



(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)



1-0033655

(51)⁷ A61K 9/14; A61K 9/50; A23L 27/10;
A61K 8/02

(13) B

(21) 1-2019-01483

(22) 19/09/2017

(86) PCT/EP2017/001111 19/09/2017

(87) WO/2018/059732 05/04/2018

(30) 16450024.1 30/09/2016 EP

(45) 25/10/2022 415

(43) 26/08/2019 377A

(73) ERBER AKTIENGESELLSCHAFT (AT)

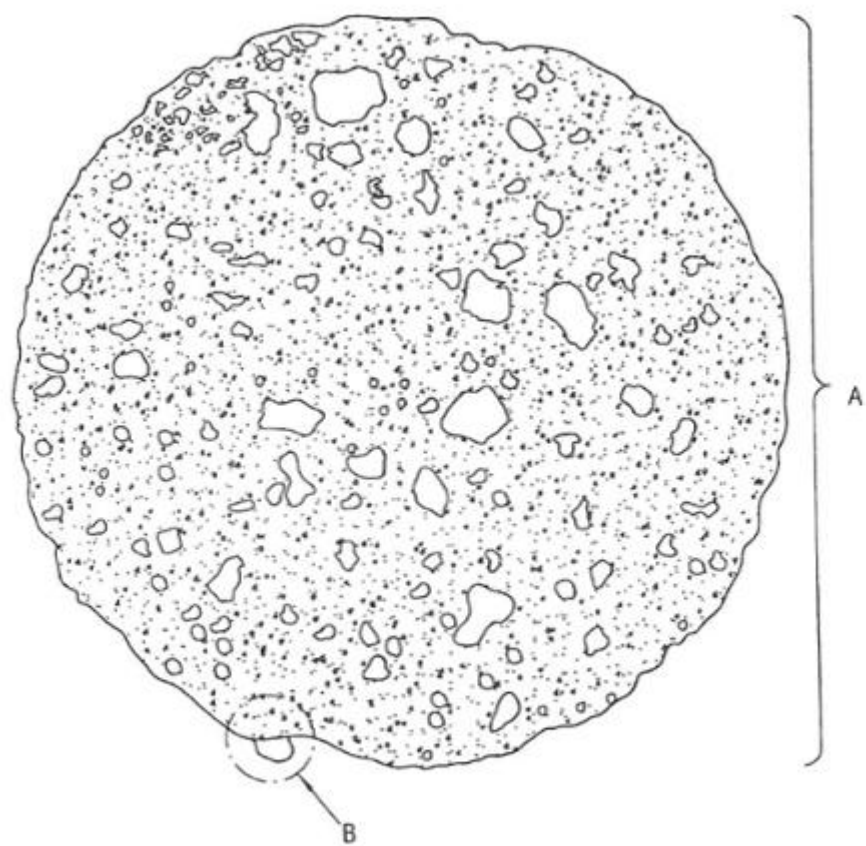
Erber Campus 1, 3131 Getzersdorf bei Traismauer, Austria

(72) GOTTSCHALK, Pia (AT); BINDER, Eva-Maria (AT); WAXENECKER, Franz (AT); SCHIEDER, Carina (AT); HUNGER, Anne-Christine (DE); COLE, Stephen, Charles, John (AT).

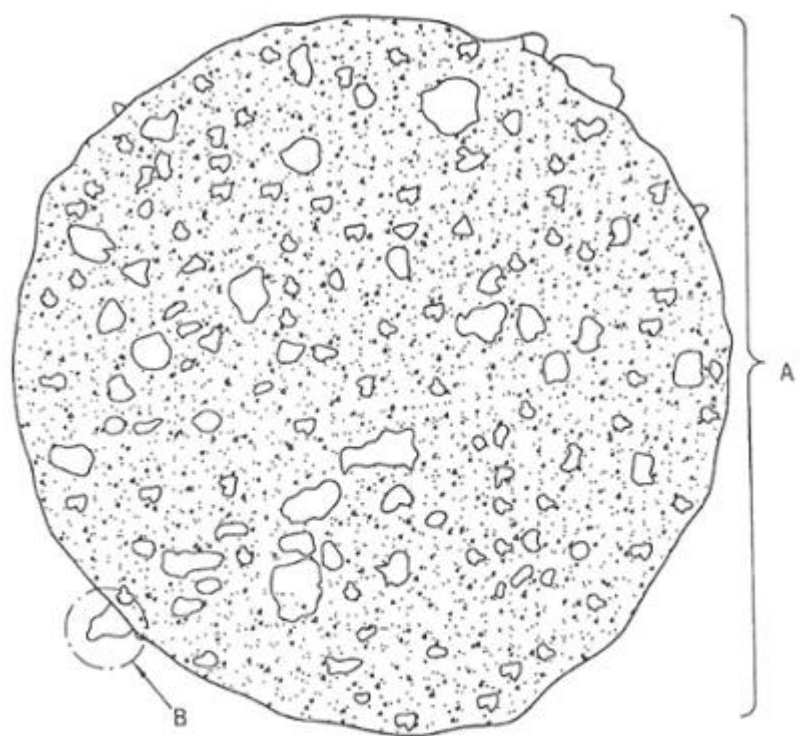
(74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ Thảo Thọ Quyền (INVENCO.,LTD)

(54) HẠT CHỨA ÍT NHẤT MỘT CHẤT DỄ BAY HƠI VÀ QUY TRÌNH SẢN XUẤT HẠT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hạt chứa ít nhất một chất dễ bay hơi bao gồm lõi chứa ít nhất một nguyên liệu nền và ít nhất một chất dễ bay hơi và ít nhất một lớp bao, trong đó lớp bao thứ nhất là lớp không hợp nhất chứa ít nhất một chất mang, trong đó tùy ý lớp không hợp nhất chứa ít nhất một chất kỵ nước, và tùy ý hạt này được phủ bởi ít nhất một lớp hợp nhất và/hoặc (các) lớp không hợp nhất khác cũng như là quy trình sản xuất hạt này.



10 μ m



10μm

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hạt chứa ít nhất một chất dễ bay hơi và quy trình sản xuất hạt này. Hạt này gồm một lõi chứa ít nhất một nguyên liệu nền và ít nhất một chất dễ bay hơi cũng như là ít nhất một lớp bao.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Việc đưa các hoạt chất như dịch chiết thực vật, dược phẩm hoặc cả tinh dầu vào các hạt là đã biết, bao gồm ít nhất một nguyên liệu nền trong lõi của nó, mà có thể bám vào hoặc phủ lên hoặc bao nang nền các hoạt chất. Để hoạt chất không bị phá hủy hoặc bị bay hơi trong suốt quá trình bảo quản hoặc xử lý tiếp theo, ví dụ, xử lý, tạo kết viên hoặc tạo hạt thức ăn chăn nuôi hoặc phụ gia thức ăn chăn nuôi, hạt lõi có thể có ít nhất một lớp bao được bao bằng quy trình xử lý tầng sôi, đặc biệt là sấy tầng sôi hoặc kỹ thuật bao khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Nhờ đó có thể tạo ra hạt hoặc vi hạt chứa lõi và lớp bao. Tuy nhiên, không thể bảo vệ được các hoạt chất dễ bay hơi, đặc biệt là các hoạt chất có mặt trong lõi trong quá trình bao lớp bao. (Các) hoạt chất dễ bay hơi bị phá hủy hoặc thoát ra trong quá trình bao bằng quy trình tầng sôi ngay cả ở nhiệt độ xử lý tương đối thấp. Các tổn thất như vậy trong quá trình xử lý hoặc bảo quản là tốn kém và dẫn đến sự không ổn định của lượng hoạt chất dễ bay hơi có trong sản phẩm. Ngoài ra, có nguy cơ lượng hợp chất dễ bay hơi mong muốn chứa trong hạt là không đủ.

Từ công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 2011/0142985 có thể tạo ra chất phụ gia thức ăn chăn nuôi dạng hạt có lõi và lớp bao, theo cách đó lõi là một vi hạt gồm ít nhất một dịch chiết thực vật có hoạt tính và/hoặc ít nhất một chất tạo hương được kết hợp với nền. Lớp bao bao gồm ít nhất một chất làm ngọt và tùy ý ít nhất một chất gây nhay và ít nhất một chất tạo hương. Chất tạo hương theo đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 2011/0142985 là chất tạo hương bất kỳ như được xác định bởi tiêu chuẩn hướng dẫn của châu Âu 88/388/EEC. Hơn nữa tài liệu này cũng thể hiện quy trình điều chế chất phụ gia thức ăn chăn nuôi dạng hạt.

Công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US-PS 4,707,367 mô tả chế phẩm chứa tinh dầu rắn được ép đùn và trên cơ sở nóng chảy ở dạng hạt có lõi ưa nước gồm đường, tinh bột hydrolysat, chất nhũ hóa được chọn, chất tạo hương tinh dầu và nước, trong đó chất tạo hương tinh dầu được cung cấp ở dạng được bao nang gần như hoàn toàn.

Công bố đơn yêu cầu cấp patent châu Âu số EP 1 419 811 A1 đề cập đến các dịch chiết thực vật ổn định mà được cung cấp theo cách được vi bao nang. Các vi hạt được điều chế bằng cách điều chế nhũ tương chứa nước, chất hòa tan, các polyme tự nhiên và chất được bao nang và sấy phun nhũ tương này sẽ thu được các vi hạt dạng bột theo yêu cầu.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó sáng chế đề cập đến hạt và quy trình sản xuất hạt này, trong đó hạt này có lõi chứa ít nhất một chất dễ bay hơi, cụ thể là ít nhất một chất dễ bay hơi với lượng lớn và ít nhất một lớp bao bảo vệ chất dễ bay hơi trong hạt theo cách sao cho gần như không làm hao hụt trong quá trình sản xuất, xử lý và bảo quản hạt sau đó. Hơn thế nữa, hạt này cần dễ xử lý và phải là hạt chảy tự do mà không dính và không vón cục.

Mục đích này đạt được bằng cách tạo ra hạt có lõi chứa ít nhất một nguyên liệu nền và ít nhất một chất dễ bay hơi và ít nhất một lớp bao, trong đó hạt này khác biệt ở chỗ:

- a) nguyên liệu nền được chọn từ nhóm bao gồm chất béo, triglycerit được hydro hóa và sáp mà là chất rắn hoặc bán rắn ở nhiệt độ 20°C và áp suất 1 at,
- b) lõi chứa nguyên liệu nền với lượng nằm trong khoảng từ 30% khối lượng đến 97% khối lượng tính theo tổng khối lượng của lõi,
- c) ít nhất một chất dễ bay hơi được chứa trong lõi có áp suất hơi ở nhiệt độ 125°C nằm trong khoảng từ 10mmHg đến 200mmHg,
- d) lớp bao thứ nhất là lớp không hợp nhất chứa ít nhất một chất mang bám vào lõi,
- e) chất mang là một nguyên liệu vô cơ có cấu trúc xốp và D50 nằm trong khoảng từ 1 đến 300µm,

f) lõi có tỷ lệ che phủ bề mặt trung bình bởi lớp không hợp nhất nằm trong khoảng từ 1% đến 50%,

trong đó tùy ý lớp không hợp nhất chứa ít nhất một chất kỵ nước, và tùy ý hạt này được phủ bởi ít nhất một lớp hợp nhất và/hoặc (các) lớp không hợp nhất khác,

trong đó sự có mặt của lớp không hợp nhất thứ nhất làm tăng khả năng giữ lại chất dễ bay hơi trong lõi trong suốt quá trình tạo hạt hoặc tạo tầng sôi của hạt.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 gồm Fig.1A và Fig.1B, trong đó:

Fig.1A thể hiện mặt cắt ngang qua hạt được tạo ra bằng ví dụ 1a có lõi (A) và lớp không hợp nhất (B).

Fig.1B thể hiện mặt cắt ngang qua hạt được tạo ra bằng ví dụ 1b có lõi (A) và lớp không hợp nhất (B).

Fig.2 gồm Fig.2A và Fig.2B, trong đó:

Fig.2A thể hiện mặt cắt ngang qua hạt được tạo ra trong ví dụ 1a. Đường kính của lõi và chiều dài của các hạt nguyên liệu mang được chọn được thể hiện trong đó.

Fig.2B thể hiện mặt cắt ngang qua hạt được tạo ra trong ví dụ 1b. Đường kính của lõi và chiều dài của hạt chứa chất mang được chọn được thể hiện trong đó.

Fig.3 thể hiện mặt cắt ngang của hạt có lõi (A) và lớp không hợp nhất (B) mà được phủ bởi lớp hợp nhất (C).

Mô tả chi tiết sáng chế

Bằng cách tạo ra hạt có lớp bao thứ nhất là lớp không hợp nhất tốt hơn là chứa ít nhất một chất kỵ nước, ngạc nhiên là có thể tránh được sự bay hơi của ít nhất một chất dễ bay hơi chứa trong lõi bất kể là hạt này được bảo quản trong một thời gian dài hoặc được xử lý tiếp ở nhiệt độ cao hơn. Có thể sản xuất được hạt bền và ổn định nếu lõi chứa nguyên liệu nền với lượng nằm trong khoảng từ 30% khối lượng đến 97% khối lượng tính theo tổng khối lượng của lõi. Bằng cách tạo ra lõi chứa tối đa 97% khối lượng nguyên liệu nền có thể điều chỉnh được độ bền và độ đặc chắc của lõi theo yêu cầu tương ứng và ở cùng thời điểm kiểm soát tỷ lệ bao phủ của lớp không hợp nhất. Thu được các kết quả đặc biệt tốt nếu ít nhất một nguyên liệu nền của lõi được chọn từ nhóm gồm chất béo; triglycerit được hydro

hóa và sáp mà là chất rắn hoặc bán rắn ở nhiệt độ 20°C và áp suất 1 at. Hơn nữa có thể sử dụng hạt thu được trong quy trình tạo tầng sôi hoặc tạo hạt chuẩn mà không làm hao hụt quá 20%, tốt hơn là 10%, tốt nhất là 5% khối lượng của chất dễ bay hơi chứa trong lõi. Do đó, làm tăng mức giữ lại chất dễ bay hơi trong lõi, tốt hơn là thu được mức giữ lại là hơn 10%, hơn 20%, hơn 30% và hơn 50%.

