



(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)



1-0051699

(51)^{2020.01} A61K 8/26; A61Q 17/00; A61Q 15/00; (13) B
A61K 8/34; A61Q 11/00

(21) 1-2021-03689

(22) 26/11/2019

(86) PCT/EP2019/082587 26/11/2019

(87) WO2020/126351 A1 25/06/2020

(30) 18215311.4 21/12/2018 EP

(45) 25/09/2025 450

(43) 25/11/2021 404A

(73) Unilever Global IP Limited (GB)

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

(72) DASGUPTA Anindya (IN); KUMARAN Srikala (IN); SAJI Maya Treesa (IN).

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

(54) CHẾ PHẨM KHÁNG KHUẨN CHỨA ĐẤT SÉT BIẾN TÍNH VÀ BIPHENOL

(21) 1-2021-03689

(57) Sáng chế đề cập đến lĩnh vực chế phẩm kháng khuẩn, ví dụ: để chăm sóc cá nhân. Đặc biệt, sáng chế liên quan đến các chế phẩm kháng khuẩn để chăm sóc răng miệng, chẳng hạn như kem đánh răng, chứa các hạt kháng khuẩn và biphenol. Theo đó, sáng chế đề cập đến các chế phẩm kháng khuẩn bao gồm hạt đất sét biến tính, hạt chứa hợp chất kháng khuẩn và hạt đất sét, và ít nhất một hợp chất biphenol. Sáng chế còn đề cập đến phương pháp không vì mục đích trị liệu để chăm sóc da và/hoặc khoang miệng của động vật có vú.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế này thuộc lĩnh vực chăm sóc cá nhân. Đặc biệt, sáng chế liên quan đến chế phẩm kháng khuẩn có thể được sử dụng, ví dụ, trong chăm sóc răng miệng. Các chế phẩm kháng khuẩn bao gồm đất sét biến tính chứa hợp chất kháng khuẩn và thêm thành phần biphenol. Sáng chế còn liên quan đến việc áp dụng chế phẩm kháng khuẩn.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Giữ vệ sinh và chăm sóc cá nhân thích hợp có thể ngăn ngừa và điều trị một số bệnh do vi sinh vật gây ra. Công cụ hữu ích để hỗ trợ và cải thiện vệ sinh bao gồm các chế phẩm chăm sóc cá nhân. Các chế phẩm chăm sóc cá nhân hiệu quả nhất phục vụ mục đích này bao gồm các thành phần kháng khuẩn có thể làm giảm số lượng vi khuẩn trên bề mặt da và niêm mạc. Ví dụ, các chế phẩm kháng khuẩn trong chất khử mùi làm giảm hoặc ngăn chặn sự phát triển của vi sinh vật tạo ra mùi hôi hoặc thúc đẩy sự phân hủy của dầu cơ thể thành các axit béo có mùi. Các nguyên tắc tương tự áp dụng cho dầu gội đầu, gel tắm, kem đánh răng, sữa tắm và nước rửa tay và các ví dụ khác về chế phẩm chăm sóc cá nhân bao gồm chế phẩm kháng khuẩn.

Hoạt tính kháng khuẩn của các sản phẩm chăm sóc cá nhân này không chỉ đảm bảo hiệu quả về mặt thẩm mỹ mà còn có thể bảo vệ và điều trị hiệu quả một số bệnh và tình trạng ảnh hưởng đến da và các bề mặt khác của cơ thể, chẳng hạn như mụn trứng cá và nhiễm trùng da (ví dụ như bệnh chàm).

Một trong những khía cạnh quan trọng nhất của chăm sóc cá nhân là sức khỏe răng miệng. Sâu răng, cao răng, các bệnh về nướu, ví dụ: Viêm lợi, mảng bám và chứng hôi miệng là những bệnh (hoặc tình trạng do có bệnh hoặc tình trạng có thể dẫn đến bệnh) trong khoang miệng có thể dễ dàng ngăn ngừa hoặc điều trị bằng cách vệ sinh răng miệng đúng mức. Những bệnh và tình trạng này

không chỉ có tầm quan trọng về mặt y tế mà còn cả về mặt thẩm mỹ vì chúng có thể làm giảm vẻ ngoài nụ cười của một người (chẳng hạn như răng ố vàng hoặc hôi miệng, không nhất thiết phải có nguồn gốc bệnh lý). Trong mọi trường hợp, tình trạng răng miệng không lành mạnh và/hoặc suy giảm có thể ảnh hưởng đến các hoạt động xã hội của mọi người, đôi khi dẫn đến xa lánh xã hội, lo lắng, trầm cảm hoặc hoảng sợ. Chăm sóc răng, cũng quan trọng như đối với sức khỏe răng miệng của con người, ngày lại càng quan trọng trong ngành thú y, đối với vật nuôi hoặc động vật lớn.

Các bệnh răng miệng và tình trạng răng miệng kém thẩm mỹ phát triển từ sự hình thành màng sinh học trên bề mặt răng. Màng sinh học trong miệng ảnh hưởng đến vẻ ngoài thẩm mỹ vì nó tạo điều kiện cho việc đổi màu và/hoặc ố mờ răng. Ngoài ra, màng sinh học miệng cho phép vi sinh vật bám vào bề mặt răng có thể gây ra các bệnh.

Màng sinh học trong miệng được hình thành do sự kết bám của lớp màng mỏng thu được, là một màng mỏng chứa protein có nguồn gốc từ glycoprotein trong nước bọt, lên bề mặt răng sạch. Lớp màng mỏng cho phép bám dính vi khuẩn từ những loài được gọi là tiên phong, chẳng hạn như *Actinomyces spp*, *Streptococcus spp*, *Haemophilus spp*, *Capnocytophaga spp*, *Veillonella spp* và *Neisseria*, dính bám vào bề mặt răng. Giai đoạn đầu của quá trình hình thành màng sinh học có thể dễ dàng đảo ngược. Tuy nhiên, nếu không được loại bỏ, vi khuẩn tiên phong sẽ tạo điều kiện cho các loài vi khuẩn bám tiếp vào như *Fusobacterium nucleatum*, *Treponema spp*, *Tannerella forsythensis*, *P. gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, v.v., có liên quan đến sự hình thành mảng bám, cao răng, bệnh về nướu, v.v.

