(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) **1-0053913**

(51)[2022.01] **A61Q 5/00**; A61K 8/44; A61P 17/10; A61Q 19/00; A61K 8/42; A61K 8/49

(13) **B**

(21) 1-2022-08205
(22) 08/06/2021
(86) PCT/EP2021/065328 08/06/2021
(87) WO 2021/254835 A1 23/12/2021
(30) PCT/CN2020/097236 19/06/2020 CN; 20186862.7 21/07/2020 EP
(45) 25/11/2025 452
(43) 25/04/2023 421A
(73) Unilever Global IP Limited (GB)
Port Sunlight Wirral, Merseyside CH62 4ZD, United Kingdom
(72) PU Mingming (CN); WANG Zongxiu (CN); CHU Chung-Ching (TW).
(74) Công ty TNHH Trần Hữu Nam và Đồng sự (TRAN H.N & ASS.)

(54) CHẾ PHẨM CỤC BỘ VÀ PHƯƠNG PHÁP PHI TRỊ LIỆU NHẰM ĐEM ĐẾN LỢI ÍCH KHÁNG KHUẨN CỤC BỘ LÊN BỀ MẶT TẠI CHỖ CỦA CƠ THỂ NGƯỜI HOẶC ĐỘNG VẬT

(21) 1-2022-08205

(57) Được bộc lộ là chế phẩm cục bộ bao gồm: (i) hoạt chất kháng khuẩn có ít nhất một trong số pirocton, axit caprylhydroxamic, axit benzohydroxamic, hoặc pirocton olamin; và (ii) Febrifugine. Cũng được bộc lộ là một phương pháp phi trị liệu nhằm đem đến lợi ích kháng khuẩn cục bộ lên bề mặt tại chỗ của cơ thể người hoặc động vật, bao gồm bước bôi, đắp một lượng an toàn và hiệu quả của chế phẩm cục bộ.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế này đề cập đến chế phẩm kháng khuẩn cục bộ, đặc biệt là chế phẩm mỹ phẩm và cụ thể hơn nữa là chế phẩm mỹ phẩm chứa các hoạt chất tương tác với nhau để tạo hiệu quả hiệp đồng kháng khuẩn, và ít nhất là hữu ích trong việc kháng một số vi khuẩn có liên quan đến tình trạng thẩm mỹ như gàu và mụn trứng cá.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến chế phẩm kháng khuẩn hữu ích để làm sạch và/hoặc chăm sóc bất kỳ bộ phận nào trên cơ thể nhưng đặc biệt thích hợp cho việc chăm sóc tóc và da đầu, vệ sinh tay hoặc chăm sóc và làm sạch da mặt.

Gàu là một vấn đề ảnh hưởng đến nhiều người trên thế giới. Tình trạng này được biểu hiện bằng việc da đầu bị bong tróc từng mảng tế bào chết. Chúng có màu trắng và dễ nhìn thấy do đó chúng làm cho ngoại hình khó ưa về mặt thẩm mỹ. Một nhân tố gây ra gàu là do một số chủng của loài nấm men Malassezia. Để xử lý chúng, hiện sẵn có nhiều chế phẩm trị gàu như dầu gội. Thông thường những loại dầu gội này có chứa chất hoạt động bề mặt và một hoặc nhiều chất chống gàu. Các chất chống gàu điển hình là pyrithion kim loại, ví dụ, kẽm pyrithion (ZPTO), octopirox (pirocton olamin), chất kháng khuẩn azol (ví dụ: cliozol), selen sulfit và sự kết hợp của các chất này.

Mặc dù vấn đề về gàu đã được giảm đáng kể nhờ việc sử dụng các hoạt chất nêu trên trong các loại dầu gội đầu đó, nhưng vẫn cần các chế phẩm có hiệu quả hơn nữa.

Trứng cá, còn được gọi là mụn trứng cá, là tình trạng phổ biến xảy ra trên da làm ảnh hưởng đến gần như tất cả thanh thiếu niên và người trưởng thành. Tình trạng này có căn nguyên phức tạp, liên quan đến quá trình sừng hóa bất thường

và việc tạo ra bã nhờn quá mức. Mụn trứng cá thường xuất hiện ở những vùng có nhiều tuyến bã nhờn như trên mặt, cổ và lưng. Loài vi khuẩn Cutibacterium acnes (C. acnes, trước đây còn được gọi là Propionibacterium acnes hoặc P. acnes) cũng có liên quan đến sự xuất hiện của mụn trứng cá. Mụn trứng cá đã được xử lý bằng nhiều cách. Hầu hết các phương pháp xử lý đều mất vài tuần đến hàng tháng trước khi có sự thay đổi đáng kể. Benzoyl peroxit có tác dụng kháng khuẩn đã được sử dụng cho các trường hợp bị mụn trứng cá nhẹ và cũng được cho là có tác dụng ngăn ngừa việc hình thành thêm mụn mới. Trong những trường hợp bị mụn trứng cá rất nặng thì sử dụng thuốc kháng sinh như tetaxylin, erythromyxin và clindamyxin.

Do đó, mục đích của sáng chế này là đề xuất chế phẩm bôi, đắp, rịt ngoài da, thể hiện hoạt tính kháng khuẩn hiệp đồng nếu so với từng thành phần riêng biệt.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các tác giả sáng chế đã xác định được rằng khi một hoạt chất nhất định thường có trong thực vật tự nhiên được pha chế cùng với chất hoạt tính kháng khuẩn điển hình ít nhất là một trong số pirocton, axit caprylhydroxamic, axit benzohydroxamic hoặc pirocton olamin, thì tổ hợp đó mang lại hiệu quả cao trong việc kháng một số vi khuẩn có liên quan đến các tình trạng nhất định như bị gàu và mụn trứng cá. Điều đó cho phép các tác giả sáng chế này suy luận rằng các chế phẩm bao gồm tổ hợp nói trên có thể có hoạt tính chống gàu, kháng axit và kháng khuẩn nói chung và có thể thích hợp để sử dụng trong ví dụ: dầu gội đầu, chăm sóc cơ thể và da mặt. Hoạt chất cụ thể được đề cập ở đây là Febrifugine.

Do đó, theo khía cạnh thứ nhất, chế phẩm bôi cục bộ gồm có:

(i) hoạt chất kháng khuẩn ít nhất là một trong số pirocton, axit caprylhydroxamic, axit benzohydroxamic, hoặc pirocton olamin; và

(ii) Febrifugine.

Phù hợp với khía cạnh thứ hai, được bộc lộ một phương pháp phi trị liệu nhằm đem đến lợi ích kháng khuẩn cục bộ bao gồm bước thoa, phết, bôi, đắp một

lượng an toàn và hiệu quả của chế phẩm kháng khuẩn cục bộ của khía cạnh thứ nhất.

