



(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)



1-0034917

(51)⁷ A61K 9/16; A61K 47/02; A61K 9/06; (13) B
A61K 33/26; A61K 47/42

(21) 1-2018-04559

(22) 15/03/2017

(86) PCT/EP2017/056134 15/03/2017

(87) WO 2017/158030 21/09/2017

(30) 16160539.9 15/03/2016 EP

(45) 27/03/2023 420

(43) 27/05/2019 374A

(73) SOLVOTRIN THERAPEUTICS LTD (IE)

Inchera Little Island, Cork, Co Cork, Ireland

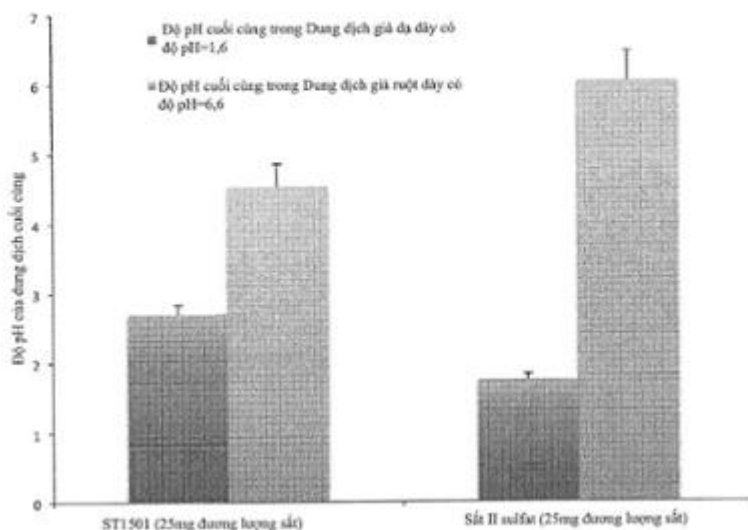
(72) GILMER, John (IE); GABOR, Radics (HU); WHELEHAN, Michael (IE); WANG, Jun (CN); O'FLYNN, Pat (IE); LEDWIDGE, Mark (IE).

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

(54) CHẾ PHẨM CHỨA SẮT, CHẤT ĐỆM VÀ CHẤT MANG CHỨA PROTEIN BIẾN TÍNH ĐỂ LÀM GIA TĂNG MỨC ĐỘ HẤP THỤ SẮT Ở ĐỘNG VẬT CÓ VÚ VÀ QUY TRÌNH SẢN XUẤT CHẾ PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa sắt, chất đệm và protein biến tính đã được bào chế có khả năng làm tăng lượng sắt trong huyết thanh ở đối tượng. Ví dụ, các vi hạt đã sấy phun đã được bào chế chứa sắt được bao trong cơ chất protein và sắt không liên kết trong chế phẩm được đệm tạo ra tác dụng bảo vệ dạ dày, bảo quản sắt ở dạng Fe^{2+} khả dụng hơn và cải thiện độ sinh khả dụng của sắt ở người so với các chất dẫn thuốc đã biết trước đó để phân phối sắt cho đối tượng.

Profin độ pH của các chế phẩm theo sáng chế trong môi trường giả dịch vị và dịch ruột (ST1501, sắt II sulfat)



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm thích hợp để phân phối sắt cho động vật có vú.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sắt dùng qua đường miệng thường được hấp thụ và dung nạp kém ở động vật có vú, và theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), tình trạng thiếu sắt ảnh hưởng đến hơn hai tỷ người ở các nước phát triển và đang phát triển. Điều này có thể dẫn đến những ảnh hưởng xấu đến chức năng nhận thức, vận chuyển oxy, chuyển hóa và chức năng miễn dịch.

Sắt chủ yếu được bổ sung qua đường miệng dưới dạng sắt (II) (Fe^{2+}) sắt, được hấp thụ một cách tích cực đáp ứng với nhu cầu của cơ thể thông qua chất vận chuyển kim loại hóa trị hai 1 (DMT-1), nhưng có độ sinh khả dụng và độ dung nạp qua đường miệng kém. Sắt (III) (Fe^{3+}) sắt thường được dung nạp tốt hơn theo quan điểm dạ dày-ruột nhưng có xu hướng có độ sinh khả dụng kém hơn so với sắt (II). Sắt (II) tiếp tục là tiêu chuẩn vàng quốc tế về độ hấp thụ sắt qua đường miệng và muối duy nhất được đề cập đến trong danh sách các thuốc thiết yếu theo WHO là muối sắt (II). Sắt (II) sulfat là sắt được hấp thụ qua đường miệng tốt nhất. Tuy nhiên, nó vẫn được hấp thụ ở mức kém. Phương pháp dược lý đối với hiện tượng kém hấp thụ sắt qua đường miệng là gia tăng liều lượng. Tuy nhiên, điều này dẫn đến tình trạng đau đáng kể ở dạ dày-ruột. Chế phẩm giải phóng trì hoãn và/hoặc bảo vệ dạ dày (ví dụ, bao tan trong ruột) có và không có sắt đã được bán trên thị trường nhưng từ lâu đã được người có hiểu biết về lĩnh vực này thừa nhận rằng ít sinh khả dụng hơn và, do đó, không được khuyến cáo. Xem, ví dụ, Walker S., et al., "Bioavailability of iron in oral ferrous sulfate preparations in healthy volunteers," Canadian Medical Association Journal 1989; (141): 543-547. Các dạng sắt dùng qua đường miệng hiện có dùng để bổ sung có các hạn chế đáng kể, hỗ trợ giải thích cho phạm vi ảnh hưởng lớn khi thiếu sắt, hiện tượng thiếu dinh dưỡng duy nhất phổ biến ở các nước đang phát triển và các nước phát triển. Các tác giả sáng chế đã ngạc

nhiên thấy được rằng chế phẩm bảo vệ dạ dày, mùi vị dễ chịu, ví dụ, chế phẩm vi bao nang, chứa sắt được bẫy trong protein đã biến tính, ví dụ, protein váng sữa đã biến tính, có thể được tạo ra có độ sinh khả dụng cải thiện hơn so với sắt (II) sulfat. Các chế phẩm này đặc biệt thích hợp để sản xuất các sản phẩm tiêu hóa qua đường miệng, ví dụ, thực phẩm hoặc sản phẩm bổ sung, khi sắt sẵn có gây ra các vấn đề về độ dễ chịu mùi vị và độ ổn định. Tuy nhiên, các chế phẩm thích hợp có xu hướng cần tỷ lệ protein/sắt cao, có xu hướng quá cỡ, tương đối đắt để sản xuất ra và không dễ dùng làm chế phẩm chứa các thành phần bổ sung ở dạng liều dùng qua đường miệng như viên nang hoặc viên nén.

Do đó, một vấn đề cần phải giải quyết là tạo ra chế phẩm để phân phối qua đường miệng, ví dụ, viên nén hoặc viên nang, mang lại mức độ hấp thụ sắt tốt trong sản phẩm chi phí thấp, không quá cỡ. Chế phẩm như vậy phải phù hợp với quy trình sản xuất theo cách có thể thay đổi. Chế phẩm này nên mang lại sự phân phối sắt hiệu quả sao cho nó làm gia tăng một cách hiệu quả sắt sẵn có trong cơ thể. Mong muốn là chế phẩm này tương đối đồng đều với tổng liều lượng dùng thấp hơn. Mong muốn là chế phẩm này có độ dung nạp trong dạ dày tốt. Mong muốn là chế phẩm này có được sự giảm lượng sắt đi vào dải GI dưới. Thích hợp là chế phẩm này cho thấy sự giảm các tác động có hại so với các chế phẩm sắt khác.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất chế phẩm chứa sắt, chất đệm và chất mang chứa protein đã biến tính, trong đó chế phẩm này giải phóng ít nhất 71%, ví dụ, ít nhất 75%, như ít nhất 80% tổng lượng nạp sắt dưới dạng sắt (II) trong quá trình 30 phút trong dịch dạ dày mô phỏng ở độ pH = 1,6, và trong đó khi chế phẩm này được đặt trong dịch dạ dày mô phỏng ở độ pH = 1,6 thì sẽ đệm độ pH lên ít nhất là 2 (sau 30 phút), và trong đó khi chế phẩm này được đặt trong dịch ruột mô phỏng ở độ pH = 6,6 thì sẽ đệm dung dịch đến độ pH nhiều nhất là pH = 5,5, ví dụ, độ pH = 5,0 (sau 30 phút), và trong đó khi chế phẩm này được sử dụng qua đường miệng cho người, có tỷ lệ tương đối từ đáy đến đỉnh của sắt trong huyết thanh trong 2 giờ của ít nhất 120% tỷ lệ đó của liều đẳng mol của chế phẩm sắt (II) sulfat giải phóng ngay được dùng qua đường miệng.

