



(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)



1-0034860

(51)⁷ **B01J 13/14; A23L 5/00; A61K 47/42; (13) B**
C08J 3/24; A61Q 19/00; A23L 29/281;
A61K 8/65

(21) 1-2018-03734

(22) 25/01/2017

(86) PCT/JP2017/002464 25/01/2017

(87) WO/2017/131003 03/08/2017

(30) 2016-011485 25/01/2016 JP

(45) 27/02/2023 419

(43) 26/11/2018 368A

(73) SUNTORY HOLDINGS LIMITED (JP)

1-40, Dojimahama 2-chome, Kita-ku, Osaka-shi, Osaka 530-8203, Japan

(72) BEPPU, Yoshinori (JP); MATSUO, Yoshihide (JP).

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

(54) VIÊN NANG CHỨA CHẤT CHỨC NĂNG VÀ PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT
VIÊN NANG NÀY

(57) Sáng chế đề xuất viên nang chứa chất chức năng và có độ ổn định hình dạng tốt và cảm giác khi sử dụng tốt. Sáng chế cũng đề xuất phương pháp sản xuất viên nang, bao gồm bước trộn gelatin và chất chức năng; bổ sung chất tạo liên kết ngang carbodiimit để tạo liên kết ngang giữa gelatin với chất tạo liên kết ngang carbodiimit; hóa rắn gelatin đã tạo liên kết ngang; và nghiền gelatin đã hóa rắn.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến viên nang chứa chất chức năng, và phương pháp sản xuất viên nang này. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến viên nang gelatin được tạo liên kết ngang chứa chất chức năng, và phương pháp sản xuất viên nang này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Cho đến nay, nhiều loại chất chức năng khác nhau đã được phát hiện ra từ các nguyên liệu tự nhiên hoặc được tổng hợp nhân tạo, và được sử dụng trong nhiều lĩnh vực khác nhau gồm thực phẩm và đồ uống, mỹ phẩm, thuốc, và lĩnh vực tương tự. Nhưng, nhiều chất chức năng lại có các tính chất như không bền với axit, kiềm, nhiệt, oxy, hoặc yếu tố tương tự hoặc có tính tan hoặc độ phân tán kém trong dung môi. Do đó, việc sử dụng chất chức năng có thể bị hạn chế. Để giải quyết vấn đề này, các kỹ thuật liên quan đến viên nang loại có vỏ trong đó chất chức năng được bọc trong viên nang để làm ổn định, và viên nang được phá vỡ khi cần, để giải phóng các thành phần bên trong là đã biết, và các kỹ thuật về viên nang liên kết ngang trong đó chất vỏ của viên nang được liên kết ngang với chất tạo liên kết ngang đã được báo cáo. Ví dụ, phương pháp liên kết ngang polyme sinh học bằng chất tạo liên kết ngang như transglutaminaza để thu được viên nang có độ bền lớn là đã biết (tài liệu sáng chế 1).

Tài liệu viện dẫn

Tài liệu sáng chế

PTL 1: WO2008/072379

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Tuy nhiên, trong một số viên nang có độ bền cao, chất chức năng có thể không được giải phóng thích hợp trong quá trình sử dụng. Khi viên nang có độ bền cao được dùng cho da hoặc bộ phận tương tự, nó không đem lại cảm giác dễ chịu trên da; hoặc nó gây cảm giác thô ráp trên da. Do đó, có lý do để cải thiện cảm giác khi sử dụng viên

nang này. Khi viên nang có độ bền cao được sử dụng cho thực phẩm hoặc đồ uống, có lý do để cải thiện cảm giác lợn cợn ở miệng trong khi ăn, sự giải phóng chất chức năng, và tương tự. Mục đích của sáng chế là đề xuất viên nang có cảm giác tốt khi dùng mà có thể được làm vỡ dễ dàng khi sử dụng, đồng thời có độ bền đủ để duy trì hình dạng của nó ngay cả khi viên nang được bảo quản trong khoảng thời gian dài.

Giải quyết vấn đề

Để giải quyết các vấn đề nêu trên, các tác giả sáng chế đã nỗ lực nghiên cứu, và kết quả là nhận thấy rằng bằng cách tạo liên kết ngang giữa gelatin là chất vỏ của viên nang với chất tạo liên kết ngang carbodiimit, hình dạng của viên nang được làm cho ổn định. Các tác giả sáng chế cũng nhận thấy rằng viên nang có thể dễ dàng bị xẹp trong khi sử dụng và có cảm giác tốt khi sử dụng. Sáng chế đã được hoàn thành dựa trên các vấn đề này.

Cụ thể, sáng chế đề xuất, nhưng không bị giới hạn ở các đối tượng sau.

(1) Phương pháp sản xuất viên nang, bao gồm các bước:

trộn gelatin và chất chức năng;

bổ sung chất tạo liên kết ngang carbodiimit để tạo liên kết ngang giữa gelatin với chất tạo liên kết ngang carbodiimit;

hóa rắn gelatin đã tạo liên kết ngang; và

nghiền gelatin đã hóa rắn.

(2) Phương pháp sản xuất theo mục (1), trong đó gelatin được tạo liên kết ngang trong dung dịch chứa chất tạo liên kết ngang carbodiimit ở nồng độ nằm trong khoảng từ 5mM đến 200mM.

(3) Phương pháp sản xuất theo mục (1) hoặc (2), trong đó gelatin và chất tạo liên kết ngang carbodiimit được cho phản ứng ở tỷ lệ nồng độ từ 1:0,06 đến 1:0,2.

(4) Phương pháp sản xuất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (3), trong đó chất tạo liên kết ngang carbodiimit được chọn từ nhóm bao gồm 1-etyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimit, 1-xyclohexyl-3-(2-morpholinyl-4-etyl)carbodiimit, dixyclohexylcarbodiimit, diisopropylcarbodiimit, và muối của chúng.

(5) Phương pháp sản xuất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (4), trong đó

gelatin có độ bền thạch lớn hơn hoặc bằng 100g.

(6) Viên nang chứa chất chức năng, và gelatin đã được tạo liên kết ngang với chất tạo liên kết ngang carbodiimit.

(7) Viên nang theo mục (6), trong đó gelatin có độ bền thạch lớn hơn hoặc bằng 100g.

(8) Viên nang theo mục (6) hoặc (7), trong đó gelatin là gelatin được xử lý bằng axit.

Hiệu quả có lợi của sáng chế

Viên nang thu được bằng cách tạo liên kết ngang giữa gelatin với chất tạo liên kết ngang carbodiimit dễ dàng bị xẹp và giải phóng thích hợp chất chức năng được bao gồm trong khi sử dụng, đồng thời vẫn ổn định trong thời gian dài, và còn có cảm giác tốt khi sử dụng. Viên nang có thể được sử dụng cho các chế phẩm dùng ngoài da như mỹ phẩm và thuốc không cần kê đơn, và thực phẩm và đồ uống.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Fig.1 thể hiện kết cấu của viên nang.

Mô tả chi tiết sáng chế

Viên nang

Viên nang như được đề cập trong bản mô tả gồm viên nang chứa gelatin và chất tạo liên kết ngang carbodiimit, và chất chức năng được bao gồm trong viên nang. Mặc dù không bị ràng buộc bởi lý thuyết, bằng cách bao gồm chất chức năng vào trong viên nang, sự tiếp xúc giữa chất chức năng và chất hoặc môi trường mà ngăn cản hoạt tính và độ ổn định của chất chức năng có thể tránh được, và/hoặc tính tan hoặc khả năng phân tán của chất chức năng trong dung môi có thể được cải thiện.