Có thể thu được mức giữ lại chất dễ bay hơi đặc biệt tốt trong lõi nếu chất mang vô cơ có cấu trúc xốp có D_{50} nằm trong khoảng từ 1 đến 300 μm . Tốt hơn là nguyên liệu mang vô cơ có cấu trúc xốp có D_{50} nằm trong khoảng từ 2 đến 150 μm và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 5 đến 30 μm có thể được sử dụng làm chất mang. D_{50} được hiểu là cỡ hạt (đường kính) mà 50% hạt trong mẫu nằm dưới cỡ hạt này. Với nguyên liệu mang này có thể tạo ra lớp không hợp nhất có độ dày thích hợp để có thể hấp phụ chất dễ bay hơi có mặt trong lõi và đồng thời thu được hạt có lớp không hợp nhất bao phủ không quá 50% bề mặt lõi.

Giả sử là bằng cách chọn nguyên liệu nền của lõi cũng như là chất dễ bay hơi theo cách sao cho chất mang của lớp không hợp nhất thứ nhất chỉ bám lên các phân tử của chất dễ bay hơi được tiếp xúc ở bề mặt của lõi, thì có thể tạo ra lõi chỉ được bao phủ bằng chất mang của lớp không hợp nhất thứ nhất với lượng từ nhỏ đến trung bình. Ví dụ nếu chất dễ bay hơi hoặc kể cả hỗn hợp chất dễ bay hơi tốt hơn là chất lỏng ở nhiệt độ trong phòng bằng $20 \pm 5^\circ\text{C}$, thì chất mang của lớp không hợp nhất thứ nhất được gắn bởi các cầu nối chất lỏng ở các vùng của nguyên liệu lõi tiếp xúc với (các) chất dễ bay hơi ở bề mặt. Ngạc nhiên là sự gắn kết giữa nguyên liệu nền và chất mang sẽ không diễn ra và vì thế mức phủ của nguyên liệu lõi ở các vùng mà không có chất dễ bay hơi ở bề mặt cũng sẽ không diễn ra, vì thế tạo ra hạt có lõi và ít nhất một lớp không hợp nhất bao phủ nhiều nhất là 50% lõi, đặc biệt là nhiều nhất là 25% và tốt nhất nhiều nhất là 15% bề mặt của lõi. Tốt hơn là tạo ra hạt có tỷ lệ bao phủ bề mặt trung bình bởi lớp không hợp nhất nằm trong khoảng từ 2% đến 25% và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 3% đến 15%.

Các hạt tạo ra có thể được sử dụng trong sản phẩm dinh dưỡng ví dụ đưa chất tạo hương bất hương bất kỳ vào thức ăn hoặc thực phẩm, để bổ sung các hoạt chất dễ bay hơi trong các sản phẩm dược phẩm hoặc thức ăn hoặc thực phẩm. Về bản chất có thể sử dụng các hạt này như là phụ gia thực phẩm hoặc phụ gia thức ăn

bằng cách trộn hạt này vào hỗn hợp sơ chế của thức ăn hoặc vào thức ăn hoặc trong các sản phẩm thực phẩm tiện dụng như ví dụ kẹo cao su. Hơn nữa các hạt này cũng có thể được sử dụng để đưa các chất tạo hương vào các sản phẩm dùng khi tắm, trong các dung dịch tẩy và rửa và/hoặc bột kể cả làm chất xử lý và/hoặc chất bổ trợ trong các sản phẩm khác nhau.

Tốt hơn là lõi này chứa 3% khối lượng đến 50% khối lượng, tốt hơn là 5% khối lượng đến 40% khối lượng và thậm chí tốt hơn nữa là từ 10% khối lượng đến 30% khối lượng chất dễ bay hơi tính theo tổng khối lượng của lõi. Bằng cách chọn lượng chất dễ bay hơi nằm trong khoảng này có thể tạo ra hạt có lõi ổn định chứa một lượng chất dễ bay hơi mà bám chắc chắn vào lõi, đặc biệt là hấp phụ hoặc hấp phụ ở bề mặt của nguyên liệu lõi hoặc cũng bao gồm trong nguyên liệu nền tạo lõi và chất dễ bay hơi cũng có thể được liên kết với nguyên liệu của lớp không hợp nhất và nhờ đó ngăn ngừa được tình trạng hao hụt sự bay hơi bất kỳ của chất dễ bay hơi trong quá trình xử lý hạt bất kỳ sau đó.

Có thể thu được kết quả tuyệt vời nếu ít nhất một chất dễ bay hơi được chứa trong lõi có áp suất hơi ở nhiệt độ 125°C nằm trong khoảng từ 10mmHg đến 200mmHg, tốt hơn là từ 30mmHg đến 70mmHg. Áp suất hơi được tính toán bằng phương trình Antoine và các hằng số thu được từ tài liệu Yaws, C.L. & Satyro, M.A., "Chapter 1 – Vapor Pressure – Organic Compounds", in "The Yaws Handbook of Vapor Pressure (Second Edition) Antoine Coefficients", Elsevier B.V. (2015) pp 1-314, ISBN: 978-0-12-802999-2. Một nguồn khác để thu được hằng số Antoine có thể là Dykyj, J., Svoboda, J., Wilhoit, R.C., Frenkel, M. & Hall, K.R., Chapter 2 Organic Compounds, C1 to C57 Part 2, in Vapor Pressure and Antoine Constants for Oxygen Containing Organic Compounds, Springer Materials (2000) pp 111-205. ISBN: 978-3-540-49810-0. Trong trường hợp tính toán áp suất hơi khác thu được kết quả trái ngược, được ưu tiên theo sáng chế là áp suất hơi của ít nhất một chất dễ bay hơi trong lõi tốt hơn là nằm trong khoảng từ áp suất hơi của D-limonen (CAS-No: 5989-27-5) đến áp suất hơi của eugenol (CAS-No: 97-53-0), được ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ áp suất hơi của linalool (CAS-No: 78-70-6) đến áp suất hơi của D-carvon (CAS-No: 2244-16-8).

Ngạc nhiên là các chất này có thể được giữ lại trong lõi của hạt nhờ lớp không hợp nhất được bám vào bề mặt của lõi. Được cho là lớp không hợp nhất được chọn có thể thu hút các phân tử bay hơi của chất dễ bay hơi và gắn kết chúng nhờ liên kết vật lý nhờ đó tránh được sự bay hơi của các phân tử dễ bay hơi chứa trong lõi ra khỏi hạt.

Bằng cách chọn lọc ít nhất một chất dễ bay hơi chứa trong lõi từ tinh dầu hoặc dịch chiết thực vật đều được ưu tiên điều chế từ thực vật được chọn từ nhóm bao gồm cây rau thơm Ý, cỏ xạ hương, cây lộc đề xanh, cây thì là Ba Tư, cây bạc hà, cây bạc hà cay, cây hoi, cây cam, cây chanh, cây thì là, hoi năm cánh, cây đinh hương, cây quế và cây tỏi; hoặc từ một thành phần, hoặc hợp chất của tinh dầu hoặc dịch chiết thực vật, mà cũng có thể thu được từ quá trình sản xuất bằng công nghệ sinh học hoặc tổng hợp, tốt hơn là được chọn từ nhóm bao gồm D-limonen, γ -terpinen, *p*-cymen, 2-careen, linalool oxit, isomenthon, camphor, linalool, terpinen-4-ol, 2-isopropyl-1-metoxy-4-metylbenzen, L-Menthol, etylamin, α -terpineol, β -caryophyllen, D-carvon, metyl salixylat, α -caryophyllen, lavandulyl axetat, caryophyllen oxit, eugenol, thymol và carvacrol; tỷ lệ giữ lại chất dễ bay hơi là rất cao. Hạt chứa chất dễ bay hơi như được mô tả có thể đặc biệt được sử dụng làm chất tạo hương trong các sản phẩm dinh dưỡng cho người hoặc động vật, chất kháng khuẩn, chất chống viêm, chất đồng hóa, chất cải thiện hình thái, chất làm tăng tính toàn vẹn của ruột, chất cải thiện khả năng tiêu hóa, chất điều biến hệ vi sinh vật đường ruột, chất hỗ trợ tình trạng sức khỏe của đường ruột, chất thúc đẩy tiêu hóa để cải thiện việc tiêu thụ thức ăn và tiết kiệm các chất dinh dưỡng; làm công cụ để làm giảm sự bay hơi và cải thiện sự ổn định nhiệt của hạt chứa chất dễ bay hơi, đặc biệt là tinh dầu trong suốt quá trình xử lý thực phẩm và thức ăn, tạo hạt, ép đùn và quy trình sấy bất kỳ như sấy phun và/hoặc sấy trực và/hoặc tiệt trùng; làm chất ngăn ngừa và/hoặc điều trị cho người hoặc động vật bị các bệnh liên quan đến đường dạ dày-ruột như tiêu chảy, viêm ruột và v.v., làm chất tạo hương cho kẹo cao su để làm tăng cảm giác dễ chịu của kẹo cao su, làm chất tạo hương cho các sản phẩm dùng để tắm rửa để làm tăng hương vị trong bất kỳ loại sản phẩm dùng để tắm rửa như sữa tắm, dầu gội đầu, kem đánh răng, chất khử mùi và v.v., làm chất tạo hương và các

chất có hoạt tính kháng khuẩn trong các chế phẩm tẩy và rửa dựa trên dung dịch khô và/hoặc ướt và nhiều ứng dụng khác.

Các tinh dầu theo sáng chế được hiểu là các chất mà được điều chế theo ít nhất một quy trình được mô tả trong được điển Châu Âu, tái bản lần thứ 8, phiên bản bổ sung 8.0/2098.

Các dịch chiết thực vật theo sáng chế được hiểu là các chất mà được điều chế theo ít nhất một quy trình được mô tả trong được điển châu Âu, tái bản lần thứ 8, phiên bản bổ sung 8.5/0765.

Tất cả các hợp chất đề cập có thể có nguồn gốc trong tự nhiên, tổng hợp, hoặc tổng hợp bằng công nghệ sinh học.

Tốt hơn là, chất dễ bay hơi hoặc cả hỗn hợp các chất dễ bay hơi khác nhau chứa trong lõi là chất lỏng ở nhiệt độ $20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ nhờ đó có thể khẳng định rằng chất dễ bay hơi trong lõi tạo lớp không hợp nhất với ít nhất một chất mang của lớp không hợp nhất. Hơn nữa, có thể là chất dễ bay hơi là hoạt chất cảm giác như hoạt chất ở khứu giác chi phối mùi, hoạt chất vị giác chi phối vị hoặc chất chi phối cả mùi và vị như chất thơm hoặc chất tạo hương.

Có thể là chất dễ bay hơi này là một hợp chất béo, este, axit, rượu, aldehyt, keton hoặc dẫn xuất của chúng, đặc biệt là terpen như terpen mạch hở, terpen mạch vòng, monoterpen hoặc sesquiterpen; đặc biệt là lacton như γ -octalacton, γ -nonalacton, γ -decalacton hoặc γ -undecalacton.

Chất dễ bay hơi cũng có thể là một hợp chất thơm đặc biệt là dẫn xuất của axit benzoic, dẫn xuất của phenol, dẫn xuất của phenylpropan hoặc dẫn xuất của coumarin.

Theo một phương án phát triển khác của sáng chế, các hạt mà có đường kính lõi nằm trong khoảng từ $50\mu\text{m}$ đến $1000\mu\text{m}$, tốt hơn là nằm trong khoảng từ $100\mu\text{m}$ đến $300\mu\text{m}$ và thậm chí tốt hơn là nằm trong khoảng từ $175\mu\text{m}$ đến $225\mu\text{m}$ là đủ nhỏ để được trộn và thậm chí được phân phối trong các sản phẩm dạng lỏng, bột nhão hoặc kể cả dạng rắn như bột hoặc hạt. Do đó có thể chỉ sử dụng một lượng nhỏ các hạt này trong các sản phẩm để thu được tác dụng được chọn, đó là mức giữ lại chất dễ bay hơi trong lõi cao, tốt hơn là hơn 10%, tốt hơn nữa là hơn 20%, hơn 30%, hơn 50%. Ví dụ có thể bổ sung hạt này với lượng kết hợp nằm trong khoảng

từ 0,01g đến 7kg mỗi 1000kg và/hoặc 1000l vào các chất ngăn ngừa và/hoặc điều trị cho người hoặc động vật, với lượng kết hợp nằm trong khoảng từ 0,01g đến 10kg mỗi 1000kg và/hoặc 1000l vào chất tạo hương cho các sản phẩm dinh dưỡng dành cho người hoặc động vật hoặc kể cả bổ sung với lượng nằm trong khoảng từ 10g đến 10kg mỗi tấn sản phẩm thay thế sữa bột/thức ăn và/hoặc mỗi 1000l nước/sữa trong thức ăn, chất thay thế sữa và kể cả bổ sung vào nước.

Đặc biệt là hạt bền và ổn định được đặc trưng bởi lõi chứa nguyên liệu nền với lượng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 50% khối lượng đến 85% khối lượng và thậm chí tốt hơn nữa với lượng nằm trong khoảng từ 58% khối lượng đến 70% khối lượng tính theo tổng khối lượng của lõi. Bằng cách tạo ra lõi chứa tối đa 85% khối lượng nguyên liệu nền có thể điều chỉnh được độ bền và độ đặc chắc của lõi theo yêu cầu tương ứng và đồng thời kiểm soát tỷ lệ bao phủ của lớp không hợp nhất. Nguyên liệu nền có mặt trong lõi càng nhiều thì tỷ lệ bao phủ của lớp không hợp nhất lên lõi này càng nhỏ.