Chế phẩm theo sáng chế thích hợp để dùng cho động vật có vú bao gồm người.

Chế phẩm theo sáng chế giải phóng ít nhất 50%, ví dụ, ít nhất 71%, ví dụ, ít nhất 75%, như ít nhất 80% chất đệm của nó trong quá trình 30 phút trong dịch dạ dày mô phỏng ở độ pH = 1,6.

Mong muốn rằng, trong chế phẩm theo sáng chế, sự giải phóng sắt và giải phóng chất đệm diễn ra theo tỷ lệ mol. Ví dụ, ở tỷ lệ 1:1. Vì vậy, ví dụ, khi tỷ lệ mol bằng 1:1 thì lượng theo trọng lượng của chất đệm được giải phóng có thể về cơ bản là tương xứng với lượng theo trọng lượng của sắt được giải phóng.

Sáng chế đề xuất chế phẩm chứa sắt và lõi protein đã biến tính, muối sắt và chất điều chỉnh độ pH, trong đó chế phẩm này giải phóng ít nhất 71%, ví dụ, ít nhất 75%, như ít nhất 80% lượng tải nạp sắt trong điều kiện trong dạ dày và ít nhất 50% ví dụ, ít nhất 71%, ví dụ, ít nhất 75%, như ít nhất 80% của chất điều chỉnh độ pH của nó trong 1 giờ và trong đó khi chế phẩm này được dùng qua đường miệng cho người có tỷ lệ tương đối từ đáy đến đỉnh của sắt trong huyết thanh trong 2 giờ có ít nhất 120% tỷ lệ đó của liều đẳng mol của dung dịch được dùng qua đường miệng chứa sắt (II) sulfat (giải phóng ngay) trong nước được axit hóa.

Chế phẩm theo sáng chế chủ yếu có đặc tính phối trộn giải phóng ngay. Ngạc nhiên là, bất kể nó có đặc tính giải phóng ngay, nó vẫn được dung nạp tốt và không gây ra các tác dụng phụ bất lợi của loại mà sẽ mong đợi với chế phẩm giải phóng một lượng sắt cao. Các chế phẩm khác, giải phóng chậm hơn được đề cập là được dung nạp tốt do liều này được giải phóng chậm theo thời gian và cho phép sự dung nạp tốt hơn. Các chế phẩm này có nhược điểm là được hấp thụ ở mức kém. Chế phẩm theo sáng chế có các đặc tính bảo vệ dạ dày.

Chế phẩm theo sáng chế có thể giải phóng ít nhất 50%, ví dụ, ít nhất 71%, ví dụ, ít nhất 75%, như ít nhất 80% chất đệm của nó trong quá trình 30 phút trong dịch dạ dày mô phỏng ở độ pH = 1,6.

Chế phẩm có thể có tỷ lệ sắt : protein, theo trọng lượng, nằm trong khoảng từ 1:50 đến 5:1, ví dụ, từ 1:40 đến 1:3.

Chế phẩm theo sáng chế có thể có tổng hàm lượng sắt nằm trong khoảng từ 2,5% đến 50% trọng lượng, ví dụ, từ 5% đến 10%.

Chế phẩm có thể có tỷ lệ chất đệm/chất điều chỉnh độ pH (ví dụ, axetat/axit axetic): protein, theo trọng lượng, nằm trong khoảng từ 1:50 đến 5:1, ví dụ, từ 1:40 đến 1:3.

Chế phẩm có thể có tỷ lệ chất đệm/chất điều chỉnh độ pH (ví dụ, axetat/axit như axit axetic): sắt, theo trọng lượng, nằm trong khoảng từ 1:10 đến 10:1, như từ 1:3 đến 3:1, ví dụ, từ 1:1,25 đến 2:1.

Chế phẩm có thể (về cơ bản là) vô định hình. Điều này đã được xác nhận bằng XRD.

Protein đã biến tính có thể được biến tính ít nhất 50%, 80% hoặc 90%.

Protein đã biến tính có thể chứa beta lactoglobulin được biến tính ít nhất 50%, 80% hoặc 90%.

Protein đã biến tính có thể đã trải qua quá trình loại bỏ sắt kim loại hóa trị hai.

Hàm lượng nước trong chế phẩm có thể ít hơn 30%, ít hơn 20% như ít hơn 15%, hoặc ít hơn khoảng 10% trọng lượng.

Chế phẩm theo sáng chế có thể có lõi, chứa cơ chất protein đã được kết tụ và biến tính.

Chất mang có thể bao gồm lõi và lớp vỏ, trong đó lớp vỏ này chứa protein đã được kết tụ và biến tính. Tùy ý, lớp vỏ này còn có thể chứa chất tạo gel.

Lõi có thể bao gồm cơ chất protein đã được kết tụ và biến tính. Tùy ý, protein đã biến tính chứa, ngoại trừ sắt, ít hơn 500mg ion kim loại hóa trị hai trên mỗi 100g protein, như ít hơn 300mg ion kim loại hóa trị hai trên mỗi 100g protein, ví dụ, 100mg ion kim loại hóa trị hai trên mỗi 100g protein.

Chế phẩm có thể có, khi được dùng qua đường miệng cho người, tỷ lệ từ đáy đến đỉnh của sắt trong huyết thanh trong 2 giờ bằng ít nhất 130%, ít nhất 140%, ít nhất 150% hoặc 175% tỷ lệ từ đáy đến đỉnh của liều đẳng mol của chế phẩm sắt (II) sulfat giải phóng ngay dùng qua đường miệng.

Chế phẩm được dùng cho các đối tượng và sắt trong huyết thanh được đo ở các đối tượng đang nhin đói. Nhịn đói có nghĩa là nhịn đói trong 8 giờ.

Chế phẩm, khi được dùng qua đường miệng cho người, có thể có tỷ lệ từ đáy đến đỉnh của sắt trong huyết thanh trong 2 giờ bằng ít nhất 130%, ít nhất 140%, ít nhất 150%, ít nhất 160%, ít nhất 175% tỷ lệ từ đáy đến đỉnh của liều đẳng mol của chế phẩm sắt (II) sulfat giải phóng ngay dùng qua đường miệng.

Chế phẩm có thể giải phóng nhiều hơn 70% trọng lượng, ví dụ, nhiều hơn 71% trọng lượng của tổng hàm lượng sắt dưới dạng sắt (II) trong quá trình 15 phút, hoặc 30 phút, hoặc 45 phút, hoặc 60 phút trong dịch dạ dày mô phỏng ở độ pH = 1,6; chế phẩm có thể giải phóng nhiều hơn 75% trọng lượng của tổng hàm lượng sắt dưới dạng sắt (II) trong quá trình 15 phút, hoặc 30 phút, hoặc 45 phút, hoặc 60 phút trong dịch dạ dày mô phỏng ở độ pH = 1,6; chế phẩm có thể giải phóng nhiều hơn 80% trọng lượng của tổng hàm lượng sắt dưới dạng sắt (II) trong quá trình 15 phút, hoặc 30 phút, hoặc 45 phút, hoặc 60 phút trong dịch dạ dày mô phỏng ở độ pH = 1,6; chế phẩm có thể giải phóng nhiều hơn 85% trọng lượng của tổng hàm lượng sắt dưới dạng sắt (II) trong quá trình 15 phút, hoặc 30 phút, hoặc 45 phút, hoặc 60 phút trong dịch dạ dày mô phỏng ở độ pH = 1,6; chế phẩm có thể giải phóng nhiều hơn 90% trọng lượng của tổng hàm lượng sắt dưới dạng sắt (II) trong quá trình 15 phút, hoặc 30 phút, hoặc 45 phút, hoặc 60 phút trong dịch dạ dày mô phỏng ở độ pH = 1,6; chế phẩm có thể giải phóng nhiều hơn 10% trọng lượng, 20% trọng lượng, 30% trọng lượng, 40% trọng lượng, 50% trọng lượng hoặc 60% trọng lượng của tổng hàm lượng sắt trong quá trình 15 phút, hoặc 30 phút, hoặc 45 phút, hoặc 60 phút trong dịch ruột mô phỏng ở độ pH = 6,6; và/hoặc chế phẩm có thể giải phóng nhiều hơn 80% trọng lượng của tổng hàm lượng sắt trong quá trình 15 phút, hoặc 30 phút, hoặc 45 phút, hoặc 60 phút trong dịch ruột mô phỏng ở độ pH = 6,6.