Chất chức năng

"Chất chức năng" theo sáng chế cần phải là chất có thể được bao gồm vào trong viên nang theo sáng chế, và có thể được lựa chọn một cách thích hợp theo mục đích sử dụng. Tốt hơn là, chất đem lại lợi ích nhất định như duy trì hoạt tính và độ ổn định hoặc cải thiện khả năng phân tán hoặc tính tan bằng cách được bao gồm vào viên nang được chọn làm chất chức năng. Chất chức năng có thể được chọn dựa vào tính tan trong nước của chất, và tốt hơn nếu chất có tính tan trong nước thấp được chọn. Ở đây, chất có tính tan trong nước thấp đề cập đến chất tan kém trong nước (lượng dung môi cần thiết để

hòa tan 1g chất tan là lớn hơn hoặc bằng 100mL và nhỏ hơn 1000mL (Nihon Yakkyokuho Kaisetsusho (Manual of the Japanese Pharmacopoeia)), chất tan cực kém trong nước (lượng dung môi cần thiết để hòa tan 1g chất tan lớn hơn hoặc bằng 1000mL và nhỏ hơn 10000mL (Nihon Yakkyokuho Kaisetsusho (Manual of the Japanese Pharmacopoeia)), hoặc chất hầu như không tan trong nước (lượng dung môi cần thiết để hòa tan 1g chất tan lớn hơn hoặc bằng 10000mL (Nihon Yakkyokuho Kaisetsusho (Manual of the Japanese Pharmacopoeia))). Tính tan trong nước của chất mà có thể được chọn làm chất chức năng cần, ví dụ, nhỏ hơn hoặc bằng 10g/L, nhỏ hơn hoặc bằng 5g/L, nhỏ hơn hoặc bằng 2g/L, nhỏ hơn hoặc bằng 1,5g/L, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 1,0g/L. Không nhất thiết phải đặt giới hạn dưới cho tính tan trong nước, nhưng nếu được minh họa, nó có thể lớn hơn hoặc bằng 0,0001g/L, lớn hơn hoặc bằng 0,001g/L, hoặc lớn hơn hoặc bằng 0,005g/L. Chất chức năng cũng có thể được chọn dựa vào hệ số phân bố octanol/nước (Log Pow) của chất. Ví dụ, chất có hệ số phân bố octanol/nước lớn hơn hoặc bằng 1,0, lớn hơn hoặc bằng 1,2, hoặc lớn hơn hoặc bằng 1,4 có thể được chọn làm chất chức năng. Không nhất thiết phải đặt giới hạn trên cho hệ số này, nhưng nếu được minh họa, nó có thể nhỏ hơn hoặc bằng 20, nhỏ hơn hoặc bằng 15, nhỏ hơn hoặc bằng 10, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 5.

Ví dụ về chất chức năng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, polyphenol. Ví dụ về polyphenol bao gồm các lignan, catechin, flavonol, anthoxyanin, isoflavon, axit ferulic, axit ellagic, hoặc dẫn xuất của chúng. Ví dụ về lignan có thể bao gồm sesamin, sesaminol, episesamin, episesaminol, sesamolin, 2-(3,4-metylenedioxyphenyl)-6-(3-metoxo-4-hydroxyphenyl)-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octan, 2,6-bis-(3-metoxo-4-hydroxyphenyl)-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octan, 2-(3,4-metylenedioxyphenyl)-6-(3-metoxo-4-hydroxyphenoxy)-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octan, 2-(3-metoxo-4-hydroxyphenyl)-6-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octan, 2,6-bis(3,4-dihydroxyphenyl)-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octan, và 2-(3,4-metylenedioxyphenyl)-6-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octan, và tốt hơn là sesamin có thể được sử dụng. Ví dụ về catechin bao gồm epicatechin, epicatechin galat, epigallocatechin, và epigallocatechin galat.

Hàm lượng của chất chức năng trong viên nang không bị giới hạn cụ thể và có thể nằm trong khoảng, ví dụ, từ 0,15 đến 50% trọng lượng, tốt hơn là từ 1,0 đến 40% trọng lượng, và tốt hơn nữa là từ 2,0 đến 35% trọng lượng theo tổng lượng viên nang.

Gelatin

Theo sáng chế, "gelatin" được sử dụng làm chất vỏ của viên nang. Nguồn gelatin thu được không bị giới hạn cụ thể, nhưng ví dụ về nguồn gelatin bao gồm lợn (ví dụ, da lợn và xương lợn), cá (ví dụ, vảy cá và da cá), và bò (ví dụ, xương bò và da bò). Gelatin thu được từ lợn, cụ thể là da lợn, được ưu tiên. Phương pháp sản xuất gelatin cũng không bị giới hạn cụ thể, và gelatin được xử lý axit, gelatin biến đổi hóa học, gelatin được xử lý lưỡng tính, gelatin được xử lý kiềm, và tương tự có thể được sử dụng. Ví dụ, gelatin có thể được tạo ra bằng cách chiết tách collagen từ lợn, cá, bò hoặc động vật tương tự bằng cách gia nhiệt, và xử lý sơ bộ collagen bằng axit hoặc kiềm sau đó hòa tan bằng sự thủy phân. Theo sáng chế, một trong hai gelatin được xử lý kiềm và gelatin được xử lý axit có thể được sử dụng, nhưng gelatin được xử lý axit được đặc biệt ưu tiên. Gelatin bao gồm loại A và loại B, và điểm đẳng trương của loại A là pH từ 8 đến 9, và điểm đẳng trương của loại B là pH = 5. Ở pH nằm trong vùng trung tính và axit yếu, gelatin loại A tích điện dương, và gelatin loại B tích điện âm. Do đó, theo sáng chế, gelatin loại A được ưu tiên, và gelatin loại A được xử lý axit được ưu tiên hơn. Theo sáng chế, gelatin có sẵn có thể được sử dụng, và gelatin (sản phẩm từ NACALAI TESQUE, INC.), gelatin (sản phẩm từ Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), gelatin (sản phẩm từ Sanko Junyaku Co., Ltd.), gelatin (Nippi, Incorporated), gelatin (Nitta Gelatin Inc.), và sản phẩm tương tự có thể được sử dụng.

Gelatin có thể được sử dụng cho viên nang cũng có thể được chọn dựa vào độ bền thạch. Ở đây, độ bền thạch của gelatin không bị giới hạn cụ thể và có thể, ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 100g, tốt hơn là từ 110 đến 180g, và tốt hơn nữa là từ 135 đến 165g. Ở đây, độ bền thạch có thể được xác định là tải trọng cần thiết để ép bề mặt thạch, được chuẩn bị bằng cách làm lạnh dung dịch gelatin 6,67% ở 10°C trong 17 giờ, xuống 4mm bằng pit-tông có đường kính bằng một nửa inch (12,7mm) như được xác định trong tiêu chuẩn chất lượng "Animal glues and gelatins", JIS K6503-1996. Độ bền thạch được đo trong bản mô tả dựa vào phương pháp này.

Hàm lượng gelatin không bị giới hạn cụ thể miễn là viên nang được tạo ra. Hàm lượng gelatin là, ví dụ, nằm trong khoảng từ 1 đến 30% trọng lượng, tốt hơn là từ 3 đến 25% trọng lượng, và tốt hơn nữa là từ 10 đến 20% trọng lượng theo tổng lượng viên nang. Tỷ lệ hàm lượng của chất chức năng so với gelatin [trọng lượng của chất chức

năng:trọng lượng của gelatin] nằm trong khoảng từ 1:0,01 đến 1:1000, tốt hơn là từ 1:0,1 đến 1:500, và tốt hơn nữa là từ 1:1 đến 1:200.

