



(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)



1-0031478

(51)⁷ A61K 9/52; A61K 47/42; A61K 47/10; (13) B
A61K 47/36

(21) 1-2017-01263

(22) 06/10/2015

(86) PCT/JP2015/005081 06/10/2015

(87) WO 2016/056229 14/04/2016

(30) 2014-205994 06/10/2014 JP

(45) 25/04/2022 409

(43) 26/06/2017 351A

(73) FUJI CAPSULE CO., LTD. (JP)

4242-1, Kitayama, Fujinomiya-shi, Shizuoka 4180112, Japan

(72) MASUDA, Koji (JP); NISHIMURA, Naoki (JP); HAYANO, Akihiko (JP);
SHIMOKAWA, Yoshiyuki (JP); KATO, Kenji (JP).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT VIÊN NANG MỀM KHÔNG CÓ ĐƯỜNG NỔI
TAN TRONG RUỘT

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp sản xuất viên nang mềm không có đường nổi có đặc tính tan trong ruột và đặc tính tạo hình vượt trội. Viên nang mềm không có đường nổi tan trong ruột được sản xuất bằng các bước (a) và (b) sau đây: (a) điều chế chất lỏng tạo vỏ của viên nang tan trong ruột chứa gelatin và pectin có chỉ số metoxy hóa thấp có mức độ este hóa nằm trong khoảng từ 0% đến 40% và mức độ amit hóa nằm trong khoảng từ 0% đến 25%, chất lỏng tạo vỏ của viên nang tan trong ruột có độ nhớt ở nhiệt độ 50°C nằm trong khoảng từ 60 đến 127 mPa•s; và (b) bao nang các chất nạp trong viên nang bằng chất lỏng tạo vỏ của viên nang tan trong ruột được điều chế trong bước (a) bằng cách nhỏ giọt. Tốt hơn là, độ bền gel của gelatin nằm trong khoảng từ 180 đến 330 Bloom, dung dịch nước chứa pectin có chỉ số metoxy hóa thấp ở nồng độ 2% khối lượng có độ nhớt ở nhiệt độ 35°C nằm trong khoảng từ 8 đến 15 mPa•s, và chất lỏng tạo vỏ của viên nang tan trong ruột chứa 10 đến 20 phần khối lượng pectin có chỉ số metoxy hóa thấp tính theo 100 phần khối lượng gelatin.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp sản xuất viên nang mềm không có đường nổi tan trong ruột, và cụ thể hơn là phương pháp sản xuất viên nang mềm không có đường nổi tan trong ruột bao gồm các bước (a) và (b) sau đây: (a) điều chế chất lỏng tạo vỏ của viên nang tan trong ruột chứa gelatin và pectin có chỉ số metoxy hóa thấp có mức độ este hóa nằm trong khoảng từ 0% đến 40% và mức độ amit hóa nằm trong khoảng từ 0% đến 25%, chất lỏng tạo vỏ của viên nang tan trong ruột có độ nhớt ở nhiệt độ 50°C nằm trong khoảng từ 60 đến 127 mPa•s; và (b) bao nang các chất nạp trong viên nang bằng chất lỏng tạo vỏ của viên nang tan trong ruột điều chế được trong bước (a) bằng cách nhỏ giọt.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Nhiều loại viên nang thông thường chứa các thành phần hoạt tính khác nhau đã được thông báo. Các nguyên liệu được sử dụng rộng rãi để sản xuất vỏ các viên nang này chứa gelatin và aga. Do các vỏ của viên nang được sản xuất từ các nguyên liệu như gelatin và aga sẽ tan rã trong môi trường axit của dạ dày, nên không thể sử dụng các chất không bền trong axit làm các thành phần hoạt tính.

Vì lý do này, gần đây các viên nang tan trong ruột đã được cải tiến. Các viên nang tan trong ruột là các viên nang có vỏ nang chịu được môi trường axit, vì thế nó không bị tan rã trong dạ dày, nhưng sẽ tan rã trong ruột để giải phóng các chất nạp trong viên nang. Các viên nang tan trong ruột này được sử dụng không chỉ để bao nang các chất không bền trong axit làm thành phần hoạt tính, mà còn để bao nang các chất cần giải phóng chậm để tác dụng của chất này được duy trì trong khoảng thời gian dài và để bao nang các chất làm cho hơi thở có mùi khó chịu và đổi mùi khi được tiêu hóa trong dạ dày, như tỏi và dầu cá.