Chế phẩm còn có thể chứa chất ổn định, như axit ascorbic, và ascorbat, ví dụ, chất này có thể được chọn từ axit L-ascorbic, natri L-ascorbat, canxi L-ascorbat, ascorbyl palmitat (palmitoyl L-ascorbic), axit erythorbic (axit D-isoascorbic), và natri erythorbat (natri D-isoascorbat) hoặc các hỗn hợp của chúng.

Tỷ lệ sắt : protein có thể nằm trong khoảng từ 1:20 đến 1:3, ví dụ, từ 1:40 đến 1:3, như từ 1:15 đến khoảng 1 đến 4 như từ khoảng 1:6 đến khoảng 1:12.

Chế phẩm có thể gồm có các hạt có cỡ hạt trung bình bằng 2000 micron hoặc thấp hơn, 1000 micron hoặc thấp hơn, 600 micron hoặc thấp hơn, 500 micron hoặc thấp

hơn, hoặc 300 micron hoặc thấp hơn, hoặc 100 micron hoặc thấp hơn hoặc 80 micron hoặc thấp hơn, hoặc 60 micron hoặc thấp hơn, hoặc 40 micron hoặc thấp hơn hoặc 20 micron hoặc thấp hơn.

Theo một phương án, sắt trong chế phẩm bao gồm ít nhất 10%, 25%, 50%, 75%, 90%, 95%, 98% hoặc 99% sắt (II).

Chế phẩm được mong muốn là ổn định đối với hàm lượng sắt (II) và tải trọng vi sinh vật học, trong ít nhất 6 tháng khi được bảo quản trong vật chứa kín trong các điều kiện bảo quản gia tăng (40°C và độ ẩm tương đối 75%).

Theo một phương án, chế phẩm ổn định đối với hàm lượng sắt (II) khi được bảo quản trong vật chứa kín trong điều kiện môi trường trong ít nhất 24 tháng.

Theo một phương án, protein đã biến tính bao gồm protein váng sữa đã biến tính, dạng tách protein váng sữa đã biến tính, beta lactoglobulin đã biến tính, hoặc các hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án của sáng chế, chế phẩm nêu trên chứa muối. Ví dụ, muối của axit béo mạch ngắn, ví dụ, axit béo C₂ đến C₅. Muối được chứa trong chế phẩm theo sáng chế có thể có tác dụng đệm, ví dụ, trong dung dịch. Muối được chứa trong chế phẩm theo sáng chế có thể là chất điều chỉnh độ pH, ví dụ, khi chế phẩm theo sáng chế ở trong dung dịch.

Chế phẩm theo sáng chế được mong muốn là chứa chất đệm như muối mà có tác dụng đệm pH. Ví dụ, khi chế phẩm theo sáng chế được cung cấp ở dạng hạt rắn được tạo ra bằng cách sử dụng chế phẩm lỏng, mong muốn là chất đệm, ví dụ, muối, tác động như chất đệm trong chế phẩm lỏng mà các hạt được tạo ra từ đó.

Các chất đệm thích hợp bao gồm: các muối thích hợp như axetat, propionat, butyrat, phosphat, và xitrat. Các muối thích hợp bao gồm các muối của ion kim loại hóa trị một như muối natri. Các muối thích hợp bao gồm natri axetat; natri propionat, natri butyrat, natri xitrat. Một muối thích hợp là natri axetat. Sẽ hiểu được rằng các vật liệu này có thể tác động như chất đệm khi có mặt nguồn ion (proton) hydro.

Trong chế phẩm theo sáng chế, chất đệm/chất điều chỉnh độ pH có thể có mặt với lượng (theo trọng lượng) lớn hơn khoảng 3% như lớn hơn khoảng 4%, như lớn hơn

khoảng 5%, ví dụ, lớn hơn khoảng 6%, như lớn hơn khoảng 7%. Lượng này có thể lớn hơn khoảng 8%, ví dụ, lớn hơn khoảng 10%, như lớn hơn khoảng 12%, ví dụ, lớn hơn khoảng 15% như khoảng 17%.

Chế phẩm theo sáng chế có thể được tạo ra từ protein đã biến tính, chất đệm như muối, và sắt. Trong chế phẩm này, protein đã biến tính được mong muốn là có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 80%; như từ 20% đến 60%, ví dụ, từ 30 đến 50% trọng lượng dựa trên tổng trọng lượng của chế phẩm. Chế phẩm này có thể được mang trong chất lỏng mang thích hợp.

Trong chế phẩm như vậy, chất đệm được mong muốn là có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 50%; như từ 6% đến 20%, ví dụ, từ 6% đến 15% trọng lượng dựa trên tổng trọng lượng của chế phẩm. Chế phẩm này có thể được mang trong chất lỏng mang thích hợp.

Trong chế phẩm như vậy, sắt được mong muốn là có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 50%; như từ 5% đến 20%, ví dụ, từ 5% đến 10% trọng lượng dựa trên tổng trọng lượng của chế phẩm.

Protein đã biến tính mong muốn là protein được chọn từ protein váng sữa, dạng tách protein váng sữa đã biến tính, beta lactoglobulin đã biến tính, chế phẩm protein sữa chứa beta lactoglobulin, hoặc protein chứa beta lactoglobulin, hoặc protein đậu Hà Lan, hoặc các hỗn hợp của chúng. Một protein thích hợp là protein váng sữa đã biến tính.

Mong muốn là sắt có mặt ở dạng sắt (II), ví dụ, vật liệu sắt (II) như được nêu trong bản mô tả này.

Mong muốn là protein đã biến tính chứa ít hơn 500mg canxi trên mỗi 100g protein tổng số, 300mg canxi trên mỗi 100g protein tổng số, ví dụ, ít hơn 200mg canxi trên mỗi 100g protein tổng số, ví dụ, ít hơn 100mg canxi trên mỗi 100g protein tổng số.

Một dạng thích hợp của chế phẩm theo sáng chế là dạng đã sấy khô. Mong muốn là, dạng đã sấy khô được tạo ra từ chế phẩm lỏng được mô tả trên đây.

Dạng đã sấy khô của chế phẩm theo sáng chế sẽ bao gồm protein đã biến tính, chất đệm như muối và sắt.

Mong muốn là dạng đã sấy khô của chế phẩm được tạo ra từ chế phẩm lỏng mà không tách vật liệu bất kỳ khỏi chất lỏng. Mong muốn là chất lỏng và các vật liệu được chứa trong chế phẩm được sấy khô cùng nhau. Vì vậy, không có hiện tượng tách như lọc, ly tâm v.v.. Vì vậy, ví dụ, không có hiện tượng loại bỏ chất đệm trước khi sấy khô. Vì vậy, có một dịch cái trong đó chế phẩm được mang không có hiện tượng tách khỏi dịch cái đó trước khi sấy khô, ví dụ, không tách gel và/hoặc chất đệm.

Ngạc nhiên phát hiện ra rằng, việc giữ được lượng chất đệm ở dạng chất lỏng trong vật liệu khô được tạo ra từ dạng chất lỏng dẫn đến việc vật liệu khô được dung nạp hiệu quả hơn và tốt hơn so với các dạng khác như sắt (II) sulphat. Do lượng chất đệm không bị rút cạn (hoặc về cơ bản là không bị rút cạn), được cho rằng không những nó có tác dụng đệm ở dạng chất lỏng, mà nó còn có thể đóng một vai trò trong sự ổn định và sinh khả dụng của sắt có trong vật liệu khô. Ví dụ, nó có thể bảo vệ dạng sắt (II) của sắt tránh việc oxy hóa. Thông thường thì sau đó vật liệu khô sẽ có chất đệm cao hơn, ví dụ, muối, ví dụ, natri axetat, cô đặc.

