



(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)



1-0044620

(51)^{2020.01} A01N 37/06; A01N 31/06; A61Q 5/00; (13) B
A61K 8/34; A61K 8/362; A61Q 19/00;
A01N 25/02; A61K 8/00

(21) 1-2020-06850

(22) 20/05/2019

(86) PCT/EP2019/062962 20/05/2019

(87) WO2019/233752 A1 12/12/2019

(30) 18175856.6 04/06/2018 EP

(45) 25/04/2025 445

(43) 25/05/2021 398A

(71) 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) HỆ THỐNG BẢO QUẢN KHÁNG KHUẨN VÀ CHẾ PHẨM CHỨA HỆ THỐNG BẢO QUẢN NÀY

(21) 1-2020-06850

(57) Hệ thống bảo quản bao gồm:

- i) axit itaconic hoặc muối của chúng và
- ii) hóa chất bảo quản thứ hai được lựa chọn từ nhóm bao gồm terpineol, geraniol, rượu perillyl, tinh dầu bạc hà, terpinen, linalool, citronellol và hỗn hợp của chúng.

Đơn cấp bằng sáng chế này là đơn đã vào pha quốc gia theo Mục 371, Điều 35 Bộ luật Liên bang Hoa Kỳ, của đơn quốc tế số PC/EP2019/062962, nộp ngày 20 tháng 5 năm 2019, được hưởng quyền ưu tiên của đơn bằng sáng chế Châu Âu số 18175856.6, nộp ngày 4 tháng 6 năm 2018, tất cả các bộ tộc của đơn này được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn cho bất kỳ hoặc tất cả các mục đích.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế này liên quan tới các hệ thống bảo quản dùng cho các sản phẩm 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 vệ sản phẩm mà dễ bị hư hỏng (chẳng hạn như mỹ phẩm, dược phẩm hoặc thực phẩm).

Một số lượng lớn các hợp chất 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 lo ngại về mặt sinh thái và da dễ dung nạp.

Các hệ thống bảo quản như vậy cần phải ổn định, phần lớn và ưu tiên là hoàn toàn không có mùi, không tốn kém để chuẩn bị, dễ dàng để chế tạo (nghĩa là ưu tiên ở dạng chất lỏng) và không được gây hại cho sản phẩm cuối cùng.

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

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

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

- i. axit itaconic hoặc muối của chúng; và

ii. hóa chất bảo quản thứ hai được chọn từ danh sách bao gồm terpineol, geraniol, rượu perillyl, tinh dầu bạc hà, terpinen, linalool, citronellol và hỗn hợp của chúng.

Khía cạnh thứ hai của sáng chế này liên quan đến chế phẩm có chứa hệ thống bảo quản kháng khuẩn đã được mô tả ở trên.

Khía cạnh thứ ba của sáng chế này liên quan đến phương pháp bảo quản của chế phẩm có chứa bước bổ sung vào chế phẩm hệ thống bảo quản kháng khuẩn có chứa:

i. axit itaconic hoặc muối của chúng; và

ii. hóa chất bảo quản thứ hai được chọn từ danh sách bao gồm terpineol, geraniol, rượu perillyl, tinh dầu bạc hà, terpinen, linalool, citronellol và hỗn hợp của chúng.

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

Trong phương án thứ hai thuộc sáng chế này, hợp chất (i) và (ii) là loại được trộn trước khi bổ sung vào chế phẩm để bảo quản.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế này liên quan tới hệ thống bảo quản kháng khuẩn có chứa axit itaconic hoặc muối của chúng, ưu tiên là axit.

Hệ thống bảo quản còn chứa hóa chất bảo quản thứ hai được lựa chọn từ danh sách gồm terpineol, geraniol, rượu perillyl, tinh dầu bạc hà, terpinen, linalool, citronellol.

Ưu tiên hóa chất bảo quản thứ hai được lựa chọn từ danh sách gồm terpineol, geraniol, rượu perillyl alcohol, ưu tiên hơn khi hóa chất bảo quản thứ hai là terpineol.

Được ưu tiên khi tỉ lệ trọng lượng của hợp chất (C1 so với C6), ở trạng thái không bão hòa, axit hữu cơ có ít nhất hai nhóm cacboxyl, ưu tiên là tỉ lệ axit itaconic (i) so với hóa chất bảo quản thứ hai (ii) nằm trong khoảng từ 1:50 tới 50:1, ưu tiên hơn là từ 1:10 đến 10:1, ưu tiên hơn cả là từ 1:5 đến 5:1.