Chất tạo liên kết ngang carbodiimit

Theo sáng chế, "chất tạo liên kết ngang carbodiimit" chỉ hợp chất chứa nhóm chức được biểu diễn bởi $-N=C=N-$, đóng vai trò làm chất ngưng tụ, và có thể tạo liên kết ngang cho gelatin. Theo sáng chế, tốt hơn nếu chất tạo liên kết ngang carbodiimit tan trong nước hoặc muối của nó được sử dụng. Muối này bao gồm các hydroclorua và sulfonat. Ví dụ, chất tạo liên kết ngang carbodiimit hoặc muối của nó theo sáng chế bao gồm carbodiimit tan trong nước (1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit: WSC) hoặc muối của nó, 1-xyclohexyl-3-(2-morpholiny-4-etyl)carbodiimit (CME-carbodiimit) hoặc muối của nó, dixyclohexylcarbodiimit (DCC) hoặc muối của nó, và diisopropylcarbodiimit (DIC) hoặc muối của nó. Hợp chất muối bao gồm 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua và 1-xyclohexyl-3-(2-morpholiny-4-etyl)carbodiimit metho-p-toluensulfonat. Đặc biệt tốt hơn nếu 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua được sử dụng.

Hàm lượng chất tạo liên kết ngang carbodiimit không bị giới hạn cụ thể, và nồng độ trước phản ứng liên kết ngang có thể nằm trong khoảng từ 5 đến 200mM, tốt hơn là từ 10 đến 150mM, và tốt hơn nữa là từ 20 đến 100mM. Theo cách khác, hàm lượng chất tạo liên kết ngang carbodiimit có thể được xác định đối với gelatin trước phản ứng liên kết ngang. Tỷ lệ trọng lượng của gelatin với chất tạo liên kết ngang carbodiimit [trọng lượng gelatin:trọng lượng chất tạo liên kết ngang carbodiimit] trước phản ứng liên kết ngang có thể nằm trong khoảng, ví dụ, từ 1:0,06 đến 1:0,2, tốt hơn là từ 1:0,08 đến 1:0,187, và tốt hơn nữa là từ 1:0,09 đến 1:0,1.

Các thành phần khác

Viên nang theo sáng chế có thể chứa chất chức năng khác. Ví dụ về các chất chức năng bao gồm vitamin và polyphenol. Hàm lượng chất chức năng khác có thể được thiết lập thích hợp. Ngoài chất này, các tá dược thường được sử dụng trong lĩnh vực thực phẩm và đồ uống, thuốc, và mỹ phẩm cũng có thể được bao gồm trong viên nang, nhưng các thành phần này không bị hạn chế. Ví dụ, chất hoạt động bề mặt, dầu, rượu, chất làm ẩm, chất làm đặc, chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất chelat hóa, chất điều chỉnh pH, dầu thơm, chất tạo màu, chất hấp thụ-tán xạ tia cực tím, vitamin, axit amin,

và nước có thể được trộn.

Đặc tính của viên nang

Đặc tính của viên nang theo sáng chế có thể được đánh giá bằng phương pháp bất kỳ đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, hình dạng của viên nang có thể được đánh giá bằng cách bảo quản viên nang và sau đó quan sát hình dạng của viên nang. Việc bảo quản có thể ở nhiệt độ trong phòng nhưng tốt hơn là được thực hiện ở các điều kiện trong đó nhiệt độ, độ ẩm, và yếu tố tương tự được kiểm soát. Ví dụ, có thể bảo quản viên nang ở điều kiện tăng tốc (ví dụ, 40°C và độ ẩm tương đối 75% RH) hoặc điều kiện khắc nghiệt (ví dụ, 50°C $\pm$ 2°C và 75% RH $\pm$ 5% RH), và quan sát hình dạng của viên nang sau một khoảng thời gian định trước.

Cảm giác khi sử dụng viên nang cũng có thể được đánh giá sau khi viên nang được bảo quản ở các điều kiện tương tự như trên. Cảm giác khi sử dụng viên nang có thể được đánh giá, ví dụ, dựa vào cảm giác thu được khi dùng viên nang lên da của ngón tay, mu bàn tay, phần bên trong của cẳng tay, hoặc phần tương tự để sử dụng, hoặc dựa vào cảm nhận khi ăn viên nang.

Cũng có thể phân tích các tính chất vật lý khác, ví dụ, kết cấu, độ cứng, độ giòn, độ dính, độ cô đặc, tính gôm, khả năng nhai, và độ đàn hồi, của viên nang và đánh giá xem viên nang có các tính chất thích hợp cho mục đích sử dụng hay không. Phân tích này có thể được thực hiện, ví dụ, bằng cách sử dụng máy phân tích kết cấu (do SHIMADZU CORPORATION, EZ-X sản xuất).

Chế phẩm

Viên nang theo sáng chế có thể được trộn để tạo ra chế phẩm. Ví dụ về chế phẩm bao gồm thực phẩm và đồ uống, thuốc, hoặc mỹ phẩm chứa viên nang theo sáng chế. Hàm lượng của viên nang theo sáng chế trong chế phẩm không bị giới hạn cụ thể và có thể nằm trong khoảng, ví dụ, từ 0,1 đến 50% trọng lượng, tốt hơn là từ 0,5 đến 30% trọng lượng, và tốt hơn nữa là từ 1 đến 25% trọng lượng theo tổng lượng chế phẩm.

Chế phẩm theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt. Chất hoạt động bề mặt có thể là chất thường được sử dụng trong lĩnh vực thực phẩm và đồ uống, thuốc, và mỹ phẩm. Ví dụ về chất hoạt động bề mặt bao gồm chất hoạt động bề mặt phi ion, cụ thể là chất hoạt động bề mặt gốc glycerin và chất hoạt động bề mặt

gốc sorbitan. Ví dụ về chất hoạt động bề mặt gốc glycerin bao gồm polyglyxeryl monooleat. Ví dụ về chất hoạt động bề mặt gốc sorbitan bao gồm polyoxyetylen sorbitan monooleat (20 E.O.).

Chế phẩm theo sáng chế có thể chứa chất chức năng khác. Ví dụ về chất chức năng bao gồm vitamin và polyphenol. Hàm lượng chất chức năng khác có thể được đặt thích hợp. Ngoài chất này, chế phẩm theo sáng chế có thể chứa tá dược thường được sử dụng trong lĩnh vực thực phẩm và đồ uống, thuốc, và mỹ phẩm cũng có thể được bao gồm trong viên nang, nhưng các thành phần này không bị hạn chế. Ví dụ, chất hoạt động bề mặt, dầu, rượu, chất làm ẩm, chất làm đặc, chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất chelat hóa, chất điều chỉnh pH, dầu thơm, chất tạo màu, chất hấp thụ-tán xạ tia cực tím, vitamin, axit amin, và nước có thể được trộn.

Cách thức sử dụng

Chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng cho mỹ phẩm, thực phẩm và đồ uống, thuốc, và sản phẩm tương tự mà không bị giới hạn. Ví dụ, chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng làm chế phẩm ngoài da như mỹ phẩm làm trắng da và thuốc không kê đơn, và các thực phẩm và đồ uống như thực phẩm chỉ định dùng cho sức khỏe, thực phẩm chức năng, thực phẩm có chức năng dinh dưỡng, và thực phẩm bổ sung. Chế phẩm có thể có dạng bất kỳ như dạng kem, thuốc mỡ, nhũ tương, mỹ phẩm lỏng, dung dịch, gel, hộp, hoặc thanh.

Phương pháp sản xuất viên nang

Phương pháp sản xuất viên nang theo sáng chế không bị giới hạn, và viên nang có thể được điều chế bằng phương pháp bất kỳ trong số phương pháp hóa học, phương pháp hóa lý, phương pháp cơ học, hoặc kết hợp các phương pháp này. Ví dụ, viên nang có thể thu được bằng cách trộn gelatin và chất chức năng, bổ sung chất tạo liên kết ngang carbodiimide để tạo liên kết ngang và hóa rắn gelatin, nghiền gelatin đã hóa rắn, và thu hồi chất đã nghiền.