Chứng hôi miệng có thể là một triệu chứng của các bệnh răng miệng vì nó thường là dấu hiệu cho thấy sự hiện diện của các mầm bệnh gây ra, ví dụ như sâu răng và viêm lợi. Tuy nhiên, chứng hôi miệng không phải lúc nào cũng liên quan đến tình trạng bệnh lý. Hôi miệng, hoặc mùi hôi miệng, có thể bị gây ra, chẳng hạn như do một số loại thuốc, tiêu thụ quá nhiều caffeine hoặc giảm tiết nước bọt (khô miệng). Khi không do bệnh lý, chứng hôi miệng có thể được ngăn ngừa hoặc

kiểm soát bằng các chế phẩm chăm sóc răng miệng, chẳng hạn như nước súc miệng, kẹo cao su, thuốc đánh răng, viên nén thơm miệng và các sản phẩm khác đảm bảo làm sạch răng miệng và mang lại hơi thở thơm tho.

WO2001/82922 mô tả chế phẩm uống bao gồm một lượng hữu hiệu của chiết xuất thảo dược polyphenol được chọn từ nhóm bao gồm magnolol, honokiol, tetrahydromagnolol, tetrahydrohonokiol, và hỗn hợp của chúng; lượng hữu hiệu của chất đậm; một hoặc nhiều chất mang nước với lượng từ khoảng 40 phần trăm đến khoảng 99 phần trăm; trong đó chế phẩm uống có tổng hàm lượng nước từ khoảng 5 phần trăm đến khoảng 70 phần trăm.

WO2013/081626 mô tả các chế phẩm chăm sóc răng miệng bao gồm isobutyl magnolol và propylen glycol monolaurat, để sử dụng trong điều trị sâu răng, viêm lợi, viêm quanh răng, ổ vàng răng và chứng hôi miệng. Ví dụ 1 mô tả chế phẩm chứa 1,4% magnolol và propylen glycol laurat đã cho thấy hoạt tính kháng khuẩn vượt trội trong ống nghiệm.

US2006/0127329 mô tả chế phẩm chống cao răng, chống vôi răng, và kháng viêm bao gồm lượng hữu hiệu của thành phần kháng khuẩn bao gồm ít nhất một hợp chất hoạt chất từ chiết xuất cây mộc lan, cũng như một lượng hữu hiệu của hệ chống vôi răng bao gồm tetranatri pyrophosphat (TSPP) và natri tripolyphosphat (STPP). TSPP có mặt với lượng từ khoảng 0,5 đến khoảng 2,5% và STPP có mặt với lượng từ khoảng 1 đến khoảng 10% dựa trên tổng trọng lượng của chế phẩm. Bảng I và II mô tả các chế phẩm xà phòng đánh răng bao gồm chiết xuất vỏ mộc lan với lượng 0,3% kết hợp với 8% và 5% của hệ chống vôi răng, tương ứng.

WO 2011/036031 A1 mô tả hạt kháng khuẩn lưỡng cực để sử dụng trong các chế phẩm giặt tẩy, chất dưỡng vải, chế phẩm chăm sóc cá nhân và chế phẩm mỹ phẩm cũng như quy trình sản xuất hạt tương tự. Hạt kháng khuẩn được mô tả trong tài liệu này bao gồm hạt đất sét biến tính với nhóm kháng khuẩn được gắn vào đó. Các ví dụ mô tả việc điều chế các hạt đất sét biến tính và hoạt tính kháng khuẩn của nó, đặc biệt là trên vải.

Vẫn cần có các chế phẩm kháng khuẩn có hoạt tính kháng khuẩn được cải thiện hơn nữa, đặc biệt là để sử dụng trong các chế phẩm kháng khuẩn chăm sóc cá nhân như chế phẩm chăm sóc răng miệng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các tác giả sáng chế hiện nay đã phát hiện ra một cách không ngờ rằng các hạt đất sét biến tính chứa các thành phần kháng khuẩn có hoạt tính kháng khuẩn được cải thiện khi được sử dụng trong chế phẩm có thêm thành phần biphenol.

Theo đó, theo khía cạnh thứ nhất, mục đích của sáng chế là đề cập đến chế phẩm kháng khuẩn bao gồm chế phẩm kháng khuẩn gồm có:

a) hạt đất sét biến tính chứa hợp chất kháng khuẩn, hạt đất sét biến tính gồm có:

(i) hạt đất sét không đối xứng 1:1 hoặc 2:1:1 bao gồm các vi phiến tứ diện và bát diện xen kẽ kết thúc bằng vi phiến tứ diện ở một mặt phẳng bề mặt ngoài và vi phiến bát diện ở một mặt phẳng bề mặt ngoài khác, và

(ii) ít nhất một hợp chất kháng khuẩn có thể sử dụng đường miệng được chọn từ chất liệu amoni bậc bốn được chọn từ xetylpyridin clorua (CPC), xetyltrimetylamonium clorua (CTAC), xetyltrimetylamonium bromua (CTAB), benzalkonium clorua (BKC), benzethonium clorua, xetrimit, quaternium, polyhexametylen BH; rượu kháng khuẩn; muối/axit hữu cơ kháng khuẩn; Kẽm pyrithion; Ketoconazol; pirocton olamin; hoặc các kết hợp của chúng, trong đó ít nhất một hợp chất kháng khuẩn được gắn với cation phối trí trên mặt phẳng bề mặt ngoài của hạt đất sét; và

b) ít nhất một hợp chất biphenol.

Theo khía cạnh thứ hai, mục đích của sáng chế là đề cập đến chế phẩm kháng khuẩn được áp dụng trong việc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh của động vật có vú.

Theo khía cạnh thứ ba, mục đích của sáng chế là đề cập đến chế phẩm kháng khuẩn được áp dụng để loại bỏ màng sinh học trong miệng ở đối tượng là động vật có vú.