Các phương pháp sản xuất các viên nang tan trong ruột được đề xuất từ trước đến nay bao gồm phương pháp gồm các bước sau: (a) điều chế dung dịch chứa polyme tạo màng, tan trong nước và polyme không tan trong axit và trộn

với chất dẻo hóa thích hợp để tạo ra khối gel; (b) đúc khối gel này thành màng hoặc dải mỏng bằng cách sử dụng trống hoặc bề mặt được kiểm soát nhiệt; và (c) tạo ra viên nang mềm bằng cách sử dụng kỹ thuật tạo viên nang kiểu khuôn quay (xem tài liệu sáng chế 1), và phương pháp sản xuất viên nang mềm tan trong ruột, giải phóng chậm, bao gồm việc sản xuất hỗn hợp nguyên liệu tạo viên nang mềm thu được bằng cách trộn và nhào đều gelatin, chất dẻo hóa là rượu polyhydric, muối kim loại kiềm, nước, và polysacarit như caragenan, aga, hoặc gôm đậu locust (locust bean gum) ở nồng độ nằm trong khoảng từ 6% đến 40% khối lượng; và bao nang ít nhất một nguyên liệu được chọn từ tỏi, dầu cá, keo ong, vi khuẩn đường ruột, và protein với hỗn hợp nguyên liệu tạo viên nang mềm (xem tài liệu sáng chế 2).

Cũng đã được đề xuất là phương pháp sản xuất viên nang mềm tan trong ruột, bao gồm bước điều chế để điều chế chất lỏng tạo vỏ nang chứa gelatin, nước, chất dẻo hóa, và từ 10 đến 30 phần khối lượng pectin có chỉ số metoxyl hóa thấp có mức độ este hóa nằm trong khoảng từ 20% đến 40% tính theo 100 phần khối lượng gelatin; và bước tạo viên nang để tạo ra viên nang mềm trong đó các nguyên liệu nạp vào viên nang được bao gói bên trong vỏ của viên nang được tạo ra từ chất lỏng tạo vỏ của viên nang bằng thiết bị tạo viên nang kiểu khuôn quay; trong đó chất lỏng tạo vỏ của viên nang không chứa muối được tạo thành từ ion kim loại đa hóa trị để gel hóa pectin có chỉ số metoxyl hóa thấp và phương pháp này không bao gồm bước nhúng viên nang mềm tạo thành trong dung dịch gelatin hóa chứa ion kim loại đa hóa trị (xem tài liệu sáng chế 3).

Các tài liệu kỹ thuật đã biết

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: Công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản chưa được thẩm định (bản dịch của đơn PCT số 2006-505542)

Tài liệu sáng chế 2: Công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản chưa được thẩm định số 2009-185022

Tài liệu sáng chế 3: Công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản chưa được thẩm định số 2010-047548

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề cần được giải quyết bởi sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất phương pháp sản xuất viên nang mềm không có đường nổi có đặc tính tan trong ruột và có khả năng tạo hình vượt trội.

Phương tiện để giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế tập trung vào mức độ amit hóa và mức độ este hóa của pectin được sử dụng trong vỏ của viên nang và độ nhớt của chất lỏng tạo vỏ nang trong việc sản xuất các viên nang mềm không có đường nổi tan trong ruột. Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng các viên nang mềm không có đường nổi tan trong ruột và có đặc tính tạo hình vượt trội có thể được sản xuất bằng cách sử dụng gelatin và pectin có chỉ số metoxy hóa thấp có mức độ este hóa nằm trong khoảng từ 0% đến 40% và mức độ amit hóa nằm trong khoảng từ 0% đến 25% làm nguyên liệu của vỏ của viên nang và làm cho độ nhớt của chất lỏng tạo vỏ nang ở nhiệt độ 50°C nằm trong khoảng từ 60 đến 127 mPa•s, do đó hoàn thành sáng chế.

Do đó, sáng chế đề xuất các giải pháp sau.

(1) Phương pháp sản xuất viên nang mềm không có đường nổi tan trong ruột, bao gồm các bước (a) và (b) sau đây: (a) điều chế chất lỏng tạo vỏ của viên nang tan trong ruột chứa gelatin và pectin có chỉ số metoxy hóa thấp có mức độ este hóa nằm trong khoảng từ 0% đến 40% và mức độ amit hóa nằm trong khoảng từ 0% đến 25%, chất lỏng tạo vỏ của viên nang tan trong ruột có độ nhớt ở nhiệt độ 50°C nằm trong khoảng từ 60 đến 127 mPa•s; và (b) bao nang các chất nạp trong viên nang bằng chất lỏng tạo vỏ của viên nang tan trong ruột được điều chế trong bước (a) bằng cách nhỏ giọt.