Có thể thu được các kết quả đặc biệt tốt nếu ít nhất một nguyên liệu nền của lõi được chọn từ triglyxerit được hydro hóa, tốt hơn là các triglyxerit thực vật như dầu cọ, dầu hướng dương, dầu ngô, dầu hạt nho, dầu lạc hoặc dầu đậu nành hoặc từ sáp, tốt hơn là sáp candelilla hoặc sáp carnauba. Bằng cách chọn nguyên liệu lõi từ các nguyên liệu được nêu trên đây có thể đưa chất dễ bay hơi vào nguyên liệu nền và đồng thời tạo ra lõi ở dạng rắn hoặc bán rắn để việc phủ chất mang lên lõi này sẽ tạo ra một lớp bao không hợp nhất của chất mang.

Để tạo ra lõi ổn định hơn, tốt hơn là tối đa 20% khối lượng của ít nhất một nguyên liệu nền được thay thế bằng ít nhất một chất làm mềm cấu trúc, được chọn từ nhóm bao gồm polyme, như protein, tốt hơn là protein nước sữa, protein ngô, protein lúa mì, protein cây cải dầu và protein đậu Hà Lan, polysacarit như xenluloza, tinh bột và pectin; montmorillonit; stearat; sulphat và silic oxit, tốt hơn là silic oxit kết tủa. Bằng cách đưa chất làm mềm cấu trúc vào lõi có thể làm tăng thêm độ ổn định cho hạt và đồng thời làm tăng khả năng giữ lại chất dễ bay hơi trong nguyên liệu lõi của hạt. Bằng cách đưa chất làm mềm cấu trúc vào lõi, có thể thu được lượng chất dễ bay hơi trong lõi cao hơn, lớn hơn hoặc bằng 40% khối lượng.

Để tạo ra lớp không hợp nhất có thể làm tăng tỷ lệ giữ lại chất dễ bay hơi trong lõi thậm chí tốt hơn, sáng chế còn được phát triển trong đó chất mang của lớp không hợp nhất chứa ít nhất một chất kỵ nước. Bằng cách bổ sung ít nhất một chất kỵ nước mà tốt hơn là ở dạng lỏng hoặc bán rắn ở nhiệt độ trộn chất kỵ nước và chất mang vào chất mang có thể tạo ra nguyên liệu cho lớp không hợp nhất mà vẫn ở dạng bột và tương tự với nguyên liệu của lõi mà không cần giống hệt. Tốt hơn là ít nhất một chất kỵ nước được chọn từ tinh dầu hoặc dịch chiết thực vật tốt hơn là được sản xuất từ thực vật được chọn từ nhóm bao gồm cây rau thơm Ý, cỏ xạ hương hoặc cây bạc hà, cây bạc hà cay, hoặc từ một thành phần, hoặc hợp chất từ tinh dầu hoặc dịch chiết thực vật, mà cũng có thể được sản xuất từ quy trình công nghệ sinh học hoặc quy trình tổng hợp, tốt hơn là được chọn từ nhóm bao gồm monoterpen, tốt hơn là α -terpinen, linalool, geraniol, Menthol, citronellal, carvon, menton, sesquiterpen tốt hơn là farnesol, farnesen, α -bisabolol và α -caryophyllen; và các hợp chất thơm tốt hơn là carvacrol, thymol, cinnamaldehyt, anethol và eugenol. Bằng cách bổ sung các chất kỵ nước vào chất mang có thể kết hợp một lượng chất dễ bay hơi lớn hơn như tinh dầu vào hạt nguyên và đặc biệt là vào lớp không hợp nhất nhờ đó các hạt có lượng chất dễ bay hơi dư có thể được tạo ra. Trong nhiều ứng dụng như phụ gia thực phẩm hoặc thức ăn lượng chất tạo hương sẽ là lượng cần để tạo ra sản phẩm chức năng và ngon và nhờ đó có thể hữu dụng có lớp không hợp nhất chứa cả chất tạo hương.

Ngạc nhiên đã phát hiện ra rằng việc gắn kết lớp không hợp nhất vào lõi sẽ không gây ra ảnh hưởng bất lợi nếu chất mang của lớp không hợp nhất chứa chất kỵ nước với lượng ít hơn 100% khối lượng, tốt hơn ít nhất là 150% khối lượng, tốt hơn nữa ít nhất là 220% khối lượng và thậm chí tốt nhất ít nhất là 400% khối lượng tính theo khối lượng của chất mang mà không có ít nhất một chất kỵ nước. Tác dụng thu được đó là tổng lượng chất kỵ nước trong hạt tăng lên mà dẫn đến sản phẩm có lượng chất tạo hương cao hơn, điều này giúp che vị khó chịu của các chất chứa trong lõi hoặc kể cả sản phẩm mà được bổ sung hạt này.

Để tạo ra hạt có thời gian bảo quản dài theo sáng chế có thể bao hạt này bằng ít nhất một lớp hợp nhất. Lớp hợp nhất này có thể có độ dày không quá 100 μ m, tốt hơn là không quá 50 μ m, tốt hơn nữa là không quá 20 μ m và tốt nhất là không quá

10 μ m, nhờ đó hạt tạo ra nhỏ hơn đáng kể để sử dụng trong nhiều ứng dụng như dùng trong các ứng dụng dược phẩm, thức ăn hoặc thực phẩm làm chất tạo hương hoặc kể cả làm các chất có hoạt tính kháng khuẩn trong các chế phẩm tẩy và rửa dựa trên dung dịch khô và/hoặc ướt. Hơn nữa lớp hợp nhất có thể chứa ít nhất một nguyên liệu bao và tùy ý ít nhất một hoạt chất hoặc kể cả nguyên liệu bao và chất tạo hương.

Lớp hợp nhất như vậy có thể bao gồm mỗi nguyên liệu thích hợp và tốt hơn là lớp kỵ nước trong đó tốt hơn là nguyên liệu bao được chọn từ nhóm bao gồm triglycerit thực vật được hydro hóa, tốt hơn là dầu cọ, dầu hướng dương, dầu ngô, dầu hạt nho, dầu lạc và dầu đậu tương; sáp, tốt hơn là sáp candelilla và sáp carnauba; tinh dầu, tốt hơn là monoterpene, tốt hơn là limonen, α -terpinen, linalool, geraniol, menthol, citronellal, carvon và menthon, sesquiterpen, tốt hơn là farnesol, farnesen, α -bisabolol và α -caryophyllen; và hợp chất thơm tốt hơn là carvacrol, thymol, cinnamaldehyt, anethol và eugenol. Nhờ đó có thể tạo ra hạt có bề mặt kỵ nước mà tốt hơn là có thể được sử dụng trong các môi trường kỵ nước. Lớp bao kỵ nước, ví dụ, có thể tạo ra mức chống hòa tan trong môi trường chứa nước và sẽ tạo ra sản phẩm mà được bảo vệ khi đi qua đường dạ dày ruột trên như dạ dày của các động vật có dạ dày đơn hoặc dạ cỏ của loài nhai lại.

Theo cách này có thể tạo ra các hạt có lớp bao gồm có lớp hợp nhất ưa nước trong đó nguyên liệu bao tốt hơn là được chọn từ nhóm bao gồm polyme sinh học, tốt hơn là carbohydrat như tinh bột hoặc cyclodextrin, và polyetylen glycol; hydrocolloid, tốt hơn là carrageenan, alginat và gôm arabicum; gluten lúa mì; muối tốt hơn là clorua, nitrat, phosphat và sulphat, tốt hơn nữa là natri sulphat và amoni sulphat. Các hạt này có thể được sử dụng trong môi trường đặc biệt ưa nước và có thời gian bảo quản dài. Lớp ưa nước có thể chống hơi nước khi xử lý hoặc tạo hạt khi đưa các hạt này vào thức ăn cho động vật.

Sáng chế cũng đề cập đến quy trình sản xuất hạt chứa ít nhất một chất dễ bay hơi bao gồm các bước:

(i) tạo dung dịch nóng chảy gồm ít nhất một nguyên liệu nền, trong đó nguyên liệu nền được chọn từ nhóm bao gồm chất béo, triglycerit được hydro hóa và sáp mà là chất rắn hoặc bán rắn ở nhiệt độ 20°C và áp suất 1 at, trong đó ít nhất

một chất dễ bay hơi có áp suất hơi ở nhiệt độ 125°C nằm trong khoảng từ 10mmHg đến 200mmHg,

(ii) tạo hỗn hợp nóng chảy gồm nhũ tương, dịch phân tán, dung dịch hoặc hỗn dịch của ít nhất một chất dễ bay hơi ở trạng thái nóng chảy, bằng cách đưa chất dễ bay hơi vào dung dịch nóng chảy,

(iii) tạo lõi riêng cho hỗn hợp nóng chảy, trong đó lõi này chứa nguyên liệu nền với lượng nằm trong khoảng từ 30% khối lượng đến 97% khối lượng tính theo tổng khối lượng lõi,

(iv) làm nguội lõi riêng này,

(v) trộn lõi này với ít nhất một chất mang tùy ý chứa ít nhất một chất kỵ nước nhờ đó tạo lớp không hợp nhất thứ nhất, trong đó chất mang này là nguyên liệu vô cơ có cấu trúc xốp và D_{50} nằm trong khoảng từ 1 đến 300 μ m, trong đó lõi có tỷ lệ che phủ bề mặt trung bình của lớp không hợp nhất nằm trong khoảng từ 1% đến 50%,

(vi) tùy ý bao hạt này bằng ít nhất một lớp hợp nhất và/hoặc (các) lớp không hợp nhất khác,

trong đó sự có mặt của lớp không hợp nhất thứ nhất làm tăng khả năng giữ lại chất dễ bay hơi trong lõi trong quá trình tạo hạt bằng quá trình tạo tầng sôi.

Bằng quy trình này có thể tạo ra các hạt rất nhỏ chứa ít nhất một chất dễ bay hơi trong lõi của nó. Việc làm bay hơi chất dễ bay hơi này trong lõi được ngăn ngừa bằng cách phủ lên bề mặt lõi này một lớp không hợp nhất chứa ít nhất một nguyên liệu nền. Các bước của quy trình để tạo ra hạt này rất đơn giản và không cần đến các thiết bị đắt tiền và phức tạp để tạo ra hạt này. Tuy nhiên có thể tạo ra hạt có các ưu điểm nêu trên bằng quy trình này.

Có thể thu được các kết quả đặc biệt tốt nếu lõi được tạo ra bằng các kỹ thuật bao nang nền tốt hơn là bằng cách làm nguội bằng phun. Các kỹ thuật làm nguội bằng phun có thể được áp dụng được mô tả chi tiết trong tài liệu Gouin, S. (2004) Microencapsulation: industrial appraisal of existing technologies and trends. Trends Food Sci. Technol. 15, 330-347 và công bố đơn quốc tế số WO 99/61145 có tiêu đề phương pháp và thiết bị tạo nền sản phẩm được bao nang. Bằng cách sử dụng kỹ thuật này có thể tạo ra lõi chứa tối đa 50% khối lượng của chất dễ bay hơi và các lõi

được tạo ra còn được xử lý, đặc biệt là được bao bằng lớp không hợp nhất mà không làm thay đổi đáng kể nhiệt độ của nó.

Để tạo ra mức phủ của lớp không hợp nhất không quá 50%, đặc biệt không quá 25% và tốt hơn là không quá 15% bề mặt của lõi, quy trình có thể được thực hiện theo cách sao cho nguyên liệu lõi được trộn bằng cách lắc, khuấy nhẹ hoặc tuần hoàn trong đồ chứa mẻ ở nhiệt độ $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ với chất mang. Với quy trình này có thể tạo ra sự liên kết bằng chất lỏng giữa chất dễ bay hơi chứa trong lõi và chất mang chứa trong lớp không hợp nhất. Mặc dù không có sự liên kết hóa học nào giữa lõi và lớp không hợp nhất song lớp không hợp nhất không thể dễ dàng tách ra khỏi lõi sau khi nó tạo thành trên đó. Do đó, quy trình theo sáng chế là rẻ và đồng thời rất có hiệu quả để tạo ra hạt theo sáng chế.

Để tạo ra sự bảo vệ thêm cho lõi chứa và/hoặc bao gồm chất dễ bay hơi, lớp hợp nhất được bao bằng kỹ thuật bao thích hợp, tốt hơn là bao hạt chứa lõi và lớp không hợp nhất bằng phương pháp tầng sôi. Các kỹ thuật bao tầng sôi thích hợp được mô tả chi tiết trong tài liệu Nienow, A.W. (1995) Fluidised bed granulation và coating: applications to materials, agriculture and biotechnology. Chem. Eng. Comm. 139, 233-253 hoặc công bố đơn quốc tế số WO 03/033125 “Process for the production or coating of granules, apparatus for carrying out the process, and granules obtainable thereby”.

Cần lưu ý rằng như được sử dụng ở đây, thuật ngữ chỉ số ít bao gồm cả nghĩa số nhiều và ngược lại trừ khi được quy định theo cách khác. Do đó, ví dụ, đề cập đến “hạt” hoặc “quy trình” bao gồm một hoặc nhiều hạt hoặc quy trình như vậy, tương ứng, và đề cập đến “quy trình” bao gồm các bước và quy trình tương đương mà có thể được thay đổi hoặc thay thế đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Tương tự, ví dụ, đề cập đến “các nhóm”, “các quy trình” hoặc “chất dễ bay hơi” bao gồm “hạt”, “quy trình” hoặc “chất dễ bay hơi”, tương ứng.