Theo khía cạnh thứ tư, mục đích của sáng chế là đề cập đến phương pháp không để trị liệu để chăm sóc da hoặc khoang miệng của động vật có vú, phương pháp bao gồm bước cho da hoặc khoang miệng của động vật có vú tiếp xúc với chế phẩm kháng khuẩn theo sáng chế.

Theo một khía cạnh khác, mục đích của sáng chế là đề cập đến việc áp dụng chế phẩm kháng khuẩn theo sáng chế để giảm tình trạng mùi hôi cơ thể, tốt hơn là chứng hôi miệng và/hoặc để giảm sự hình thành màng sinh học ở miệng và/hoặc để giảm sự đổi màu răng, ở động vật có vú.

Mô tả chi tiết về sáng chế

Hạt kháng khuẩn

Chế phẩm theo sáng chế bao gồm hạt đất sét biến tính chứa hợp chất kháng khuẩn, hạt đất sét biến tính bao gồm hạt đất sét 1:1 hoặc 2:1:1 không đối xứng có vi phiên tứ diện và vi phiên bát diện xen kẽ kết thúc bằng vi phiên tứ diện và vi phiên bát diện tại các mặt phẳng mặt ngoài. Hạt đất sét 1:1 được ưu tiên.

Hạt được điều chế từ một tiền chất với các đặc tính đặc trưng của đất lưỡng cực. Bất kỳ phản ứng hóa học hoặc chuỗi phản ứng nào trong đó hợp chất kháng khuẩn được gắn một cách chọn lọc với các cation phối trí trên mặt phẳng bên ngoài của mặt phẳng bề mặt tứ diện hoặc bát diện của đất sét không đối xứng đều có thể được sử dụng để điều chế hạt lưỡng cực bao gồm hợp chất kháng khuẩn được sử dụng trong sáng chế. Để thu được hạt kháng khuẩn lưỡng cực thực sự, ưu tiên là phản ứng chỉ chọn lọc với một trong các mặt phẳng bên ngoài. Chọn lọc có nghĩa là hơn 50% tổng số hợp chất kháng khuẩn có mặt trên một trong các mặt phẳng bên ngoài, tốt hơn là hơn 75%, tốt hơn nữa là hơn 80%, vẫn tốt hơn nữa là hơn 90%, thậm chí tốt hơn nữa là hơn 95%, hoặc thậm chí hơn 99%. Hạt lưỡng cực chứa hợp chất kháng khuẩn được sử dụng trong chế phẩm theo sáng chế có thể được điều chế, ví dụ: theo quy trình được mô tả trong WO 2011/036031, được đưa vào tài liệu này bằng dẫn chiếu.

Theo sáng chế này, đất sét 1:1 được ưu tiên bao gồm các phân nhóm khoáng chất kaolinit và serpentinit. Các loại nằm trong phân nhóm kaolinit bao gồm nhưng không giới hạn ở kaolinit, dickit, halloysit và nacrit. Các loại trong phân nhóm serpentinit bao gồm nhưng không giới hạn ở chrysolit, lizardit và amesit.

Theo sáng chế này, đất sét 2:1:1 được ưu tiên bao gồm nhóm khoáng chất clorit. Clorit đôi khi bị một số nhà khoáng vật học gọi nhầm là đất sét 2:2. Clorit bao gồm các vi phiến tứ diện-bát diện-tứ diện giống như đất sét 2:1, với một lớp bruxit bổ sung liên kết yếu giữa các lớp tứ diện.

Tốt hơn là vi phiến tứ diện bao gồm các cation tứ diện phối trí của silicon. Vi phiến tứ diện cũng có thể bao gồm các cation tứ diện phối trí được thay thế đồng hình không phải là silicon. Các cation tứ diện phối trí được thay thế đồng hình bao gồm, nhưng không giới hạn trong các cation của nhôm, sắt hoặc bo.

Tốt hơn là vi phiến bát diện bao gồm cation bát diện phối trí của nhôm. Vi phiến bát diện cũng có thể bao gồm các cation bát diện phối trí được thay thế đồng hình không phải là nhôm. Các cation bát diện phối trí được thay thế đồng hình bao gồm các cation của magiê hoặc sắt.

Ít nhất một hợp chất kháng khuẩn được gắn với cation phối trí trên mặt phẳng bề mặt ngoài của hạt đất sét. Tốt hơn là không có hợp chất kháng khuẩn nào được gắn vào các cation phối trí của mặt phẳng tứ diện hoặc bát diện không nằm bên ngoài hoặc ở mặt trong của các tấm bề mặt.

Hợp chất kháng khuẩn có thể được gắn vào các cation phối trí ở mặt ngoài của vi phiến tứ diện hoặc với các cation phối trí ở mặt ngoài của vi phiến bát diện. Tốt hơn là, ít nhất một hợp chất kháng khuẩn được gắn với các cation phối trí trên bề mặt bên ngoài của mặt phẳng bề mặt bát diện.

Ít nhất một hợp chất kháng khuẩn có thể được gắn với các cation phối trí ở mặt ngoài của cùng một tấm bề mặt hoặc ở mặt ngoài của mỗi vi phiến bề mặt tứ diện và bát diện. Các hợp chất kháng khuẩn có thể giống nhau hoặc khác nhau. Tốt hơn là, hợp chất kháng khuẩn được gắn với các cation phối trí ở mặt ngoài của vi phiến bề mặt tứ diện tốt hơn là không giống với hợp chất được gắn với các cation phối trí ở mặt ngoài của vi phiến bề mặt bát diện.

Tốt hơn là, hạt đất sét biến tính có tỷ lệ đất sét:hợp chất kháng khuẩn là từ 1:0,001 đến 1:0,1, tốt hơn nữa là từ 1:0,01 đến 1:0,05, tốt nhất là khoảng 1: 0,018.

Hợp chất kháng khuẩn

Hợp chất kháng khuẩn tốt hơn là chọn từ nhóm muối amoni bậc bốn, rượu kháng khuẩn, muối/axit hữu cơ kháng khuẩn, hoặc các kết hợp của chúng.

Rượu kháng khuẩn được ưu tiên bao gồm, nhưng không giới hạn ở phenoxxy ethanol, rượu benzyl, rượu diclorobenzyl, dimetyl oxazolidin, DMDM Hydantoin, 2-bromo-2-nitropropan-1, 3-diol, diazolidinyl ure, hexaclorophen.

