



(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)



1-0042090

(51)<sup>2020.01</sup> A61Q 5/00; A61K 8/362; A61K 8/368 (13) B

(21) 1-2020-06907

(22) 20/05/2019

(86) PCT/EP2019/062963 20/05/2019

(87) WO2019/233753 A1 12/12/2019

(30) 18175825.1 04/06/2018 EP

(45) 25/12/2024 441

(43) 25/03/2021 396

(73) UNILEVER GLOBAL IP LIMITED (GB)

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

(72) CAMPBELL-LEE Stuart (GB); MITRA Rupak (US); POINTON Thomas Richard (GB); STOTT Ian Peter (GB).

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

(54) CHẾ PHẨM CHĂM SÓC CÁ NHÂN VÀ PHƯƠNG PHÁP BẢO QUẢN CHẾ PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hệ bảo quản kháng khuẩn gồm có:

- i. axit itaconic hoặc muối của chúng; và
- ii. axit benzoic hoặc muối của chúng.

**Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế này liên quan tới hệ bảo quản để sử dụng cho hàng hóa tiêu dùng.

**Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Ngành công nghiệp hàng tiêu dùng luôn có nhu cầu về các chất có đặc tính kháng khuẩn, cụ thể là để bảo quản sản phẩm mà chúng dễ bị hư hỏng (chẳng hạn như mỹ phẩm, dược phẩm hoặc thực phẩm).

Một số lượng lớn các chế phẩm có hoạt tính kháng khuẩn thực tế đã được sử dụng làm hóa chất bảo quản, nhưng cần phải có các giải pháp thay thế mà chúng có thể tránh các mối lưu tâm về mặt sinh thái và dễ da dễ dung nạp.

Các hệ bảo quản này cần phải ổn định, phân lớn và tốt hơn là hoàn toàn không có mùi, không tốn kém để điều chế, dễ dàng để chế tạo (tức là tốt hơn là ở dạng lỏng) và không được tạo ra bất lợi cho sản phẩm thành phẩm.

Sáng chế này cung cấp hệ bảo quản đặc biệt hiệu quả.

**Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Sáng chế này liên quan tới hệ bảo quản kháng khuẩn chứa:

- i) axit itaconic hoặc muối của chúng; và
- ii) axit benzoic hoặc muối của chúng.

Theo khía cạnh thứ hai, mục đích của sáng chế này liên quan đến chế phẩm chứa hệ bảo quản kháng khuẩn đã được mô tả ở trên.

Theo khía cạnh thứ ba, mục đích của sáng chế này liên quan đến phương pháp bảo quản chế phẩm bao gồm bước thêm vào chế phẩm hệ bảo quản kháng khuẩn có chứa:

- i) axit itaconic hoặc muối của chúng; và
- ii) axit benzoic hoặc muối của chúng.

Trong một phương án theo phương pháp thuộc sáng chế này, hợp chất (i) và (ii) là được trộn trước khi thêm vào chế phẩm để bảo quản.

Trong phương án thứ hai theo phương pháp của sáng chế này, hợp chất (i) và (ii) là được trộn trước khi thêm vào chế phẩm để bảo quản.

### **Mô tả chi tiết sáng chế**

Sáng chế này liên quan tới hệ bảo quản kháng khuẩn chứa: axit itaconic hoặc muối của chúng, tốt hơn là axit.

Hệ bảo quản còn chứa thêm axit benzoic hoặc muối của chúng. Nếu sử dụng muối của axit benzoic thì được ưu tiên cao là natri benzoat.

Được ưu tiên là tỷ lệ trọng lượng giữa axit itaconic hoặc muối của chúng so với axit benzoic hoặc muối của chúng là ở trong khoảng từ 1:50 đến 50:1, tốt hơn nữa là ở trong khoảng từ 1:10 đến 10:1, tốt nhất là ở trong khoảng từ 1:5 đến 5:1.

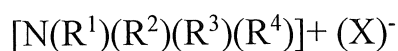
Trong phương án được ưu tiên của sáng chế này, hệ bảo quản là một phần của chế phẩm. Tốt hơn là chế phẩm là chế phẩm chăm sóc cá nhân, tốt hơn nữa chế phẩm là chế phẩm chăm sóc tóc.

Tốt hơn là tổng lượng hệ bảo quản trong chế phẩm ở trong khoảng từ 0,05 đến 5% trọng lượng của tổng chế phẩm, tốt hơn nữa là ở trong khoảng từ 0,2% đến 2% trọng lượng của tổng chế phẩm.

Chế phẩm của sáng chế này chứa hệ bảo quản thuộc sáng chế, tốt hơn là chứa nước với lượng ít nhất là 75% trọng lượng, tốt hơn là ít nhất 80% trọng lượng, tốt hơn nữa là ít nhất 85% trọng lượng và tốt nhất là ít nhất 87% trọng lượng, tính theo trọng lượng của tổng chế phẩm.