Theo khía cạnh thứ ba, chế phẩm của khía cạnh thứ nhất được bộc lộ để sử dụng trong việc cung cấp lợi ích kháng khuẩn lên bề mặt tại chỗ của cơ thể người hoặc động vật.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các chế phẩm theo sáng chế này bao gồm chất mang được chấp nhận để dùng ngoài da, chất dẫn truyền hoặc chất pha loãng, và chúng có thể có nhiều dạng khác nhau. Chất mang được chấp nhận để dùng ngoài da tốt hơn là không bị gây kích ứng. Do đó, "có thể chấp nhận dùng để bôi cục bộ" có nghĩa là chất mang phù hợp để bôi cục bộ mà không gây ra bất kỳ mối lo ngại không đáng có nào về độc tính hoặc độ an toàn. Nói cách khác, những chất mang này thích hợp để sử dụng trên da động vật có vú. Chất mang điển hình có thể ở dạng hệ thống rượu-hydro (ví dụ: chất lỏng và gel), hệ thống có gốc dầu khan hoặc silicon hay hệ thống nhũ tương, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn trong đó là ở các dạng nhũ tương dầu trong nước, nước trong dầu, nước trong dầu trong nước, và dầu trong nước trong nhũ tương silicon. Các nhũ tương có thể có nhiều loại, bao gồm kem dưỡng lớp mỏng (cũng có thể thích hợp là loại dùng ở dạng xịt hoặc phun sương), kem dưỡng da, kem loại nhạt và kem loại đậm. Nhũ tương cũng có thể bao gồm các hệ thống vi nhũ tương. Các chất mang dùng để bôi cục bộ thích hợp khác bao gồm các chất rắn khan và các chất bán rắn khan (như dạng gel và dạng thanh); và hệ thống bọt tạo kiểu dạng nước. Các ví dụ không giới hạn về hệ thống chất mang bôi cục bộ hữu ích theo sáng chế này được mô tả dưới đây.

Khía cạnh này và những khía cạnh khác, các tính năng và ưu điểm sẽ trở nên rõ ràng đối với những người có kỹ năng trong lĩnh vực kỹ thuật này khi đọc bản mô tả kỹ thuật này đi kèm các yêu cầu bảo hộ được đưa ra. Để tránh hiểu nhầm, bất kỳ dấu hiệu nào của một khía cạnh thuộc sáng chế này có thể được sử dụng trong bất kỳ khía cạnh nào khác của sáng chế này. Từ "bao gồm" ở đây có nghĩa là "bao hàm" nhưng không nhất thiết là "tạo thành từ" hoặc "cấu thành từ".

Nói cách khác, các bước hoặc tùy chọn được liệt kê không cần phải là đã đủ hết. Cần lưu ý rằng các ví dụ được đưa ra trong mô tả dưới đây nhằm làm rõ sáng chế và không nhằm mục đích giới hạn sáng chế vào các ví dụ đó. Tương tự, tất cả các tỷ lệ phần trăm là tỷ lệ trọng lượng trừ khi có chỉ dẫn khác đi.

Ngoại trừ trong các ví dụ vận hành và so sánh, hoặc trong trường hợp được chỉ dẫn khác đi một cách rõ ràng, tất cả các số liệu trong bản mô tả này là để chỉ lượng chất liệu hoặc các điều kiện phản ứng, tính chất vật lý của chất liệu và/hoặc việc sử dụng phải được hiểu là đã được điều chỉnh bởi từ "khoảng". Phạm vi số liệu được biểu thị theo dạng "từ x đến y" được hiểu là bao gồm x và y. Đối với một dấu hiệu cụ thể, khi nhiều phạm vi được ưu tiên được mô tả theo dạng "từ x đến y", phải hiểu rằng tất cả các phạm vi kết hợp các điểm cuối khác nhau cũng phải được tính đến. Các dấu hiệu khác nhau của sáng chế đã được đề cập trong các phần riêng lẻ ở trên vẫn phù hợp áp dụng cho các phần khác với những sửa đổi phù hợp. Do đó, các dấu hiệu được xác định trong phần này có thể được kết hợp với các dấu hiệu được quy định trong phần khác khi thích hợp. Bất kỳ tiêu đề phần nào được thêm vào là chỉ để làm thuận tiện và không nhằm hạn chế sự bộc lộ này dưới bất kỳ hình thức nào.

Chế phẩm bôi cục bộ có nghĩa là chế phẩm được dùng để bôi, đắp bên ngoài, dưới dạng chế phẩm được để lưu lại hoặc được rửa sạch đi, nhằm làm sạch hoặc khử trùng cho các vùng được bôi, đắp bên ngoài, ví dụ trên da và/hoặc tóc và/hoặc khoang miệng của động vật có vú, nhất là con người. Chế phẩm như vậy bao gồm bất kỳ sản phẩm nào được dùng cho cơ thể con người cũng còn làm cải thiện ngoại hình, làm sạch, kiểm soát mùi hoặc cho thẩm mỹ chung. Theo một khía cạnh của sáng chế này, các chế phẩm phù hợp là loại chế phẩm được rửa sạch đi sau khi dùng. Theo cách khác, đó là chế phẩm để lưu lại khi dùng. Các chế phẩm theo sáng chế này có thể ở dạng chất lỏng, nước thơm, kem, chất bọt hoặc gel, hoặc nước cân bằng da, hoặc được dùng bằng dụng cụ hay thông qua mặt nạ, miếng đệm hoặc miếng dán. "Da" như được sử dụng ở đây có nghĩa là bao gồm da trên mặt và trên cơ thể (ví dụ da trên cổ, ngực, lưng, cánh tay, nách, bàn tay,

chân, mông và da đầu). Chế phẩm theo sáng chế cũng liên quan đến việc dùng chúng trên bất kỳ chất nền nào khác của cơ thể người ngoài da, ví dụ như tóc.

"Chế phẩm kháng khuẩn" như được sử dụng ở đây, có nghĩa là bao gồm các chế phẩm bôi cục bộ, lên trên da, tóc và/hoặc da đầu của động vật có vú, nhất là con người. Chế phẩm như vậy thường được dùng để bôi, đắp lên bề mặt mong muốn trên cơ thể trong khoảng thời gian vài giây đến tối đa 24 giờ. Khi khoảng thời gian dùng ngắn, tức là trong khoảng từ vài giây đến vài phút, và sau đó chế phẩm được rửa sạch đi bằng nước hoặc được lau đi, thì loại chế phẩm đó được gọi là loại chế phẩm làm sạch hoặc chế phẩm được rửa sạch đi khi dùng. Khi chế phẩm được sử dụng trong khoảng thời gian dài hơn, ví dụ từ vài phút đến tối đa 24 giờ và thường được rửa sạch đi trong quá trình làm vệ sinh cá nhân thông thường, thì loại chế phẩm như vậy được gọi là chế phẩm được để lưu lại. Tốt hơn là, chúng được dùng để ngăn ngừa hoặc giảm bớt các triệu chứng của gàu trên da đầu và/hoặc tóc, mang lại lợi ích trị trứng cá, hay khử trùng trên tay hoặc các bộ phận khác của cơ thể con người.

"Chế phẩm chăm sóc tóc" như được sử dụng ở đây, có nghĩa là bao gồm các chế phẩm bôi cục bộ, lên trên tóc. Các ví dụ không giới hạn về các chế phẩm đó bao gồm kem dưỡng tóc loại được để lưu lại, kem dưỡng, dầu gội đầu khô loại được rửa sạch đi, dầu xả dưỡng, gel tắm, hoặc thanh vệ sinh. Khi chế phẩm của sáng chế là chế phẩm chăm sóc tóc, thì tốt hơn là chế phẩm được dùng để gội sạch, đặc biệt là dầu gội hoặc dầu xả.

Sáng chế đề cập đến chế phẩm bôi cục bộ gồm có:

(i) hoạt chất kháng khuẩn có ít nhất một trong số pirocton, axit caprylhydroxamic, axit benzohydroxamic, hoặc pirocton olamin; và

(ii) Febrifugine.

Axit hydroxamic và các dẫn xuất của axit hydroxamic

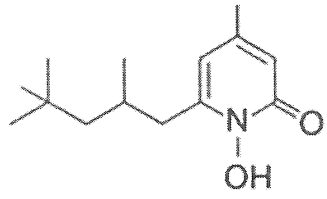
Axit hydroxamic là một loại hợp chất hữu cơ mang nhóm chức RC(O)N(OH)R', với R và R' là dư hữu cơ và CO là nhóm cacbonyl.