(2) Phương pháp sản xuất viên nang mềm không có đường nổi tan trong ruột theo mục (1) nêu trên, trong đó độ bền gel của gelatin nằm trong khoảng từ 180 đến 330 Bloom.

(3) Phương pháp sản xuất viên nang mềm không có đường nổi tan trong ruột theo mục (1) hoặc (2) nêu trên, trong đó dung dịch nước chứa pectin có chỉ

số metoxy hóa thấp ở nồng độ 2% khối lượng có độ nhớt ở nhiệt độ 35°C nằm trong khoảng từ 8 đến 15 mPa.s.

(4) Phương pháp sản xuất viên nang mềm không có đường nổi tan trong ruột theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (3) nêu trên, trong đó chất lỏng tạo vỏ của viên nang tan trong ruột chứa pectin có chỉ số metoxy hóa thấp với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 20 phần khối lượng tính theo 100 phần khối lượng gelatin.

(5) Phương pháp sản xuất viên nang mềm không có đường nổi tan trong ruột theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (4) nêu trên, trong đó chất lỏng tạo vỏ của viên nang tan trong ruột có độ nhớt ở nhiệt độ 50°C nằm trong khoảng từ 70 đến 110 mPa.s.

(6) Phương pháp sản xuất viên nang mềm không có đường nổi tan trong ruột theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (5) nêu trên, trong đó pectin có chỉ số metoxy hóa thấp có mức độ amit hóa nằm trong khoảng từ 5% đến 25%.

(7) Phương pháp sản xuất viên nang mềm không có đường nổi tan trong ruột theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (6) nêu trên, trong đó pectin có chỉ số metoxy hóa thấp được phân tán trong glyxerin, tiếp theo được hòa tan trong nước nóng, sau đó gelatin được bổ sung và được hòa tan, và hỗn hợp được lọc và được khử khí trong khi để yên.

(8) Phương pháp sản xuất viên nang mềm không có đường nổi tan trong ruột theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (7) nêu trên, trong đó việc bao nang được thực hiện sao cho tỷ lệ vỏ của viên nang tan trong ruột nằm trong khoảng từ 9% đến 30% khối lượng.

Hiệu quả của sáng chế

Các viên nang mềm không có đường nổi tan trong ruột được sản xuất theo sáng chế có tính chất tan trong ruột và đặc tính tạo hình vượt trội. Vì thế, viên nang này có thể được sản xuất một cách dễ dàng và bao nang các nguyên liệu nạp vào viên nang bao gồm các chất không bền trong axit. Ngoài ra, viên nang theo sáng chế ngăn cản được hơi thở có mùi khó chịu và đổi mùi sau khi dùng các nguyên liệu nạp vào viên nang chứa các chất làm cho hơi thở có mùi khó chịu

hoặc đổi mùi khi được tiêu hóa trong dạ dày, như tỏi và dầu cá, được bao nang trong viên nang.

Mô tả chi tiết sáng chế

Phương pháp sản xuất viên nang mềm không có đường nổi tan trong ruột theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể miễn là phương pháp này là phương pháp sản xuất viên nang mềm không có đường nổi tan trong ruột bao gồm các bước (a) và (b) sau đây: (a) điều chế chất lỏng tạo vỏ của viên nang tan trong ruột chứa gelatin và pectin có chỉ số metoxy hóa thấp có mức độ este hóa nằm trong khoảng từ 0% đến 40% và mức độ amit hóa nằm trong khoảng từ 0% đến 25%, chất lỏng tạo vỏ của viên nang tan trong ruột có độ nhớt ở nhiệt độ 50°C nằm trong khoảng từ 60 đến 127 mPa•s; và (b) bao nang các chất nạp trong viên nang bằng chất lỏng tạo vỏ của viên nang tan trong ruột được điều chế trong bước (a) bằng cách nhỏ giọt. Thuật ngữ "Tan trong ruột" để chỉ đặc tính được hòa tan trong ruột, nhưng không được hòa tan trong dạ dày.

Gelatin theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể, nhưng các ví dụ về gelatin chứa gelatin có độ bền gel nằm trong khoảng từ 180 đến 330 Bloom, và tốt hơn nằm trong khoảng từ 250 đến 320 Bloom. Ngoài ra, hỗn hợp của 2 hoặc nhiều gelatin khác nhau về độ bền gel có thể được sử dụng.