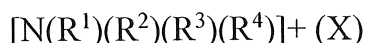
Trong phương án được ưu tiên theo sáng chế, hệ thống bảo quản là một phần của chế phẩm. Ưu tiên chế phẩm là loại chế phẩm chăm sóc cá nhân và ưu tiên hơn là chế phẩm là loại chế phẩm chăm sóc tóc.

Ưu tiên là tổng hàm lượng của hệ thống bảo quản trong chế phẩm nằm trong khoảng từ 0,05 đến 5% tổng trọng lượng chế phẩm, ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 0,2% đến 2% tổng trọng lượng chế phẩm.

Chế phẩm theo sáng chế có chứa hệ thống bảo quản theo sáng chế, ưu tiên có chứa nước với hàm lượng ít nhất 75% trọng lượng, ưu tiên là ít nhất 80% trọng lượng, ưu tiên hơn là ít nhất 85% trọng lượng và ưu tiên hơn cả là ít nhất 87% trọng lượng, tính theo trọng lượng tổng cộng của chế phẩm.

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

Ví dụ về chất hoạt động bề mặt cation phù hợp mà có tác dụng bao gồm chất hoạt động bề mặt amoni bậc bốn tương ứng với công thức chung sau:



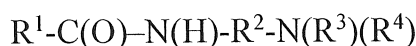
Trong đó: R^1 , R^2 , R^3 , và R^4 là độc lập với nhau và được lựa chọn từ (a) nhóm béo có từ 1 đến 22 nguyên tử cacbon, hoặc (b) nhóm thơm, alkoxy, polyoxyalkylen, alkylamido, hydroxyalkyl, aryl hay alkylaryl có đến 22 nguyên tử cacbon; và X là một anion tạo muối được chọn như từ các gốc halide (ví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

Các nhóm béo có thể chứa thêm vào đó là các nguyên tử cacbon và hydro, hoặc là dạng liên kết ête, và các nhóm khác như các nhóm amin. Các nhóm béo có chuỗi dài hơn, ví dụ như những nhóm có khoảng 12 hoặc nhiều hơn các nguyên tử cacbon, có thể ở trạng thái 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 như vậy là clorua cetyltrimetylammonium (CTAC), clorua behentrimonium (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 để sử dụng trong sáng chế. 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 4 không bền hoặc amoni bậc 4 pseudo.

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 alkylene có chứa từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, và R^3 và R^4 là độc lập với nhau, là nhóm alkyl có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Đặc biệt ưu tiên là stearamidopropyldimetylamin.

Các chất hoạt động bề mặt anion phù hợp bao gồm các alkyl sunfat, alkyl ete sunfat, 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, amoni magiê và etanolamin đơn, đôi và ba. Các nhóm alkyl và acyl thường chứa từ 8 đến 18 nguyên tử cacbon và có thể không bão hòa. Các ankyl ete sunfat, ankyl ete photphat và ankyl ete cacboxylat có thể chứa từ một đến 10 đơn vị oxit etylen hoặc oxit propylen trên mỗi phân tử, và ưu tiên là chứa từ 2 đến 3 đơn vị oxit etylen trên mỗi phân tử.

Ví dụ về chất hoạt động bề mặt anion thích hợp bao gồm oleyl suxinat natri, lauryl sulphasuxinat amoni, lauryl sulfat amoni, dodecylbenzen sulfonat natri, trietanolamin dodecylbenzen sulfonat, cocoyl isethionat natri, lauroyl isethionat natri và N-lauryl sarcosinat natri. Các chất hoạt động bề mặt anion được ưu tiên hơn cả là lauryl sulfat natri, trietanolamin lauryl sulfat, trietanolamin monolauryl phosphat, lauryl ete sulfat natri có 1, 2 và 3 đơn vị oxit etylen, lauryl sulfat amoni và lauryl ete sulfat amoni có 1, 2 và 3 đơn vị oxit etylen.

Các chất hoạt động bề mặt không ion phù hợp để sử dụng trong chế phẩm theo sáng chế có thể bao gồm các sản phẩm ngưng tụ của các chuỗi rượu béo mạch thẳng hoặc mạch nhánh bậc nhất hoặc bậc hai có từ 8 đến 18 nguyên tử cacbon hoặc phenol với các oxit alkylen, thường là oxit etylen và có chứa từ 6 đến 30 nhóm oxit etylen. Các chất không ion khác bao gồm alkyl alkanolamit đơn hoặc đôi, glycolipit ưu tiên được lựa chọn từ nhóm của rhamnolipit and sophorolipit.

Những ví dụ bao gồm coco etanolamit đơn hoặc đôi and coco isopropanolamit đơn.

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

Thông thường, chất hoạt động bề mặt có mặt trong chế phẩm gội đầu theo sáng chế này với hàm lượng từ 0,1 đến 50%, ưu tiên từ 5 đến 30%, ưu tiên hơn từ 8 đến 20% tính theo trọng lượng.