Hoạt chất kháng khuẩn theo sáng chế là ít nhất một trong số các axit hydroxamic hoặc các dẫn xuất của axit hydroxamic. Axit hydroxamic là pirocton,

axit caprylhydroxamic, hoặc axit benzohydroxamic, tốt hơn nữa nó là axit caprylhydroxamic. Dẫn xuất axit hydroxamic là pirocton olamin.

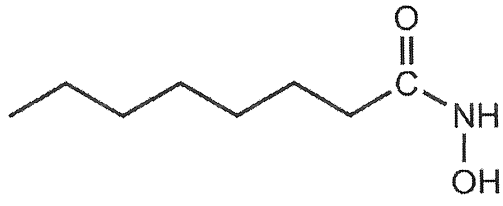
Do đó, hoạt chất kháng khuẩn theo sáng chế là ít nhất một trong số pirocton, axit caprylhydroxamic, axit benzohydroxamic hoặc pirocton olamin. Hoạt chất kháng khuẩn được ưu tiên hơn theo sáng chế là ít nhất một trong số axit caprylhydroxamic hoặc pirocton olamin. Hoạt chất kháng khuẩn được ưu tiên nhất là pirocton olamin.

Pirocton là một axit hydroxamic mạch vòng bao gồm 1-hydroxypyridin-2-một mang nhóm thế metyl và 2,4,4-trimetylpentyl lần lượt ở vị trí 4 và 6. Số CAS là 50650-76-5 và hợp chất có công thức chung (a) như sau:



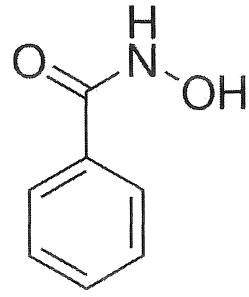
(a)

Axit caprylhydroxamic là một axit amin có nguồn gốc từ dầu dừa. Nó là một chất bảo quản và tác nhân chống nấm phổ rộng. Số CAS là 7377-03-9 và hợp chất có công thức chung (b) như sau:



(b)

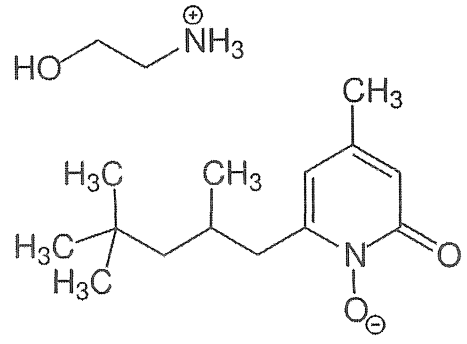
Axit benzohydroxamic là một trong những axit hydroxamic. Số CAS là 495-18-1 và hợp chất có công thức chung (c) như sau:



(c)

Pirocton Olamin là một muối olamin của pirocton dẫn xuất axit hydroxamic là một hoạt chất kháng khuẩn điển hình. Nó thường được gọi là pirocton etanolamin với tên thương mại là Octopirox®.

Pirocton olamin theo sáng chế là hợp chất 1: 1 của 1-hydroxy-4-metyl-6-(2,4,4-trimetylpentyl) -2 (1H) -pyridinon với 2-aminoetanol và cũng được ký hiệu là 1 -hydroxy-4-metyl-6- (2,4,4-trimetylpentyl) -2 (1H) muối pyridinon monoetanolamin. Số CAS là 68890-66-4 và hợp chất có công thức chung (d) như sau:

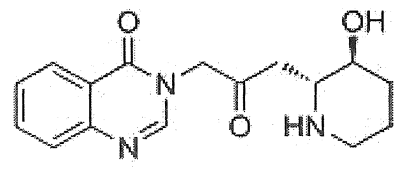


(d)

Lượng hoạt chất kháng khuẩn có ít nhất một trong các axit hydroxamic hoặc dẫn xuất axit hydroxamic trong chế phẩm của sáng chế sẽ phụ thuộc vào loại chế phẩm cục bộ và bản chất chính xác của các hoạt chất kháng khuẩn khác được sử dụng. Chế phẩm được ưu tiên chứa từ 0,01 đến 10% trọng lượng của hoạt chất kháng khuẩn đã nêu, tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 5% trọng lượng, hơn nữa tốt hơn là từ 0,5 đến 3% tính theo trọng lượng của chế phẩm.

Febrifugine

Febrifugine theo sáng chế là alkaloid quinazolinone. Số CAS là 24159-07-7 và hợp chất có công thức chung (e) như sau:



(e)

Những Febrifugine này cũng có thể được tìm thấy trong thực vật - Dichroa febrifuga hoặc Hydrangea macrophylla.

Ưu tiên là lượng Febrifugine trong các chế phẩm theo sáng chế là từ 0,01 đến 10% trọng lượng. Tốt hơn nữa là lượng là 0,01 đến 5% tính theo trọng lượng của chế phẩm và tốt nhất là 0,1 đến 2%.

Tốt hơn là, chế phẩm của sáng chế bao gồm chiết xuất của Dichroa febrifuga, cách khác là chiết xuất từ Hydrangea macrophylla, lần lượt bao gồm Febrifugine đã nêu. Một lượng đo được của dịch chiết được chọn sao cho lượng Febrifugine cần thiết có trong đó được đưa vào chế phẩm.

Các chất chiết xuất từ thực vật có chứa Febrifugine được bán trên thị trường từ nhiều nguồn khác nhau. Ví dụ, một chiết xuất từ rễ của Dichroa febrifuga, có sẵn từ Viện Vật lý Hóa học Đại Liên, Viện Khoa học Trung Quốc. Ngoài ra, một người có kỹ hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ có thể cách ly Febrifugine bằng cách sử dụng bất kỳ phương pháp cô lập và thanh lọc thích hợp nào được biết đến trong lĩnh vực này. Theo một số phương án, chiết xuất của Febrifugine có thể thu được từ cây Dichroa febrifuga đã được làm khô và có thể được điều chế bằng bất kỳ phương pháp nào đã biết hoặc đang được phát triển trong lĩnh vực.

Thông thường, các chất chiết xuất từ thực vật có thể được điều chế bằng cách sử dụng dung môi nước bao gồm nước và rượu, hoặc sử dụng cacbon dioxit siêu tới hạn, có tác dụng hút ra các thành phần thực vật có lợi. Ví dụ, nguyên liệu thô thảo mộc được nghiền thành các miếng nhỏ và ngâm trong nước khử ion gấp 10 lần thể tích trong 30 phút, sau đó chiết xuất hồi lưu trong 30 phút cho hai lần. Sau khi lọc, chất lỏng có thể được làm khô để thu được bột chiết xuất. Ngoài ra, nguyên liệu thô thảo mộc được nghiền thành các miếng nhỏ và ngâm trong 10 lần thể tích etanol 95% trong 24 giờ cho hai lần. Hai giải pháp lọc được kết hợp và lọc. Dung môi trong phần nổi phía trên được loại bỏ bằng cách làm bay hơi để thu được bột chiết xuất.

Vì các chế phẩm bao gồm hoạt chất chống vi khuẩn và Febrifugine, nên duy trì một tỷ lệ giữa số lượng các thành phần hoạt tính để có được hiệu quả tối ưu. Tốt hơn là tỷ lệ trọng lượng của lượng Febrifugine đã nêu với hoạt chất kháng

khuẩn đã nêu là từ 1:10 đến 100:1, tốt hơn nữa là từ 1:2 đến 50:1, hơn nữa tốt hơn là từ 1:1 đến 20:1, đặc biệt tốt hơn là từ 3:1 đến 10:1, tốt nhất là từ 5:1 đến 10:1.