Theo một phương án, gelatin và chất chức năng được trộn trong nước tinh khiết và được gia nhiệt đến 60°C để hòa tan gelatin, và sau đó chất tạo liên kết ngang carbodiimide được bổ sung và trộn để tạo liên kết ngang và hóa rắn gelatin. Gelatin đã hóa rắn được cắt thành các mẫu nhỏ và sau đó nghiền (ví dụ, 7000 vòng/phút, 2 phút, và nhiệt độ trong phòng) bằng Distromix, và sau đó chất đã nghiền được chuyển đến rây

1mm, và chất chưa nghiền được loại bỏ. Sau đó, chất đã nghiền được chuyển tiếp đến rây 100 μ m, và phần không đi qua rây này có thể được thu hồi để làm viên nang.

Chất chức năng phải là chất có thể được bao gồm trong viên nang theo sáng chế, và có thể được chọn thích hợp theo mục đích sử dụng. Chất chức năng có thể được chọn dựa vào tính tan trong nước của chất, và tốt hơn là chất có tính tan trong nước thấp được chọn. Ở đây, chất có tính tan trong nước thấp chỉ chất tan kém trong nước (lượng dung môi cần thiết để hòa tan 1g chất tan lớn hơn hoặc bằng 100mL và nhỏ hơn 1000mL (Nihon Yakkyokuho Kaisetsusho (Manual of the Japanese Pharmacopoeia)), chất tan cực kém trong nước (lượng dung môi cần thiết để hòa tan 1g chất tan lớn hơn hoặc bằng 1000mL và nhỏ hơn 10000mL (Nihon Yakkyokuho Kaisetsusho (Manual of the Japanese Pharmacopoeia)), hoặc chất hầu như không tan trong nước (lượng dung môi cần thiết để hòa tan 1g chất tan lớn hơn hoặc bằng 10000mL (Nihon Yakkyokuho Kaisetsusho (Manual of the Japanese Pharmacopoeia))). Tính tan trong nước của chất mà có thể được chọn làm chất chức năng cần, ví dụ, nhỏ hơn hoặc bằng 10g/L, nhỏ hơn hoặc bằng 5g/L, nhỏ hơn hoặc bằng 2g/L, nhỏ hơn hoặc bằng 1,5g/L, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 1,0g/L. Không cần thiết phải đặt giới hạn dưới của tính tan trong nước, nhưng nếu được minh họa, nó có thể lớn hơn hoặc bằng 0,0001g/L, lớn hơn hoặc bằng 0,001g/L, hoặc lớn hơn hoặc bằng 0,005g/L. Chất chức năng cũng có thể được chọn dựa vào hệ số phân bố octanol/nước (Log Pow) của chất. Ví dụ, chất có hệ số phân bố octanol/nước lớn hơn hoặc bằng 1,0, lớn hơn hoặc bằng 1,2, hoặc lớn hơn hoặc bằng 1,4 có thể được chọn làm chất chức năng. Không cần thiết phải đặt giới hạn trên của hệ số này, nhưng nếu được minh họa, nó có thể nhỏ hơn hoặc bằng 20, nhỏ hơn hoặc bằng 15, nhỏ hơn hoặc bằng 10, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 5.

Ví dụ về chất chức năng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, polyphenol. Các polyphenol bao gồm lignan, catechin, flavonol, anthoxyanin, isoflavan, axit ferulic, axit ellagic, hoặc dẫn xuất của chúng như được mô tả ở trên.

Lượng chất chức năng được bổ sung có thể được đặt dựa vào hàm lượng chất chức năng trong viên nang, sản phẩm cuối. Ví dụ, chất chức năng có thể được bổ sung sao cho hàm lượng chất chức năng trong toàn bộ viên nang nằm trong khoảng từ 0,15 đến 50% trọng lượng, tốt hơn là từ 1,0 đến 40% trọng lượng, và tốt hơn nữa là từ 2,0 đến 35% trọng lượng.

Khi sản xuất viên nang, gelatin được bổ sung. Nguồn thu nhận gelatin không bị giới hạn cụ thể, ví dụ bao gồm lợn (ví dụ, da lợn và xương lợn), cá (ví dụ, vây cá và da cá), và bò (ví dụ, xương bò và da bò), gelatin thu được từ lợn, đặc biệt là da lợn, được ưu tiên, và tương tự như được mô tả ở trên.

Gelatin được sử dụng để sản xuất viên nang cũng có thể được chọn dựa vào độ bền thạch. Mặc dù không bị giới hạn, ví dụ, gelatin có độ bền thạch lớn hơn hoặc bằng 100g, tốt hơn là từ 110 đến 180g, và tốt hơn nữa là từ 135 đến 165g có thể được sử dụng. Ở đây, độ bền thạch có thể được xác định bằng phương pháp nêu trong "Animal glues and gelatins", JIS K6503-1996, như được nêu ở trên.

Lượng gelatin bổ sung có thể được đặt dựa vào hàm lượng gelatin trong viên nang, sản phẩm cuối. Ví dụ, gelatin được bổ sung sao cho hàm lượng gelatin trong toàn bộ viên nang nằm trong khoảng, ví dụ, từ 1 đến 30% trọng lượng, tốt hơn là từ 3 đến 25% trọng lượng, và tốt hơn nữa là từ 10 đến 20% trọng lượng. Theo cách khác, lượng gelatin bổ sung cũng có thể được xác định theo chất chức năng. Tỷ lệ trọng lượng của chất chức năng với gelatin [trọng lượng chất chức năng:trọng lượng gelatin] được điều chỉnh ở khoảng từ 1:0,01 đến 1:1000, tốt hơn là từ 1:0,1 đến 1:500, và tốt hơn nữa là từ 1:1 đến 1:200.

Trong quá trình sản xuất viên nang theo sáng chế, chất tạo liên kết ngang carbodiimit được bổ sung để tạo liên kết ngang gelatin. Trong quá trình sản xuất viên nang theo sáng chế, tốt hơn là chất tạo liên kết ngang carbodiimit tan trong nước hoặc muối của nó được sử dụng. Muối này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, hydroclorua và sulfonat như được nêu ở trên.

Chất tạo liên kết ngang carbodiimit có thể được bổ sung ở nồng độ trong khoảng từ 5 đến 200mM, tốt hơn là từ 10 đến 150mM, và tốt hơn nữa là từ 20 đến 100mM trước phản ứng liên kết ngang với gelatin mặc dù không giới hạn. Theo cách khác, lượng chất tạo liên kết ngang carbodiimit bổ sung có thể được xác định bởi quan hệ với gelatin trước khi liên kết ngang phản ứng. Chất tạo liên kết ngang carbodiimit có thể được bổ sung sao cho tỷ lệ trọng lượng của gelatin với chất tạo liên kết ngang carbodiimit [trọng lượng gelatin:trọng lượng chất tạo liên kết ngang carbodiimit] trước phản ứng liên kết ngang nằm trong khoảng, ví dụ, từ 1:0,06 đến 1:0,2, tốt hơn là từ 1:0,08 đến 1:0,187, và tốt hơn nữa là từ 1:0,09 đến 1:0,1.

Trong quá trình sản xuất viên nang, ngoài chất chức năng, chất chức năng khác cũng có thể được bổ sung. Ví dụ về chất chức năng khác bao gồm vitamin và polyphenol như được nêu ở trên. Trong quá trình sản xuất viên nang, ngoài các thành phần nêu trên, tá dược thường dùng trong lĩnh vực thực phẩm và đồ uống, thuốc, và mỹ phẩm cũng có thể được bổ sung như được nêu ở trên.

Phương pháp sản xuất chế phẩm

Chế phẩm có thể được tạo ra bằng cách trộn viên nang theo sáng chế. Viên nang theo sáng chế có thể được trộn ở lượng từ 0,15 đến 50% trọng lượng, tốt hơn là từ 0,5 đến 30% trọng lượng, và tốt hơn nữa là từ 1 đến 25% trọng lượng theo tổng lượng chế phẩm.