Mong muốn là (không) vật liệu đã được sấy khô (lẫn gel) đều không được rửa. Do đó, hữu ích khi sử dụng quy trình, mà không yêu cầu bước rửa. Được cho rằng, việc rửa vật liệu đã được sấy khô có thể loại bỏ chất đệm, ví dụ, muối như natri axetat. Từ đó mà việc này có thể ảnh hưởng đến profin giải phóng của sắt từ chế phẩm. Vì vậy cũng có thể tách gel khỏi dịch cái để sấy khô sau đó.

Sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa:

sắt; và

chất mang bao gồm protein váng sữa đã biến tính,

trong đó tỷ lệ sắt : protein, theo trọng lượng, nằm trong khoảng từ 1:50 đến 5:1,

trong đó protein đã biến tính chứa, ngoại trừ sắt, ít hơn 500mg ion kim loại hóa trị hai trên mỗi 100g protein, như ít hơn 300mg ion kim loại hóa trị hai trên mỗi 100g protein, ví dụ, ít hơn 100mg ion kim loại hóa trị hai trên mỗi 100g protein,

trong đó hàm lượng ẩm của chế phẩm là ít hơn 30%, 15% hoặc 10% trọng lượng,

trong đó chất mang bao gồm lõi cơ chất protein đã được kết tụ và biến tính,

trong đó ít nhất 50, 60, hoặc 70% trọng lượng sắt là sắt (II),

trong đó chế phẩm chứa chất điều chỉnh độ pH, như natri axetat,

trong đó chế phẩm, khi được dùng qua đường miệng cho người, có tỷ lệ tương đối từ đáy đến đỉnh của sắt trong huyết thanh trong 2 giờ bằng ít nhất 150% tỷ lệ từ đáy đến đỉnh của liều đẳng mol của chế phẩm sắt (II) sulfat giải phóng ngay dùng qua đường miệng.

Chế phẩm theo sáng chế có thể chứa lõi sắt đã khử hydrat, protein hydrogel.

Sáng chế đề cập đến phương pháp làm tăng sắt trong huyết thanh ở động vật có vú cần điều trị bao gồm bước dùng chế phẩm chứa:

sắt; và

chất mang bao gồm protein đã biến tính,

trong đó tỷ lệ sắt : protein, theo trọng lượng, nằm trong khoảng từ 1:50 đến 1:3,

trong đó chế phẩm, khi được dùng qua đường miệng cho người, có tỷ lệ tương đối từ đáy đến đỉnh của sắt trong huyết thanh trong 2 giờ bằng ít nhất 150% tỷ lệ từ đáy đến đỉnh của liều đẳng mol của chế phẩm sắt (II) sulfat được dùng qua đường miệng (giải phóng ngay) và tùy ý,

trong đó protein đã biến tính chứa, ngoại trừ sắt, ít hơn 500mg ion kim loại hóa trị hai trên mỗi 100g protein, như ít hơn 300mg ion kim loại hóa trị hai trên mỗi 100g protein ví dụ, ít hơn 100mg ion kim loại hóa trị hai trên mỗi 100g protein.

Được cho rằng việc dùng cho động vật có vú như người điều chỉnh độ pH dạ dày tăng lên trong dạ dày và độ pH trong ruột giảm đi (trong tá tràng).

Sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa sắt và chất đệm, trong đó chế phẩm này giải phóng ít nhất 70% ví dụ, ít nhất 71% tổng lượng nạp sắt dưới dạng sắt (II) trong quá trình 30 phút trong dịch dạ dày mô phỏng ở độ pH = 1,6, và trong đó khi chế phẩm này được đặt trong dịch dạ dày mô phỏng ở độ pH = 1,6 thì đệm độ pH lên ít nhất 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, và trong đó khi chế phẩm này được đặt trong dịch ruột mô phỏng ở độ pH = 6,6 sẽ đệm dung dịch đến độ pH nhiều nhất là pH = 5,5, 5,4, 5,3, 5,2, 5,1, 5,0, 4,9, 4,8, 4,7, 4,6, 4,5, 4,4, 4,3, 4,2, 4,1, 4,0, và trong đó chế phẩm,

khi được dùng qua đường miệng cho người, có tỷ lệ tương đối từ đáy đến đỉnh của sắt trong huyết thanh trong 2 giờ bằng ít nhất 120% tỷ lệ từ đáy đến đỉnh của liều đẳng mol của chế phẩm sắt (II) sulfat giải phóng ngay dùng qua đường miệng.

Chế phẩm này có thể tùy ý chứa protein như protein đã biến tính như được nêu trên đây. Tất cả các khía cạnh của sáng chế được đề cập đến ở đây cũng áp dụng cho chế phẩm này.

Sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa sắt, chất đệm và chất mang trong đó chất đệm có mặt với lượng theo trọng lượng lớn hơn khoảng 3% như lớn hơn khoảng 4%, như lớn hơn khoảng 5%, ví dụ, lớn hơn khoảng 6%, như lớn hơn khoảng 7% như lớn hơn khoảng 8%, ví dụ, lớn hơn khoảng 10%, như lớn hơn khoảng 12%, ví dụ, lớn hơn khoảng 15% như khoảng 17% trọng lượng chế phẩm.

Chế phẩm này có thể tùy ý chứa chất mang như protein như protein đã biến tính như được nêu trên đây. Tất cả các khía cạnh của sáng chế được đề cập đến ở đây áp dụng cho chế phẩm này.

Sáng chế đề cập đến quy trình sản xuất vật liệu khô để phân phối sắt; trong đó quy trình này bao gồm các bước:

tạo ra gel từ chất lỏng chứa protein đã biến tính và sắt và tùy ý, chất đệm;

đưa gel này vào cắt để tạo ra các hạt gel bên trong chất lỏng; và

đưa chất lỏng chứa các hạt gel này vào sấy khô để tạo ra vật liệu đã được sấy khô như các hạt đã được sấy khô.

Trong khi có thể không cần thiết, chế phẩm theo sáng chế có thể chứa chất tạo gel để tạo ra, hoặc hỗ trợ tạo ra gel thích hợp.

Bằng cách đưa chất lỏng chứa các hạt gel vào sấy khô, ví dụ, sấy phun, cả chất lỏng và các hạt gel đều được sấy khô cùng nhau. Điều này trái ngược với quy trình trong đó chất lỏng (ví dụ, dịch cái) được loại bỏ trước tiên và sau đó vật liệu còn lại được xử lý, ví dụ, nó được tạo thành hạt.

Sử dụng quy trình theo sáng chế có nghĩa là vật liệu sẽ được loại bỏ cùng với việc loại bỏ chất lỏng, có thể kết thúc trong vật liệu đã được sấy khô. Việc này dẫn đến sự thay đổi hợp phần có lợi trong vật liệu đã được sấy khô.

Ví dụ, với lượng chất đệm cao hơn, ví dụ, muối, ví dụ, natri axetat, có trong vật liệu đã được sấy khô, điều này có thể làm tăng độ pH của dạ dày mang lại sự bảo vệ dạ dày. Điều này có thể giúp bảo quản sắt trong trạng thái 2+ (xem trên đây). Nó cũng có thể làm giảm độ pH của tá tràng mà có thể hỗ trợ việc hấp thụ sắt.

Khi quy trình theo sáng chế tạo ra các hạt đã được sấy khô, các hạt đã được sấy khô này có thể có đường kính hạt trung bình nằm trong khoảng từ 5 đến 15 micron, hoặc từ 15 đến 30 micron, hoặc từ 30 đến 50 micron, hoặc từ 50 đến 75 micron.

Mong muốn là bước đưa chất lỏng chứa các hạt gel vào sấy khô bao gồm việc sấy phun để tạo ra các hạt đã được sấy khô. Có thể sử dụng các kỹ thuật sấy khô khác như sử dụng kỹ thuật sấy khay, sấy chân không, sấy trong trống, sấy bằng UV được kiểm soát đến nhiệt độ tối đa bằng 80°C, hoặc 85°C, hoặc 90°C hoặc 95°C hoặc 100°C.