Được ưu tiên nếu chế phẩm còn chứa các chất hoạt động bề mặt cation, anion, không ion, ion lưỡng tính hoặc lưỡng tính, hoặc hỗn hợp của chúng.

Các ví dụ điển hình về chất hoạt động bề mặt cation phù hợp được sử dụng hữu hiệu bao gồm chất hoạt động bề mặt cation amoni bậc bốn tương ứng với công thức chung sau:



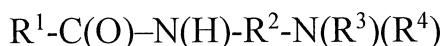
Trong đó:  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , và  $R^4$  không phụ thuộc nhau và được chọn từ (a) nhóm aliphatic có từ 1 đến 22 nguyên tử cacbon, hoặc (b) nhóm thơm, alkoxy, polyoxyalkylen, alkylamido, hydroxyalkyl, aryl hay alkylaryl có đến 22 nguyên tử cacbon; và X là một anion tạo muối được chọn như từ các gốc halide (ví như clorua, bromua), axetat, xitrat, lactat, glycolat, phosphat nitrat, sulfat, và alkylsulfat.

Các nhóm aliphatic có thể chứa thêm vào đó là các nguyên tử cacbon và hydro, hoặc là dạng liên kết ete, và các nhóm khác như các nhóm amin. Các nhóm aliphatic có chuỗi dài hơn, ví như những nhóm có khoảng 12 hoặc nhiều hơn các cacbon, có thể bão hòa hoặc không bão hòa.

Các ví dụ cụ thể về các chất hoạt động bề mặt cation amoni bậc bốn được ưu tiên này là cetyltrimetylamoni clorua (CTAC), behentrimoni clorua (BTAC) và hỗn hợp của chúng.

Ngoài ra, các amin béo bậc 1, bậc 2 hoặc bậc 3 có thể được sử dụng kết hợp với axit để cung cấp chất hoạt động bề mặt cation phù hợp với việc sử dụng trong sáng chế này. Axit này phát triển amin và tạo thành các muối amin tại chỗ. Amin vì thế thực sự là một chất hoạt động bề mặt cation amoni bậc bốn không bền hoặc tiền chất cation amoni bậc bốn.

Các amin béo phù hợp của loại này bao gồm các amidoamin có công thức chung sau:



Trong đó  $R^1$  là chuỗi axit béo có chứa từ 12 đến 22 nguyên tử cacbon,  $R^2$  là nhóm alkylen có chứa từ 1 tới 4 nguyên tử cacbon, và  $R^3$  và  $R^4$  là không phụ thuộc nhau và là nhóm alkyl có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Đặc biệt được ưu tiên là stearamidopropyldimetylamin.

Những ví dụ điển hình về chất hoạt động bề mặt anion phù hợp bao gồm các alkyl sulfat, alkyl ete sulfat, alkaryl sulfonat, alkanoyl isethionat, alkyl succinat, alkyl sulphosuccinat, N-alkoyl sarcosinat, alkyl phosphat, alkyl ete phosphat, alkyl ete cacboxylat, và alpha-olefin sulfonat, đặc biệt là các muối natri, magie amoni và mono-, di- và trietanolamin của chúng. Các nhóm alkyl và acyl

thường chứa từ 8 đến 18 nguyên tử cacbon và có thể không bão hòa. Các alkyl ete sulfat, alkyl ete phosphat và alkyl ete cacboxylat có thể chứa từ một đến 10 đơn vị etylen oxit hoặc propylen oxit trên mỗi phân tử, tốt hơn là chứa từ 2 đến 3 đơn vị etylen oxit trên mỗi phân tử.

Các ví dụ thích hợp về chất hoạt động bề mặt anion bao gồm natri oleyl succinate, lauryl sulphosuccinat amoni, lauryl sulfat amoni, natri dodecylbenzen sulfonat, trietanolamin dodecylbenzene sulfonat, natri methyl cocoyl taurate, natri olefin sulfonat chứa 14-16 nguyên tử cacbon, natri pareth sulfat cocoyl isethionate chứa 12/13 nguyên tử cacbon, natri lauroyl isethionat và natri N-lauryl sarcosinat. Được ưu tiên nhất là khi chất hoạt động bề mặt anion là natri lauryl sulfat, trietanolamin lauryl sulfat, trietanolamin monolauryl phosphat, natri lauryl ete sulfat có 1EO, 2EO và 3EO, lauryl sulfat amoni và lauryl ete sulfat amoni có 1EO, 2EO và 3EO.