Trong quá trình sản xuất chế phẩm, chất hoạt động bề mặt thường dùng trong lĩnh vực thực phẩm và đồ uống, thuốc, và mỹ phẩm có thể được trộn thêm như được nêu ở trên.

Trong quá trình sản xuất chế phẩm, chất chức năng khác như vitamin hoặc polyphenol có thể được trộn, và tá dược thường dùng trong lĩnh vực thực phẩm và đồ uống, thuốc, và mỹ phẩm có thể được trộn, như được nêu ở trên.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả cụ thể dưới đây bằng các ví dụ, nhưng sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ này.

Ví dụ 1: Nghiên cứu chất vỏ viên nang

Bằng cách sử dụng các chất thô khác nhau, viên nang chứa chất chức năng được bào chế như được mô tả dưới đây. Viên nang được bào chế của mỗi loại được trộn vào chế phẩm mỹ phẩm, và hỗn hợp trộn được bảo quản trong bể ở nhiệt độ không đổi 40°C và 75% RH và được đánh giá bởi hai yếu tố chỉ thị, sự thay đổi màu và cảm giác khi sử dụng. Dùng làm chế phẩm mỹ phẩm nêu trên, chế phẩm mỹ phẩm được thể hiện trong ví dụ sản xuất 1 dưới đây chứa polysorbat 80, sorbitan sesquioleat, và trietanolamin được sử dụng. Tính chất vật lý của chất chức năng được sử dụng trong nghiên cứu này là tính tan trong nước là 0,82g/L và hệ số phân bố octanol/nước (Log Pow) nằm trong khoảng 1,6-2,3.

Bào chế viên nang dầu hoặc mỡ

Mỗi trong số các thực phẩm dầu hoặc mỡ được hydro hóa (mỡ bò có nhiệt độ

nóng chảy là 41°C, nhiệt độ nóng chảy là 43°C, nhiệt độ nóng chảy là 45°C, và nhiệt độ nóng chảy là 59°C; dầu hạt nho được hydro hóa có nhiệt độ nóng chảy là 63°C; và ngoài ra là sáp, 8,8g) được trộn với chất chức năng (1g) và chất nhũ hóa ưa béo (lexithin hoặc P-100, 0,2g), và hỗn hợp được gia nhiệt ở 43°C, 45°C, hoặc 47°C và sau đó được khuấy ở 750 vòng/phút trong 10 phút sử dụng máy khuấy, để tạo ra pha phân tán. Chất nhũ hóa MS-3S, nước, và metyl xenluloza dưới dạng chất làm đặc được trộn, gia nhiệt ở 30°C, 32°C, hoặc 34°C, và được khuấy ở 250 vòng/phút trong 10 phút sử dụng máy khuấy, để tạo ra pha liên tục. Pha phân tán được bổ sung vào pha liên tục, và hỗn hợp được khuấy ở 250 vòng/phút trong 10 phút sử dụng máy khuấy, để tạo ra viên nang dầu hoặc mỡ.

Bào chế viên nang polysacarit

(1) Viên nang gồm gellan

Dung dịch canxi lactat 0,1M (150ml) chứa chất chức năng (2 g) được bổ sung vào gồm gellan (1,25g/20ml) nóng chảy ở 70°C, và hỗn hợp được nghiền ở 6000 vòng/phút trong 5 phút sử dụng Distromix. Chất đã nghiền được chuyển đến rây 100µm, và phần không đi qua rây được thu hồi. Phần này là viên nang gồm gellan trong đó chất chức năng đã được bao gồm.

(2) Viên nang curdlan

Dung dịch curdlan 3% (0,9g/30ml) chứa chất chức năng (2g) được điều chế ở nhiệt độ trong phòng, được hóa rắn ở nhiệt độ từ 80°C đến 90°C, và sau đó được nghiền ở 6000 vòng/phút trong 5 phút sử dụng Distromix. Chất đã nghiền được chuyển đến rây 100µm, và phần không đi qua rây được thu hồi. Phần này là viên nang curdlan trong đó chất chức năng đã được bao gồm.

Bào chế viên nang gelatin

Như được thể hiện trong bảng 3, hai loại gelatin có độ bền thạch khác nhau được sử dụng. Chất chức năng (3,0g) được tạo huyền phù trong dung dịch gelatin chứa nước 10% (3g/30ml nước), và huyền phù được gia nhiệt để hòa tan. Carbodiimide tan trong nước được thêm vào dung dịch để thu được nồng độ cuối là 20mM, nhờ đó hóa rắn dung dịch. Chất được hóa rắn được làm nguội qua đêm, sau đó cắt sơ bộ, và nghiền bằng cách sử dụng máy nghiền ướt IKA (19.800 phút⁻¹). Chất nghiền thu được được cho đi qua rây 100µm, và phần còn lại trên rây được thu hồi làm viên nang gelatin trong đó chất chức

năng đã được bao gồm.

Kết quả thử nghiệm-1

Kết quả được thể hiện trong bảng 1. Viên nang chứa dầu hoặc mỡ có nhiệt độ nóng chảy thấp (41°C, 43°C, và 45°C) dùng làm chất vỏ bị biến màu theo thời gian. Được gợi ý rằng trong giai đoạn thử nghiệm, hình dạng của viên nang không được duy trì, và do đó chất chức năng bị rò rỉ ra ngoài viên nang, và xảy ra sự biến màu. Các thay đổi về tông màu của viên nang chứa dầu hoặc mỡ có nhiệt độ nóng chảy cao (52°C và 63°C) làm chất vỏ được cải thiện hơn so với của viên nang dầu hoặc mỡ có nhiệt độ nóng chảy thấp. Từ điều này, rõ ràng là nhiệt độ nóng chảy của dầu hoặc mỡ màng của viên nang góp phần ngăn cản sự biến màu của chất chức năng hoặc dẫn xuất của nó. Mặt khác, khi cảm giác khi sử dụng của viên nang dầu hoặc mỡ có nhiệt độ nóng chảy cao được đánh giá, còn nhận thấy rằng cảm giác thô ráp vẫn còn và cảm nhận là kém.

Từ các kết quả nêu trên, rõ ràng là với viên nang được bào chế sử dụng dầu hoặc mỡ, khó để nhận được cả độ ổn định tông màu và cảm giác khi sử dụng.

Bảng 1

Đánh giá viên nang sử dụng dầu hoặc mỡ

Mẫu số	Nhiệt độ nóng chảy của chất vỏ	Sự thay đổi trong chế phẩm mỹ phẩm	Cảm giác khi sử dụng
1	41°C	Viên nang giảm số lượng, thành phần bên trong bị rò rỉ, và xảy ra sự biến màu. (tuần 1)	Khi chế phẩm được mát xa trên da, viên nang dễ dàng được nghiền, và cảm giác khi sử dụng là tốt.
2	43°C	Viên nang giảm số lượng, thành phần bên trong bị rò rỉ, và xảy ra sự biến màu. (tuần 1)	Khi chế phẩm được mát xa trên da, viên nang dễ dàng được nghiền, và cảm giác khi sử dụng là tốt.
3	45°C	Viên nang vẫn còn nguyên, nhưng thành phần bên trong bị rò rỉ, và xảy ra sự biến màu. (tuần 1)	Khi chế phẩm được mát xa trên da, viên nang dễ dàng được nghiền, và cảm giác khi sử dụng là tốt.
4	52°C	Viên nang vẫn còn nguyên,	Mặc dù chế phẩm được mát xa trên

		nhưng thành phần bên trong bị rò rỉ, và quan sát thấy có sự biến màu nhẹ. (tuần 1)	da, viên nang không đem lại sự dễ chịu, và cảm giác khi sử dụng không tốt.
5	63°C	Viên nang vẫn còn nguyên, và không quan sát thấy sự biến màu. (tháng 1)	Mặc dù chế phẩm được mát xa trên da, viên nang không đem lại sự dễ chịu, và cảm giác khi sử dụng không tốt.