Mong muốn là chất đệm có mặt và duy trì độ pH nằm trong khoảng từ 2,5 đến 6,5, hoặc từ 3,0 đến 6,0, hoặc từ 3,3 đến 4,0. Độ pH được duy trì khi chế phẩm này ở dạng chất lỏng.

Chất đệm thích hợp là hệ đệm muối/axit như hệ đệm natri axetat/axit.

Các hạt đã được sấy khô trung bình chứa một lượng nằm trong khoảng từ 3% đến 30%; ví dụ, từ 4% đến 10% trọng lượng dựa trên tổng trọng lượng của chế phẩm theo trọng lượng sắt.

Các hạt đã được sấy khô trung bình chứa một lượng nằm trong khoảng từ 20% đến 96% trọng lượng protein đã biến tính.

Protein đã biến tính có thể là protein váng sữa hoặc các protein khác với hàm lượng beta lactoglobulin cao như protein đậu Hà Lan.

Protein đã biến tính có thể tùy ý là protein được đưa vào quy trình loại bỏ ion kim loại hóa trị hai.

Sắt có thể có mặt trong chất lỏng dưới dạng chủ yếu là sắt (II).

Điều mong muốn là hoạt động cắt được tiến hành trong khoảng thời gian tương đối nhỏ. Ví dụ, chế phẩm lỏng có thể chịu tác động cắt trong tối đa 1, hoặc 3 hoặc 5, hoặc 7 phút.

Điều mong muốn là cho phép các hạt gel được hình thành do tác động cắt để tăng độ nhớt và trở nên đặc hơn trước khi chúng được sấy khô. Ví dụ, chế phẩm lỏng chứa các hạt gel có thể được để yên trong khoảng thời gian tối thiểu, ví dụ, từ 10 đến 120 phút, ví dụ, từ 20 đến 40 phút, như khoảng 30 phút. Sau khi để yên, chế phẩm lỏng chứa các hạt gel sau đó sẽ được sấy khô. Một lần nữa, việc này dẫn đến vật liệu đã được sấy khô có độ sinh khả dụng tốt hơn so với sắt (II) sulfat.

Sẽ hiểu được rằng bước cắt được áp dụng trong pha ướt và trước khi sấy khô thay vì sau khi vật liệu đã được sấy khô được tạo ra.

Mong muốn là tiến hành quy trình sấy khô trong khoảng thời gian ngắn hơn, ví dụ, <300 phút, hoặc <120 phút, hoặc <60 phút, hoặc <30 phút, hoặc <5 phút, hoặc <1 phút. Mong muốn là tiến hành quy trình sấy khô sao cho vật liệu đang được sấy khô được tiếp xúc với nhiệt độ tăng từ 40°C đến 100°C, như từ 50°C đến 90°C, ví dụ, từ 60°C đến 80°C.

Mong muốn là quy trình theo sáng chế tạo ra các hạt có đường kính trung bình nằm trong khoảng từ 10 đến 75 micron.

Gel có thể là hydrogel.

Việc thiếu bước rửa, là một đặc điểm của quy trình nhưng cũng làm tăng khả năng đệm của chế phẩm, đồng thời làm tăng khả năng mở rộng, năng suất, giảm giá thành sản phẩm và dẫn đến chế phẩm có thể được sấy khô nhanh ví dụ như sấy phun.

Chế phẩm theo sáng chế

đạt được ít nhất là độ sinh khả dụng tốt như chế phẩm với > ba lần mức liều lượng của sắt.

đạt được độ sinh khả dụng tốt với liều lượng thấp hơn cho phép dung nạp tốt hơn mặc dù sản phẩm được giải phóng ngay lập tức.

Ví dụ, như được thể hiện trên Fig.10, chế phẩm theo sáng chế với liều sắt bằng 25mg, tác động tốt hơn chế phẩm được bán dưới tên Tardyferon™ có liều sắt 80mg của sắt (II) sulphat.

Theo sáng chế, natri axetat đặc biệt hữu ích. Yêu cầu là natri axetat tạo ra chất đệm khi tiếp xúc với proton từ axit axetic, một axit hữu cơ khác (ví dụ, axit butyric, axit ascorbic) hoặc từ proton có trong dịch dạ dày hoặc ruột. Điều này là kết quả của sự cân bằng giữa natri axetat và axit axetic. Được cho rằng nó có thể tạo ra chất đệm trong dạ dày ở độ pH nằm trong khoảng từ 3,7 đến 5,6. Được cho rằng tác dụng đệm này có thể góp phần vào độ sinh khả dụng của sắt. Hơn nữa, được công nhận rằng mặc dù axit axetic có thể có trong chế phẩm lỏng mà từ đó vật liệu đã được sấy khô được tạo ra, nhưng phần lớn nó có thể bay hơi trong quá trình sấy khô. Khi vật liệu tiếp xúc với proton trong môi trường có độ pH thấp của dạ dày, độ pH tăng lên để bảo vệ dạ dày. Hoạt động đệm pH cục bộ này có thể lan sang ruột nơi mà độ pH trong ruột được duy trì ở mức độ thấp hơn so với trong trường hợp chỉ sử dụng sắt (II) sulfat, bảo toàn sắt II để hấp thụ ở DMT-1.

Hơn nữa, natri axetat (và thực tế là axit axetic) là một thành phần cấp thực phẩm.

Chế phẩm chứa sắt, chất đệm và protein đã biến tính được điều chế có khả năng làm tăng sắt trong huyết thanh ở đối tượng. Ví dụ, vi hạt được sấy phun được điều chế chứa sắt được bẫy trong cơ chất protein và sắt không liên kết trong chế phẩm đệm cung cấp tác dụng bảo vệ dạ dày, bảo quản sắt ở dạng Fe^{2+} sẵn có hơn và cải thiện độ sinh khả dụng sắt ở người so với các chất dẫn thuốc để phân phối sắt đã biết trước đây vào đối tượng. Điều này có thể đạt được với cỡ hạt nhỏ, ví dụ, nhỏ hơn 80 micron.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện sự phân bố theo cỡ hạt của các vi hạt gel theo sáng chế được tạo ra bằng cách sử dụng kỹ thuật tạo gel và làm giảm cỡ hạt biến dạng. Dung dịch lưu hóa (Sắt (II) Sulfat 500mM, Natri Axetat 500mM đến 5M) được đặt vào IKA LR-1000 và được gia nhiệt đến 40°C. Khoảng 500ml dung dịch protein váng sữa đã biến tính (10,5%) được bổ sung trong khoảng thời gian 30 giây. Sau khi bổ sung dung dịch protein váng sữa này và tạo gel, dung dịch lưu hóa được khuấy bằng máy khuấy xoay Turrax ở tốc độ 15000 vòng/phút trong 2 phút và dung dịch được lưu hóa trong 60 phút ở tốc độ

khuấy chậm (máy khuấy 100 vòng/phút) tạo ra hỗn dịch gel nhớt hơn. Các hạt ướt được tạo ra một lần nữa là rất nhỏ (Kết quả cỡ hạt là từ Malvern thể hiện) thể hiện mô hình hai phương thức với D50 bằng 33 micron và D90 bằng 121 micron. Để sấy khô trong trường hợp này, mẫu được gia nhiệt đến 80°C và dung dịch này được lọc trong môi trường chân không để loại bỏ dịch cái. Mẫu còn lại được sấy khô trên khay qua đêm trong lò ở nhiệt độ 80°C.

Fig.2 thể hiện cài đặt thiết bị được sử dụng theo các khía cạnh của phương án của sáng chế. Dung dịch protein thứ nhất được điều chế như được mô tả dưới đây, và được trộn với dung dịch lưu hóa như được mô tả dưới đây tạo ra gel. Gel được làm giảm cỡ hạt bằng cách sử dụng lực cắt (ví dụ, rôto stato hoặc lưỡi dao) để có được cỡ hạt mong muốn của hạt gel. Sau đó hỗn dịch gel được khuấy nhẹ trong ít nhất 30 phút trước khi được bơm vào vòi phun hai chất lỏng trong thiết bị sấy phun. Trong [1], hỗn dịch được gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 140°C đến 160°C. [2] Sau đó, giọt được tạo ra bằng cách sử dụng vòi phun hai chất lỏng trong Buchi B-290. [3] hiện tượng trao đổi dẫn nhiệt xảy ra giữa khí sấy và các giọt mẫu. Việc này loại bỏ chất lỏng dư thừa khỏi dịch cái và tương tự cả chất lỏng trong hạt gel. [4] các hạt được thu gom bằng cách sử dụng công nghệ tháp xoáy. [5] trong thiết bị lọc thoát, có một tập hợp các hạt mịn nhất. [6] Khí sấy được phân phối bằng máy hút.