Trừ khi được quy định theo cách khác, thuật ngữ “ít nhất” đứng trước một loạt các yếu tố được hiểu là đề cập đến mọi yếu tố trong loạt yếu tố này. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rằng, hoặc có thể biết chắc ngoài việc chỉ sử dụng thử nghiệm thông thường, có thể sử dụng nhiều thử nghiệm

tương đương với các phương án cụ thể theo sáng chế được mô tả ở đây. Các thử nghiệm tương đương này được dự định là được bao gồm trong sáng chế.

Thuật ngữ “và/hoặc” bất kể ở đoạn nào đều có nghĩa là “và”, “hoặc” và “toàn bộ hoặc tổ hợp khác bất kỳ của các yếu tố đi kèm với thuật ngữ này”. Ví dụ, A, B và/hoặc C có nghĩa là A, B, C, A+B, A+C, B+C và A+B+C.

Thuật ngữ “khoảng” hay “xấp xỉ” như được sử dụng ở đây có nghĩa là trong khoảng $\pm 20\%$, tốt hơn là trong khoảng $\pm 10\%$, và tốt hơn nữa là trong khoảng $\pm 5\%$ của giá trị hoặc khoảng giá trị nhất định. Thuật ngữ này cũng bao gồm số cụ thể, ví dụ, khoảng 20 bao gồm cả 20.

Thuật ngữ “nhiều hơn” bao gồm số cụ thể. Ví dụ, nhiều hơn 20 có nghĩa là ≥ 20 .

Trong toàn bộ bản mô tả và yêu cầu bảo hộ hoặc các mục, trừ khi được quy định theo cách khác, thuật ngữ “chứa” và các thuật ngữ biến thể như “bao gồm” và “có” sẽ được hiểu để chỉ việc bao gồm cả số nguyên được nêu (hoặc bước) hoặc nhóm số nguyên (hoặc các bước). Không loại trừ số nguyên khác bất kỳ (hoặc bước) hoặc nhóm các số nguyên (hoặc các bước). Nếu được sử dụng ở đây, thuật ngữ “chứa” có thể được thay thế bằng “bao gồm”, “gồm có”, “bao gồm”, “có” hoặc “mang.” Nếu được sử dụng ở đây, “chứa” loại trừ số nguyên hoặc bước bất kỳ không được chỉ ra trong yêu cầu bảo hộ/mục. Trong mỗi trường hợp ở đây thuật ngữ bất kỳ trong số các thuật ngữ “chứa”, “về cơ bản bao gồm” và “bao gồm” có thể được thay thế bằng một trong hai thuật ngữ còn lại.

Cần hiểu rằng sáng chế không bị giới hạn ở phương pháp, quy trình, nguyên liệu, chất phản ứng và các chất cụ thể, v.v., được mô tả ở đây. Các thuật ngữ được sử dụng ở đây chỉ nhằm mục đích mô tả các phương án cụ thể và không được dự định là làm giới hạn phạm vi của sáng chế, mà chỉ được xác định trong yêu cầu bảo hộ/mục.

Toàn bộ các công bố và các patent được viện dẫn trong bản mô tả này (kể cả các patent, đơn yêu cầu cấp patent, các công bố khoa học, các thông số kỹ thuật của nhà sản xuất, hướng dẫn, v.v.), dù được mô tả trên đây hoặc dưới đây, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Không có tài liệu nào ở đây được hiểu là thừa nhận rằng sáng chế không được phép đề lùi ngày. Trong phạm vi tài liệu được kết hợp bởi các

thông tin mâu thuẫn tham chiếu hoặc thông tin không phù hợp với bản mô tả này, thì bản mô tả này sẽ không sử dụng tài liệu như vậy.

Để làm rõ hơn các hạt cũng như là quy trình để tạo ra hạt này, sáng chế được mô tả dưới đây có dựa vào các hình vẽ và ví dụ thực hiện.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Trong ví dụ 1a-c) thể hiện quy trình sản xuất hạt gồm lõi chứa chất dễ bay hơi và lớp không hợp nhất được mô tả trên quy mô phòng thí nghiệm.

Ví dụ 1a

1) Tạo lõi

i) Tạo dung dịch nóng chảy của nguyên liệu nền

Dầu hướng dương được hydro hóa (HSO) (CAS-No: 69002-71-1; ADM Sio; VGB5ST; MP: 33 – 70°C; vảy trắng ở nhiệt độ 20°C) được làm nóng chảy trong bình bằng thép không gỉ ở nhiệt độ nóng chảy bằng 85°C. 600g HSO được rót vào bình thủy tinh có dung tích 2L. Bình thủy tinh được đặt trên thiết bị khuấy từ và nhiệt độ được duy trì ở nhiệt độ 85°C. Trong điều kiện khuấy 100g chất làm mềm cấu trúc (silicat kết tủa kị nước; Sipernat®D17; CAS-No: 68611-44-9; $D_{50} = 10\mu\text{m}$) được trộn với HSO nóng chảy.

ii) Kết hợp chất dễ bay hơi vào dung dịch nóng chảy

Ngay khi silicat kết tủa kị nước được hòa tan hoàn toàn, bổ sung 300g hỗn hợp đã hòa tan hoàn toàn gồm các chất dễ bay hơi (1) chứa carvacrol tổng hợp với lượng 44% khối lượng (CAS-No: 499-75-2), dầu cây thì là Ba Tư với lượng 47% khối lượng (CAS-No: 8000-42-8) và dầu cây rau thơm Ý với lượng 9% khối lượng (CAS-No: 862374-92-3). Việc bổ sung này làm giảm nhiệt độ của dung dịch nóng chảy đến xấp xỉ 60°C. Do đó dung dịch nóng chảy cuối chứa 60% khối lượng dầu hướng dương được hydro hóa (CAS-No: 69002-71-1), chất làm mềm cấu trúc với lượng 10% khối lượng (CAS-No: 68611-44-9) và chất dễ bay hơi với lượng 30% khối lượng.

iii) Sự tạo thành lõi riêng biệt từ hỗn hợp nóng chảy

Hỗn hợp này được gia nhiệt lại đến nhiệt độ 80°C và được bơm qua ống cao su đến ống nổi chất lỏng phun của đĩa quay (vận tốc dòng chất lỏng:

5,7l/giờ). Dung dịch phun được xác định là hỗn hợp nóng chảy tạo lõi. Đĩa quay là đĩa quay theo hướng nằm ngang với các rãnh nhỏ trên bề mặt. Nguyên liệu lỏng (ví dụ, hỗn hợp nóng chảy) chảy qua bề mặt của đĩa quay tạo thành các giọt nhỏ khi rời khỏi mép đĩa. Việc quay đĩa quay (3275 vòng/phút) buộc hỗn hợp nguyên liệu phải rời khỏi đĩa ở dạng giọt nhỏ. Đĩa quay được lắp trong tháp tạo hạt, tháp này là một khoang (LxBxH; 90x70x200cm) trong đó được lắp đĩa quay.

iv) Làm nguội lõi riêng biệt

Tiến hành làm nguội bằng cách duy trì tháp tạo hạt ở nhiệt độ tối đa là 30°C, nhiệt độ mà tại đó các giọt nóng chảy hóa cứng tự động. Nếu các giọt nhỏ này chạm tới đáy của tháp tạo hạt thì các hạt này sẽ hóa cứng và bột được tạo thành (D_{50} = xấp xỉ bằng 200 μ m). Dưới đây bột này được gọi là lõi.

2) Tạo lớp không hợp nhất

Silicat kết tủa (Sipernat[®]22S; CAS-No: 112926-00-8; D_{50} = 13,5 μ m; bề mặt riêng = 190m²/g) được sử dụng làm chất mang cho lớp không hợp nhất.

3) Phủ lớp không hợp nhất lên lõi

Sản phẩm thu được từ bước 1) (1000g) được nạp vào khoang trộn của thiết bị trộn (thiết bị dùng trong nhà bếp). Trong điều kiện khuấy ở tốc độ thấp nhất (40 vòng/phút) 37,5g chất mang thu được từ bước 2) được trộn với lõi cho đến khi toàn bộ các cục nhìn thấy bằng mắt thường được chia nhỏ và hỗn hợp nguyên liệu được đồng nhất.

Ví dụ 1b

1) Tạo lõi: Xem bước 1) từ ví dụ 1a

2) Tạo lớp không hợp nhất

37,5g silicat kết tủa (Sipernat[®]22S; CAS-No: 112926-00-8; D_{50} = 13,5 μ m; bề mặt riêng = 190 m²/g) được cân vào khoang trộn của thiết bị dùng trong nhà bếp. Trong điều kiện khuấy 75g chất kỵ nước, là dầu bạc hà (CAS-No: 90063-97-1) được hút lên silicat. Các nguyên liệu này được trộn bằng thiết bị trộn ở tốc độ 40 vòng/phút thiết bị dùng trong nhà bếp ở tốc độ thấp nhất cho đến khi không còn nhìn thấy cục ẩm hoặc chất kỵ nước tự do. Dưới đây, silicat

kết tủa mà chứa ít nhất một chất kỵ nước, ví dụ tinh dầu được gọi là: lớp không hợp nhất được mang.

3) Phủ lớp không hợp nhất được mang lên lõi

Sản phẩm thu được từ bước 1) (1000g) được nạp vào khoang trộn của thiết bị dùng trong nhà bếp. Trong điều kiện khuấy ở tốc độ thấp nhất lớp không hợp nhất được mang thu được từ bước 2) (112,5g) được trộn với lõi cho đến khi toàn bộ các cục nhìn thấy được bằng mắt thường được làm tơi và hỗn hợp nguyên liệu được làm đồng nhất.

Ví dụ 1c

1) Tạo lõi: Xem bước 1) từ ví dụ 1a

2) Tạo lớp không hợp nhất

37,5g silicat kết tủa (Sipernat®22S; CAS-No: 112926-00-8; $D_{50} = 13,5\mu\text{m}$; bề mặt riêng = $190\text{ m}^2/\text{g}$) được cân vào khoang trộn của thiết bị dùng trong nhà bếp. 37,5g chất kỵ nước, là Menthol tinh thể (CAS-No: 2216-51-5) được cân vào cốc thủy tinh có mỏ và được làm nóng chảy ở nhiệt độ vừa phải ($40 - 45^\circ\text{C}$). Đặt cốc thủy tinh có mỏ bằng lá nhôm để tránh sự bay hơi của Menthol. Trong điều kiện khuấy ở tốc độ thấp nhất, menthol đã nóng chảy được rót lên và được trộn với silicat kết tủa cho đến khi không còn thấy các cục ẩm hoặc Menthol tự do.

3) Phủ lớp không hợp nhất được mang lên lõi

Sản phẩm thu được từ bước 1) (1000g) được nạp vào khoang trộn của thiết bị dùng trong nhà bếp. Trong điều kiện khuấy ở tốc độ thấp nhất lớp không hợp nhất được mang thu được từ bước 2) (75g) được trộn với lõi cho đến khi toàn bộ cục nhìn thấy bằng mắt thường được làm tơi và hỗn hợp nguyên liệu được làm đồng nhất.

Ngoài bước 3) ví dụ 1a-c được nghiên cứu bằng kính hiển vi điện tử quét (scanning electron microscopy-SEM) để quan sát xem liệu cấu trúc của lõi được phủ bởi lớp không hợp nhất có đạt được hay không (Fig.1A và 1B).

Theo cách khác, đối với hỗn hợp các chất dễ bay hơi (1) được mô tả trong ví dụ 1a các hỗn hợp sau của chất dễ bay hơi cũng có thể được sử dụng trong phạm vi sáng chế:

(2): 30% khối lượng tinh dầu cam; 70% tinh dầu hồi

(3): 13% khối lượng dầu rau thơm Ý; 58% khối lượng dầu xạ hương; 29% khối lượng dầu thì là Ba Tư

(4): 51% khối lượng dầu bạc hà cay; 10% khối lượng dầu kinh giới ô; 16% khối lượng dầu đinh hương; 23% khối lượng dầu hồi năm cánh

(5): 67% khối lượng dầu bạc hà; 2% dầu lộc đề xanh; 22% khối lượng L-carvon; 9% khối lượng methyl salixylat

(6): 100% khối lượng dầu rau thơm Ý

(7): 45% khối lượng dầu vỏ quế; 9% khối lượng trans-xinnamaldehyt; 18% khối lượng dầu đinh hương; 6% khối lượng eugenol; 2% khối lượng β -caryophyllen; 20% khối lượng dầu cam

(8): 17% khối lượng carvacrol; 78% khối lượng thymol; 5% khối lượng D-carvon

(9): 17% khối lượng dầu tỏi garlic; 80% khối lượng dầu thì là; 3% khối lượng *trans*-anethol

(10): 41% khối lượng dầu bạc hà cay; 34% khối lượng dầu đinh hương; 25% khối lượng thymol

(11): 100% khối lượng carvacrol

Ví dụ 2

Cấu trúc của hạt bao gồm lõi và lớp không hợp nhất được nghiên cứu bằng SEM. Do đó, hạt được dải lên lá nhựa (độ dày xấp xỉ 0,5mm) và rót nhựa epoxy đã nóng chảy lên. Khi nhựa hóa cứng lá nhựa được phủ bởi hạt và nhựa được cố định bằng cái kẹp và đặt vào giữa ống trụ ($d =$ xấp xỉ 2,5 cm, $h =$ xấp xỉ 1 cm). Ống trụ lại được nạp đầy nhựa epoxy nóng chảy. Ngay khi nhựa này hóa cứng, nó được tháo ra khỏi ống trụ và cố định vào máy mài. Mẫu được nghiền cho đến khi thu được hạt cát lát. Mặt cắt ngang qua từng hạt được phân tích bằng SEM (Zeiss; Supra 35; Smart SEM V05.04). Phân tích đã cho thấy rằng toàn bộ các hạt được mô tả trong ví dụ 1 có lớp không hợp nhất ở bề mặt của lõi như được thể hiện ví dụ trong Fig.1A và 1B.