Kết quả thử nghiệm-2

Như được thể hiện trong bảng 2, đối với kem trong đó viên nang được bào chế sử dụng gôm gellan được trộn, sự biến màu được xác nhận 1 tuần sau khi bắt đầu thử nghiệm, nhưng cảm giác khi sử dụng là tốt. Đối với kem trong đó viên nang được bào chế sử dụng curdlan được trộn, sự biến màu được xác nhận 2 tuần sau khi bắt đầu thử nghiệm, nhưng cảm giác khi sử dụng không tốt. Khi viên nang của mỗi loại được trộn, không thu được kem có cả độ ổn định tông màu và cảm giác khi sử dụng.

Bảng 2

Đánh giá viên nang sử dụng polysacarit

Mẫu số	Chất vỏ	Sự thay đổi tông màu	Cảm giác khi sử dụng
6	Gôm gellan	Xảy ra sự biến màu. (tuần 1)	Kem tươi mới, cho cảm giác dễ chịu, và khá tốt
7	Curdlan	Xảy ra sự biến màu nhẹ. (tuần 2)	Kem tươi mới, nhưng không cho cảm giác dễ chịu sau khi sử dụng

Kết quả thử nghiệm-3

Như được thể hiện trong bảng 3, đối với kem trong đó viên nang được bào chế sử dụng gelatin được trộn, tông màu của chế phẩm kem ổn định ngay cả sau khi bắt đầu thử nghiệm 1 tháng. Điều này là bởi vì sự biến màu của chất chức năng được bao gồm trong viên nang được trộn trong chế phẩm kem được ức chế. Ngoài ra, cảm giác khi sử dụng là tốt ngay cả khi so sánh với viên nang được bào chế bằng chất vỏ khác.

Bảng 3

Đánh giá viên nang sử dụng gelatin

Mẫu số	Gelatin (độ bền thạch)	Sự thay đổi trong chế phẩm mỹ phẩm	Cảm giác khi sử dụng
8	APS150F (135 đến 165g)	Viên nang còn nguyên, và mức độ biến màu là nhẹ. (tháng 1)	Khi kem được mát xa trên da, viên nang dễ dàng được nghiền, và cảm giác khi sử dụng khá tốt.
9	T20H (128 đến 152g)	Viên nang còn nguyên, và mức độ biến màu là nhẹ. (tháng 1)	Khi chế phẩm được mát xa trên da, viên nang dễ dàng được nghiền, và cảm giác khi sử dụng là tốt.

Ví dụ 2: Ảnh hưởng của độ bền thạch đến đặc tính của viên nang

Điều chế mẫu

Mỗi trong số các dung dịch gelatin chứa nước 10% có các độ bền thạch khác nhau được thể hiện trong bảng 4 (3g/30ml nước) được gia nhiệt để hòa tan. Carbodiimide tan trong nước được bổ sung vào dung dịch để thu được nồng độ cuối là 50mM, nhờ đó hóa rắn dung dịch. Chất đã được hóa rắn được làm nguội qua đêm, cắt sơ bộ, và sau đó được nghiền sử dụng máy nghiền ướt IKA (19.800 phút⁻¹). Chất đã nghiền thu được được cho đi qua rây 100µm, và phần còn lại trên rây được thu hồi dưới dạng viên nang gelatin liên kết ngang (15g). Độ bền thạch của mỗi gelatin được thể hiện trong bảng 4 được xác định là tải trọng cần thiết để ép bề mặt thạch, mà được tạo ra bằng cách làm lạnh dung dịch gelatin 6,67% ở 10°C trong 17 giờ, xuống 4mm bằng pit-tông có đường kính bằng nửa inch (12,7mm) như được xác định theo tiêu chuẩn chất lượng "Animal glues and gelatins", JIS K6503-1996.

Phương pháp thử nghiệm

Viên nang của mỗi loại thu được như được nêu ở trên được trộn ở 20% trọng lượng thành chế phẩm nhũ tương. Hỗn hợp được đưa qua thử nghiệm độ ổn định tăng tốc ở 40°C ± 2°C và 75% RH ± 5% RH và thử nghiệm khắc nghiệt ở 50°C ± 2°C và 75% RH ± 5% RH, và hình dạng và cảm giác khi sử dụng viên nang được đánh giá. Như chế phẩm nhũ tương nêu trên, nhũ tương thể hiện trong ví dụ sản xuất 2 dưới đây được

sử dụng.

Kết quả thử nghiệm

Kết quả được thể hiện trong bảng 4. Đối với các viên nang đã thử nghiệm của tất cả các loại, hình dạng của viên nang được duy trì. Viên nang bất kỳ đã thử nghiệm được cho thấy là có cảm giác tốt khi sử dụng, và, cụ thể, viên nang tạo ra sử dụng gelatin có độ bền thạch từ 135 đến 165g cho thấy kết quả tốt nhất. Từ các kết quả này, được gợi ý rằng viên nang nhận được cả độ ổn định hình dạng và cảm giác khi sử dụng.

Bảng 4

Ảnh hưởng của độ bền thạch đến hình dạng và cảm giác khi sử dụng viên nang

Gelatin (độ bền thạch)	40°C	50°C	Cảm giác khi sử dụng
APS150F (135 đến 165g)	Hình dạng ổn định ở thời điểm sau 2 tháng		◎
BCN200S (185 đến 215g)			○
BCN330SL (320 đến 350g)			○

Ví dụ 3: Đánh giá kết cấu của viên nang

Điều chế mẫu

Dung dịch chứa nước trong đó nhiều gelatin khác nhau được tạo huyền phù (bảng 5) được khuấy ở 65°C trong 5 phút để hòa tan gelatin. Carbodiimide tan trong nước (WSC) được bổ sung vào dung dịch ở nồng độ cuối (50mM hoặc 100mM) được thể hiện trong bảng 5 để hóa rắn dung dịch. Chất hóa rắn mà không được nghiền được đưa qua thử nghiệm sau đây dưới dạng viên nang (mẫu 4 đến 12).

Bảng 5

Chế phẩm viên nang

Mẫu	Gelatin	WSC
4	10% trọng lượng APS150F	50mM
5	10% trọng lượng BCN200S	50mM
6	10% trọng lượng BCN330SL	50mM
7	10% trọng lượng APS150F	100mM
8	10% trọng lượng BCN200S	100mM
9	10% trọng lượng BCN330SL	100mM
10	10% trọng lượng APS150F	50mM
11	20% trọng lượng BCN200S	50mM
12	20% trọng lượng BCN330SL	50mM

Phương pháp thử nghiệm

Kết cấu, độ cứng, độ giòn, độ dính, độ cô đặc, tính gôm, khả năng nhai, và độ đàn hồi của các mẫu 4 đến 12 thu được ở trên được phân tích sử dụng máy phân tích kết cấu (Shimadzu Techno-Research, Inc.). Để phân tích kết cấu, phương pháp hai kẹp được thực hiện bằng cách đặt áp lực lên gel hai lần, mà được dùng làm phương pháp phân tích thực phẩm cho người lớn tuổi, được sử dụng. Điều kiện phân tích là như dưới đây.