Tổng nồng độ ức chế phân đoạn (∑FIC) được sử dụng rộng rãi trong bối cảnh kết hợp các thành phần kháng khuẩn. Nó là một công cụ để xác định xem các thành phần kháng khuẩn (khi được sử dụng kết hợp) có tác dụng hiệp đồng hoặc tác dụng đối kháng hay không hoặc cả hai, tức là tác dụng phụ. Các nhà phát minh hiện nay đã sử dụng thử nghiệm ∑FIC để đánh giá tác dụng kết hợp của hoạt chất kháng khuẩn với Febrifugine chống lại M. furfur.

Các tác giả sáng chế tin rằng mặc dù hoạt chất kháng khuẩn và Febrifugine theo sáng chế có mặt trong các chế phẩm của sáng chế, thì Febrifugine tương tác hiệp đồng với hoạt chất kháng khuẩn để làm cho nó thậm chí còn hiệu quả hơn.

Tốt hơn hết là chế phẩm cục bộ theo sáng chế bao gồm pirocton olamin và Febrifugine. Trong trường hợp này, ưu tiên tỷ lệ trọng lượng của lượng Febrifugine so với pirocton olamin là 1:10 đến 100:1, cách khác là 1:2 đến 50:1 và cách khác nữa là 1:1 đến 10:1.

Ưu tiên là chế phẩm cục bộ theo sáng chế bao gồm axit caprylhydroxamic và Febrifugine. Trong trường hợp này, ưu tiên tỷ lệ trọng lượng của lượng Febrifugine với tỷ lệ trọng lượng của axit caprylhydroxamic là 1:10 đến 100:1, từ 1:2 đến 50:1 và hơn nữa là 1:1 đến 10:1.

Các thành phần khác

Tốt hơn là, chế phẩm theo sáng chế nào bao gồm chất dẫn truyền được chấp nhận về mặt mỹ phẩm. Chất dẫn truyền được chấp nhận về mặt mỹ phẩm là loại có thể được điều chế thành chế phẩm, ví dụ như dầu gội đầu, dầu xả, sữa tắm, sản phẩm rửa tay hoặc rửa mặt, kem, chất chống khô da, gel, bột, thuốc mỡ, nước rửa tay hoặc xà phòng và các thành phần sẽ khác nhau một cách tương ứng.

Theo một khía cạnh, chế phẩm bôi cục bộ theo sáng chế này là chế phẩm chăm sóc tóc. Tốt hơn là, chế phẩm đó là loại dầu gội, dầu xả dưỡng tóc, kem dưỡng tóc hoặc dầu dưỡng tóc. Tốt nhất là, chế phẩm bôi cục bộ này là loại chế phẩm trị gàu ít nhất có hiệu quả kháng một số loài thuộc chủng Malessezia spp.

Khi chế phẩm theo sáng chế này là dầu gội đầu, tốt hơn là chứa các thành phần khác thường được bao gồm trong các loại chế phẩm đó.

Tốt hơn là, dầu gội chứa chất hoạt động bề mặt với lượng từ 1% đến 20% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 2% đến 16% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 3% đến 16% trọng lượng, ví dụ như alkyl sulfat và/hoặc chất hoạt động bề mặt alkyl sulfat được etoxyl hóa. Các alkyl sulfat được ưu tiên là alkyl sulfat có từ 8 đến 18 nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa là alkyl sulfat có từ 12 đến 18 nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa là ở dạng muối với cation hòa tan như natri, kali, amoni hoặc amoni được thay thế.

Tốt hơn là, các sulfat alkyl ete là những chất có công thức: $RO(CH_2CH_2O)_nSO_3M$; trong đó R là alkyl hoặc alkenyl có từ 8 đến 18 nguyên tử cacbon (tốt hơn là có từ 12 đến 18 nguyên tử cacbon); n có giá trị trung bình lớn hơn ít nhất 0,5, tốt hơn là từ 1 đến 3, tốt hơn nữa là từ 2 đến 3; và M là cation hòa tan như natri, kali, amoni hoặc amoni được thế. Ví dụ là natri lauryl ete sulfat (SLES). SLES có nồng độ etoxyl hóa trung bình từ 0,5 đến 3, tốt hơn là từ 1 đến 3.

Chế phẩm dầu gội đầu theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt làm sạch anion khác được chấp nhận về mặt mỹ phẩm và thích hợp để bôi, đắp cục bộ lên tóc. Ví dụ bao gồm alkaryl sulfonat, alkyl sucinat, alkyl sulfosucinat, alkyl ete sulfosucinat, N-alkyl sacocinat, alkyl phosphat, alkyl ete phosphat, và axit alkyl etercacboxylic và muối của chúng, đặc biệt là các muối natri, magie, amoni và mono-, di- và trietanolamin. Các nhóm alkyl và axyl thường có chứa từ 8 đến 18 nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa là từ 10 đến 16 nguyên tử cacbon, và có thể không bão hòa. Các alkyl ete sulfosucinat, phosphat alkyl ete và axit cacboxylic alkyl ete và muối của chúng có thể chứa từ 1 đến 20 đơn vị etylen oxit hoặc propylen oxit trên mỗi phân tử.

Thông thường, các chất hoạt động bề mặt anion thích hợp bao gồm natri oleyl sucinat, amoni lauryl sulfosucinat, natri lauryl ete sulfosucinat, natri dodexylbenzen sulfonat, trietanolamin dodexylbenzen sulfonat, axit lauryl ete carboxylic và natri N-lauryl sacosinat. Các chất hoạt động bề mặt làm sạch anion

bổ sung thích hợp được ưu tiên là natri lauryl ete sulfosucinat (n) EO, (trong đó n có giá trị từ 1 đến 3), axit lauryl ete cacboxylic (n) EO (trong đó n có giá trị từ 10 đến 20).

Hỗn hợp của bất kỳ chất hoạt động bề mặt làm sạch anion nào nêu trên cũng có thể phù hợp.

Tốt hơn là, chế phẩm dầu gội đầu theo sáng chế này gồm có chất hoạt động bề mặt lưỡng tính với lượng từ 0,1% đến 10% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 0,5% đến 8% trọng lượng, tốt hơn là chất hoạt động bề mặt betain như chất hoạt động bề mặt alkyl amidopropyl betain, ví dụ như cocoamidopropyl betain.

Độ pH của chế phẩm tốt hơn là bằng hoặc lớn hơn 4,0, tốt hơn nữa là trong khoảng từ 5,0 đến 10,0.

Chế phẩm dầu gội đầu được ưu tiên chứa hợp chất kẽm với lượng từ 0,1% đến 3% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 0,1% đến 1,5% trọng lượng. Sự có mặt của kẽm trong chế phẩm được cho là có thể cải thiện hiệu quả trị gàu. Các hợp chất kẽm thích hợp là ZPTO, kẽm oxit, kẽm xitrat, kẽm malonat, kẽm cacbonat hoặc các sự kết hợp của các chất này.

Tốt hơn là, chế phẩm dầu gội đầu bao gồm chất diệt nấm conazol với lượng 0,01% đến 2% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 0,025% đến 0,75% trọng lượng. Tốt hơn là, chất diệt nấm conazol là ketoconazol hoặc leoazol hoặc hỗn hợp của chúng. Sự tham gia của chất diệt nấm conazol được cho là có thể cải thiện sự lắng đọng của kẽm pyrithion (ZPTO).