Theo sáng chế, pectin có chỉ số metoxy hóa thấp (low methoxy pectin - LM pectin) để chỉ pectin có mức độ este hóa (DE) nhỏ hơn 50% và mức độ este hóa này nằm trong khoảng từ 0% đến 40% và có thể nằm trong khoảng từ 3% đến 38%, từ 3% đến 12%, hoặc từ 22% đến 35%, miễn là độ nhớt của chất lỏng tạo vỏ của viên nang tan trong ruột ở nhiệt độ 50°C nằm trong khoảng từ 60 đến 127 mPa•s. Mức độ este hóa có nghĩa là tỷ lệ % của axit galacturonic được este hóa methyl trên tổng axit galacturonic và là giá trị (%) được tính bằng cách lấy số axit galacturonic được este hóa methyl chia cho tổng số axit galacturonic và nhân giá trị thu được với 100.

Ví dụ về độ nhớt của dung dịch nước của pectin có chỉ số metoxy hóa thấp ở nồng độ 2% khối lượng ở nhiệt độ 35°C nằm trong khoảng từ 8 đến 15 mPa•s và tốt hơn nằm trong khoảng từ 9 đến 14 mPa•s.

Theo sáng chế, mức độ amit hóa (DA) là tỷ lệ % của axit galacturonic đã được amit hóa trên tổng axit galacturonic và là giá trị (%) được tính bằng cách lấy số axit galacturonic đã được amit hóa chia cho tổng số axit galacturonic và nhân giá trị thu được với 100. Mức độ amit hóa của pectin có chỉ số metoxy hóa thấp nêu trên nằm trong khoảng từ 0% đến 25% và có thể bằng 0, hoặc nằm trong khoảng từ 5% đến 25%, hoặc nằm trong khoảng từ 6% đến 23% miễn là chất lỏng tạo vỏ của viên nang tan trong ruột có độ nhớt ở nhiệt độ 50°C nằm trong khoảng từ 60 đến 127 mPa•s.

Phương pháp điều chế chất lỏng tạo vỏ của viên nang tan trong ruột theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể nhưng các ví dụ gồm phương pháp bao gồm bước hòa tan pectin có chỉ số metoxy hóa thấp có mức độ este hóa nằm trong khoảng từ 0% đến 40% và mức độ amit hóa nằm trong khoảng từ 0% đến 25% trong nước, sau đó bổ sung gelatin vào hỗn hợp và hòa tan gelatin. Về khía cạnh kiểm soát chất lượng như đảm bảo độ đồng nhất của chất lỏng tạo vỏ nang, tránh việc yếu đi của vỏ nang, và tránh sự biến dạng và độ bám dính kém của viên nang, ưu tiên là hòa tan pectin có chỉ số metoxy hóa thấp nêu trên trong nước nóng sau khi phân tán nó trong chất dẻo hóa như glycerin; lọc chất lỏng tạo vỏ của viên nang tan trong ruột đã điều chế qua sàng có kích cỡ mắt sàng bằng 0,5 mm hoặc nhỏ hơn, và tốt hơn là bằng 0,3 mm hoặc nhỏ hơn; và khử khí chất lỏng tạo vỏ nang bằng cách để yên cho đến khi ít nhất là các dạng khí nhìn thấy được không còn xuất hiện khi chất lỏng tạo vỏ nang ở dạng lỏng.

Theo sáng chế, ví dụ về phương pháp bao nang các chất nạp trong viên nang bằng cách nhỏ giọt bao gồm phương pháp gồm bước tháo các dòng chất lỏng khác nhau vào trong chất lỏng hoặc chất khí hóa rắn từ hệ thống gồm nhiều vòi phun đồng tâm như hệ gồm vòi phun ghép đôi hoặc hệ gồm vòi phun ghép ba và bao nang các chất nạp trong viên nang trong chất lỏng tạo vỏ nang. Phương pháp như vậy có thể được tiến hành bằng cách sử dụng thiết bị sản xuất viên nang mềm không có đường nối dạng nhỏ giọt có bán trên thị trường và sản xuất viên nang không có đường nối, mà không có đường nối.

Theo sáng chế, các chất nạp trong viên nang không bị giới hạn cụ thể và có thể là chất rắn hoặc chất lỏng và các ví dụ bao gồm dược chất, thành phần bổ

sung chế độ ăn, và nguyên liệu bổ dưỡng. Các ví dụ cụ thể bao gồm chất làm cho hơi thở có mùi khó chịu hoặc đổi mùi khi được tiêu hóa trong dạ dày như dầu cá, tỏi, vitamin B1, hoặc chất được gọi là dầu của lòng đỏ trứng (nguyên liệu bổ dưỡng truyền thống là chất lỏng có màu từ nâu đến đen thu được bằng cách đun nhỏ lửa kèm theo khuấy lòng đỏ trứng trong chảo bằng sắt hoặc dụng cụ tương tự trên ngọn lửa nhỏ trong thời gian dài); vi khuẩn đường ruột dễ bị phân hủy trong axit như vi khuẩn axit lactic và vi khuẩn bifidus; thành phần kích thích dạ dày như ớt đỏ hoặc capsaicin; nước chứa sắt như sắt (II) fumarat hoặc sắt (II) sulfat khô; và hợp chất cần được giải phóng chậm để có hiệu quả được duy trì trong khoảng thời gian dài như thuốc hạ sốt, thuốc giảm đau, chất chống viêm, chất kháng u, hoặc chất kháng khuẩn.