Các muối/axit hữu cơ kháng khuẩn được ưu tiên lựa chọn từ axit benzoic/natri benzoat, axit salixylic/natri salixylat, axit sorbic/kali sorbat, natri hydroxymetyl glyxinat, axit xyclohexan diaxetic monoamit, axit cloronicotinic, axit succinic, axit peraxetic hoặc kẽm pyrithion, ketoconazol pirocton olamin (Octopirox®), hoặc các kết hợp của chúng.

Các muối amoni bậc bốn ưu tiên được chọn từ nhóm bao gồm xetylpyridin clorua (CPC), xetyltrimetylamoni clorua (CTAC), xetyltrimetylamoni bromua (CTAB), benzalkonium clorua (BKC), benzethonium clorua, xetrimet, quaternium, polyhexametylen BH, v.v. Quaterium có nghĩa là hợp chất có nhóm amoni bậc bốn.

Theo một phương án được ưu tiên, ít nhất một hợp chất kháng khuẩn là muối amoni bậc bốn, tốt hơn nữa là ít nhất một hợp chất kháng khuẩn là xetylpyridin clorua (CPC).

Nồng độ của hợp chất kháng khuẩn trong chế phẩm kháng khuẩn sẽ phụ thuộc vào cách dùng chế phẩm. Theo đó, theo một số phương án, chế phẩm kháng khuẩn sẽ bao gồm các hạt đất sét biến tính chứa hợp chất kháng khuẩn với lượng hiệu quả về mặt điều trị. Theo một phương án khác, chế phẩm kháng khuẩn sẽ bao gồm các hạt đất sét biến tính chứa hợp chất kháng khuẩn với lượng hiệu quả về mặt thẩm mỹ.

Thông thường, chế phẩm bao gồm hạt biến tính (tức là hạt chứa ít nhất một hợp chất kháng khuẩn) với lượng từ 0,001% trọng lượng đến 50% trọng lượng tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm, tốt hơn nữa là từ 0,01% trọng lượng đến 20% trọng lượng, thậm chí tốt hơn nữa là từ 0,1% trọng lượng đến 10% trọng lượng, tốt nhất là từ 1% trọng lượng đến 5% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm, thậm chí tốt nhất là từ 0,2% đến 3% trọng lượng của chế phẩm. Tốt hơn là hợp chất kháng khuẩn là CPC, do đó hạt này là hạt đất sét-CPC, có trong chế phẩm với lượng từ 0,01% trọng lượng đến 50% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 0,1% trọng lượng đến 20% trọng lượng, thậm chí tốt hơn nữa là trong khoảng từ 1% trọng lượng đến 5% trọng lượng.

Biphenol

Chế phẩm kháng khuẩn theo sáng chế bao gồm ít nhất một biphenol. Các ví dụ về ít nhất một biphenol được ưu tiên thích hợp để sử dụng trong sáng chế bao gồm 2,4'-biphenol (tên IUPAC: 2,4'-Dihydroxybiphenyl), 2,2'-biphenol (2,2'-Dihydroxybiphenyl), 3,3'-biphenol (3,3'-Dihydroxybiphenyl), 4,4'-biphenol (4,4'-Dihydroxybiphenyl), và hỗn hợp của chúng. Tốt hơn là ít nhất một biphenol được chọn từ 2,4'-biphenol hoặc 2,2'-biphenol.

Tốt hơn là có ít nhất một biphenol là diallylbiphenol. Điều này có nghĩa là biphenol bao gồm chất thay thế diallyl. Chất thay thế diallyl có thể có ở bất kỳ vị trí nào trên cấu trúc biphenol. Diallylbiphenol được ưu tiên là biphenol(5-3'-diallyl) hoặc biphenol(5-5'-diallyl). Diallylbiphenol được ưu tiên nhất là biphenol(5-3'-diallyl).

Tốt hơn là, ít nhất một hợp chất biphenol được chọn từ honokiol và magnolol. Tốt hơn nữa là, chế phẩm kháng khuẩn bao gồm hai hợp chất biphenol, thậm chí tốt hơn nữa là honokiol và magnolol.

Tốt hơn là, chế phẩm bao gồm biphenol với lượng từ 0,001% trọng lượng đến 10% trọng lượng, dựa trên tổng trọng lượng của chế phẩm, tốt hơn nữa là từ 0,01% đến 5%, thậm chí tốt hơn nữa là từ 0,1% trọng lượng đến 3% trọng lượng, nhưng tốt hơn nữa là từ 1% trọng lượng đến 2% trọng lượng, tính theo trọng lượng của chế phẩm kháng khuẩn.

Theo một phương án, hợp chất kháng khuẩn được sử dụng là honokiol và magnolol, và tổng lượng của honokiol và magnolol có trong chế phẩm kháng khuẩn là từ 0,01% trọng lượng đến 10% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm, tốt hơn nữa là từ 0,1% trọng lượng đến 5% trọng lượng, thậm chí tốt hơn nữa là từ 0,5% trọng lượng đến 2% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm. Tốt hơn là, lượng kết hợp của honokiol và magnolol này được sử dụng trong chế phẩm bao gồm hạt biến tính là hạt đất sét-CPC.

Kết hợp của honokiol và magnolol có thể có mặt theo tỷ lệ từ 30:70 đến 70:30, tốt hơn nữa là từ 60:40 đến 40:60, tốt nhất là 50:50.

Chế phẩm kháng khuẩn

Chế phẩm kháng khuẩn theo sáng chế tốt hơn là chế phẩm kháng khuẩn để chăm sóc cá nhân, chẳng hạn như chế phẩm được chọn từ các chế phẩm chăm sóc răng miệng, dầu gội đầu, chất khử mùi (tùy chọn bao gồm chất đẩy), nước rửa tay hoặc sữa tắm, v.v.