Tốt hơn là, chế phẩm dầu gội còn chứa chất tạo huyền phù. Các chất tạo huyền phù thích hợp là axit polyacrylic, polyme liên kết chéo của axit acrylic, copolyme của axit acrylic với một monome kỵ nước, copolyme của monome chứa axit cacboxylic và este acrylic, copolyme liên kết chéo của axit acrylic và este acrylat, gôm heteropolysacarit và các dẫn xuất axyl mạch dài. Dẫn xuất axyl mạch dài được chọn từ etylen glycol stearat, các alkannolamit của axit béo có từ 16 đến 22 nguyên tử cacbon và hỗn hợp của chúng. Etylen glycol distearat và polyetylen glycol distearat là những dẫn xuất axyl mạch dài được ưu tiên, vì những chất này mang lại cho chế phẩm có độ sáng bóng. Axit polyacrylic hiện có trên thị trường

như Carbopol® 420, Carbopol® 488 hoặc Carbopol® 493. Các polyme của axit acrylic liên kết chéo với một chất đa chức năng cũng có thể được sử dụng; chúng hiện có trên thị trường với tên gọi Carbopol® 910, Carbopol® 934, Carbopol® 941 và Carbopol® 980. Ví dụ về copolyme thích hợp của axit cacboxylic có chứa monome và este axit acrylic là Carbopol® 1342. Tất cả các chất liệu Carbopol (tên thương hiệu) đều hiện có tại Goodrich.

Các polyme liên kết chéo thích hợp của axit acrylic và este acrylat là Pemulen® TR1 và Pemulen® TR2. Gôm hereropolysacarit phù hợp là gôm xanthan, ví dụ có sẵn dưới tên Kelzan.

Có thể sử dụng hỗn hợp của bất kỳ các chất tạo huyền phù nào ở trên. Hỗn hợp polyme liên kết chéo của axit acrylic và chất dẫn xuất axyl mạch dài dạng tinh thể được ưu tiên.

Chất tạo huyền phù, nếu được bao gồm, thường có mặt ở lượng từ 0,1% đến 10% trọng lượng, tốt hơn là từ 0,5% đến 6% trọng lượng.

Chế phẩm theo sáng chế này có thể chứa các thành phần khác để nâng cao hiệu năng và/hoặc khả năng chấp nhận của người tiêu dùng. Các thành phần như vậy bao gồm chất tạo hương thơm, thuốc nhuộm và chất màu, chất điều chỉnh độ pH, chất tạo ánh ngọc trai hoặc chất làm mờ, chất điều chỉnh độ nhớt, chất bảo quản và các chất dinh dưỡng tóc tự nhiên như các chất từ thực vật, chất chiết xuất trái cây, chất dẫn xuất từ đường và các axit amin.

Chế phẩm dầu gội đầu có gốc nước được ưu tiên. Tốt hơn là chứa nước với lượng từ 70% đến 95% trọng lượng.

Chất xả dưỡng tóc

Theo cách khác, chế phẩm bôi cục bộ theo sáng chế này là chế phẩm xả dưỡng tóc.

Khi lợi ích xả dưỡng được mang lại thông qua chế phẩm theo sáng chế này thì chế phẩm đó được gọi là chế phẩm xả dưỡng tóc. Thông thường, các chất xả dưỡng phổ biến nhất được sử dụng trong các chế phẩm chăm sóc tóc là các chất dầu không tan trong nước như dầu khoáng, dầu tự nhiên như triglyxerit và silicon polyme. Lợi ích xả dưỡng đạt được là do chất nhờn lắng đọng lại trên tóc, dẫn đến

hình thành lớp màng, giúp cho tóc dễ chải hơn khi ướt và dễ quản lý hơn khi khô. Chất xả dưỡng đặc biệt hữu ích là silicon, tốt hơn nữa là silicon không bị bay hơi. Các chế phẩm có lợi thế ở đây là loại có thể có bao gồm một hoặc nhiều silicon. Các silicon là chất xả dưỡng được thấy ở dạng hạt phân tán hoặc lơ lửng. Chúng có mục đích để lắng đọng lại trên tóc sau khi đã xả sạch tóc bằng nước. Các loại dầu silicon phù hợp có thể bao gồm polyalkyl siloxan, polyaryl siloxan, polyalkylaryl siloxan, copolyme của polyete siloxan và các hỗn hợp của chúng. Các silicon amin thường được pha chế trong các chế phẩm dầu gội đầu. Các silicon amin là các silicon có chứa ít nhất một nhóm amin bậc một, amin bậc hai, amin bậc ba hoặc một nhóm amoni bậc bốn. Gôm silicon có trọng lượng phân tử cao cũng có thể được sử dụng. Một loại hữu ích khác nữa là các chất silicon có liên kết chéo đàn hồi như Dimethicone/Vinyl/Dimethicone Crosspolyme (ví dụ như Dow Corning 9040 và 9041).

Tốt hơn là, chế phẩm xả dưỡng tóc theo sáng chế này có bao gồm silicon với lượng từ 0,1% đến 10% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ khoảng 0,1% đến 8% trọng lượng. Theo cách khác, chế phẩm xả dưỡng tóc không có silicon, tức là chứa silicon với lượng không vượt quá 1% trọng lượng. Độ pH của chế phẩm là 4,0, tốt hơn nữa là từ 5,0 đến 7,0.

Tốt hơn là, chế phẩm xả dưỡng tóc theo sáng chế này cũng có thể bao gồm rượu béo với lượng từ 0,5% đến 10% trọng lượng. Việc sử dụng kết hợp rượu béo và chất hoạt động bề mặt cation trong các chế phẩm xả dưỡng được cho là có nhiều ưu điểm, bởi vì điều này dẫn đến sự hình thành pha phiến, trong đó chất hoạt động bề mặt cation được phân tán.

Rượu béo điển hình là loại có từ 8 đến 22 nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa là từ 16 đến 22 nguyên tử cacbon. Rượu béo thường là các hợp chất có chứa những nhóm alkyl mạch thẳng. Ví dụ về rượu béo thích hợp bao gồm rượu xetyl, rượu stearyl và hỗn hợp của chúng. Việc sử dụng các chất liệu này cũng có lợi ở chỗ chúng đóng góp vào các đặc tính xả dưỡng tổng thể của các chế phẩm theo sáng chế này.

Chất làm sạch da

Chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng để chăm sóc da, ví dụ để tắm rửa cơ thể hoặc rửa mặt. Chế phẩm bôi cục bộ này có thể bao gồm thêm chất hoạt động bề mặt. Các chất hoạt động bề mặt được ưu tiên thuộc loại chất hoạt động bề mặt không ion.

Do đó, theo khía cạnh được ưu tiên, chế phẩm bôi cục bộ này có bao gồm chất hoạt động bề mặt được chọn từ nhóm chất hoạt động bề mặt anion.

Tốt hơn là, khi có chất hoạt động bề mặt trong chế phẩm bôi cục bộ thì với lượng từ 1% đến 90% trọng lượng, tính theo trọng lượng của chế phẩm.

Khi sử dụng chất hoạt động bề mặt thì chất hoạt động bề mặt được ưu tiên là xà phòng. Xà phòng là chất hoạt động bề mặt thích hợp cho việc dùng để tắm rửa cá nhân đối với chế phẩm bôi cục bộ theo sáng chế này.