Các chất hoạt động bề mặt không ion phù hợp để sử dụng trong chế phẩm của sáng chế này có thể bao gồm các sản phẩm ngưng tụ của các rượu aliphatic có từ 8 đến 18 nguyên tử cacbon bậc một hoặc bậc hai mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc phenol với các alkylen oxit, thường là etylen oxit và thông thường có từ 6 đến 30 nhóm etylen oxit. Các chất không ion khác bao gồm mono- hoặc di-alkyl alkanolamit, glycolipit, tốt hơn là được chọn từ nhóm rhamnolipit và sophorolipit. Những ví dụ bao gồm coco mono- hoặc di- etanolamit và coco mono- isopropanolamit.

Các chất hoạt động bề mặt lưỡng tính và ion lưỡng tính thích hợp để sử dụng trong các chế phẩm theo sáng chế này có thể bao gồm alkyl amin oxit, alkyl betain, alkyl amidopropyl betain, alkyl sulphobetain (sultain), alkyl glycinat, alkyl cacboxyglycinat, alkyl amphopropionat, alkylamphoglycinat alkyl amidanpropyl hydroxysultaines, acyl taurat và acyl glutamat, trong đó nhóm alkyl và acyl có từ 8 đến 19 nguyên tử cacbon. Ví dụ bao gồm lauryl amin oxit, cocodimetyl sulphopropyl betaine và tốt hơn là lauryl betaine, cocamidopropyl betaine và natri cocamphopropionat.

Thông thường, các chất hoạt động bề mặt có mặt trong chế phẩm dầu gội đầu thuộc sáng chế này với lượng ở trong khoảng từ 0,1 đến 50%, tốt hơn là ở trong khoảng từ 5 đến 30%, tốt hơn nữa là ở trong khoảng từ 8 đến 20% tính theo trọng lượng.

Sáng chế được minh họa bằng các ví dụ không giới hạn sau.

### Ví dụ thực hiện sáng chế

Các hành vi khác nhau của các chất gây ức chế kháng khuẩn ở dạng phân lập và hỗn hợp đã được khám phá rộng rãi bằng cách sử dụng khái niệm về Nồng độ phân đoạn và Nồng độ ức chế phân đoạn (FIC). Xem ví như JRW Lambert và R Lambert, J. Appl. Microbiol 95, 734 (2003); T. Jadavji, CG Prober và R Cheung, Các chất kháng khuẩn và hóa trị 26, 91 (1984), và WO 2004/006876. Các thông số này có thể được xác định như sau:

$FC$  (thành phần  $a$ ) = Nồng độ của thành phần  $a$  được thử trong hỗn hợp/MIC (thành phần  $a$  được thử như một chất hoạt tính riêng biệt).

$FIC$  (thành phần  $a$ ) = MIC (thành phần  $a$  được thử trong hỗn hợp)/MIC (thành phần  $a$  được thử như một chất hoạt tính riêng biệt).

Tương tác giữa các chất kháng khuẩn có thể được bổ sung, tích hợp hoặc có thể là đối kháng, tùy thuộc vào hiệu quả của sự kết hợp là có tương đương, lớn hơn hoặc nhỏ hơn hiệu quả thu được đối với cùng mức tổng nồng độ tổng của các thành phần riêng lẻ khi thử nghiệm riêng biệt hay không.

Các mối quan hệ này có thể được biểu thị theo cách thức toán học bằng cách tính tổng các giá trị MIC phân đoạn cho tất cả các thành phần tham gia trong hỗn hợp để đưa ra "chỉ số ức chế phân đoạn":

$$\sum FIC = FIC_{\text{(thành phần 1)}} + FIC_{\text{(thành phần 2)}}$$

Như vậy thì:

$\sum FIC \geq 1$  tương ứng với hoạt tính mang tính bổ sung hoặc đối vận;

$\sum FIC < 1$  tương ứng với hoạt tính mang tính tích hợp.

Một phương pháp có thể so sánh là tính chỉ số tích hợp (SI) mà đó là một phương pháp đã được chấp nhận trong lĩnh vực công nghiệp, được mô tả bởi Kull,

F.C.; Eisman, P.C.; Sylwestrowicz, H.D. và Mayer, R.L., trong Vi sinh vật học ứng dụng 9: 538-541 (1961).