Fig.3 SEM độ phóng đại thấp thể hiện hình ảnh của các vi hạt của chế phẩm được điều chế bằng cách sấy phun. Hình ảnh từ kính hiển vi điện tử quét (SEM) được ghi lại trên SEM phát xạ từ Zeiss Ultra Plus với cột Gemini® (Zeiss). Các hạt mẫu khô được đặt trên băng cacbon dẫn điện mà không có bước điều chế thêm hoặc bước phủ mẫu bất kỳ. Điện áp tăng trong khoảng từ 2 đến 3kV được sử dụng để khắc phục tác động phóng điện rộng.

Fig.4 thể hiện một ví dụ về profin sắt II so sánh khi phân tán ở độ pH = 1,6 khi có mặt pepsin (dung dịch độ pH = 1,6) thể hiện chế phẩm giải phóng ngay ở mức độ lớn chứa các vi hạt ST1501 của chế phẩm được tạo ra bằng cách sử dụng kỹ thuật tạo gel, giảm cỡ hạt bằng lực cắt và sấy phun (Ví dụ 1). Phương pháp chi tiết được mô tả dưới đây. Profin này cho thấy rằng chế phẩm giải phóng cao (>71%) sắt II trong các điều kiện thử nghiệm mà bất chước dạ dày (độ pH thấp, enzym tiêu hóa).

Fig.5 thể hiện một ví dụ về profin độ pH khi phân tán từ các vi hạt của chế phẩm ở độ pH = 1,6 và độ pH = 6,6 sau 30 phút khi có mặt pepsin (dung dịch có độ pH = 1,6) và pancreatin (dung dịch có độ pH = 6,6). Các so sánh với các liều đẳng mol của sắt trong sắt (II) sulfat được thể hiện. Phương pháp chi tiết được mô tả dưới đây. Profin này cho thấy rằng chế phẩm theo sáng chế đệm độ pH dạ dày ở độ pH cao hơn so với sắt (II) sulfat hoặc các chế phẩm không có chất đệm trong các điều kiện thử nghiệm bắt chước dạ dày (độ pH thấp, enzym tiêu hóa). Điều này có thể mang lại sự bảo vệ dạ dày không giống các chất đệm khác mà có thể liên kết sắt và/hoặc ngăn chặn sự hấp thụ của nó. Profin này cũng cho thấy rằng chế phẩm theo sáng chế đệm độ pH trong ruột ở độ pH thấp hơn so với sắt (II) sulfat trong các điều kiện thử nghiệm bắt chước ruột (độ pH cao hơn, enzym tiêu hóa và muối mật). Độ pH thấp hơn có thể làm chậm quá trình oxy hóa của sắt II và tạo điều kiện hấp thụ sắt ở DMT-1.

Fig.6 thể hiện một ví dụ về tỷ lệ từ đáy đến đỉnh của sắt trong huyết thanh so sánh của các vi hạt ST1501 theo sáng chế và sắt (II) sulfat ở liều sắt đẳng mol trong đối tượng nhện đối trong 2 giờ (n=3).

Fig.7 A thể hiện FTIR cho thấy sự có mặt đặc trưng của các đỉnh natri axetat đặc trưng trong chế phẩm trong vùng 1560-1410 cm^{-1} so với protein váng sữa đã biến tính. Các phép đo hồng ngoại được thực hiện trên quang phổ kế PerkinElmer Spectrum 100 FT-IR từ 4000 đến 650 cm^{-1} và sử dụng kỹ thuật lấy mẫu phản xạ toàn phần bên trong (ATR). Fig.6B mô tả FTIR thể hiện các đỉnh natri axetat giảm trong chế phẩm trong vùng 1560-1410 cm^{-1} phản xạ chế phẩm natri axetat giảm (<3% trọng lượng/trọng lượng), tỷ lệ axetat:sắt giảm và tỷ lệ axetat:protein giảm.

Fig.8 thể hiện phép phân tích nhiệt trọng (TGA) của sự hao hụt khối lượng khi sấy các vi hạt theo sáng chế sau khi chỉ sấy phun (A) và sau khi sấy phun kèm sấy khô thêm ở nhiệt độ 80°C. Các mẫu đã được cân, nghiền thành bột (10-15 mg) được phân tích trong chảo gốm hở. Để đo TGA, công cụ TA công cụ phân tích nhiệt trọng TGA-Q50 được sử dụng với chương trình nhiệt độ sau: mẫu được gia nhiệt đến 120°C (10°C/phút) và 45 phút đẳng nhiệt ở nhiệt độ 120°C.

Fig.9a thể hiện XRD bột thể hiện bản chất vô định hình lớn của chế phẩm theo sáng chế. Không có đỉnh PXRD điển hình có mặt mà liên quan đến Sắt(II) sulfat tinh

thể. Phép đo PXRD được thực hiện trên các mẫu được đặt trên thiết bị giữ mẫu silic nền thấp, bằng cách sử dụng nhiễu xạ tia X để bàn Rigaku Miniflex II (Rigaku, Tokyo, Japan). Các mô hình PXRD được ghi lại từ 5° đến 80° trên thang chia độ 2θ ở bước $0,05^\circ/\text{giây}$. Ống tia X gồm có cực dương Cu ($\lambda_{\text{CuK}\alpha} 0,154 \text{ \AA}$) được vận hành dưới điện áp bằng 30kV và dòng điện bằng 15mA. Tuy nhiên, các đỉnh cơ sở rộng phản ánh trật tự mức thấp trong cấu trúc protein. **Fig.9b** thể hiện profin nhiễu xạ tia X của protein váng sữa đã biến tính được trộn theo phương pháp vật lý với sắt (II) sulfat heptahydrat cho thấy bằng chứng kết tinh.

Fig.10 thể hiện nồng độ sắt trong huyết thanh ở đối tượng nhện đói ($n=3$) dùng Ferrograd C ở liều sắt thành phần bằng 105mg và sau đó cho tiếp xúc qua ST1501.

Mô tả chi tiết sáng chế

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ “rút cạn canxi” hoặc “được khử canxi” hoặc “ít nhất một phần được loại bỏ ion kim loại hóa trị hai” dùng để chỉ nguyên liệu protein trải qua quy trình loại bỏ ion kim loại hóa trị hai, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở việc loại bỏ canxi. Tốt hơn là, protein được khử canxi chứa ít hơn 500mg canxi trên mỗi 100g protein, ít hơn 200mg canxi trên mỗi 100g protein, ít hơn 100 mg canxi trên mỗi 100g protein, ít hơn 50 mg canxi trên mỗi 100g protein, hoặc chỉ các lượng nhỏ canxi. Theo cách khác, protein được khử canxi có thể chứa (ngoại trừ sắt) ít hơn 1% ion kim loại hóa trị hai (trọng lượng/trọng lượng), ít hơn 0,5% ion kim loại hóa trị hai (trọng lượng/trọng lượng), ít hơn 0,1% sắt kim loại hóa trị hai (trọng lượng/trọng lượng), hoặc chỉ các lượng nhỏ ion kim loại hóa trị hai. Có các phương pháp tiêu chuẩn để khử canxi của protein, rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này, bao gồm (a) phương pháp axit hóa đồng thời thẩm tách và/hoặc siêu ly tâm và/hoặc lọc tuần hoàn có pha loãng, và hoặc (b) sử dụng (các) chất chelat hóa/càng hóa canxi và/hoặc (c) sử dụng phương pháp trao đổi cation.