Tốt hơn là, khi có xà phòng trong chế phẩm thì với lượng từ 1% đến 90%, tốt hơn là từ 10% đến 85%, và tốt hơn nữa là từ 25% đến 75% trọng lượng, tính theo trọng lượng của chế phẩm.

Các chế phẩm được ưu tiên có thể bao gồm các thành phần đã biết khác như hương liệu, chất màu, chất bảo quản, chất làm mềm, kem chống nắng, chất nhũ hóa, chất tạo gel và chất làm đặc. Việc lựa chọn các thành phần này phụ thuộc phần lớn vào định dạng của chế phẩm.

Tốt hơn là, nước là chất mang. Khi có nước trong chế phẩm, tốt hơn là với lượng ít nhất 1%, tốt hơn nữa là ít nhất 2%, tốt hơn nữa là ít nhất 5% trọng lượng, tính theo trọng lượng của chế phẩm. Khi nước là chất mang, tốt hơn là chế phẩm hệ nước chứa nước với lượng từ 10% đến 99,8% tính theo trọng lượng. Chế phẩm hệ nước để bôi cục bộ hữu ích như là loại hệ nước khử trùng da, chất làm sạch da, nhất là dùng để rửa tay hoặc rửa mặt. Khi nước là chất mang, chế phẩm dạng rắn được ưu tiên chứa nước với lượng từ 5% đến 30% tính theo trọng lượng.

Tốt hơn là, chế phẩm bôi cục bộ ở dạng rắn là được tạo hình khối rắn, tốt hơn nữa là có dạng thanh. Chế phẩm bôi cục bộ đặc biệt hữu ích khi để làm sạch da, nhất là dùng để rửa tay hoặc rửa mặt.

Theo khía cạnh khác của sáng chế này, chất liệu dạng hạt vô cơ cũng là chất mang thích hợp. Khi chất liệu dạng hạt vô cơ là chất mang thì chế phẩm bôi cục

bộ là ở dạng rắn. Tốt hơn là, chất liệu dạng hạt vô cơ là khoáng vật talc. Khi chất liệu dạng hạt vô cơ là khoáng vật talc, chế phẩm kháng khuẩn ở dạng rắn là đặc biệt hữu ích như loại bột tan để bôi, đắp lên mặt hoặc trên cơ thể.

Theo một khía cạnh khác nữa, chế phẩm theo sáng chế này thích hợp dùng trong khăn lau để làm vệ sinh cá nhân.

Cách dùng và phương pháp theo sáng chế này

Theo khía cạnh thứ hai của sáng chế này, bộc lộ chế phẩm bôi cục bộ của khía cạnh thứ nhất, mang lại lợi ích kháng khuẩn lên bề mặt tại chỗ được bôi, đắp của cơ thể người hoặc động vật. Cũng được bộc lộ là chế phẩm bôi cục bộ, để dùng ít nhất là kháng một số loài thuộc chủng *Malessezia spp* trên bề mặt cục bộ được bôi, đắp của cơ thể người hoặc động vật. Tốt hơn là, chế phẩm bôi cục bộ này là chế phẩm trị gàu, ít nhất là có hiệu quả kháng một số loài thuộc chủng Malessezia spp trên bề mặt cục bộ được bôi, đắp của cơ thể người hoặc động vật. Ngoài ra, chế phẩm cục bộ là chế phẩm kháng axit có hiệu quả ít nhất đối với C. acnes. Theo cách khác nữa, chế phẩm bôi cục bộ này là loại chế phẩm được để lưu lại hoặc được rửa sạch đi, ít nhất là có hiệu quả kháng S. aureus. Việc sử dụng theo sáng chế được ưu tiên là không nhằm mục đích trị liệu. Tốt hơn là mục đích phi trị liệu có nghĩa là cho mục đích thẩm mỹ. Ngoài ra, việc sử dụng các chế phẩm phù hợp với sáng chế là cho mục đích trị liệu. Những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hiểu được sự khác biệt giữa công dụng trị liệu và phi trị liệu của các chế phẩm.

Theo một khía cạnh khác, một phương pháp phi trị liệu nhằm đem đến lợi ích kháng khuẩn cục bộ lên bề mặt tại chỗ của cơ thể người hoặc động vật bao gồm bước bôi, đắp một lượng an toàn và hiệu quả của chế phẩm cục bộ của khía cạnh thứ nhất. Thuật ngữ an toàn, một lượng hữu hiệu đã được biết rõ đối với những người có hiểu biết trong lĩnh vực này và lượng như vậy có thể thay đổi tùy thuộc vào định dạng sản phẩm, ví dụ, lượng đã nêu trong trường hợp chế phẩm lưu lại có thể là 1 đến 2 ml cho mỗi ứng dụng, trong khi số lượng tương tự có thể là 5 đến 10 ml cho mỗi ứng dụng trong trường hợp dầu gội đầu. Phương pháp này

có thể được sử dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị mụn trứng cá, gàu hoặc để giữ gìn vệ sinh chung.

Tốt hơn là, chế phẩm bôi cục bộ này là chế phẩm trị gàu, ít nhất có hiệu quả kháng một số loài thuộc chủng Malessezia spp. Theo cách khác, chế phẩm bôi cục bộ này là chế phẩm trị mụn chứng cá, ít nhất có hiệu quả kháng C. acnes. Theo cách khác nữa, chế phẩm bôi cục bộ này là loại chế phẩm được để lưu lại hoặc được rửa sạch đi, ít nhất có hiệu quả kháng S. aureus.

Phương pháp này hiệu quả hơn khi tỷ lệ trọng lượng của Febrifugine với hoạt chất kháng khuẩn trên tế bào Malassezia furfur nằm trong khoảng 1:10 đến 100: 1, thậm chí hiệu quả hơn khi nằm trong khoảng 3:1 đến 100:1.

Theo một khía cạnh khác, chế phẩm được bộc lộ để sử dụng trong việc cung cấp lợi ích kháng khuẩn lên bề mặt tại chỗ của cơ thể người hoặc động vật.

Theo một khía cạnh khác nữa, chế phẩm bôi cục bộ được bộc lộ để dùng như một chế phẩm trị gàu, ít nhất là có hiệu quả kháng một số loài thuộc chủng Malessezia spp. Theo một khía cạnh khác, bộc lộ chế phẩm bôi cục bộ, được dùng như một chế phẩm trị mụn trứng cá, ít nhất là có hiệu quả kháng C.acnes. Còn theo một khía cạnh khác nữa, bộc lộ chế phẩm thuộc loại được để lưu lại hoặc được rửa sạch đi, ít nhất là có hiệu quả kháng S. aureus.

Bây giờ sáng chế sẽ được mô tả chi tiết với sự trợ giúp của các ví dụ không giới hạn sau đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Hiệu quả kháng khuẩn của các chế phẩm được lấy làm ví dụ theo sáng chế được xác định là chống lại M. furfur.

Các thủ tục liên quan bây giờ sẽ được giải thích ngắn gọn.

Phương pháp 1: Xét nghiệm ∑FIC chống lại M. furfur.

Bước 1: Nuôi cấy và điều chế vi khuẩn

M. furfur (CBS1878) được duy trì trên đĩa thạch MD (Dung dịch A) được nuôi cấy vào 20ml môi trường tăng trưởng Pityrosporum Broth (PB, Dung dịch B). Sau đó, chúng được ủ ở 32°C trong 48 giờ và lắc. Sau đó, 1ml dịch nuôi cấy

đầu tiên được chuyển vào 9ml PB tươi và ủ ở 32°C trong 48 giờ và lắc. Môi trường nuôi cấy cuối cùng phải chứa từ 2 đến 6×10^6 tế bào/ml. Điều này đạt được bằng cách pha loãng sử dụng PB đến 5×10^5 tế bào/ml.