Các thử nghiệm trong nước canh (MIC và bảng kiểm tra) được thực hiện để xác định nồng độ tối thiểu của các tổ hợp riêng lẻ hoặc ghép đôi những hóa chất bảo quản. Phương pháp sửa đổi theo tiêu chuẩn ISO 20776-1:2006 đã được sử dụng để sàng lọc như sau. Dung dịch lưu trữ hóa chất bảo quản và nước canh đậu nành thử nghiệm được cấy  $1-5 \times 10^6$  vi sinh vật và ủ ở nhiệt độ  $30^\circ\text{C}$  trong 24 giờ, sau đó cường độ quang học ở  $\text{OD}_{600\text{nm}}$  được đo. Vi sinh vật được sử dụng để đánh giá bao gồm vi khuẩn Gram âm không lên men: *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas putida* & *Burkholderia cepacia* và vi khuẩn Gram âm lên men: *Enterobacter gergoviae* & *Klebsiella species*. MIC được định nghĩa là mức độ mà tại đó sự tăng trưởng  $<25\%$  được quan sát thấy so với đối chứng tăng trưởng dương do không chứa hóa chất bảo quản. Hóa chất bảo quản được sàng lọc ở mức nồng độ khoảng 0,0156-2%.

Bảng 1: Nồng độ ức chế tối thiểu của từng hóa chất riêng biệt

| Tên thành phần | MIC vi khuẩn Gram âm không lên men (% tổng trọng lượng) | MIC vi khuẩn Gram âm lên men (% tổng trọng lượng) |
|----------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Axit Itaconic  | 0,5                                                     | 0,5                                               |
| Natri benzoat  | 1                                                       | 1                                                 |
| Phenoxyetanol  | 0,25                                                    | 0,5                                               |
| Rượu Benzyl    | 0,125                                                   | 0,5                                               |

Bảng 2: Nồng độ ức chế phân đoạn cho sự kết hợp hóa học của axit itaconic chống lại các bề vi sinh vật.

| Bề vi sinh vật          | $\Sigma$ giá trị FIC           |                                |                             |
|-------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
|                         | Axit itaconic + benzoate natri | Axit itaconic + phenoxyethanol | Axit itaconic + rượu benzyl |
| Vi khuẩn không lên men: | 0,50                           | 1,13                           | 1,13                        |

|                              |      |      |      |
|------------------------------|------|------|------|
| Vi khuẩn Gram âm lên<br>mem: | 0,50 | 1,03 | 1,00 |
|------------------------------|------|------|------|

Bảng 3: Nồng độ ức chế phân đoạn của axit itaconic và natri benzoat ở những tỷ lệ khác nhau

|                                                                                                            | 1    | 2    | 3    | 4    | 5    | 6    | 7    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| Axit Itaconic (% tổng trọng lượng)                                                                         | 0,25 | 0,25 | 0,25 | 0,25 | 0,13 | 0,13 | 0,06 |
| Natri benzoat (% tổng trọng lượng)                                                                         | 0,03 | 0,06 | 0,13 | 0,25 | 0,25 | 0,50 | 0,50 |
| Tỷ lệ giữa axit Itaconic và natri benzoat                                                                  | 8:1  | 4:1  | 2:1  | 1:1  | 1:2  | 1:4  | 1:8  |
| $\Sigma$ FIC <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ,<br><i>Pseudomonas putida</i> &<br><i>Burkholderia cepacia</i> | 0,53 | 0,56 | 0,63 | 0,75 | 0,50 | 0,75 | 0,63 |
| $\Sigma$ FIC <i>Enterobacter gergoviae</i> & <i>Klebsiella species</i>                                     | 0,53 | 0,56 | 0,63 | 0,75 | 0,50 | 0,75 | 0,63 |

Bảng trên cho thấy hiệu quả của chế phẩm theo như sáng chế này như chất bảo quản.

**Yêu cầu bảo hộ**

1. Chế phẩm chăm sóc cá nhân gồm hệ bảo quản kháng khuẩn bao gồm:
  - i. axit itaconic hoặc muối của chúng; và
  - ii. axit benzoic acid hoặc muối của chúng.
2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó tỷ lệ trọng lượng của hợp chất (i) so với hợp chất (ii) là từ 1:50 đến 50:1.
3. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó tỷ lệ trọng lượng của hợp chất (i) so với hợp chất (ii) là từ 1:10 đến 10:1.
4. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó lượng hệ bảo quản ở trong khoảng từ 0,05 đến 5% trong lượng của tổng chế phẩm.
5. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chế phẩm là chế phẩm chăm sóc tóc.
6. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó có chứa nước với lượng ít nhất là 75% trọng lượng tính theo trọng lượng của tổng chế phẩm.
7. Phương pháp bảo quản chế phẩm bao gồm bước thêm vào chế phẩm một hệ bảo quản kháng khuẩn gồm có:
  - i. axit itaconic hoặc muối của chúng; và
  - ii. axit benzoic hoặc muối của chúng.
8. Phương pháp theo điểm 7, trong đó hợp chất (i) và (ii) được trộn trước khi thêm vào chế phẩm để bảo quản.
9. Phương pháp theo điểm 7, trong đó hợp chất (i) và (ii) không được trộn trước khi thêm vào chế phẩm để bảo quản.