Theo một phương án của sáng chế, chế phẩm này có trong kem (bao gồm cả kem chống nắng UV-A và UV-B), xà phòng, gel, chất khử mùi, dầu gội đầu hoặc chế phẩm rửa tay hoặc sữa tắm. Chế phẩm sữa tắm còn được gọi là chế phẩm tẩy rửa. Chất khử mùi, dầu gội đầu hoặc chế phẩm rửa tay hoặc sữa tắm có thể bao gồm các thành phần thông thường khác, chẳng hạn như chất hoạt động bề mặt, chất giữ ẩm, hương thơm, chất đệm, chất làm dịu da, chất bảo quản, chất chống nắng UV-A hoặc UV-B, v.v.

Tốt hơn là chế phẩm bao gồm các dung môi như rượu etyl, isopropanol, axeton, ete etylen glycol monoetyl, ete dietylen glycol monobutyl, ete dietylen glycol monoetyl và hỗn hợp của chúng.

Chế phẩm cũng có thể bao gồm rượu không phenol. Tốt hơn nên chọn rượu không phenol từ ví dụ: rượu béo, rượu monohydric. Rượu không phenol được ưu tiên nhất là rượu monohydric. Tốt hơn là rượu có chuỗi nguyên tử cacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tốt hơn là chứa từ 1 đến 16, tốt hơn nữa là từ 2 đến 10, thậm chí tốt hơn nữa là từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon. Ví dụ minh họa về rượu có

thể được sử dụng trong chế phẩm bao gồm rượu metyl, rượu etyl, rượu isopropyl, rượu n-propyl, rượu isobutyl, rượu n-butyl, rượu n-pentyl, rượu n-hexyl và hỗn hợp của chúng. Tốt hơn là rượu được chọn từ rượu etyl, rượu isopropyl và hỗn hợp của chúng. Tốt hơn là chế phẩm bao gồm rượu không phenol với lượng từ 40 đến 95%, tốt hơn nữa là từ 45 đến 90%, thậm chí tốt hơn nữa là từ 50 đến 85%, vẫn tốt hơn nữa là từ 55 đến 80%, nhưng tốt hơn nữa là từ 60 đến 75% và tốt nhất là từ 65 đến 70% tính theo trọng lượng.

Thuận lợi là, chế phẩm có thể tốt hơn là bao gồm các thành phần như vitamin, hoạt chất chống mụn trứng cá, chống nhăn, chống teo da và hoạt chất phục hồi da, hoạt chất phục hồi hàng rào bảo vệ da, hoạt chất làm dịu mỹ phẩm không steroid, chất làm rám nắng da nhân tạo và chất xúc tác, chất kích thích bã nhờn, chất ức chế bã nhờn, chất chống oxy hóa, chất ức chế proteaza, chất làm săn chắc da, thành phần chống ngứa, chất ức chế mọc tóc, chất ức chế 5-alpha reductaza, chất tăng cường enzym bong tróc, chất chống glycation và hỗn hợp của chúng.

Chế phẩm tốt hơn có thể bao gồm các loại bột như ví dụ phân, đá tan, chất độn đất, cao lanh, tinh bột, gôm, keo silica natri polyacrylat, tetra alkyl và/hoặc trialkyl aryl amoni smectit, magie nhôm silicat biến tính hóa học, đất sét montmorillonit biến tính hữu cơ, silicat nhôm ngậm nước, silica bốc khói, polyme carboxyvinyl, natri carboxymetyl xenluloza, etylen glicol monostearat và hỗn hợp của chúng.

Tốt hơn là, chế phẩm kháng khuẩn theo sáng chế còn bao gồm thêm các chất hoạt động bề mặt. Tốt hơn là chất hoạt động bề mặt được chọn từ chất hoạt động bề mặt anion, không ion, cation, lưỡng tính và hỗn hợp của chúng. Tốt hơn nữa là, chất hoạt động bề mặt được chọn từ chất hoạt động bề mặt cation, chất hoạt động bề mặt không ion và hỗn hợp của chúng.

Các chất hoạt động bề mặt anion được ưu tiên bao gồm xà phòng, alkyl ete sulfat và sulfonat, alkyl sulfat và sulfonat, alkylbenzen sulfonat, alkyl và dialkyl sulfosuccinat, C8-C20 axyl isethionat, axyl glutamat, C8-C20 alkyl ete phosphat và hỗn hợp của chúng.

Chất hoạt động bề mặt không ion được ưu tiên là những chất có rượu béo C10-C20 hoặc chất kỵ nước axit được cô đặc với từ 2 đến 100 mol etylen oxit hoặc propylen 30 oxit trên mỗi mol chất kỵ nước; C2-C10 alkyl phenol ngưng tụ với từ 2 đến 20 mol alkylen oxit; mono- và di- este axit béo của etylen glycol; axit béo monoglyxerit; sorbitan, mono- và di- C8-C20 axit béo; copolyme khối (etylen oxit/propylen oxit); polyoxyetylen sorbitan và các hỗn hợp của chúng. Các polyglycosit alkyl và các amit béo saccarit (ví dụ như metyl gluconamit) cũng là các chất hoạt động bề mặt không ion thích hợp.

Chất hoạt động bề mặt cation được ưu tiên bao gồm xetyl trimetylamonium bromua, benzalkonium halogenua còn được gọi là alkyldimetylbenzylamonium halogenua. Chất hoạt động bề mặt cation được ưu tiên có thể được sử dụng trong chế phẩm là benzalkonium clorua, còn được gọi là alkyldimetylbenzylamonium clorua.

Chất hoạt động bề mặt lưỡng tính được ưu tiên bao gồm loại amit, betain và amin oxit. Đặc biệt chất hoạt động bề mặt lưỡng tính bao gồm cocodietanol amit và cocomonoetanol amit, cocoamidopropyl betain và coco amido propyl amin oxit. Một chất hoạt động bề mặt lưỡng tính được ưu tiên có thể được sử dụng làm chất hoạt động bề mặt trong chế phẩm là cocoamidopropyl betain.

Khi được kết hợp trong chế phẩm, chất hoạt động bề mặt có thể có với lượng từ 1 đến 80%, tốt hơn là từ 3 đến 60%, tốt hơn nữa là từ 5 đến 40%, thậm chí tốt hơn nữa là từ 7 đến 30%, tốt hơn nữa là từ 9 đến 15% tính theo trọng lượng của chế phẩm.