Ví dụ 3

Trên sơ sở phân tích được mô tả trong ví dụ 2, tỷ lệ che phủ bề mặt trung bình của lõi bởi lớp không hợp nhất có thể được tính toán. Do đó 10 đến 20 hạt của mỗi mẫu/mẻ được phân tích. Chu vi của mỗi lõi được tính toán bằng cách đo đường kính và sử dụng công thức $U=\pi*d$, với U là chu vi, π là Pi và d là đường kính của lõi. Độ dài của toàn bộ các hạt chất mang của lớp không hợp nhất ($l_{1,2,3,...,n}$) mà bám vào lõi được đo (xem Fig. 2A và 2B). Chiều dài của các hạt chất mang được xác định là chiều dài của đường tiếp xúc giữa các hạt chất mang với lõi. Tỷ lệ che phủ bề mặt của một lõi (mức che phủ lõi CC) của lớp không hợp nhất được tính toán theo công thức:

$$CC_{1,2,3,...,n} = \frac{SUM(l_{1,2,3,...,n})}{U} * 100$$

Tỷ lệ che phủ bề mặt trung bình của các lõi bởi lớp không hợp nhất được xác định bằng cách đo CC của 10 đến 20 hạt của một mẫu và bằng cách tính toán tỷ lệ trung bình.

Ví dụ, tính toán tỷ lệ che phủ lõi của hạt được thể hiện trong Fig.2A được trình bày:

$d_1 = 118,72\mu m$ và $l_1 = 2,19\mu m$, $l_2 = 3,53\mu m$, $l_3 = 2,36\mu m$, $l_4 = 6,45\mu m$ và $l_5 = 5,92\mu m$,

$$U = \pi * d; U = \pi * 118.72 \mu m = 372.97 \mu m$$

$$SUM(l_{1,2,3,4,5}) = 2.19 \mu m + 3.53 \mu m + 2.36 \mu m + 6.45 \mu m + 5.92 \mu m = 20.45 \mu m$$

$$CC_1 = \frac{SUM(l_{1,2,3,...,n})}{U} * 100 = \frac{20.45 \mu m}{372.97 \mu m} * 100 = 5.48\%$$

Ví dụ 4

Các lõi được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1a (trong các mẻ 5-7 tỷ lệ khối lượng được thay đổi theo bảng 1. Lớp không hợp nhất đối với mẻ 1, 5 và 6 được sử dụng như được mô tả trong ví dụ 1a và đối với toàn bộ các mẻ còn lại như được mô tả trong ví dụ 1b, tuy nhiên với lượng như được thể hiện trong bảng 1. Toàn bộ các mẻ được phân tích bằng SEM với phương pháp được mô tả trong ví dụ 2 và tỷ lệ che phủ bề mặt trung bình của mỗi mẫu được tính toán theo ví dụ 3. Các kết quả chỉ ra rằng mức che phủ lõi trung bình của mẫu tăng theo lượng tăng của silicat kết tủa được tải bằng chất kỵ nước.

Bảng 1. Thành phần của hạt và mức che phủ lõi trung bình của lớp không hợp nhất

Mẻ số	Lõi		Lớp không hợp nhất			Mức che phủ lõi trung bình [%]
	Nguyên liệu nền (HSO) [% khối lượng]	Chất làm mềm cấu trúc [% khối lượng]	Hỗn hợp chất dễ bay hơi (1) [% khối lượng]	Chất mang [% khối lượng]	Chất kỵ nước [% khối lượng]	
1	57,83	9,64	28,91	3,62	-	9,9
2	61,55	4,73	28,40	1,77	3,55	5,9
3	52,13	10,79	26,97	3,37	6,74	9,8
4	53,07	4,08	24,49	6,12	12,24	10,4
5	95,29	-	2,94	1,77	-	1,3
6	32,86	14,08	46,94	6,12	-	23,7
7	44,90	4,08	32,66	6,12	12,24	20,8

Ví dụ 5

Các hạt từ ví dụ 4 được tạo tầng sôi trong 20 phút. Do đó 150g mỗi mẻ được cho vào khoang xử lý của thiết bị tầng sôi quy mô phòng thí nghiệm (DMR, WFP-Mini) và nguyên liệu được tạo tầng sôi với nhiệt độ không khí xử lý bằng 27°C và tốc độ dòng không khí bằng 10 – 15 m³/giờ (tùy thuộc vào mức tạo tầng sôi của lõi) và nhiệt độ sản phẩm là khoảng 28°C. Tương tự lõi đối chứng âm với cùng thành phần lõi nhưng không có lớp bảo vệ không hợp nhất được tạo tầng sôi trong cùng điều kiện. Do đó cần một đối chứng cho các mẻ 1-4 và 1 đối chứng cho mỗi mẻ trong số các mẻ 5-7. Tỷ lệ giữ lại của bốn hợp chất dễ bay hơi có trong hỗn hợp chất dễ bay hơi (1) được phân tích (xem bảng 2).

Sau 20 phút tạo tầng sôi, một mẫu gồm vài gam được lấy ra và nguyên liệu được phân tích lượng chất dễ bay hơi còn lại thông qua sắc ký khí (gas chromatography-GC). Do đó cân hạt đã tạo tầng sôi với lượng nằm trong khoảng từ 0,10 đến 0,11g vào ống nhựa có dung tích 2mL. Lượng mẫu chính xác được xác định bằng cách sử dụng cân phân tích (độ chính xác 0,0001g) và được ghi lại. Bổ sung 1,5mL etyl axetat (EtOAc) vào các hạt và đậy các ống nhựa lại. Nguyên liệu được lắc trong 10 phút và sau đó được ly tâm trong 10 phút ở tốc độ 12500 vòng/phút. Thu gom dịch nổi vào ống nhựa có dung tích 15mL. Để làm thoát toàn bộ nguyên liệu dễ bay hơi khỏi hạt, tiến hành bước chiết bằng EtOAc ba lần và

dịch nổi được thu gom lại trong cùng một ống nhựa. Ngoài ra 100 μ L dung dịch chuẩn nội (Dixyclohexylmetanol, CAS-No: 4453-82-1, xấp xỉ 0,5g/L) được bổ sung và điều chỉnh thể tích của ống nhựa đến 5mL bằng EtOAc.

Để định lượng hàm lượng chất dễ bay hơi sau 20 phút tạo tầng sôi chất dễ bay hơi, thiết bị sắc ký khí Shimadzu được trang bị đầu vào SSL và bộ phận dò FID (Shimadzu GC-2010 plus) được sử dụng. Lớp lót thẳng với bông thủy tinh ở phía trên, đầu vào được duy trì ở nhiệt độ 250°C. Thể tích tiêm là 1 μ L ở tỷ lệ chia là 10. Khí mang là heli (AlphaGaz 1, độ tinh khiết 99,999%) và dòng khí là 1,6ml theo kiểu chảy không đổi. Cột tách là cột WAX phân cực với chiều dài 30m, đường kính trong 0,25mm và độ dày màng là 0,25 μ m (Zebron ZB-WAXplus, Phenomenex). Chương trình lò bắt đầu với 60°C trong 1 phút và tăng 5°C/phút đến 90°C, 7°C/phút đến 200°C, 30°C/phút đến 260°C mà sau đó được duy trì 7 phút. Tỷ lệ lấy mẫu của bộ dò FID là 20Hz, tốc độ dòng khí hydro là 40ml/phút, dòng không khí 400ml/phút và khí bổ sung (He) là 30ml/phút và được duy trì ở 280°C. Do đó 1mL dung dịch được mô tả trên đây được nạp vào lọ GC. Lọ này được đóng bằng nắp xoáy tương ứng và đặt vào khay lấy mẫu tự động. Phân tích được bắt đầu bằng cách sử dụng phần mềm Labsolution. Phân tích số liệu được tiến hành bằng chương trình phân tích định lượng MassHunter.

Lượng chất dễ bay hơi của mỗi sản phẩm sau 20 phút tạo tầng sôi (VSC_{20min}) được so sánh với lượng chất dễ bay hơi của mẫu gốc ($VSC_{orig.}$) mà không được tạo tầng sôi. Mức giữ lại được tính toán bằng công thức sau:

$$\text{Mức giữ lại } [\%] = \frac{VSC_{20min}}{VSC_{orig.}} * 100$$

Ví dụ nếu:

$$VSC_{orig.} = 8.3 \text{ mg/g và } VSC_{20min} = 8.0 \text{ mg/g}$$

Mức giữ lại là:

$$\text{Mức giữ lại} = \frac{VSC_{20min}}{VSC_{orig.}} * 100 = \frac{8.0 \frac{\text{mg}}{\text{g}}}{8.3 \frac{\text{mg}}{\text{g}}} * 100 = 96 \%$$

Bảng 2. Mức giữ lại chất dễ bay hơi sau 20 phút [%]

Mê số	Linalool	Carvon	Thymol	Carvacrol
1-4-đối chứng	75	82	81	83
1	97	100	100	100

2	100	100	100	100
3	100	96	100	100
4	95	91	89	94
5-đối chứng	74	75	77	79
5	95	90	95	94
6-đối chứng	73	77	80	79
6	99	96	100	99
7-đối chứng	71	80	78	79
7	97	98	1 00	100

Ví dụ 6

Năm mẻ hạt chứa lõi có chất dễ bay hơi và lớp không hợp nhất được tạo ra. Toàn bộ các lõi được tạo ra theo ví dụ 1a, tuy nhiên lượng chất làm mềm cấu trúc và HSO được điều chỉnh theo bảng 3.

Bảng 3. Thành phần lõi

Mẻ số	Chất dễ bay hơi trong lõi [% khối lượng]	Nguyên liệu nền (HSO) [% khối lượng]	Chất làm mềm cấu trúc [% khối lượng]
1	30	58	12
2	30	65	5
3	30	68	2
4	30	69	1
5	30	70	-

Lõi được cung cấp lớp không hợp nhất theo ví dụ 1b. Tất cả các mẻ được tạo tầng sôi trong 20 phút trong các điều kiện như được mô tả trong ví dụ 5 và tỷ lệ giữ lại chất dễ bay hơi trong lõi được xác định bằng GC như được mô tả trong ví dụ 5. Đồng thời các lõi có cùng thành phần như được thể hiện trong bảng 3 không có lớp không hợp nhất bảo vệ chất dễ bay hơi trong lõi được tạo tầng sôi và được sử dụng làm các mẻ đối chứng âm. Bảng 4 thể hiện mức giữ lại của từng hợp chất trong số các chất dễ bay hơi.

Bảng 4. Mức giữ lại của chất dễ bay hơi [%]

Mẻ số	Linalool	Carvon	Thymol	Carvacrol
1 – đối chứng	70	69	78	81
1	100	100	98	100
2 - đối chứng	72	78	72	82
2	100	100	100	100
3 - đối chứng	71	78	77	85

3	100	100	100	100
4 - đối chứng	78	75	79	84
4	100	100	100	100
5 - đối chứng	77	78	82	87
5	92	98	100	95

Ví dụ 7

Các hạt gồm lõi và lớp không hợp nhất được tạo ra. Tất cả các lõi được tạo ra theo ví dụ 1a, tuy nhiên với các nguyên liệu nền khác (xem mẽ 2-3 nêu trong bảng 5). Để đánh giá liệu tác dụng bảo vệ của lớp không hợp nhất bị ảnh hưởng hay không bởi loại nguyên liệu nền là dầu hạt nho được hydro hóa (CAS-No: 84681-71-0, ADM Sio; VGB6; MP: 68 – 74°C; vảy trắng ở nhiệt độ 20°C) và dầu đậu nành được hydro hóa (CAS-No: 8016-70-4, ADM Sio; VGB4; MP: 68 – 71°C; Vảy trắng ở nhiệt độ 20°C) được sử dụng.

Bảng 5. Thành phần của lõi tính theo % khối lượng

Mẻ số	Chất dễ bay hơi	Nguyên liệu nền	Chất làm mềm cấu trúc
1	30	60 Dầu hướng dương được hydro hóa (HSO)	10
2	30	60 Dầu hạt nho được hydro hóa	10
3	30	60 Dầu đậu nành được hydro hóa	10

Các lõi được cung cấp lớp không hợp nhất theo đặc tính được mô tả trong ví dụ 1b. Tất cả các mẽ được tạo tầng sôi trong cùng điều kiện như được mô tả trong ví dụ 5 và tỷ lệ giữ lại chất dễ bay hơi trong lõi được xác định bằng GC như được mô tả trong ví dụ 5. Bảng 6 thể hiện tỷ lệ giữ lại từng hợp chất được chọn trong hỗn hợp chất dễ bay hơi.

Bảng 6. Tỷ lệ giữ lại chất dễ bay hơi [%]

Mẻ số	Linalool	Carvon	Thymol	Carvacrol
1	100	96	100	100
2	91	98	100	98
3	88	98	96	94

Ví dụ 8 – thành phần lõi

Bốn mẻ hạt gồm lõi chứa chất dễ bay hơi và lớp không hợp nhất được tạo ra. Tất cả các lõi được tạo ra theo ví dụ 1b và được cung cấp lớp không hợp nhất theo đặc tính được mô tả trong ví dụ 1b. Để xem liệu nồng độ của chất dễ bay hơi trong lõi có làm ảnh hưởng đến tác dụng bảo vệ theo sáng chế hay không, đối với mỗi mẻ nồng độ khác của chất dễ bay hơi trong lõi được sử dụng. Các thành phần của các lõi khác nhau được nêu trong bảng 7.

Bảng 7. Thành phần của lõi tính theo % khối lượng

Mẻ số	Chất dễ bay hơi trong lõi [% khối lượng]	Nguyên liệu nền (HSO) [% khối lượng]	Chất làm mềm cấu trúc [% khối lượng]
1	5	85	10
2	10	80	10
3	20	70	10
4	40	50	10

Toàn bộ bốn mẻ được tạo tăng sôi trong 20 phút trong cùng điều kiện như được mô tả trong ví dụ 5 và tỷ lệ giữ lại của chất dễ bay hơi trong lõi được xác định bằng GC như được mô tả trong ví dụ 5. Bảng 8 thể hiện tỷ lệ giữ lại của từng hợp chất được chọn trong hỗn hợp chất dễ bay hơi. Tác dụng bảo vệ của lớp không hợp nhất tăng khi nồng độ chất dễ bay hơi tăng trong lõi.