Ngoài các chất nêu trên, các chất nạp trong viên nang nêu trên có thể chứa, nếu cần, dầu hoặc mỡ như dầu được hydro hóa, triglycerit có chiều dài mạch trung bình (MCT), EPA (axit eicosapentaenoic), DHA (axit docosahexaenoic), dầu gan cá mập, hoặc dầu gan cá tuyết; các chất phụ trợ có thể được sử dụng để điều chỉnh hoạt tính bề mặt như lexitin, este polyglyxerol của axit béo, hoặc rượu; chất đệm; nước; chất tạo gel như gelatin hoặc caragenan; chất điều chỉnh độ pH; bột hạt mịn xốp như silic oxit xử lý pha khí; chất tạo vị như chất tạo ngọt; hương liệu; chất trợ hòa tan; chất điều chỉnh độ nhớt; chất chống oxy hóa điển hình như vitamin E, BHT (hydroxytoluen butylat), BHA (hydroxyanisol butylat).

Lượng pectin có chỉ số metoxy hóa thấp so với gelatin trong chất lỏng tạo vỏ của viên nang tan trong ruột theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể, nhưng lượng pectin có chỉ số metoxy hóa thấp tốt hơn nằm trong khoảng từ 10 đến 20 phần khối lượng, tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 11 đến 18 phần khối lượng tính theo 100 phần khối lượng gelatin.

Trong sáng chế, tốt hơn là việc bao nang các chất nạp trong viên nang được thực hiện sao cho tỷ lệ vỏ của viên nang tan trong ruột của viên nang mềm không có đường nổi tan trong ruột tạo thành nằm trong khoảng từ 9% đến 30% khối lượng và tốt hơn nữa là sao cho tỷ lệ vỏ của viên nang tan trong ruột nằm

trong khoảng từ 10% đến 20% khối lượng. Trong đó, tỷ lệ vỏ của viên nang được dùng để chỉ phần trăm khối lượng của vỏ nang so với toàn bộ viên nang.

Chất lỏng tạo vỏ của viên nang tan trong ruột trong sáng chế có thể chứa, nếu cần, chất dẻo hóa như glycerin, chất điều chỉnh độ pH như natri phosphat, chất chelat hóa như trinati xitrat hoặc natri metaphosphat, chất tăng cường tạo gel như canxi lactat hoặc kali clorua, chất hoạt động bề mặt như este polyglyxerol của axit béo hoặc lexitin, chất tạo ngọt, hương liệu, chất bảo quản, hoặc chất tạo màu.

Độ nhớt của chất lỏng tạo vỏ của viên nang tan trong ruột nêu trên là độ nhớt ở nhiệt độ 50°C có giá trị nằm trong khoảng từ 60 đến 127 mPa.s và các ví dụ ưu tiên bao gồm nằm trong khoảng từ 70 đến 100 mPa.s. Độ nhớt của chất lỏng tạo vỏ của viên nang tan trong ruột có thể được xác định bằng cách sử dụng nhớt kế có bán trên thị trường, như "Nhớt kế BII" (do Toki Sangyo Co., Ltd. sản xuất).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Thử nghiệm sử dụng

Sản xuất viên nang mềm không có đường nổi

15 phần khối lượng pectin (DE7, DA0) được phân tán trong 20 phần khối lượng glycerin và được hòa tan trong 750 phần khối lượng nước nóng (80°C). 85 phần khối lượng gelatin (300 Bloom) được bổ sung thêm vào dung dịch và được hòa tan ở nhiệt độ 70°C. Dung dịch được lọc qua sàng 100 mắt (kích cỡ mắt sàng là 0,15mm) và sau đó được khử khí bằng cách để yên để điều chế chất lỏng tạo vỏ của viên nang (1) theo sáng chế. Độ nhớt của chất lỏng tạo vỏ nang (50°C) khi được đo bằng nhớt kế BII (do Toki Sangyo Co., Ltd. sản xuất) là 85mPa.s.