Sáng chế bây giờ được minh họa bằng các ví dụ nhưng 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 độc lập và hỗn hợp đã được khám phá rộng rãi bằng cách sử dụng khái niệm trong Nồng độ phân đoạn và Nồng độ ức chế phân đoạn (FIC). Xem ví dụ 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 mang tính bổ sung, hiệp đồng hoặc có thể 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 phân đoạn MIC cho tất cả các thành phần có mặt 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 động mang tính bổ sung hoặc đối kháng;

$\sum FIC < 1$ tương ứng với hoạt động mang tính hiệp đồng.

Một phương pháp tương đương 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).

Phương pháp

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 và nhị phân của những hóa chất bảo quản. Phương pháp được sửa đổi theo tiêu chuẩn ISO 20776-1:2006 đã được sử dụng để sàng lọc như sau. Dung dịch hóa chất bảo quản gốc và nước canh đậu nành thử nghiệm được cấy $1-5 \times 10^6$ vi sinh vật và ủ ở nhiệt độ 30 °C trong 24 giờ, sau đó cường độ quang học ở OD_{600nm} được đo. MIC được định nghĩa là nồng độ mà tại đó sự tăng trưởng <25% được quan sát thấy so với đối chứng tăng trưởng dương không chứa hóa chất bảo quản. Hóa chất bảo quản được sàng lọc ở mức nồng độ nằm trong khoảng 0,0156-2%.

Bảng 1: Các bể vi sinh vật

Bể vi sinh vật	
Bể 1	Vi khuẩn Gram âm không lên men : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Pseudomonas putida</i> & <i>Burkholderia cepacia</i>
Bể 2	Vi khuẩn Gram âm lên men: <i>Enterobacter gergoviae</i> & <i>Klebsiella species</i>

Bảng 2: Điểm tích hợp của tổ hợp hóa học

	Σ điểm tổng hợp FIC			
	Axit itaconic		Axit citric	
	<i>Bể 1</i>	<i>Bể 2</i>	<i>Bể 1</i>	<i>Bể 2</i>
Terpeniol	0,5	0,38	1	0,75
Geraniol	0,31	0,5	0,75	1,06
Rượu Perillyl	0,38	0,38	0,38	0,5

Yêu cầu bảo hộ

1. Hệ thống bảo quản kháng khuẩn có chứa:
 - i. axit itaconic hoặc muối của chúng; và
 - ii. hóa chất bảo quản thứ hai chứa rượu perillyl.
2. Hệ thống bảo quản theo điểm 1, trong đó hóa chất bảo quản thứ hai chứa thêm chất bảo quản bổ sung được lựa chọn từ nhóm bao gồm: terpineol, geraniol, tinh dầu bạc hà, terpinen, linalool, citronellol và các hỗn hợp của chúng.
3. Hệ thống bảo quản theo điểm 1, trong đó hóa chất bảo quản thứ hai chứa thêm hóa chất bảo quản bổ sung terpineol.
4. Hệ thống bảo quản theo điểm 1, trong đó tỉ lệ trọng lượng của hợp chất (i) so với hợp chất (ii) là từ 1:50 đến 50:1.
5. Hệ thống bảo quản theo điểm 1, trong đó tỉ lệ trọng lượng của hợp chất (i) so với hợp chất (ii) là từ 1:10 đến 10:1.
6. Chế phẩm dạng lỏng chứa hệ thống bảo quản theo điểm 1.
7. Chế phẩm theo điểm 6 có chứa nước với hàm lượng ít nhất 75% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm.
8. Chế phẩm theo điểm 6, trong đó hệ thống bảo quản có hàm lượng từ 0,05 đến 5% tổng trọng lượng của chế phẩm.
9. Chế phẩm theo điểm 6 mà đó là chế phẩm chăm sóc cá nhân.
10. Chế phẩm theo điểm 9 mà đó là chế phẩm chăm sóc tóc.
11. Phương pháp để bảo quản chế phẩm có chứa bước bổ sung vào chế phẩm một hệ thống bảo quản kháng khuẩn có chứa:
 - i. axit itaconic hoặc muối của chúng; và
 - ii. hóa chất bảo quản thứ hai chứa rượu perillyl.
12. Phương pháp theo điểm 11, trong đó hợp chất (i) và (ii) được trộn sẵn trước khi bổ sung vào chế phẩm để bảo quản.
13. Phương pháp theo điểm 11, trong đó hợp chất (i) và (ii) không được trộn sẵn trước khi bổ sung vào chế phẩm để bảo quản.