Bảng 8. Tỷ lệ giữ lại chất dễ bay hơi [%]

Mẻ số	Linalool	Carvon	Thymol	Carvacrol
1-đối chứng	65	71	83	88
1	92	88	100	98
2-đối chứng	68	75	81	85
2	95	89	100	100
3-đối chứng	61	69	80	82
3	100	100	100	100
4-đối chứng	69	74	78	87
4	100	100	100	100

Ví dụ 9 – Mức bay hơi của các chất dễ bay hơi trong lõi

Các lõi và lớp không hợp nhất bám vào lõi được tạo ra như được mô tả cho các mẻ 1–4 và các mẻ đối chứng 1-4 trong ví dụ 4. Toàn bộ các mẻ được tạo tăng sôi trong 20 phút trong cùng điều kiện như được mô tả trong ví dụ 5 và tỷ lệ giữ lại

của các chất dễ bay hơi trong lõi được xác định bằng GC như được mô tả trong ví dụ 5.

Tỷ lệ giữ lại của 13 hợp chất được chọn với áp suất hơi nằm trong khoảng từ 11,3mmHg đến 185,8mmHg ở nhiệt độ 125°C được phân tích và nêu trong bảng 9.

So sánh mẽ đối chứng với mẽ 1 nhận thấy rằng việc sử dụng chất mang (không tải) làm lớp không hợp nhất đã có tác dụng bảo vệ đến chất dễ bay hơi có mặt trong lõi. Các mẽ 2-4 thể hiện rằng chất mang tải có tác dụng bảo vệ thậm chí còn tốt hơn đối với chất dễ bay hơi có trong lõi.

Bảng 9. Tỷ lệ giữ lại chất dễ bay hơi [%]

	Tỷ lệ giữ lại chất dễ bay hơi sau 20 phút tạo tầng sôi [%]					Áp suất hơi tính toán [mmHg ở 125°C]
	Đối chứng	Mẻ 1	Mẻ 2	Mẻ 3	Mẻ 4	
D-Limonen	5	11	16	16	24	185,8028
γ-Terpinen	0	6	9	12	17	156,6294
p-Cymen	1	6	12	12	23	170,1698
Camphor	66	83	89	97	90	67,8680
Linalool	52	88	87	100	88	^a 73,1145
Terpinen-4-ol	61	78	87	98	98	
α-Terpineol	55	88	89	100	96	36,7883
β-Caryophyllen	55	74	93	96	87	
D-Carvon	66	80	85	100	94	^a 29,0791
α-Caryophyllen	50	71	76	90	90	
Eugenol	81	87	99	99	98	11,2903
Thymol	81	89	98	98	93	19,2101
Carvacrol	99	98	100	100	100	16,2002

Áp suất hơi được tính toán bằng cách sử dụng phương trình Antoine, mà mô tả mối quan hệ giữa áp suất hơi và nhiệt độ của hợp chất tinh khiết.

Phương trình Antoine:

$$\log_{10} p = A - \frac{B}{C + T}$$

Trong đó:

p – áp suất hơi của thành phần, mmHg

T – nhiệt độ, °C

A, B, C – các hằng số Antoine đặc hiệu thành phần.

Ví dụ: tính toán áp suất hơi của D-limonen ở nhiệt độ 125°C với

$$A = 7.06744, B = 1691.1486, C = 227.441$$

$$\log_{10} p = 7.06744 - \frac{1691.1486}{227.441 + 125}$$

$$\log_{10} p = 2.269052185$$

$$p = 10^{2.269052185} = 185.8028$$

Các hằng số Antoine có thể được lấy từ các nguồn tài liệu tham khảo khác nhau. Được ưu tiên lấy từ tài liệu Yaws, C.L. & Satyro, M.A., Chapter 1 – Vapor Pressure – Organic Compounds, in The Yaws Handbook of Vapor Pressure (Second Edition) Antoine Coefficients, Elsevier B.V. (2015) pp 1-314. ISBN: 978-0-12-802999-2. An alternative source may be Dykyj, J., Svoboda, J., Wilhoit, R.C., Frenkel, M. & Hall, K.R., Chapter 2 Organic Compounds, C1 to C57 Part 2, in Vapor Pressure và Antoine Constants for Oxygen Containing Organic Compounds, Springer Materials (2000) pp 111-205. ISBN: 978-3-540-49810-0 (a) từ các tài liệu này có thể lấy được các hằng số để tính toán áp suất hơi của linalool và carvon (xem bảng 9). Đối với tất cả các chất khác, các hằng số từ Yaws & Satyro được sử dụng.

Trong trường hợp khác áp suất hơi tính toán dẫn đến các kết quả trái ngược thì được ưu tiên là áp suất hơi của ít nhất một chất dễ bay hơi nằm trong khoảng từ áp suất hơi của D-Limonen đến áp suất hơi của eugenol, được ưu tiên là nằm trong khoảng từ áp suất hơi của linalool đến áp suất hơi của D-carvon.

Ví dụ 10 – lớp hợp nhất

Các hạt gồm lõi chứa chất dễ bay hơi và lớp không hợp nhất và lớp bao hợp nhất được tạo ra.

- 1) Tạo lõi: xem mục 1) từ ví dụ 1a
- 2) Tạo lớp không hợp nhất: xem mục 2) từ ví dụ 1b
- 3) Phủ lớp không hợp nhất lên lõi: xem mục 3) từ ví dụ 1b
- 4) Phủ hạt gồm lõi chứa chất dễ bay hơi và lớp không hợp nhất bằng lớp hợp nhất

4a)

200g hạt gồm lõi chứa chất dễ bay hơi và lớp không hợp nhất (xem ví dụ 1b, bước 2)) được cho vào khoang xử lý của thiết bị tạo tầng sôi quy mô phòng thí nghiệm (DMR; WFP-Mini). Các hạt được tạo tầng sôi ở tốc độ dòng không khí bằng 10 m³/giờ. Nhiệt độ không khí đầu vào được gia nhiệt nhẹ đến 25°C. Nhiệt độ

của sản phẩm là 29°C trong suốt toàn bộ quy trình. Sau khi tạo tầng sôi 5 phút bắt đầu quy trình phủ, do đó cần sử dụng vòi phun ở vị trí phun dưới đáy (áp suất không khí phun: 1 bar; áp suất không khí làm sạch vòi phun 0,3 bar). Giống như nguyên liệu lớp hợp nhất dầu hướng dương tinh khiết được hydro hóa (CAS-No: 68002-71-1) (70 g) được sử dụng. Nguyên liệu lớp hợp nhất được hút vào mà không cần kiểm soát tốc độ phun.

4b)

325g hạt gồm lõi chứa chất dễ bay hơi và lớp không hợp nhất (xem ví dụ 1c, bước 2)) được đặt trong khoang xử lý của thiết bị xử lý tầng sôi quy mô phòng thí nghiệm (DMR; WFP-Mini). Các hạt được tạo tầng sôi ở tốc độ dòng không khí bằng 10m³/giờ. Nhiệt độ không khí đầu vào không được gia nhiệt. Nhiệt độ sản phẩm là khoảng 23°C trong suốt toàn bộ quá trình. Sau khi tạo tầng sôi trong 5 phút bắt đầu quy trình bao, khi đó vòi phun được sử dụng ở vị trí phun ở đáy (áp suất không khí phun: 0,5 bar; không khí làm sạch vòi phun: 0,2bar). Lớp hợp nhất được tạo ra bằng cách trộn nguyên liệu bao (dầu hướng dương được hydro hóa (CAS-No: 68002-71-1, 116,82g) với hoạt chất (Menthol tinh thể (CAS-No: 2216-51-5, 11.2 5g). Nguyên liệu lớp hợp nhất được bơm vào hệ thống. Do đó bơm nhu động (Watson Marlow 323) được cài đặt đến giá trị 12. Nếu việc bổ sung nguyên liệu lớp hợp nhất được kết thúc thì sản phẩm được tạo tầng sôi mà không cần phủ thêm 3 phút nữa.

Đối chứng)

Cùng lúc đó các lõi tương tự được điều chế như được mô tả trong ví dụ 1a (các lõi không có lớp không hợp nhất) được bao bằng lớp hợp nhất. Do đó, 200g lõi được đặt vào khoang xử lý của thiết bị tạo tầng sôi quy mô phòng thí nghiệm (DMR; WFP-Mini). Các hạt có thể được tạo tầng sôi ở tốc độ dòng không khí bằng 15m³/giờ. Nhiệt độ không khí đầu vào được gia nhiệt nhẹ đến 25°C. Nhiệt độ sản phẩm là 29°C trong suốt toàn bộ quy trình. Sau 5 phút tạo tầng sôi bắt đầu tiến hành quy trình bao, khi đó vòi phun được sử dụng ở vị trí phun ở đáy (áp suất không khí phun: 1 bar; không khí làm sạch vòi phun: 0,3 bar). Giống như lớp hợp nhất nguyên liệu bao dầu hướng dương tinh khiết được hydro hóa (CAS-No: 68002-71-1) (70g)

được sử dụng. Nguyên liệu lớp hợp nhất được hút vào mà không cần kiểm soát tốc độ phun.

Phân tích GC được tiến hành như được mô tả trong ví dụ 5 và cho thấy tỷ lệ giữ lại của chất dễ bay hơi được chọn ít nhất là 80%.

Bảng 10. Tỷ lệ giữ lại chất dễ bay hơi [%]

Mê Số	Linalool	Carvon	Thymol	Carvacrol
Đối chứng	66	78	83	82
4a	82	91	92	100
4b;	80	93	92	96

Ví dụ 11

Các lõi được sản xuất bằng cách sử dụng quy trình như được mô tả trong ví dụ 1a, tuy nhiên với hỗn hợp chất dễ bay hơi khác là carvacrol tổng hợp với lượng 10% khối lượng (CAS-No: 499-75-2), thymol tổng hợp với lượng 19% khối lượng (CAS-No: 89-83-8), D-carvon tổng hợp với lượng 68% khối lượng (CAS-No: 2244-16-8) và metyl salixylat tổng hợp với lượng 3,0% khối lượng (CAS-No: 119-36-8). Áp suất hơi tính toán của metyl salixylat theo ví dụ 9 là 31,7730mmHg ở nhiệt độ 125°C.

D₅₀ của lõi bằng 540µm. D₅₀ được xác định là cỡ hạt mà 50% hạt trong mẫu là nhỏ hơn. Lõi được cung cấp lớp không hợp nhất chứa Menthol tinh thể với lượng 100% khối lượng như được mô tả trong ví dụ 1c. Các hạt được bao bằng lớp hợp nhất như được mô tả trong ví dụ 10-4a.

Tương tự đối chứng, các lõi có D₅₀ bằng 200µm được tạo ra. Quy trình này giống như được mô tả trong ví dụ 1a. Các lõi cũng được cung cấp lớp không hợp nhất chứa metol tinh thể với lượng 100% khối lượng như được mô tả trong ví dụ 1c và ngoài ra được bao bởi lớp hợp nhất như được mô tả trong ví dụ 10-4a.

Các kết quả được thể hiện trong bảng 11 chỉ ra rằng ngay cả khi các lõi lớn hơn và hỗn hợp tinh dầu khác được chứa trong lõi thì mức hao hụt tối đa của chất dễ bay hơi trong lõi là 11%.

Bảng 11. Tỷ lệ giữ lại chất dễ bay hơi sau khi bao lớp hợp nhất [%]

D50 của lõi [µm]	Carvon	Metyl Salixylat	Thymol	Carvacrol
200	100	91	94	100

540 100 89 93 100
Ví dụ 12

Các hạt gồm lõi chứa chất dễ bay hơi và lớp không hợp nhất được tạo ra theo ví dụ 1b, tuy nhiên sử dụng chất mang khác cho lớp không hợp nhất. Các lõi được chia thành các mẻ khác nhau. Mỗi mẻ được cung cấp lớp không hợp nhất gồm các chất mang khác nhau (xem các mẻ 1-8, bảng 12). Mỗi chất mang được tải một lượng tối đa chất kỵ nước. Trong trường hợp “lượng tối đa” được xác định là nồng độ tối đa của chất kỵ nước có thể được mang trên chất mang mà không tạo thành các cục vón ẩm. Sự khác biệt giữa các chất mang khác nhau là cỡ hạt trung bình của chúng (D_{50}). Với tất cả các chất mang mà được kiểm tra tỷ lệ giữ lại của toàn bộ chất dễ bay hơi là cao hơn 80% (xem bảng 13).

Khả năng hấp thụ tính theo % khối lượng nêu trong bảng 12 được xác định bằng mắt thường. Do đó 20g mỗi chất mang được cân vào bát. Trong điều kiện khuấy đều bằng thìa, chất kỵ nước được bổ sung nhỏ giọt. Khả năng hấp thụ tối đa được xác định là điểm mà tại đó hỗn hợp nguyên liệu bắt đầu tạo thành cục vón. Khối lượng chính xác của chất kỵ nước mà được bổ sung sau đó được ghi lại.

Tất cả các mẻ được tạo tầng sôi trong 20 phút trong cùng điều kiện như được mô tả trong ví dụ 5 và tỷ lệ giữ lại của chất dễ bay hơi trong lõi được xác định bằng GC như được mô tả trong ví dụ 5. Bảng 13 thể hiện tỷ lệ giữ lại từng hợp chất được chọn trong số hỗn hợp chất dễ bay hơi.