Ngoài ra, 10 phần khối lượng pectin (DE7, DA0) được phân tán trong 5 phần khối lượng glycerin và được hòa tan trong 950 phần khối lượng nước nóng (80°C). 85 phần khối lượng gelatin (200 Bloom) được bổ sung thêm vào dung dịch và được hòa tan ở nhiệt độ 70°C. Dung dịch được lọc qua sàng 100 mắt (kích cỡ mắt sàng là 0,15mm), sau đó được khử khí bằng cách để yên để điều chế chất lỏng tạo vỏ của viên nang (2) theo sáng chế. Độ nhớt của chất lỏng tạo vỏ

nang (50°C) khi được đo bằng nhớt kế BII (do Toki Sangyo Co., Ltd. sản xuất) là 70 mPa•s.

Ngoài ra, chất lỏng tạo vỏ nang đối chứng được điều chế bằng cách hòa tan 100 phần khối lượng gelatin (200 Bloom) và 30 phần khối lượng glycerin trong 750 phần khối lượng nước nóng (70°C), lọc dung dịch qua sàng 100 mắt, và sau đó khử khí phần lọc bằng cách để yên. Độ nhớt của chất lỏng tạo vỏ nang (50°C) khi được đo bằng nhớt kế BII (do Toki Sangyo Co., Ltd. sản xuất) là 90 mPa•s.

Sau đó, bằng thiết bị sản xuất viên nang mềm không có đường nối kiểu nhỏ giọt (do Fuji Capsule Co., Ltd. sản xuất) với vòi phun ghép đôi, 80 mg các chất nạp trong viên nang (dầu cá chứa DHA và EPA) được bao nang bằng chất lỏng tạo vỏ nang (1) theo sáng chế, chất lỏng tạo vỏ nang (2) theo sáng chế, hoặc chất lỏng tạo vỏ nang đối chứng được mô tả ở trên. Sau đó, các viên nang thu được được làm khô ở nhiệt độ 30°C và độ ẩm tương đối RH 25% trong thời gian 12 giờ để tạo ra các viên nang mềm không có đường nối. Triglycerit có chiều dài mạch trung bình (MCT: COCONARD MT: do Kao Corporation sản xuất) ở nhiệt độ 10°C được sử dụng làm dầu làm mát.

Kết quả

Các viên nang mềm không có đường nối được sản xuất bằng cách sử dụng chất lỏng tạo vỏ của viên nang (1) theo sáng chế, viên nang mềm không có đường nối được sản xuất bằng cách sử dụng chất lỏng tạo vỏ nang (2) theo sáng chế, và viên nang mềm không có đường nối được sản xuất bằng cách sử dụng chất lỏng tạo vỏ nang đối chứng được sử dụng và kiểm tra mùi hơi thở sau 30 phút. Kết quả là không phát hiện thấy hơi thở có mùi tanh như cá sau khi dùng viên nang mềm không có đường nối được sản xuất bằng cách sử dụng chất lỏng tạo vỏ nang (1) theo sáng chế hoặc chất lỏng tạo vỏ nang (2) theo sáng chế, nhưng lại phát hiện thấy hơi thở có mùi tanh như cá sau khi dùng viên nang mềm không có đường nối được sản xuất bằng cách sử dụng chất lỏng tạo vỏ nang đối chứng.

Ví dụ 2

Phối chế và thử nghiệm đặc tính tan trong ruột

Sản xuất viên nang mềm không có đường nổi

15 phần khối lượng của mỗi loại pectin được nêu trong bảng 1 dưới đây được phân tán trong 20 phần khối lượng glycerin và được hòa tan trong 750 phần khối lượng nước nóng (80°C), 85 phần khối lượng gelatin (300 Bloom) cũng được thêm vào và được hòa tan ở nhiệt độ 70°C. Hỗn hợp được lọc qua sàng 80 mắt (kích cỡ mắt sàng là 0,18mm) và sau đó được khử khí bằng cách để yên để điều chế chất lỏng tạo vỏ nang.

Bảng 1

	DE	DA	Độ nhớt ở nhiệt độ 35°C	Độ nhớt ở nhiệt độ 50°C	Độ nhớt của chất lỏng tạo vỏ nang
Pectin-1	31-38	12-18	14	11	125
Pectin-2	26-34	16-19	13	11	120
Pectin-3	22-27	20-23	11	10	75
Pectin-4	30-35	6-12	13	11	100
Pectin-5	3-12	0	9	7	85
Pectin-6	33-38	0	16	11	130