Tốt hơn là, chế phẩm còn bao gồm thành phần chính được chấp nhận để dùng trong mỹ phẩm hoặc dược phẩm. Thành phần chính được chấp nhận để dùng trong mỹ phẩm hoặc dược phẩm tốt hơn là ở dạng kem, thuốc xức ngoài da, gel hoặc nhũ tương. Nước và/hoặc rượu cũng có thể được sử dụng thành phần chính được chấp nhận để dùng trong mỹ phẩm hoặc dược phẩm. Rượu có thể là rượu mono hoặc polyhydric. Rượu monohydric thường có mạch ngắn, có nghĩa là chúng chứa đến 6 nguyên tử cacbon, và trong thực tế, thường là etanol hoặc đôi

khi là iso-propanol. Rượu polyhydric thường bao gồm etylen hoặc propylen glycol, hoặc một chất tương đồng có thể được sử dụng như dietylen glycol. Tốt hơn là, thành phần chính được chấp nhận để dùng trong mỹ phẩm hoặc dược phẩm có mặt tốt hơn là với lượng từ 10 đến 99,9%, tốt hơn nữa là từ 50 đến 99%, thậm chí tốt hơn nữa là từ 60 đến 85% và tốt hơn nữa là từ 65 đến 80% trọng lượng của chế phẩm.

Theo phương án được ưu tiên, thành phần kháng khuẩn có trong sản phẩm chăm sóc răng miệng. Theo đó, chế phẩm theo sáng chế tốt hơn là được bao gồm trong sản phẩm chăm sóc răng miệng được lựa chọn từ kem đánh răng, xà phòng đánh răng, bột làm trắng răng, gel bôi miệng, nước súc miệng, sản phẩm răng giả, thuốc xịt miệng, viên ngậm, viên uống, kẹo cao su, dụng cụ nha khoa ngậm tẩm, chỉ nha khoa và các kết hợp của chúng. Tốt hơn nữa, sản phẩm chăm sóc răng miệng là sản phẩm chăm sóc nha khoa, chẳng hạn như bột làm trắng răng, kem đánh răng, dụng cụ nha khoa ngậm tẩm, chỉ nha khoa.

Tốt hơn là chế phẩm bao gồm một hoặc nhiều thành phần có thể được sử dụng đường miệng, chẳng hạn như chất mài mòn, hoạt chất có thể được sử dụng đường miệng (như Fluor), chất làm trắng răng, hương thơm, chất ổn định, chất bảo quản, trong số các thành phần thông thường khác của chế phẩm chăm sóc răng miệng.

Cách dùng của chế phẩm kháng khuẩn

Các tác giả sáng chế hiện tại đã phát hiện ra rằng chế phẩm kháng khuẩn theo sáng chế có hoạt tính kháng khuẩn được cải thiện. Theo đó, chế phẩm kháng khuẩn có thể được sử dụng cho các ứng dụng mỹ phẩm (không phải để trị liệu) hoặc trị liệu.

a) Cách dùng để trị liệu

Theo một khía cạnh, chế phẩm kháng khuẩn theo sáng chế được sử dụng để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh của động vật có vú. Các bệnh được sử dụng trong tài liệu này đề cập đến các bệnh do vi sinh vật gây ra trên bề mặt cơ thể (da, móng tay, niêm mạc, v.v.). Theo một phương án, các bệnh này là các bệnh về da, chẳng hạn như được chọn từ nhóm bao gồm mụn trứng cá, bệnh chàm hoặc nhiễm

trùng do vi khuẩn hoặc nấm trên da đầu, móng tay hoặc da, chẳng hạn như bệnh do vi khuẩn *Propionibacteria spp.*, *Corynebacteria spp.*, *Actinobacteriales*, *Staphylococci spp.* (ví dụ: *S. epidermidis*), *Lactobacilales*, *Clostridiales*, *proteobacteria*, *Flavobacteria*, *Bacteriodales*, men *Malassezia* (ví dụ: *Malassezia furfur* và *Malassezia 14lobose*), trong số những loại khác.

Tốt hơn là, cách dùng là trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh trong khoang miệng. Các bệnh được ưu tiên trong khoang miệng được lựa chọn từ sâu răng, cao răng, mảng bám răng, bệnh nướu răng, và các kết hợp của chúng, ví dụ các bệnh do *Actinomyces spp.*, *Streptococcus spp.* (như *S. mutans* và *S. sobrinus*), *Lactobacillus ssp.* (chẳng hạn như, *Lactobacillus acidophilus*), *Nocardia spp.*, *Haemophilus spp.*, *Capnocytophaga spp.*, *Veillonella spp.*, *Neisseria*, *Fusobacterium*, chẳng hạn như *F. nucleatum*, *Treponema spp.*, *Tannerella ssp.*, chẳng hạn như *T. forsythensis*, *P. gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, và những loại khác.

Theo một khía cạnh khác, chế phẩm kháng khuẩn theo sáng chế được sử dụng để loại bỏ màng sinh học ở miệng ở đối tượng là động vật có vú.

Thông thường, hạt chứa hợp chất kháng khuẩn được ưu tiên đưa vào chế phẩm dùng trong mỹ phẩm với lượng từ 0,05% đến 10% tính theo trọng lượng của chế phẩm, tốt hơn nữa là từ 0,1% đến 10%, tốt nhất là từ 0,2% đến 5% tính theo trọng lượng của chế phẩm. Tỷ lệ đất sét:chất kháng khuẩn là từ 1: 0,001 đến 1:0,1, tốt hơn nữa là từ 1:0,01 đến 1:0,05, tốt nhất là khoảng 1:0,018. Tốt hơn là, chế phẩm kháng khuẩn để sử dụng cho trị liệu theo sáng chế bao gồm một lượng hợp chất kháng khuẩn có hiệu quả trị liệu.

b) Cách dùng vì mục đích thẩm mỹ/không để trị liệu

Sáng chế đề xuất cách dùng vì mục đích thẩm mỹ của chế phẩm kháng khuẩn trên các bề mặt cơ thể, chẳng hạn như da, răng, da đầu, niêm mạc (lợi), lưỡi, v.v. Các tác giả sáng chế đã tìm thấy hoạt tính kháng khuẩn được cải thiện trên các vi sinh vật thường được tìm thấy trên các bề mặt cơ thể nói trên và có thể làm giảm vẻ ngoài của cơ thể (chẳng hạn như làm ô răng) hoặc mùi cơ thể, đặc biệt là mùi hôi miệng. Tốt hơn là, chế phẩm kháng khuẩn được sử dụng vì mục

đích thẩm mỹ để phòng ngừa hoặc điều trị chứng hôi miệng do vi sinh vật trong khoang miệng gây ra.