Điều chế dung dịch A:

Dixon Agar biến tính (MD)

36g	chiết xuất mạch nha (Oxoid)
6g	Mycological Pepton (Oxoid)
10	Agar tinh khiết (Oxoid)
20g	cây mật nhân (Oxoid)
2ml	axit oleic (Sigma)
2ml	Glyxerin (Sigma)
10ml	Tween 40 (Sigma)

Nước khử ion đến 1000ml

50mg (1 lọ) hòa tan trong 2ml etanol 95% Chloramphenicol (Oxoid SR078E) (Đảm bảo khuấy kỹ kể cả sau khi hấp)

Điều chế dung dịch B:

Pityrosporum Broth (PB)

10 g	Pepton vi khuẩn
0,1 g	Chiết xuất men
10 g	Mật bò
2,5 g	axit tarocholic
10 g	Glucoza
1L	Nước khử ion
0,5 ml	Tween60
1 ml	Glyxerin

Điều chỉnh pH thành 6,2

Sau khi khử trùng

0,5 ml sữa tiệt trùng

Bước 2: Thử nghiệm tính nhạy cảm trong ống nghiệm

Octopirox® được pha loãng theo cách riêng (2 lần) để điều chế trong phạm vi 60-1000 ppm trong môi trường tăng trưởng. Thử nghiệm Febrifugine (kho: 10 mg/ml) được pha loãng 2 lần trong DMSO để điều chế trong phạm vi 5000-5 ppm. Sự kết hợp nhị phân của Octopirox® và hợp chất thử nghiệm được điều chế trong đĩa 96 giếng bằng cách trộn 10 µl dung dịch Octopirox® với 10 µl hợp chất thử nghiệm. Dung dịch trong mỗi giếng được trộn thêm với 180 µl huyền phù chủng M. furfur trong PB.

Mật độ tế bào cuối cùng trong đĩa thử nghiệm là khoảng $5*10^4$ tế bào/ml. Nồng độ cuối cùng của mỗi thành phần tính bằng ppm (phần triệu) sau khi (pha loãng 20 lần) như sau. Mỗi nồng độ này đã được thử để xác định giá trị FIC cho (một trong hai) Octopirox® kết hợp với Febrifugine. Môi trường canh thang và đối chứng dung môi được coi là đối chứng âm tính để so sánh kết quả.

Octopirox® - 6,25, 3,125 và 0 ppm.

Febrifugine - 500, 250, 125, 62,5, 31,25, 15,63, 7,8, 3,9, 2,0, 1,0, 0,5 và 0 ppm

Pipet đa kênh được sử dụng để trộn hỗn hợp hợp chất và biến dạng huyền phù. Sau đó, các đĩa 96 giếng được ủ trong tủ ấm. OD600 (bắt đầu) sẽ được đọc. Đối với M. furfur, sau khi ủ 2 ngày sẽ đọc được OD600 (cuối). Sau đó, alamar blue (10%) được thêm vào và ủ trong 8 giờ. Cuối cùng, sự thay đổi màu sắc của chất chỉ thị được theo dõi để kiểm tra các dấu hiệu có thể nhìn thấy được về sự phát triển hoặc ức chế sự phát triển của vi sinh vật. Nếu màu sắc thay đổi thành màu đỏ, nó cho thấy sự phát triển (của vi khuẩn) và màu xanh lam cho thấy không có sự phát triển hoặc ức chế sự phát triển.

Bước 3: Tính toán: Kiểm tra ∑FIC

(1) Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC):

MIC được định nghĩa là nồng độ hoạt chất thấp nhất tuyệt đối cung cấp khả năng ức chế hoàn toàn sự phát triển của vi sinh vật như được biểu thị bằng màu xanh lam của alamar trong điều kiện thử nghiệm.

(2) Nồng độ ức chế phân đoạn (FIC):

Thử nghiệm ∑FIC được tiến hành dựa trên nguyên tắc được mô tả trước đây trong Hall MJ, Middleton RF, & Westmacott D (1983), Chỉ số nồng độ ức chế phân đoạn (FIC) như một thước đo sức mạnh tổng hợp. Tạp chí Hóa trị kháng khuẩn 11 (5): 427-433. Thủ tục như sau:

Các hành vi khác nhau của các chất kháng khuẩn ức chế phân lập và hỗn hợp đã được khám phá rộng rãi bằng cách sử dụng khái niệm Nồng độ phân đoạn (FC) và Nồng độ ức chế phân đoạn (FIC). Tham số có thể được định nghĩa như sau:

FIC (thành phần a) = MIC (thành phần a được thử nghiệm trong hỗn hợp)

MIC (thành phần được thử nghiệm dưới dạng một hoạt động duy nhất)

(3) Sức mạnh tổng hợp và tính cộng hưởng

Tương tác giữa các chất kháng vi sinh vật có thể là phụ gia, hiệp đồng hoặc đối kháng tùy thuộc vào hiệu quả của sự kết hợp có tương đương, lớn hơn hoặc nhỏ hơn hiệu quả thu được đối với cùng một nồng độ tổng của các thành phần riêng lẻ khi được thử nghiệm đơn lẻ hay không.

Sau khi tất cả các quan sát được ghi lại và lập bảng, nồng độ ức chế phân đoạn (FIC) được tính toán.

Hiệu quả kết hợp của các chất kháng khuẩn ức chế được khám phá rộng rãi bằng cách sử dụng khái niệm Nồng độ phân đoạn (FC) và Nồng độ ức chế phân đoạn (FIC). Tham số này được định nghĩa như sau:

∑FIC = FIC (thành phần 1) + FIC (thành phần 2)

Hơn nữa, suy luận có thể được rút ra từ giá trị của ∑FIC được tóm tắt trong bảng dưới đây. Không có cách tiếp cận nhất quán nào trong tài liệu học thuật hoặc bằng sáng chế trong việc xác định các giá trị ∑FIC giới hạn chính xác để phân biệt sức mạnh tổng hợp với sự cộng hoặc đối kháng. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã áp dụng một cách tiếp cận tự do xác định bất kỳ hỗn hợp nhị phân nào có ∑FIC <0,9 để thể hiện bằng chứng về hành vi hiệp đồng.

∑FIC = 1	hoạt tính kháng khuẩn phụ gia	không chấp nhận

∑FIC > 1	hoạt tính kháng khuẩn đối kháng	không chấp nhận
∑FIC < 0,9	hoạt tính kháng khuẩn hợp lực	theo sáng chế

Nồng độ cuối cùng của mỗi thành phần tính bằng ppm (phần triệu) sau khi (pha loãng 10 lần) như sau. Mỗi nồng độ này đã được thử để xác định giá trị FIC cho (một trong hai) Octopirox® kết hợp với Febrifugine.

Kết quả:

Người ta quan sát thấy rằng có tác dụng hiệp đồng của Octopirox® với Febrifugine chống lại M. furfur (Bảng 1).

Bảng 1: Tác dụng của Octopirox® và Febrifugine đối với M. furfur

Ví dụ	Kết hợp	∑FIC
1	Octopirox®+Febrifugine	0,75

Kết quả quan sát trong Bảng 1 chỉ ra rõ ràng rằng Febrifugine tương tác hiệp đồng với Octopirox® (hoạt chất kháng khuẩn theo sáng chế). Sự tương tác hiệp đồng thể hiện rõ ràng từ thực tế là ∑FIC nhỏ hơn 0,9.