Trong bảng trên, DE chỉ mức độ este hóa (%) của mỗi loại pectin, DA chỉ mức độ amit hóa (%) của mỗi loại pectin, độ nhớt ở nhiệt độ 35°C hoặc độ nhớt ở nhiệt độ 50°C cho biết độ nhớt (mPa•s) của dung dịch nước của mỗi loại pectin ở nồng độ 2% khối lượng ở nhiệt độ 35°C hoặc nhiệt độ 50°C khi được đo bằng nhớt kế BII (do Toki Sangyo Co., Ltd. sản xuất), và độ nhớt của chất lỏng tạo vỏ nang chỉ độ nhớt (mPa•s) của chất lỏng tạo vỏ nang (50°C) được điều chế bằng phương pháp được mô tả ở trên bằng cách hòa tan mỗi loại pectin khi được đo bằng nhớt kế nêu trên.

Sau đó, bằng cách sử dụng thiết bị sản xuất viên nang mềm không có đường nổi bằng cách nhỏ giọt (do Fuji Capsule Co., Ltd. sản xuất), 100mg MCT (COCONARD MT: do Kao Corporation sản xuất) được bao nang, là các chất nạp trong viên nang, với mỗi chất lỏng tạo vỏ nang nêu trên. Sau đó, viên nang thu được được làm khô ở nhiệt độ 30°C và độ ẩm tương đối RH 25% trong thời gian 12 giờ để sản xuất viên nang mềm không có đường nổi. Viên nang mềm không có đường nổi được sản xuất với chất lỏng tạo vỏ nang chứa Pectin-1 đến Pectin-5

lần lượt được gọi là sản phẩm ví dụ từ 1 đến 5 và viên nang mềm không có đường nổi được sản xuất với Pectin 6 được đặt tên là sản phẩm so sánh. Tỷ lệ vỏ của viên nang mềm không có đường nổi thu được là 18% khối lượng.

Các viên nang mềm không có đường nổi thu được được đánh giá về các đặc tính tạo hình và đặc tính tan trong ruột. Để đánh giá đặc tính tạo hình, hình dạng của viên nang tại thời điểm nhỏ đến MCT ở nhiệt độ 10°C được kiểm tra về khả năng tạo hình và đánh giá theo 4 mức độ là tuyệt vời, tốt, chấp nhận được, và không chấp nhận được.

Để đánh giá các đặc tính tan trong ruột, thử nghiệm tan rã được mô tả dưới

đây được thực hiện và kết quả được quan sát sau 120 phút thực hiện thử nghiệm tan rã trong dịch lỏng thứ nhất (37°C) được đánh giá là ○ khi không bị gãy và × khi bị gãy; và kết quả quan sát sau 30 phút thử nghiệm tan rã trong dịch lỏng thứ hai được đánh giá là ○ khi toàn bộ viên nang đều tan rã và × khi không phải tất cả các viên nang đều tan rã.

Các thử nghiệm tan rã của các viên nang mềm không có đường nổi đã được sản xuất được thực hiện bằng các phương pháp được cải tiến từ các phương pháp được mô tả trong tài liệu (Guidebook to The Japanese Pharmacopoeia 16th edition, Tokyo Hirokawa Shoten, publication B589 (2011)). Máy đo độ tan rã NT-40H (do Toyama Sangyo Co., Ltd. sản xuất) được sử dụng. Thử nghiệm sử dụng thuốc thử "dịch lỏng thứ nhất cho thử nghiệm tan rã/dịch lỏng thứ nhất cho thử nghiệm hòa tan" (độ pH=1,2) do Kanto Chemical Co., Inc. sản xuất và thử nghiệm sử dụng thuốc thử "dịch lỏng thứ hai cho thử nghiệm tan rã" (độ pH=6,8) do Kanto Chemical Co., Inc. sản xuất được thực hiện đối với mỗi 18 viên nang mà không sử dụng đĩa. Các viên nang được coi là bị tan rã khi chúng bị vỡ hoặc các vỏ nang của chúng bị rách hoặc bị hỏng.

Kết quả

Kết quả thử nghiệm về đặc tính tạo hình và đặc tính tan trong ruột được thể hiện trong bảng 2. Như được thể hiện trong bảng 2, tất cả các sản phẩm ví dụ từ 1 đến 5 có đặc tính tạo hình tốt. Về đặc tính tan trong ruột, các sản phẩm ví dụ

từ 1 đến 5 đã thể hiện là không tan rã đối với toàn bộ 18 viên nang mềm không có đường nổi sau 120 phút thử nghiệm tan rã trong dịch lỏng thứ nhất và thể hiện là tan rã từ sau 5 phút thử nghiệm trong dịch lỏng thứ hai đối với thử nghiệm tan rã sử dụng các mẫu viên nang mới và toàn bộ 18 viên nang mềm không có đường nổi được tan rã sau 30 phút thử nghiệm.