Theo đó, theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp không vì mục đích trị liệu để chăm sóc da hoặc khoang miệng của động vật có vú, phương pháp bao gồm bước cho da hoặc khoang miệng của động vật có vú tiếp xúc với chế phẩm kháng khuẩn theo sáng chế.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến việc sử dụng chế phẩm kháng khuẩn theo sáng chế để giảm tình trạng mùi cơ thể, tốt hơn là chứng hôi miệng và/hoặc để giảm sự hình thành mảng sinh học ở miệng và/hoặc để giảm sự đổi màu răng ở động vật có vú.

Hạt chứa hợp chất kháng khuẩn tốt hơn nên được đưa vào chế phẩm dùng vì mục đích thẩm mỹ với lượng từ 0,05% đến 10% tính theo trọng lượng của chế phẩm, tốt hơn nữa là từ 0,1% đến 10%, tốt nhất là từ 0,2% đến 5% tính theo trọng lượng của chế phẩm.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Điều chế hạt đất sét biến tính

Để điều chế hạt đất sét biến tính chứa hợp chất kháng khuẩn theo sáng chế, phương pháp sau đây đã được sử dụng:

5g Kaolinit (Super shine 90, EICL) được cho vào trong 500ml dung dịch HCl 0,1N (Merck) và nghiền bằng song âm trong 30 phút. Sau đó, độ pH được tăng lên 9 bằng cách thêm từng giọt dung dịch NaOH (Merck). 10g CPC được thêm vào hỗn hợp này và huyền phù được khuấy trên máy khuấy từ (Spinpot) trong 6 giờ trong khi duy trì nhiệt độ của dung dịch ở 75-80°C. Sau đó, huyền phù được rửa bằng nước khoảng 10 lần để loại bỏ CPC dư thừa và rửa bằng etanol thành phẩm (Les Alcools De Commerce). Đất sét sau đó được làm khô trong lò không khí nóng.

Để xác định rằng CPC được gắn trên đất sét sau phản ứng, phương pháp quang phổ FTIR đã được sử dụng. Dụng cụ được sử dụng là dụng cụ Perkin Elmer, Máy đo phổ FT-IR Spectrum One. Kỹ thuật bột (phản xạ khuếch tán) được sử

dụng cho phép đo này. Đất sét làm đối chứng và đất sét phản ứng theo sáng chế được nghiền với 50% trọng lượng/trọng lượng KBr trong chày và cối và sau đó IR được thực hiện trên các loại bột này. Phổ IR của đất sét phản ứng được so sánh với phổ IR của đất sét nguyên chất. Các đỉnh mới được quan sát thấy trong đất sét phản ứng ở các số sóng 2926 cm⁻¹, 2855 cm⁻¹, 1487 cm⁻¹ và 1466 cm⁻¹. Các đỉnh ở 2926 cm⁻¹ và 2855 cm⁻¹ là do sự kéo dài C-C của chuỗi alkyl của CPC, trong khi các đỉnh ở 1487 cm⁻¹ và 1466 cm⁻¹ là do cacbon vòng và nitơ của CPC.

Ví dụ 2: Hoạt tính kháng khuẩn

Hoạt tính kháng khuẩn của các chế phẩm theo sáng chế đã được so sánh với các chế phẩm chỉ chứa hạt đất sét biến tính chứa hợp chất kháng khuẩn ('CPC', được điều chế như trong Ví dụ 1), hoặc chỉ chứa các hợp chất biphenol ('HM', tức là, Honokiol và Magnolol, mỗi chất 98% nguyên chất từ World Way Biotech, Trung Quốc). Các chế phẩm (Bảng 1) được thử nghiệm theo phương pháp sau.

Đĩa HAP phủ lớp màng mỏng được xử lý bằng chế phẩm chính kem đánh răng phủ lên trên các hoạt chất trong 2 phút, rửa bằng nước vô trùng và thử thách với hệ nước bọt và ủ qua đêm. Vào cuối quá trình ủ, các đĩa được nhuộm bằng thuốc nhuộm làm lộ mảng bám (Plak-check, Vishal Dentocare PVT.LTD). Phương pháp chi tiết như sau:

Nước bọt buổi sáng sớm được thu thập từ 5-6 tình nguyện viên và gộp lại. Nước bọt tổng hợp được tạo thành viên bằng cách ly tâm ở 4000g trong 10 phút để tạo ra màng mỏng nước bọt (phần nổi trên bề mặt được lọc khử trùng qua bộ lọc 0,22µm và được bảo quản ở 4°C) và hệ nước bọt (viên được rửa hai lần trong 5ml 1XPBS (độ pH7,0) bằng cách ly tâm). Hệ nước bọt được điều chỉnh thành 10⁸ Log CFU/ml (0,2 OD_{620nm}) trong nước dùng chiết xuất men Trypton siêu lọc (môi trường dinh dưỡng) có chứa 2% sucroza.

Mỗi HAP vô trùng được phủ một lớp màng mỏng nước bọt (các đĩa được đặt nằm ngang trong đĩa 12 giếng) để cho phép hình thành lớp màng ban đầu trên bề mặt HAP vô trùng. Đĩa HAP phủ màng mỏng đã được nhúng rửa sạch và thử nghiệm với bột nhào kem đánh răng pha loãng 30% phủ lên trên với các hoạt chất trong 2 phút. Sau 2 phút thời gian tiếp xúc, HAP đã xử lý được nhúng rửa ba lần

liên tiếp trong 5ml nước vô trùng. Các đĩa HAP được xử lý đã được thử thách với hệ nước bọt và được ủ yếm khí ở 37°C trong 22-24 giờ.