Thuật ngữ “chất mang nền protein” như được sử dụng trong bản mô tả này nên có nghĩa là chất nền ít nhất một phần thu được từ nguồn nền protein mà được kết hợp với dạng sắt thành chế phẩm. Chất mang có thể được sử dụng để tạo ra chế phẩm thích hợp cho mục đích được dự định của nó. Mục đích này có thể là việc phân phối một cách hiệu quả sắt vào đối tượng là động vật có vú. Chất mang protein có thể mang lại các ưu

điểm cho chế phẩm. Các ví dụ về các ưu điểm này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, có được mức độ giải phóng sắt-profin cải biến vào chế phẩm có lợi, tạo ra tác dụng chống oxy hóa bổ sung vào chế phẩm, làm giảm mức độ không thoải mái trong dạ dày-ruột do việc sử dụng chế phẩm, và cải thiện mức độ hấp thụ sắt.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ “protein đã biến tính” có nghĩa là protein được biến tính ít nhất một phần, tức là, được biến tính ít nhất 5%.

Như được sử dụng trong bản mô tả “vi nang hóa” hoặc “được bao” có nghĩa là quy trình bao gồm sự bao (bẫy) hoàn chỉnh của (các) vật liệu được chọn lọc từ trước bên trong cơ chất (thường được đề cập đến là hạt hoặc hình cầu hoặc vi hạt) hoặc viên nang lõi-vỏ (thường được đề cập đến là viên nang), để thu được các hạt có kích cỡ nằm trong khoảng từ một vài trăm nanomet lên đến một vài xentimet.

“Sắt liên kết”, như được sử dụng trong bản mô tả, dùng để chỉ sắt không dễ rửa sạch và “sắt không liên kết” có thể dễ dàng được rửa sạch. Các thuật ngữ này không được dự định để chỉ liên kết đồng hóa trị hoặc liên kết ion.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ “vô định hình ở mức lớn” có nghĩa là không có dấu hiệu về trật tự khoảng ngắn trong XRD liên quan đến tính kết tinh. Nói cách khác, là tính kết tinh thấp. Xem, ví dụ, Fig.9.

Như được sử dụng trong bản mô tả, chất “vô định hình” bao gồm chất vô định hình ở mức lớn.

Viên nang được tạo ra từ lõi xác định và riêng biệt (gồm có vật liệu đã được bao nang) và phần vỏ được tách ra khỏi nhau. Theo các phương án được ưu tiên, vi hạt là cấu trúc hình cầu có vật liệu (được bao nang) được phân bố trong cả cấu trúc đó (tức là, cơ chất). Vi hạt có thể có lớp bề mặt (“lớp vỏ”) có chế phẩm giống như bên trong nhưng có cấu trúc và các tính chất hóa học khác với bên trong. Độ dày và cấu trúc của vỏ có thể ảnh hưởng đến tính chất và tác động của vi hạt – ví dụ, độ trương phồng, độ mềm dẻo và khuếch tán lượng tải nạp.

Các phương án được ưu tiên của sáng chế là làm giảm các tác động có hại trong dạ dày bằng cách điều biến độ pH dạ dày không giống sắt (II) sulfat (Fig.5). Phương án này đề xuất cách duy trì sự hấp thụ sắt mà không trải qua các tác động có hại của sản

phẩm thuốc. Việc này mang lại cách thức duy trì mức độ hấp thụ sắt hiệu quả hơn bằng cách sử dụng thành phần bổ sung mà không có các tác động có hại khác, như độ dễ chịu mùi vị kém liên quan đến việc hấp thụ sắt.

Vì vậy, theo một phương án, sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa các vi hạt bao gồm các vi hạt riêng rẽ về mặt vật lý, trong đó các vi hạt này chứa sắt và protein đã biến tính. Theo một phương án, sắt được bẫy trong lõi cơ chất protein đã biến tính. Tùy ý, các hạt cũng có thể chứa chất tạo gel, như hydrat cacbon phức, như alginat, hoặc protein, như gelatin.

Tùy ý các hạt có thể chứa chất chảy để hỗ trợ việc xử lý. Các chất chảy thích hợp bao gồm leuxin, magie stearat, silic dioxit keo, tinh bột và bột talc và các hỗn hợp của chúng.

Việc nạp sắt bổ sung có thể thực hiện được bằng cách áp dụng điện tích âm trên bề mặt của vi giọt trước khi lưu hóa trong dung dịch sắt hoặc bằng cách thay đổi nhiệt độ lưu hóa hoặc mức độ biến tính protein hoặc bằng cách kết hợp các chất như vitamin C (axit ascorbic) đã biết là chelat hóa sắt.

Theo một phương án, protein trong cơ chất protein đã được đưa vào quy trình loại bỏ ion kim loại hóa trị hai mà dẫn đến việc rút cạn canxi.

Thích hợp là, protein trong cơ chất protein bao gồm protein váng sữa, một chế phẩm protein sữa khác chứa beta lactoglobulin, hoặc protein đậu Hà Lan. Tốt hơn là, protein nêu trên là protein váng sữa đã biến tính hoặc protein váng sữa đã biến tính và rút cạn canxi.

Theo một phương án, các vi hạt chứa sắt với lượng nằm tổng khoảng từ 2,5 đến 50%. Theo một phương án khác, chế phẩm chứa hàm lượng sắt lên đến 20% trọng lượng/trọng lượng, trên 5% trọng lượng/trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ 5 đến 10% trọng lượng/trọng lượng đối với trọng lượng khô.

Phần trăm sắt có thể được ước tính bằng phương pháp dùng công cụ hoặc phương pháp đo màu sau khi tiêu hóa các vi hạt. Tổng hàm lượng vô cơ dư thừa phản ánh sắt trong vi hạt đã rút cạn canxi có thể được ước tính bằng phép phân tích nhiệt trọng nhiệt độ cao. Theo cách khác, các vi hạt tốt hơn là có tỷ lệ sắt : protein nằm trong khoảng từ

khoảng 1:50 đến khoảng 1:1, từ khoảng 1:40 đến khoảng 1:1, từ khoảng 1:30 đến khoảng 1:2, từ khoảng 1:20 đến khoảng 1:3 hoặc 1:5, từ khoảng 1:10 đến khoảng 1:3, hoặc từ khoảng 1,2:100 đến khoảng 1:2, hoặc các khoảng khác của các tỷ lệ này.

Thông thường, sắt trong các vi hạt chứa sắt (II), có thể thu được, ví dụ, từ sắt (II) sulfat, sắt (II) fumarat, sắt (II) gluconat, sắt (II) bisglyxinat, sắt (II) taurat, sắt (II) xitrat, sắt (II) ascorbat, sắt (II) clorua, sắt (II) nitrat, sắt (II) lactat, sắt (II) axetat, sắt (II) carbonat/siderit, sắt (II) oxit hoặc sắt axit amin hoặc sắt hydrat cacbon chelat hoặc các phức hợp. Chế phẩm theo sáng chế cũng có thể chứa sắt (III) hoặc hỗn hợp của sắt II và sắt III. Hàm lượng sắt trong chế phẩm tốt hơn là chứa ít nhất 10, 25, 50, 75, 90, 95, 98 hoặc 99% trọng lượng sắt (II).

Tốt hơn là, các vi hạt chứa ion trái dấu axetat, xitrat, phosphat, hoặc ascorbat. Theo các phương án được ưu tiên, các ion này cải thiện độ ổn định bằng cách làm giảm sự oxy hóa của sắt (II) và/hoặc cải thiện các đặc tính giải phóng.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp làm tăng sắt sinh khả dụng ở động vật có vú, như điều trị hoặc ngăn ngừa hiện tượng thiếu sắt, bao gồm bước cho động vật có vú này dùng chế phẩm theo sáng chế (tốt hơn là các vi hạt).

Chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng bằng chất dẫn phân phối thuốc bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này. Một phương án được ưu tiên là chế phẩm ăn được, như bột (như công thức cho nhũ nhi), chế phẩm vitamin trước khi sinh, chế phẩm nhiều vitamin, sản phẩm bổ sung, sản phẩm bổ sung dạng nhai, gôm, thức ăn (như sô-cô-la hoặc chất béo/dầu), đồ uống, thức ăn cho động vật, viên nén, viên nang, hoặc hỗn dịch. Các phương án có độ dễ chịu mùi vị thấp hơn tốt hơn là ở dạng viên nang hoặc viên nén được bao.

Chế phẩm theo sáng chế tốt hơn là được sử dụng ở liều lượng đủ để phân phối lượng hữu hiệu. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này có thể xác định nhu cầu của từng đối tượng cụ thể và chú ý đến độ sinh khả dụng của chế phẩm theo sáng chế để xác định chế độ dùng liều thích hợp.