Loại máy: EZ-X (do Shimadzu Techno-Research, Inc. sản xuất)

Tốc độ: 1 mm/giây

Gá kiểm tra (test jig): thực phẩm thiết kế phổ biến

Khoảng cách vào: 13,3mm

Nhiệt độ: nhiệt độ trong phòng (23°C)

Năng lực cảm biến tải trọng: 500N

Loại thử nghiệm: nén (hai lần nén)

Điểm xuất phát kéo dài: lực thử nghiệm 1gf

Pit-tông: đường kính (ϕ) 20mm

Kết quả phân tích

Kết quả phân tích kết cấu được thể hiện trên Fig.1. Độ bền gel của các mẫu 7 đến 9 là thấp và độ bền gel giảm nhiều hơn bởi lần nén thứ hai so với bởi lần nén thứ nhất. Từ các kết quả này, được thấy là đối với viên nang được hóa rắn với WSC 100mM, hình dạng được giữ ổn định trong quá trình bảo quản, nhưng độ bền gel giảm mỗi lần tác dụng lực lên viên nang trong quá trình sử dụng, và cuối cùng viên nang bị vỡ. Các đặc tính này làm cho viên nang có thể lan rộng nhanh chóng lên toàn bộ bề mặt da mà không gây cảm giác thô ráp. Các đặc tính này cũng làm cho có thể ăn viên nang mà không gây cảm giác lợn cợn trong miệng và vỡ dần viên nang bởi việc nhai, tiêu hóa trong cơ thể, và tương tự. Viên nang theo sáng chế có cảm giác khi sử dụng rất tốt và có thể được sử dụng cho thực phẩm và đồ uống và các chế phẩm ngoài da như mỹ phẩm và thuốc không kê đơn.

Kết quả phân tích độ cứng, độ giòn, độ dính, độ cô đặc, tính gom, khả năng nhai, và độ đàn hồi của các mẫu 4 đến 12 được thể hiện trong bảng 6. Rõ ràng là các giá trị số của khả năng nhai, độ giòn, khả năng kết hợp, tính gom, và độ đàn hồi của các mẫu 7 đến 9 thấp hơn đáng kể so với của các mẫu khác. Giá trị số thấp của khả năng nhai và độ giòn nghĩa là mẫu 7 đến 9 giòn và dễ dàng bị xẹp. Giá trị số thấp của tính gom và độ đàn hồi nghĩa là mẫu 7 đến 9 có tính dính. Nói cách khác, được gợi ý là khi các mẫu 7 đến 9 được sử dụng để tạo ra mỹ phẩm hoặc chế phẩm ngoài da, viên nang có thể dễ dàng bị xẹp bằng cách tác dụng ma sát lên viên nang trên da, và do đó viên nang khó có thể gây ra độ thô ráp, và viên nang dễ dàng dính vào da và do đó dễ dàng đem lại cảm giác dễ chịu trên da. Được gợi ý rằng khi các mẫu 7 đến 9 được sử dụng để tạo ra thực phẩm hoặc đồ uống, có thể ăn viên nang mà không gây cảm giác lợn cợn trong miệng và làm vỡ dần viên nang khi nhai, tiêu hóa trong cơ thể, và tương tự. Do đó, được gợi ý rằng khi chất chức năng không được bao gồm, tốt hơn là viên nang được hóa rắn với WSC 100mM có cảm giác khi sử dụng rất tốt khi dùng cho da dưới dạng chế phẩm ngoài da hoặc khi ăn hoặc uống dưới dạng thực phẩm hoặc đồ uống. Còn được xem là khi chất chức năng được bao gồm trong viên nang, độ đàn hồi của viên nang tăng hoặc giảm so với trường hợp chất chức năng không được bao gồm. Do đó, khi chất chức năng được bao gồm trong viên nang, cũng có thể điều chỉnh nồng độ WSC nhỏ hơn hoặc bằng 100mM khi cần và hóa rắn viên nang để nhận được sự giải phóng hiệu quả của chất chức năng ngoài cảm giác khi sử dụng rất tốt nêu trên.

Như được nêu ở trên, có thể hiểu rằng kết luận từ việc phân tích kết cấu bằng phương pháp hai kẹp (Fig.1) phù hợp với kết luận từ việc phân tích về độ cứng, độ giòn, độ dính, độ cô đặc, tính gôm, khả năng nhai, và độ đàn hồi (bảng 6). Do đó, được gọi ý là kết cấu bởi phương pháp hai kẹp có thể được sử dụng làm yếu tố chỉ thị đơn giản hơn của việc tạo ra viên nang (cụ thể là kết cấu của viên nang).

Bảng 6

Tính chất vật lý của viên nang

Mẫu	Độ cứng_lực thử nghiệm được tính cho toàn bộ diện tích (gf)	Độ giòn (gf)	Độ dính (điểm giao nhau thứ hai với điểm giao nhau tiếp theo) (kgf.mm)	Độ cô đặc	Tính gôm	Khả năng nhai	Độ đàn hồi
4	3987,64	329,645	-0,2943	0,77706	3098,65	2966,25	0,95727
5	3124,80	264,287	-0,0182	0,76248	2382,60	2533,50	1,06334
6	5569,00	251,142	-0,1203	0,83721	4662,43	6895,72	1,47900
7	3069,61	78,9408	-0,0004	0,54834	1683,20	862,534	0,51244
8	2098,61	99,7763	-0,1861	0,55959	1174,36	756,480	0,64416
9	3452,11	408,222	-0,2454	0,47968	1655,92	975,190	0,58891
10	4889,11	-	-0,0168	1,03485	5059,49	5177,96	1,02342
11	6848,95	-	-0,0166	0,95051	6510,00	6899,92	1,05990
12	8482,42	-	-0,0087	0,94050	7977,69	8640,18	1,08304

Ví dụ 4: Bào chế viên nang đã nghiền mịn chứa chất chức năng

Bào chế viên nang chứa sesamin

H2OT (thu được từ da lợn, sản phẩm từ Nippi, Incorporated) (3g/30mL nước) và sesamin (tính tan trong nước 0,0066g/L, hệ số phân bố octanol/nước (Log Pow) 4,1) (6,0g) được trộn, và được khuấy ở 65°C trong 5 phút để hòa tan gelatin. 0,28g carbodiimide tan trong nước (sản phẩm từ NACALAI TESQUE, INC., nồng độ cuối 50mM) được bổ sung vào dung dịch để tạo liên kết ngang và hóa rắn gelatin. 100mL nước tinh khiết được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở 6000 vòng/phút trong 5 phút sử dụng Distromix, để nghiền chất rắn. Chất đã nghiền được chuyển đến rây 100µm, và phần còn lại trên rây được thu hồi làm viên nang chứa sesamin.

Để xác nhận rằng sesamin có trong viên nang thu được như được nêu ở trên, 1g viên nang được cân vào ống ly tâm và được tạo huyền phù trong 10mL dimethyl sulfoxit (DMSO). Huyền phù được gia nhiệt ở 80°C trong 10 phút, và sau đó ống ly tâm được khuấy bằng máy trộn xoáy. Chất lỏng đã khuấy được đem đi ly tâm (3500 vòng/phút, 10 phút, 25°C). Chất nổi bề mặt được thu hồi và sử dụng làm mẫu HPLC. Sesamin được phát hiện và định lượng dưới các điều kiện sau đây. Kết quả là, rõ ràng là 10mg sesamin có mặt với mỗi g viên nang. Do đó, xác nhận rằng sesamin được bao gồm trong viên nang.

