trong khoảng là từ 0,01 đến 10% trọng lượng chế phẩm.
8. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó lactat là C₁₂₋₁₅alkyl lactat.
9. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chế phẩm là chế phẩm gia dụng.
10. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó chế phẩm là chế phẩm chăm sóc cá nhân.