Khi kết thúc quá trình ủ 22-24h, đĩa được rửa ba lần trong nước cất vô trùng. Đĩa đã rửa được ngâm trong dung dịch làm lộ mảng bám (Plak-Check có chứa erytrosin, của Vishal Dentocare Pvt Ltd) trong 5 phút. Vào cuối 5 phút, đĩa đã nhuộm màu được nhúng rửa ba lần liên tiếp trong 5ml nước cất vô trùng. Các đĩa nhuộm màu được làm khô ở 25 + 3°C trong 1 giờ. Sau khi làm khô thuốc nhuộm trên đĩa được rửa giải bằng 1ml NaOH 0,1N. Độ hấp thụ của các dung dịch rửa giải được đọc ở bước sóng OD540nm. Đọc được độ hấp thụ càng cao, càng có nhiều mảng sinh học hình thành trên đĩa. Kết quả được mô tả trong bảng 1 dưới đây.

Bảng 1

	% mảng sinh học
Kem đánh răng chính	100
0,33% HM	97
0,5% Đất sét-CPC	89
0,33% HM + 0,5% Đất sét-CPC	34

Ví dụ 3: Giảm mùi hôi

Dung dịch đất sét với hợp chất kháng khuẩn ở các nồng độ khác nhau được điều chế như mô tả trong Ví dụ 1 (nồng độ của các dung dịch được cho trong Bảng 2 dưới đây). Các chất thiol nước bọt được định lượng bằng cách sử dụng xét nghiệm so màu BDC-OH [4,4'-bis (dimetyl amino) diphenyl carbinol], trong đó BDC-OH màu xanh lam bị khử màu khi phản ứng với nhóm thiol.

Nước bọt của con người được thu thập và tổng hợp từ các tình nguyện viên. Tất cả các mẫu nước bọt được bổ sung dung dịch thử và được ủ ở 37°C trong 24 giờ trong máy ủ lắc. Sau khi lắc, phần nổi trên bề mặt được tách ra để phân tích bằng cách thêm 50µl phần nổi trên bề mặt vào 250µl dung dịch BDC-OH (TCI Chemicals) trong đĩa 96 giếng, được phủ bằng giấy bạc và ủ trong 1 giờ ở 37°C. Các dung dịch chuẩn của BDC-OH cũng được điều chế.

Các mẫu được đọc OD ở bước sóng 630nm bằng đầu đọc vi bản. Đường cong hiệu chuẩn của các chất chuẩn dựa trên số đọc OD được tạo ra cho các mẫu thử nghiệm được vẽ biểu đồ. Sử dụng phương trình đường cong hiệu chuẩn, lượng BDC-OH còn lại trong các giếng thử nghiệm từ các kết quả đọc OD được tính toán. Kết quả được thể hiện trong Bảng 2.

Bảng 2

	Lượng BDC-OH còn lại (mM)
Đối chứng nước	0,0
0,005% Đất sét-CPC	0,64
0,005% HM	4,78
0,005% Đất sét-CPC + 0,005% HM	8,18

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm kháng khuẩn gồm có:

a) hạt đất sét biến tính chứa hợp chất kháng khuẩn, hạt đất sét biến tính gồm có:

(i) hạt đất sét không đối xứng 1:1 hoặc 2:1:1 bao gồm các vi phiến tứ diện và bát diện xen kẽ kết thúc bằng vi phiến tứ diện ở một mặt phẳng bề mặt ngoài và vi phiến bát diện ở một mặt phẳng bề mặt ngoài khác, và

(ii) ít nhất một hợp chất kháng khuẩn có thể được sử dụng đường miệng được chọn từ chất liệu amoni bậc bốn, trong đó ít nhất một hợp chất kháng khuẩn được gắn với cation phối trí trên mặt phẳng bề mặt bên ngoài của hạt đất sét; và

b) ít nhất một hợp chất biphenol:

trong đó ít nhất một hợp chất kháng khuẩn là xetylpyridin clorua (CPC).

2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó ít nhất một hợp chất kháng khuẩn được gắn với các cation phối trí trên bề mặt ngoài của mặt phẳng bề mặt bát diện.

3. Chế phẩm theo điểm 1 hoặc điểm 2, trong đó tỷ lệ đất sét:chất kháng khuẩn nằm trong khoảng từ 1:0,001 đến 1:0,1.

4. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó hạt kháng khuẩn có mặt với hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,01-5% trọng lượng, tính theo trọng lượng của chế phẩm.

5. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó ít nhất một hợp chất biphenol được chọn từ 2,4'-biphenol, 2,2'-biphenol, 3,3'-biphenol, 4,4'-biphenol hoặc hỗn hợp của chúng, tốt hơn là 2,4'-biphenol hoặc 2,2'-biphenol.

6. Chế phẩm theo điểm 5, trong đó hợp chất biphenol là hợp chất di-allylbiphenol.

7. Chế phẩm theo 6, trong đó hợp chất di-allylbiphenol là biphenol(5-3'-diallyl) hoặc biphenol(5-5'-diallyl).

8. Chế phẩm theo điểm 7, trong đó biphenol được chọn từ honokiol hoặc magnolol, tốt hơn là honokiol.

9. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm trên đây, trong đó chế phẩm bao gồm một hoặc nhiều thành phần được sử dụng trong dược phẩm.

10. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó chế phẩm này được bao gồm trong sản phẩm chăm sóc răng miệng được chọn từ kem đánh răng, xà phòng đánh răng, bột làm trắng răng, gel bôi miệng, nước súc miệng, sản phẩm răng giả, thuốc xịt miệng, viên ngậm, viên uống, kẹo cao su, dụng cụ nha khoa ngâm tẩm, chỉ nha khoa, và các kết hợp của chúng.

11. Phương pháp không vì mục đích trị liệu để chăm sóc da và/hoặc khoang miệng của động vật có vú, phương pháp bao gồm bước cho da và/hoặc khoang miệng của động vật có vú tiếp xúc với chế phẩm kháng khuẩn theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10.