Bảng 12. Chất mang được sử dụng trong các mẻ 1-8

Mẻ số	Tên sản phẩm	D_{50} chất mang trợ [μm]	Bề mặt riêng [m^2/g]	Mật độ khối [g/l]	Lượng SiO_2 [% khối lượng]	Khả năng hấp phụ [% khối lượng]
1	Cab-O-Sil MF5		192	30 - 150	>99,9	391
2	Syloid XDP 3050	61,4	320	275	99,9	232
3	Perkasil GT 3000 PD	12,9	164	70-80	98	292
4	Zeofree 5162	13	160	110	100	236
5	Hubersorb	6,7				226

	600				
6	Perkasil SM 660	19,5	178	96,6	222
7	Tixosil 38AB	5 -20	100 - 250	>96	205
8	Tixosil 43	10		97,5	206

Bảng 13. Tỷ lệ giữ lại chất dễ bay hơi sau khi bao lớp hợp nhất [%]

Mẻ số	Carvon	Thymol	Carvacrol	Linalool	Menthol
1	96	97	97	90	94
2	100	100	100	95	100
3	100	100	100	94	99
4	100	100	109	100	100
5	95	86	100	82	91
6	100	100	100	95	100
7	98	100	100	93	96
8	97	100	98	92	97

Ví dụ 13

Các hạt được tạo ra trong ví dụ 10-4b được phân tích bằng SEM theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 2. Ảnh chụp mặt cắt ngang qua một trong số các hạt thể hiện ba phần chính của hạt, lõi (A), lớp bao không hợp nhất bám vào bề mặt của lõi (B) và lớp bao hợp nhất (C) (Fig.3).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hạt chứa ít nhất một chất dễ bay hơi bao gồm:

- (i) lõi chứa ít nhất một nguyên liệu nền và ít nhất một chất dễ bay hơi và
- (ii) ít nhất một lớp bao, khác biệt ở chỗ:

a) nguyên liệu nền được chọn từ nhóm bao gồm chất béo, triglyxerit được hydro hóa và sáp mà là chất rắn hoặc bán rắn ở nhiệt độ 20°C và áp suất 1 at,

b) lõi chứa nguyên liệu nền với lượng nằm trong khoảng từ 30% khối lượng đến 97% khối lượng tính theo tổng khối lượng của lõi,

c) ít nhất một chất dễ bay hơi được chứa trong lõi có áp suất hơi ở nhiệt độ 125°C nằm trong khoảng từ 10mmHg đến 200mmHg,

d) lớp bao thứ nhất là lớp không hợp nhất chứa ít nhất một chất mang bám vào lõi,

e) chất mang là một nguyên liệu vô cơ có cấu trúc xốp và D50 nằm trong khoảng từ 1 đến 300µm,

f) lõi có tỷ lệ che phủ bề mặt trung bình bởi lớp không hợp nhất nằm trong khoảng từ 1% đến 50%;

trong đó tùy ý lớp không hợp nhất chứa ít nhất một chất kỵ nước, và tùy ý hạt này được phủ bởi ít nhất một lớp hợp nhất và/hoặc (các) lớp không hợp nhất khác,

trong đó sự có mặt của lớp không hợp nhất thứ nhất làm tăng khả năng giữ lại chất dễ bay hơi trong lõi trong suốt quá trình tạo hạt hoặc tạo tầng sôi của hạt.

2. Hạt theo điểm 1, khác biệt ở chỗ lõi chứa chất dễ bay hơi với lượng nằm trong khoảng từ 3% khối lượng đến 50% khối lượng, tốt hơn là từ 5% khối lượng đến 40% khối lượng và thậm chí tốt hơn nữa là từ 10% khối lượng đến 30% khối lượng tính theo tổng khối lượng của lõi.

3. Hạt theo điểm 1 hoặc 2, khác biệt ở chỗ ít nhất một chất dễ bay hơi được chứa trong lõi có áp suất hơi ở nhiệt độ 125°C nằm trong khoảng từ 30mmHg đến 70mmHg.

4. Hạt theo điểm 1, 2 hoặc 3, khác biệt ở chỗ ít nhất một chất dễ bay hơi chứa trong lõi được chọn từ tinh dầu hoặc dịch chiết thực vật đều được ưu tiên điều

chế từ thực vật được chọn từ nhóm bao gồm cây rau thơm Ý, cỏ xạ hương, cây thì là Ba Tư, cây bạc hà, cây bạc hà cay, cây hồi, cây cam, cây chanh vàng, cây thì là, cây hồi năm cánh, cây đinh hương, cây quế, cây lộc đề xanh và cây tỏi; hoặc từ một thành phần, hợp phần hoặc hợp chất trong tinh dầu hoặc dịch chiết thực vật tốt hơn là được chọn từ nhóm bao gồm *trans*-anethol, D-limonen, γ -terpinen, p-cymen, 2-carene, linalool oxit, isomenthon, camphor, linalool, terpinen-4-ol, 2-isopropyl-1-metoxi-4-metylbenzen, L-menthol, etylamin, α -terpineol, β -caryophyllen, D-carvon, metyl salixylat, α -caryophyllen, lavandulyl axetat, caryophyllen oxit, eugenol, thymol và carvacrol.

5. Hạt theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, khác biệt ở chỗ lõi này có đường kính nằm trong khoảng từ 50 μ m đến 1000 μ m, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 100 μ m đến 300 μ m và thậm chí tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 175 μ m đến 225 μ m.

6. Hạt theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 khác biệt ở chỗ lõi chứa nguyên liệu nền với lượng nằm trong khoảng từ 50% khối lượng đến 85% khối lượng và thậm chí tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 58% khối lượng đến 70% khối lượng tính theo tổng khối lượng của lõi.

7. Hạt theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, khác biệt ở chỗ ít nhất một nguyên liệu nền được chọn từ triglyxerit được hydro hóa, tốt hơn là triglyxerit thực vật như dầu cọ, dầu hướng dương, dầu ngô, dầu hạt nho, dầu lạc hoặc dầu đậu nành hoặc từ sáp, tốt hơn là sáp candelilla hoặc sáp carnauba.

8. Hạt theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, khác biệt ở chỗ ít nhất một nguyên liệu nền được thay thế bằng ít nhất một chất làm mềm cấu trúc, tốt hơn là được chọn từ nhóm bao gồm polyme, như protein, tốt hơn là protein nước sữa, protein ngô, protein lúa mì, protein cải dầu và protein đậu Hà Lan, polysacarit như xenluloza, tinh bột và pectin; montmorillonit; stearat; sulphat và silicat, tốt hơn là silic oxit kết tủa, trong đó ít nhất một nguyên liệu nền với lượng tối đa 20% khối lượng được thay thế bằng ít nhất một chất làm mềm cấu trúc.

9. Hạt theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, khác biệt ở chỗ lõi này có tỷ lệ che phủ bề mặt trung bình bởi lớp không hợp nhất nằm trong khoảng từ 2% đến 25% và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 3% đến 15%.

10. Hạt theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, khác biệt ở chỗ nguyên liệu vô cơ có cấu trúc xốp với D_{50} nằm trong khoảng từ 2 đến $150\mu\text{m}$ và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 5 đến $30\mu\text{m}$.

11. Hạt theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, khác biệt ở chỗ chất mang của lớp không hợp nhất chứa ít nhất một chất kỵ nước.

12. Hạt theo điểm 11, khác biệt ở chỗ chất mang của lớp không hợp nhất chứa ít nhất một chất kỵ nước dạng dung dịch hoặc bán rắn với lượng ít nhất là 100% khối lượng, tốt hơn ít nhất là 150% khối lượng, tốt hơn nữa ít nhất là 220% khối lượng và tốt nhất ít nhất là 400% khối lượng tính theo khối lượng của chất mang mà không có ít nhất một chất kỵ nước dạng lỏng hoặc bán rắn.

13. Hạt theo điểm 11 hoặc 12, khác biệt ở chỗ chất kỵ nước được chọn từ nhóm bao gồm tinh dầu, tốt hơn là monoterpen, tốt hơn là α -terpinen, linalool, geraniol, menthol, citronellal, carvon, menthon, sesquiterpen tốt hơn là farnesol, farnesen, α -bisabolol và α -caryophyllen; và các hợp chất thơm tốt hơn là carvacrol, thymol, xinnamaldehyt, anethol và eugenol.

14. Hạt theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, khác biệt ở chỗ hạt này được phủ bởi ít nhất một lớp hợp nhất.

15. Quy trình sản xuất hạt chứa ít nhất một chất dễ bay hơi bao gồm các bước:

- (i) tạo dung dịch nóng chảy gồm ít nhất một nguyên liệu nền, trong đó nguyên liệu nền này được chọn từ nhóm bao gồm chất béo, triglyxerit được hydro hóa và sáp mà là dạng rắn hoặc bán rắn ở nhiệt độ 20°C và áp suất 1 at,
- (ii) tạo hỗn hợp nóng chảy bao gồm nhũ tương, dịch phân tán, dung dịch hoặc hỗn dịch của ít nhất một chất dễ bay hơi ở trạng thái nóng chảy, bằng cách đưa chất dễ bay hơi này vào dung dịch nóng chảy, trong đó ít nhất một chất dễ bay hơi có áp suất hơi ở nhiệt độ 125°C nằm trong khoảng từ 10mmHg đến 200mmHg,

(iii) tạo lõi riêng của hỗn hợp nóng chảy, trong đó lõi này chứa nguyên liệu nền với lượng nằm trong khoảng từ 30% khối lượng đến 97% khối lượng tính theo tổng khối lượng của lõi,

(iv) làm nguội lõi riêng này,

(v) trộn lõi với ít nhất một chất mang tùy ý chứa ít nhất một chất kỵ nước nhờ đó tạo ra lớp không hợp nhất thứ nhất, trong đó chất mang này là chất vô cơ có cấu trúc xốp và D_{50} nằm trong khoảng từ 1 đến $300\mu\text{m}$, trong khi đó lõi có tỷ lệ che phủ bề mặt trung bình bởi lớp không hợp nhất nằm trong khoảng từ 1% đến 50%,

(vi) tùy ý phủ hạt này bằng ít nhất một lớp hợp nhất và/hoặc (các) lớp không hợp nhất khác,

trong đó sự có mặt của lớp không hợp nhất thứ nhất này làm tăng khả năng giữ lại chất dễ bay hơi trong lõi trong quá trình tạo hạt bằng kỹ thuật tạo tầng sôi.

16. Quy trình theo điểm 15, khác biệt ở chỗ lõi này được tạo ra bằng các kỹ thuật bao nang nền tốt hơn là bằng cách làm nguội bằng phun.

17. Quy trình theo điểm 15 hoặc 16, khác biệt ở chỗ nguyên liệu lõi được trộn bằng cách lắc, khuấy từ từ hoặc tuần hoàn trong đồ chứa mở ở nhiệt độ $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ với nguyên liệu bao.

18. Quy trình theo điểm 15, 16 hoặc 17, khác biệt ở chỗ lớp hợp nhất được bao bằng kỹ thuật bao thích hợp, tốt hơn là bao tầng sôi.