Kết hợp Octopirox® với ZPTO hoạt tính kháng khuẩn khác đã biết để kiểm soát âm tính.

Xét nghiệm Invitro ∑FIC chống lại M. furfur. tương tự như được sử dụng ở trên đã được sử dụng để thực hiện các thí nghiệm nhằm xác định xem liệu sự tương tác giữa Octopirox® và hoạt chất kháng khuẩn đã biết khác như kẽm pyrithion có tạo ra hoạt động kháng khuẩn hiệp đồng hay không. Các thí nghiệm được thực hiện trên một phạm vi nồng độ của các thành phần như sau:

Octopirox® - 50, 25, 12,5, 6, 3 và 0.

ZnPT: 50, 25, 12,5, 6,25, 3,13, 1,56, 0,78, 0,39, 0,2, 0,1, 0,05 và 0.

Thử nghiệm ΣFIC đã được thực hiện và dữ liệu chỉ ra rằng Octopirox® không thể tương tác hiệp đồng với ZPTO để mang lại hoạt tính kháng khuẩn hiệp đồng. Do đó, người ta không thể kết luận rằng sự kết hợp của pirocton olamin với bất kỳ hoạt chất kháng khuẩn nào đã biết sẽ luôn mang lại sự hiệp đồng. Đáng

ngạc nhiên, sự kết hợp của Febrifugine với hoạt chất kháng khuẩn được tuyên bố trong sáng chế này cho thấy hành vi hiệp đồng.

Ví dụ 2: Hiệu quả kháng khuẩn của các chế phẩm được lấy làm ví dụ theo sáng chế được xác định là chống lại M. furfur.

Điều chế vi sinh vật:

M. furfur (CBS 1878) được duy trì trên đĩa thạch MD (Dung dịch A) được nuôi cấy vào 20ml môi trường tăng trưởng Pityrosporum Broth (PB, Dung dịch B).

Sau đó, chúng được ủ ở 32°C trong 48 giờ và lắc. Sau đó, 1ml dịch nuôi cấy thứ nhất được chuyển vào 9ml PB tươi và ủ ở 32°C trong 48 giờ và lắc.

Môi trường nuôi cấy cuối cùng phải chứa từ 2 đến 6×10^6 tế bào/ml. Điều này đạt được bằng cách pha loãng sử dụng PB đến $5*10^5$ tế bào/ml.

Thử nghiệm tính nhạy cảm trong ống nghiệm

Axit caprylhydroxamic (0,5%) được điều chế trong DMSO, và pha loãng 2 lần trong môi trường tăng trưởng để điều chế trong khoảng 5000-78 ppm. 20 µl của các dung dịch pha loãng nối tiếp được thêm vào mỗi cột của đĩa 96 giếng (corning- 3788).

Thử nghiệm hợp chất Febrifugine (trữ lượng: 20 mg/ml trong DMSO) được pha loãng 2 lần trong meidum tăng trưởng để điều chế trong phạm vi 20000-20 ppm. 20 µl của các dung dịch pha loãng nối tiếp sẽ được thêm vào mỗi hàng của đĩa làm việc 96- (corning- 3788), để tạo ra các kết hợp nhị phân với axit caprylhydroxamic.

Mật độ tế bào cuối cùng trong tấm thử nghiệm là khoảng 5*10^4 tế bào/ml và nồng độ cuối cùng của hoạt chất trong mỗi giếng của tấm 96 mối hàn được hiển thị bên dưới:

Febrifugine 1000, 500, 250, 125, 62,5, 31,25, 15,63, 7,8, 3,9, 2,0, 1,0, 0 ppm.

Axit caprylhydroxamic: 500, 250, 125, 62,5, 31,25, 15,63, 7,8, 0 ppm

Đối với M. furfur, sau khi ủ 2 ngày sẽ đọc được OD600 (cuối). Sau đó, xanh alamar (10%) được thêm vào và ủ trong 8 giờ. Sự thay đổi màu từ xanh lam sang đỏ được ghi lại và đọc được huỳnh quang (530EX nm/590EM nm).

Người ta quan sát thấy rằng có tác dụng hiệp đồng của axit caprylhydroxamic với Febrifugine chống lại M. furfur (Bảng 3).

Bảng 3: Ảnh hưởng của axit caprylhydroxamic và Febrifugine đối với M. furfur

Ví dụ	Kết hợp	∑FIC
2	Axit caprylhydroxamic + Febrifugine	0,56

Kết quả quan sát trong Bảng 2 chỉ ra rằng Febrifugine tương tác hiệp đồng với axit caprylhydroxamic (hoạt chất kháng khuẩn theo sáng chế).

Tất cả các thử nghiệm bộc lộ ở đây đều được tiến hành trong điều kiện in vitro để xác định xem liệu sự kết hợp của hoạt chất kháng khuẩn cụ thể - pirocton olamin và Febrifugine là hiệp đồng, phụ gia hay đối kháng trực quan với hoạt động riêng lẻ của chúng đối với vi khuẩn có liên quan. Theo như các thí nghiệm có liên quan, nồng độ của các thành phần được chọn nằm trong giới hạn cho phép mà các thí nghiệm liên quan cho phép và trong đó có thể ghi lại các hiệu ứng kỹ thuật. Do đó, nồng độ tại đó các thử nghiệm được tiến hành có thể không nằm trong phạm vi mà các thành phần đó thường được sử dụng trong các chế phẩm mỹ phẩm (thường tính bằng % trọng lượng).

Các chế phẩm theo sáng chế có thể được bào chế dưới dạng nhũ tương hoặc gel với các thành phần thông thường khác có thể ảnh hưởng đến nồng độ của các hoạt chất mong muốn trong pha dầu và trong pha nước. Các chế phẩm như vậy cũng có thể có một tập hợp các đặc tính vật lý và thủy động lực học khác nhau như hệ số phân vùng, tốc độ khuếch tán, tốc độ vận chuyển đối lưu và đặc tính lưu biến. Do đó, người ta mong đợi rằng nồng độ được sử dụng khi xây dựng thành một chế phẩm có thể khác với nồng độ ở cấp độ tế bào mà tại đó các thí nghiệm được thực hiện và thường thì nồng độ sử dụng có bậc cao hơn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm cục bộ bao gồm:

(i) hoạt chất kháng khuẩn ít nhất là một trong số pirocton, axit caprylhydroxamic, hoặc pirocton olamin; và

(ii) Febrifugine,

trong đó tỷ lệ trọng lượng của lượng Febrifugine so với lượng hoạt chất kháng khuẩn đã nêu là từ 1:10 đến 20:1.

2. Chế phẩm theo điểm 1 bao gồm chiết xuất Dichroa febrifuga, hoặc theo lựa chọn khác là chiết xuất của Hydrangea macrophylla cóchứa Febrifugine nói trên.

3. Chế phẩm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó hoạt chất kháng khuẩn đã nêu ít nhất là một trong axit caprylhydroxamic hoặc pirocton olamin.

4. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó hàm lượng Febrifugine đã nêu là từ 0,01 đến 10% trọng lượng.

5. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó hàm lượng hoạt chất kháng khuẩn đã nêu là từ 0,01 đến 10% trọng lượng.

6. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó chế phẩm còn bao gồm cả chất hoạt động bề mặt.

7. Phương pháp phi trị liệu nhằm đem đến lợi ích kháng khuẩn cục bộ lên bề mặt tại chỗ của cơ thể người hoặc động vật bao gồm bước đưa lên bề mặt một lượng an toàn và hiệu quả chế phẩm cục bộ theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6.