Vì thế, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng các viên nang mềm không có đường nổi có đặc tính tạo hình và đặc tính tan trong ruột vượt trội có thể được sản xuất bằng cách tạo ra viên nang mềm không có đường nổi bằng cách nhỏ giọt sử dụng chất lỏng tạo vỏ của viên nang tan trong ruột chứa gelatin và pectin có chỉ số metoxy hóa thấp có mức độ este hóa nằm trong khoảng từ 0% đến 40% và mức độ amit hóa nằm trong khoảng từ 0% đến 25%, chất lỏng tạo vỏ của viên nang tan trong ruột có độ nhớt ở nhiệt độ 50°C nằm trong khoảng từ 60 đến 127 mPa•s.

Bảng 2

	Loại pectin	Đánh giá đặc tính tạo hình	Đánh giá đặc tính tan trong ruột	
		Khả năng tạo hình	Dịch lỏng thứ nhất	Dịch lỏng thứ hai
Sản phẩm ví dụ 1	Pectin-1	Tốt	○	○
Sản phẩm ví dụ 2	Pectin-2	Tốt	○	○
Sản phẩm ví dụ 3	Pectin-3	Tuyệt vời	○	○
Sản phẩm ví dụ 4	Pectin-4	Tuyệt vời	○	○
Sản phẩm ví dụ 5	Pectin-5	Tốt	○	○
Sản phẩm so sánh	Pectin-6	Chấp nhận được	×	--

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Các viên nang mềm không có đường nổi tan trong ruột được sản xuất bởi sáng chế có đặc tính tan trong ruột và đặc tính tạo hình tuyệt vời và có thể được áp dụng trong lĩnh vực dược phẩm, chế phẩm bổ sung chế độ ăn, và thực phẩm bổ dưỡng.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp sản xuất viên nang mềm không có đường nổi tan trong ruột, bao gồm các bước (a) và (b) sau đây:

(a) điều chế chất lỏng tạo vỏ của viên nang tan trong ruột chứa gelatin và pectin có chỉ số metoxy hóa thấp có mức độ este hóa nằm trong khoảng từ 0% đến 40% và mức độ amit hóa nằm trong khoảng từ 0% đến 25%, chất lỏng tạo vỏ của viên nang tan trong ruột có độ nhớt ở nhiệt độ 50°C nằm trong khoảng từ 60 đến 127 mPa•s; và

(b) bao nang các chất nạp trong viên nang bằng chất lỏng tạo vỏ của viên nang tan trong ruột điều chế được trong bước (a) bằng cách nhỏ giọt.

2. Phương pháp sản xuất viên nang mềm không có đường nổi tan trong ruột theo điểm 1, trong đó độ bền gel của gelatin nằm trong khoảng từ 180 đến 330 Bloom.

3. Phương pháp sản xuất viên nang mềm không có đường nổi tan trong ruột theo điểm 1 hoặc 2, trong đó dung dịch nước chứa pectin có chỉ số metoxy hóa thấp ở nồng độ 2% khối lượng có độ nhớt ở nhiệt độ 35°C nằm trong khoảng từ 8 đến 15 mPa•s.

4. Phương pháp sản xuất viên nang mềm không có đường nổi tan trong ruột theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó chất lỏng tạo vỏ của viên nang tan trong ruột chứa pectin có chỉ số metoxy hóa thấp với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 20 phần khối lượng tính theo 100 phần khối lượng gelatin.

5. Phương pháp sản xuất viên nang mềm không có đường nổi tan trong ruột theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó chất lỏng tạo vỏ của viên nang tan trong ruột có độ nhớt ở nhiệt độ 50°C nằm trong khoảng từ 70 đến 110 mPa•s.

6. Phương pháp sản xuất viên nang mềm không có đường nổi tan trong ruột theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó pectin có chỉ số metoxy hóa thấp có mức độ amit hóa nằm trong khoảng từ 5% đến 25%.

7. Phương pháp sản xuất viên nang mềm không có đường nổi tan trong ruột theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó pectin có chỉ số metoxy hóa thấp được phân tán trong glyxerin và sau đó được hòa tan trong nước nóng, sau

đó gelatin được bổ sung và được hòa tan, và hỗn hợp được lọc và được khử khí bằng cách để yên.

8. Phương pháp sản xuất viên nang mềm không có đường nổi tan trong ruột theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó việc bao nang được thực hiện sao cho tỷ lệ vỏ của viên nang tan trong ruột nằm trong khoảng từ 9% đến 30% khối lượng.