1/5

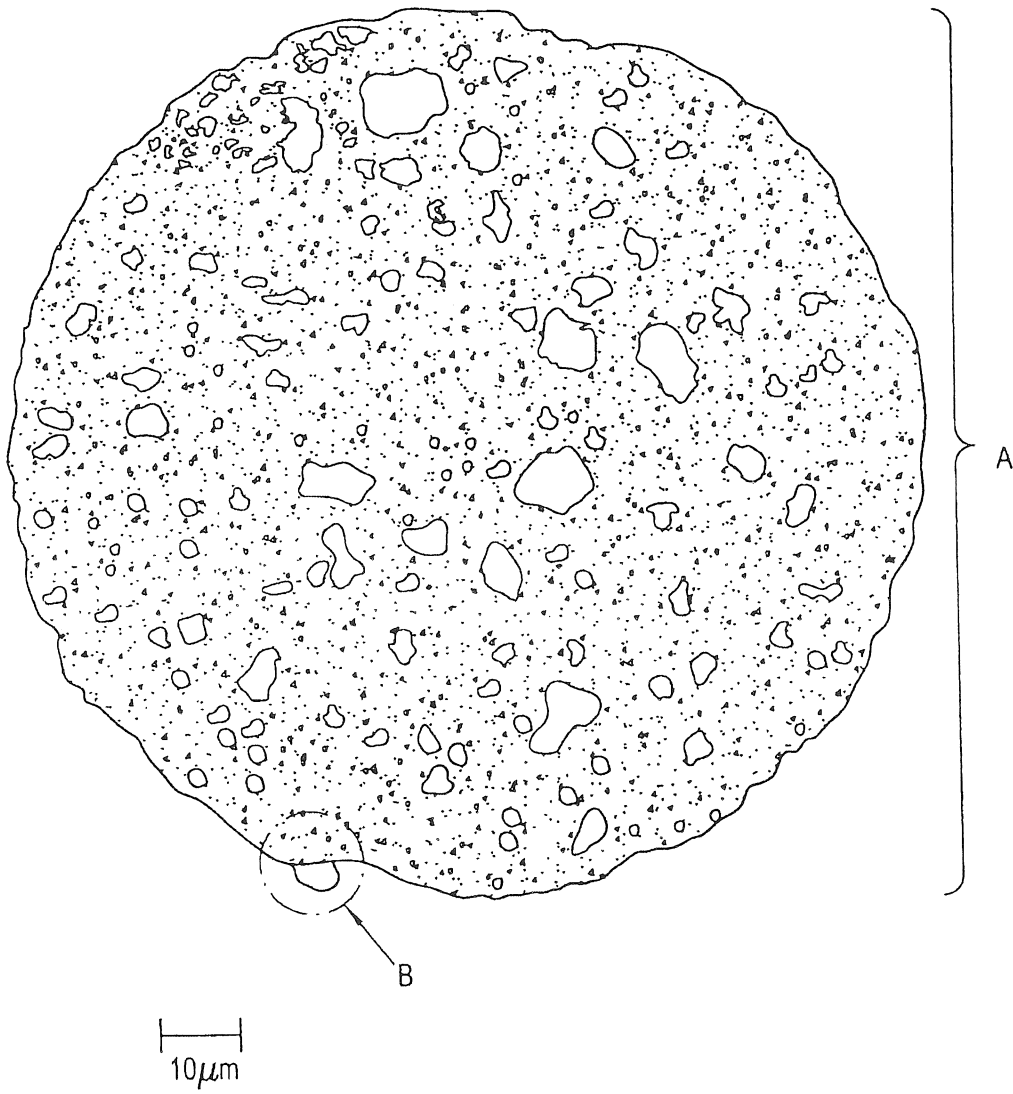
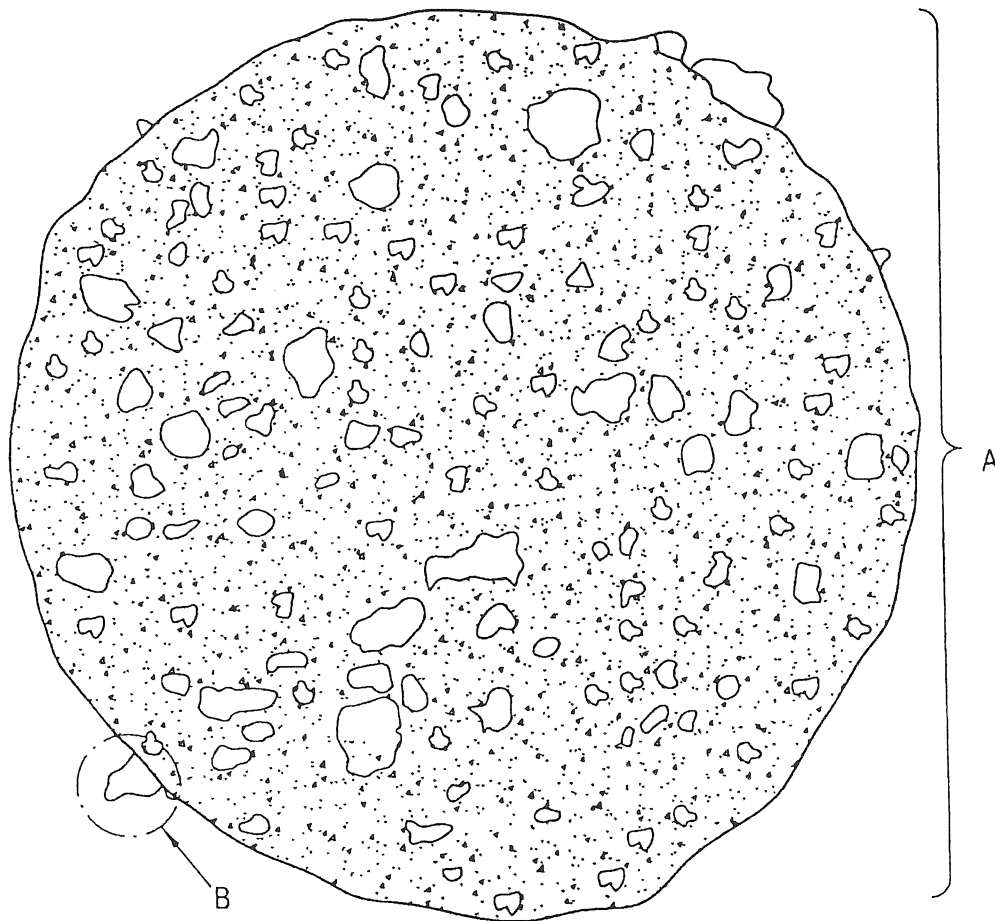


Fig. 1A

2/5



10 μ m

Fig. 1B

3/5

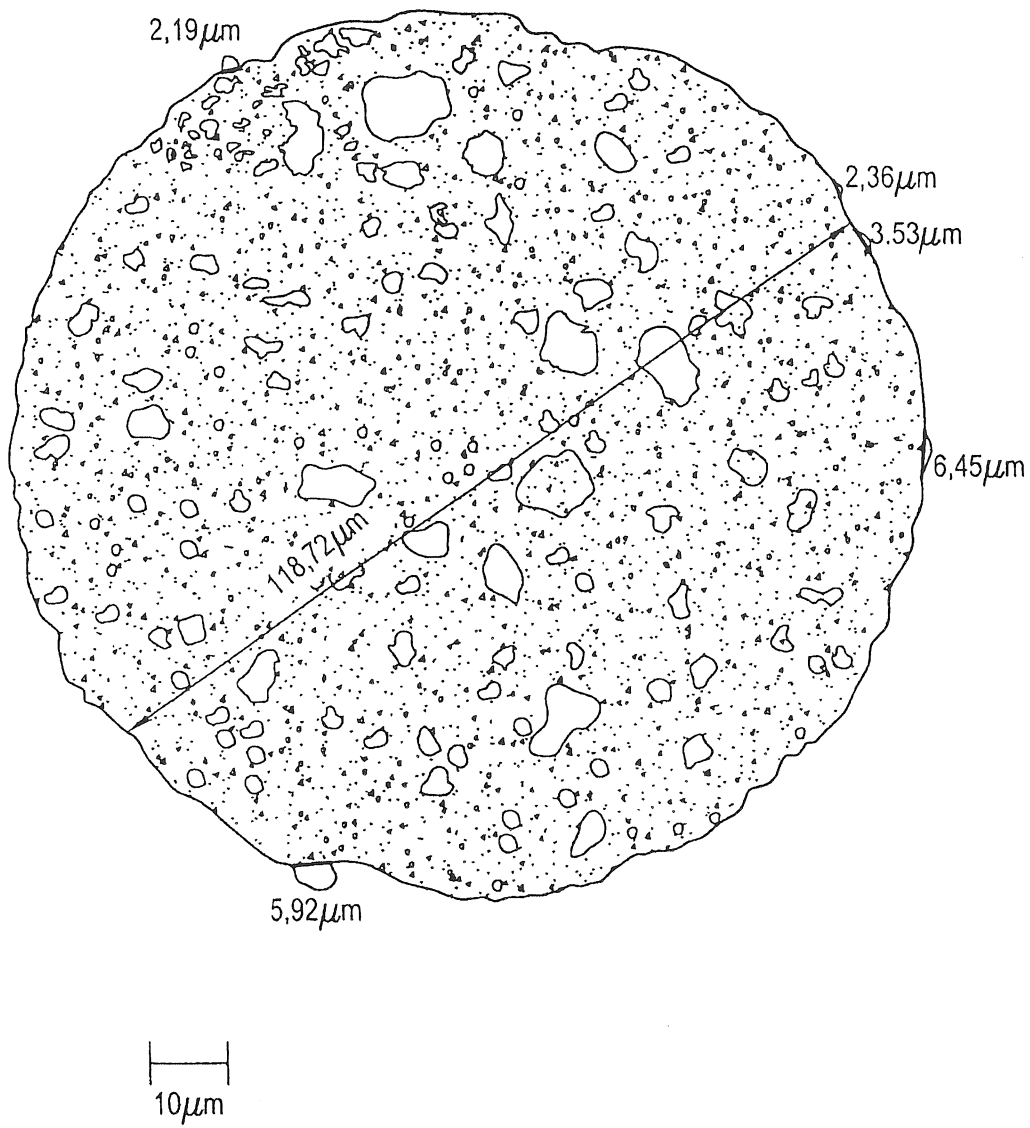
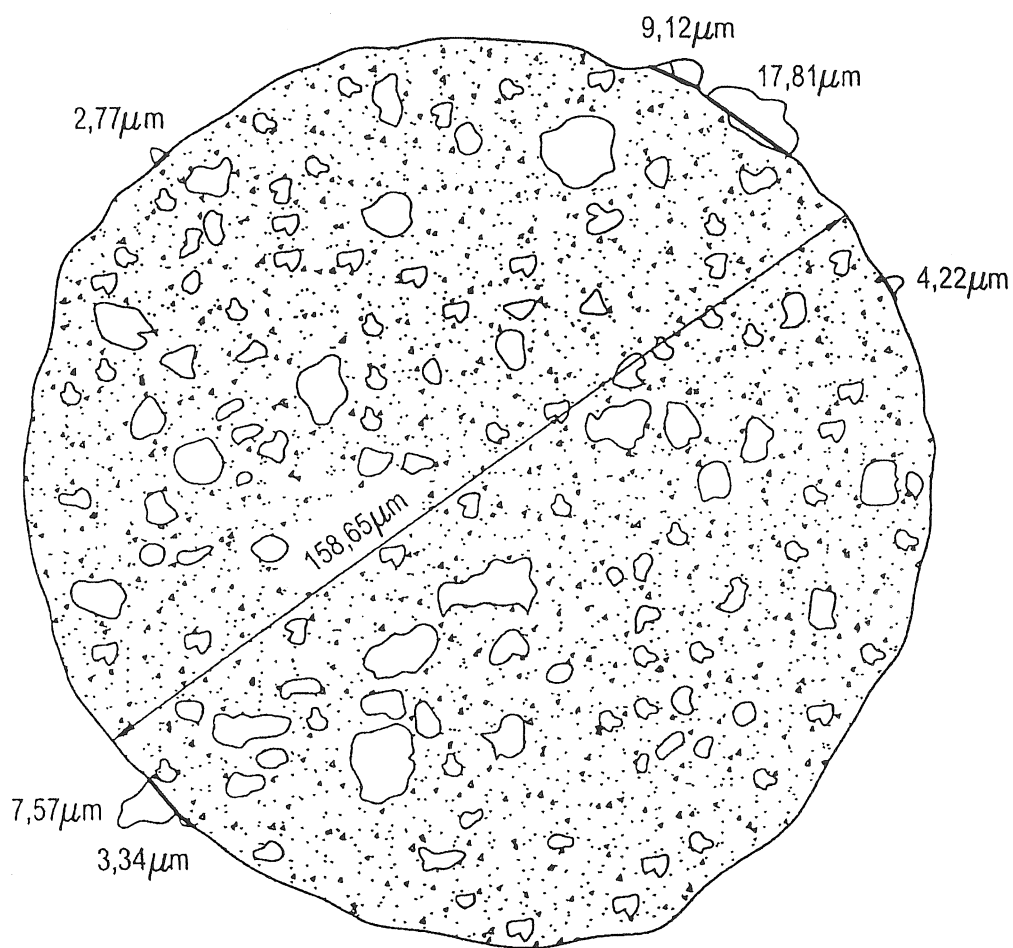


Fig. 2A

4/5




 $10\mu\text{m}$

Fig. 2B

5/5

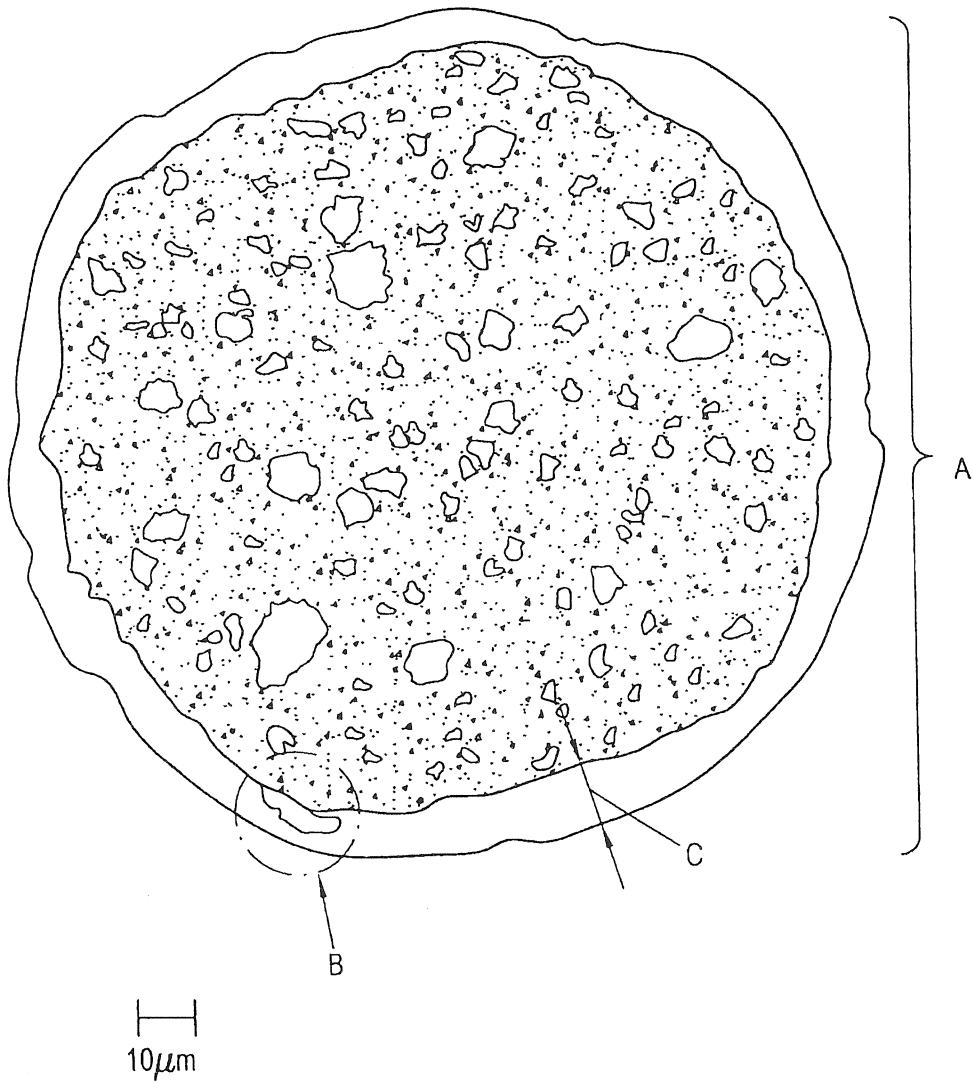


Fig. 3