Điều kiện phân tích HPLC Sesamin

Cột	Develosil C30 UG-5 (4,6mm x 150mm: do Nomura Chemical Co., Ltd. sản xuất)
Pha động	Đệm A: nước cất chứa axit formic 0,1% Đệm B: axetonitril (AcCN) 80%/nước cất chứa axit formic 0,1%
Bước sóng phát hiện	280nm
Tốc độ dòng	1 ml/phút
Lượng mẫu	10 µL/phun
Chương trình	20% Đệm B → 100% Đệm B (gradient tuyến tính: 40 phút)

Bào chế viên nang chứa axit ferulic

H2OT (thu được từ da lợn, sản phẩm từ Nippi, Incorporated) (3g/30mL nước) và axit ferulic (tính tan trong nước 0,91g/L, hệ số phân bố octanol/nước (Log Pow) 1,6-1,7) (6,0g) được trộn, và được khuấy ở 65°C trong 5 phút để hòa tan gelatin. 0,56g carbodiimide tan trong nước (sản phẩm từ NACALAI TESQUE, INC., nồng độ cuối 100 mM) được bổ sung vào dung dịch để tạo liên kết ngang và hóa rắn gelatin. 100mL nước tinh khiết được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy ở 6000 vòng/phút trong 5 phút sử dụng Distromix, để nghiền chất rắn. Chất đã nghiền được chuyển đến rây 100µm, và phần còn lại trên rây được thu hồi làm viên nang chứa axit ferulic (viên nang 2).

Để xác nhận axit ferulic có trong viên nang thu được như được nêu ở trên, 1g viên nang được cân vào ống ly tâm, và mẫu phân tích HPLC được điều chế theo phương

pháp được thể hiện ở trên. Axit ferulic được phát hiện và định lượng ở các điều kiện sau. Kết quả là, rõ ràng là 6,95mg axit ferulic có mặt với mỗi g viên nang. Do đó, xác nhận rằng axit ferulic được bao gồm trong viên nang.

Điều kiện phân tích HPLC axit ferulic

Cột	Develosil C30 UG-5 (4,6mm x 150mm: do Nomura Chemical Co., Ltd. sản xuất)
Pha động	Đệm A: nước cất chứa axit formic 0,1% Đệm B: axetonitril (AcCN) 80%/nước cất chứa axit formic 0,1%
Bước sóng phát hiện	254nm
Tốc độ dòng	1 ml/phút
Lượng mẫu	10 µL/phun
Chương trình	5% Đệm B → 60% Đệm B (gradient tuyến tính: 40 phút)

Ví dụ sản xuất 1: Kem

Kem được tạo ra bởi chế phẩm được thể hiện trong bảng 7. Phần A là thành phần tan trong dầu và phần B là thành phần tan trong nước, mỗi phần được gia nhiệt và hòa tan ở 75°C. Sau đó, trong khi phần A được khuấy trong máy trộn đồng nhất ở 5000 vòng/phút, phần B được bổ sung cho quá trình nhũ hóa để tạo thành nhũ tương O/W. Sau đó, nhũ tương O/W được làm nguội đến 60°C, và thêm phần C. Hỗn hợp được làm nguội tiếp đến 40°C, và thêm phần D để tạo ra kem dự định.

Bảng 7

Phần	Tên thành phần	Lượng được trộn (%)
A	Xetanol	3
	Glyxeryl stearat	1,2
	Axit stearic	2
	Rượu batylic	1
	Sáp vi kết tinh	1
	Di(phytosteryl/octyldodexyl) lauroylglutamat	3

	Polysorbat 80	0,5
	Sorbitan sesquioleat	0,3
B	Nước	cho vào đến tổng 100
	Glyxerin	5
	BG	10
	Phenoxyetanol	0,3
	Trietanolamin	0,5
C	1% chất lỏng polyme carboxyvinyl	15
D	Viên nang gelatin chứa chất chức năng	20

Ví dụ sản xuất 2: Nhũ tương

Nhũ tương được tạo ra bởi chế phẩm như được thể hiện trong bảng 8. Phần A là thành phần tan trong nước và phần B là thành phần tan trong dầu, mỗi thành phần được gia nhiệt và hòa tan ở 75°C. Sau đó, trong khi phần A được khuấy trong máy trộn đồng nhất ở 5000 vòng/phút, phần B được bổ sung cho quá trình nhũ hóa để tạo thành nhũ tương O/W. Sau đó, nhũ tương O/W được làm nguội đến 60°C, và thêm phần C. Hỗn hợp được làm nguội tiếp đến 40°C, và thêm phần D để tạo ra kem dự định.

Bảng 8

Phần	Tên thành phần	Lượng được trộn (%)
A	Xetanol	0,3
	Rượu behenyllic	0,3
	Glyxeryl stearat	0,6
	Rượu batylic	0,5
	Polyglyxeryl monostearat	0,3
	Di(phytosteryl/octyldodexyl) lauroylglutamat	2
	Trietylhexanoin	5
	Parafin lỏng	5
	Polysorbat 80	0,5
	Sorbitan sesquioleat	0,3
B	Nước	cho vào đến tổng 100
	Glyxerin	5

	BG	10
	Phenoxyetanol	0,3
	Na hydroxit	0,065
C	1% chất lỏng của polyme carboxyvinyl	15
D	Viên nang gelatin chứa chất chức năng	20

Tác dụng nhận được bởi các phương án theo sáng chế được thể hiện trong các ví dụ thực hiện sáng chế

Theo sáng chế, nhận thấy rằng viên nang có hình dạng ổn định có thể được tạo ra bằng cách liên kết ngang gelatin là chất vỏ sử dụng chất tạo liên kết ngang carbodiimide. Viên nang không tạo ra cảm giác thô ráp khi dùng cho da hoặc khi ăn, ngay cả khi được bảo quản trong thời gian dài, và có cảm giác khi sử dụng rất tốt. Ngoài ra, viên nang có thể dễ dàng bị xẹp trong khi sử dụng và do đó có thể giải phóng chất chức năng một cách thích hợp. Đặc điểm mô tả này có lợi khi viên nang được sử dụng cho thực phẩm và đồ uống và chế phẩm dùng ngoài da như mỹ phẩm và thuốc không kê đơn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp sản xuất viên nang, phương pháp này bao gồm các bước:
 trộn gelatin và chất chức năng, trong đó gelatin có độ bền thạch bằng 100g hoặc lớn hơn;
 bổ sung chất tạo liên kết ngang carbodiimite để tạo liên kết ngang giữa gelatin với chất tạo liên kết ngang carbodiimite; trong đó chất tạo liên kết ngang carbodiimite được chọn từ nhóm gồm 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimite, 1-xyclohexyl-3-(2-morpholinyl-4-ethyl)carbodiimite, dixyclohexylcarbodiimite, diisopropylcarbodiimite và muối của chúng;
 hóa rắn gelatin đã tạo liên kết ngang; và
 nghiền gelatin đã hóa rắn.
2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó gelatin được tạo liên kết ngang trong dung dịch chứa chất tạo liên kết ngang carbodiimite ở nồng độ nằm trong khoảng từ 5mM đến 200mM.
3. Phương pháp theo điểm 1 hoặc 2, trong đó gelatin và chất tạo liên kết ngang carbodiimite được cho phản ứng ở tỷ lệ nồng độ nằm trong khoảng từ 1:0,06 đến 1:0,2.
4. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó chất chức năng có độ tan trong nước bằng 10 g/L hoặc thấp hơn.
5. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó gelatin có độ bền thạch nằm trong khoảng từ 110 đến 180 g.
6. Viên nang chứa chất chức năng, và gelatin được tạo liên kết ngang với chất tạo liên kết ngang carbodiimite,
 trong đó chất chức năng có độ tan trong nước bằng 10 g/L hoặc thấp hơn,
 trong đó gelatin có độ bền thạch bằng 100g hoặc lớn hơn, và
 trong đó chất tạo liên kết ngang carbodiimite được chọn từ nhóm gồm 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimite, 1-xyclohexyl-3-(2-morpholinyl-4-ethyl)carbodiimite, dixyclohexylcarbodiimite, diisopropylcarbodiimite và muối của chúng.
7. Viên nang theo điểm 6, trong đó gelatin có độ bền thạch nằm trong khoảng từ 110 đến 180 g.

8. Viên nang theo điểm 6 hoặc 7, trong đó gelatin là gelatin được xử lý axit.

Fig. 1