Theo một phương án, các hạt được điều chế bằng cách cung cấp chất mang chứa protein đã biến tính và sắt; tạo chất mang thành các vi giọt; lưu hóa các vi giọt này thành

hạt; và sấy khô các hạt cho đến khi hàm lượng ẩm của các hạt bằng ít hơn 10%, ít hơn 7%, ít hơn 5% hoặc ít hơn 3%, theo trọng lượng.

Theo một phương án khác, các hạt được điều chế bằng cách cung cấp chất mang chứa protein đã biến tính và tùy ý sắt; tạo chất mang thành các vi giọt; lưu hóa các vi giọt này thành hạt trong dung dịch lưu hóa chứa sắt; và sấy khô các hạt cho đến khi hàm lượng ẩm của các hạt bằng ít hơn 10%, ít hơn 7%, ít hơn 5% hoặc ít hơn 3%, theo trọng lượng.

Tốt hơn là, các hạt nêu trên có lớp vỏ protein đã được kết tụ và biến tính.

Nếu các vi giọt được lưu hóa bằng cách nhỏ giọt chúng vào dung dịch lưu hóa chứa sắt, ngoài sắt, dung dịch lưu hóa có thể chứa các ion hóa trị một như natri với lượng nằm trong khoảng từ 100 đến 1000 mM. Muối natri thích hợp bao gồm natri axetat, natri clorua và natri sulfat. Dung dịch lưu hóa cũng có thể chứa các chất hoạt động bề mặt ví dụ, Tween. Độ pH của dung dịch lưu hóa có thể được biến đổi bằng cách đưa HCl hoặc axit axetic hoặc axit ascorbic vào để thúc đẩy sự kết tụ protein (sự lưu hóa vi hạt). Sự hấp thụ thêm sắt vào vi hạt và hình dạng cải thiện có thể đạt được bằng cách áp dụng điện tích âm trên bề mặt của vi giọt trước khi lưu hóa ví dụ, bằng cách sử dụng thiết bị nạp tĩnh điện.

Tốt hơn là dung dịch lưu hóa chứa axit hữu cơ như axit axetic, ảnh hưởng đến sự kết tụ và lưu hóa (sự kết tụ protein) thông qua việc biến đổi độ pH và, bằng cách truyền các ion trái dấu lên trên chuỗi bên protein. Sự có mặt của axetat hoặc các ion trái dấu so sánh được có thể được phát hiện ra trong các vi hạt thu được bằng các kỹ thuật như quang phổ học hồng ngoại.

Trong khi các hạt đã lưu hóa có thể được rửa để loại bỏ sắt không liên kết hoặc sắt liên kết yếu trước khi sấy khô, mong muốn là chúng không được rửa. Nếu rửa thì bước rửa này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng nước khử ion hoặc bằng cách sử dụng các dung dịch chứa nước chứa chất đệm axetat, xitrat hoặc natri ascorbat, chẳng hạn. Việc rửa nhiều hơn thường làm giảm lượng sắt và/hoặc chất đệm trong chế phẩm.

Bước sấy khô có thể được thực hiện trong lò ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 100°C, tốt hơn là ở nhiệt độ khoảng 80°C. Theo một cách khác, bước sấy khô có thể

được thực hiện ở các nhiệt độ thấp hơn, như nhiệt độ trong phòng, trong môi trường chân không. Tốt hơn là bước sấy khô được thực hiện trong môi trường nitơ hoặc argon.

Theo một phương án khác, bước sấy khô diễn ra ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15°C đến 90°C, từ 25°C đến 60°C, hoặc ở nhiệt độ trong phòng. Theo một số phương án, bước sấy khô có thể được thực hiện trong áp suất khí quyển. Theo các khía cạnh khác của một số phương án, bước sấy khô có thể được thực hiện trong ít nhất là chân không một phần.

Theo các khía cạnh của một số phương án, bước sấy khô dẫn đến sự hao hụt từ 40% đến 90% tổng trọng lượng của chế phẩm, hoặc từ 70 đến 80% tổng trọng lượng của chế phẩm.

Bước sấy khô có thể được thực hiện trong thiết bị sấy trống xoay trong môi trường chân không để làm giảm sự tiếp xúc với oxy khí quyển trong khi giữ các hạt trong chuyển động cố định để ngăn chặn sự dính của các hạt sấy khô. Các kỹ thuật khác được sử dụng để sấy khô bao gồm việc sử dụng thiết bị sấy tầng sôi rung động hoặc thiết bị bay hơi xoay, mà cho phép sấy khô trong các điều kiện khí quyển dễ kiểm soát, sẽ giữ các hạt chuyển động, hoặc sấy phun để thực hiện được việc sấy khô nhanh các hạt. Bước sấy khô cũng có thể được thực hiện bằng cách cung cấp dòng không khí hoặc dòng nitơ không đổi trên các vi hạt.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa các vi hạt, trong đó các vi hạt chứa cơ chất được polyme hóa được tạo ra từ protein biến tính đã rút cạn canxi có sẵn được vi nang và/hoặc được bẫy bên trong cơ chất.

Thông thường, các vi hạt có hình dạng cầu tổng quát. Theo một số phương án, đường kính trung bình bằng 2000 micron hoặc thấp hơn, 1000 micron hoặc thấp hơn, 600 micron hoặc thấp hơn, 500 micron hoặc thấp hơn, hoặc 300 micron, hoặc ít hơn 80 micron. Theo một số phương án, sự phân bố theo cỡ hạt là hẹp.

Theo một số phương án, các hạt có đường kính trung bình nằm trong khoảng từ 0,2 đến 4000 micron. Các hạt có thể ở dạng hạt có cỡ hạt nằm trong khoảng từ 0,2 đến 4000 micron, đường kính nằm trong khoảng từ 50 đến 2000 micron, từ 150 đến 1000 micron, hoặc từ 300 đến 600 micron. Theo một số phương án, các hạt có đường kính

trung bình nằm trong khoảng từ 0,2 đến 75 micron, đường kính nằm trong khoảng từ 1 đến 60 micron, từ 5 đến 50 micron, hoặc từ 10 đến 50 micron. Theo một số phương án, các hạt lớn hơn cỡ nhất định có thể được ưu tiên do chúng có thể biểu hiện các đặc tính chảy tốt hơn, làm giảm khả năng kết tụ trong khi xử lý và nhu cầu sử dụng chất chống đông bánh hoặc chất tương tự. Theo một cách khác, các hạt có thể là hạt nano có cỡ dưới 0,2 micron.

Chế phẩm có thể chứa các hạt nêu trên, hoặc chế phẩm có thể chứa thành phẩm cuối cùng của các hạt như vậy mà đã trải qua một hoặc nhiều bước xử lý bổ sung. Việc này có thể là có lợi do trong khi sử dụng, protein có thể tạo ra lớp phủ bảo vệ xung quanh bên ngoài của hạt. Việc này có thể tạo ra profin giải phóng theo giai đoạn.

Vi hạt theo sáng chế tốt hơn là được sấy khô nhanh, ở nhiệt độ tăng, trong môi trường chân không, hoặc trong môi trường nitơ. Các vi hạt thu được (sau khi sấy khô) tốt hơn là có độ ẩm <10% như được chỉ ra theo phép phân tích nhiệt trọng (xem ví dụ, Fig.8).

Theo một phương án khác, dung dịch chứa sắt (II) được điều chế và riêng rẽ là hỗn dịch protein váng sữa đã biến tính và rút cạn canxi được điều chế.

Một phương án của sáng chế là chế phẩm chứa sắt, chất đệm và chất mang chứa protein đã biến tính. Sắt trong chế phẩm tốt hơn là chứa ít nhất 10%, 25%, 50%, 75%, 90%, 95%, 98% hoặc 99% sắt (II). Protein đã biến tính tốt hơn là chứa protein váng sữa, dạng tách protein váng sữa, beta lactoglobulin, hoặc các hỗn hợp của chúng. Tốt hơn là, protein đã biến tính được biến tính ít nhất 5%. Theo một phương án, protein đã biến tính chứa ít nhất 5% beta lactoglobulin đã biến tính. Tỷ lệ sắt : protein, theo trọng lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1:50 đến khoảng 1:3..

Tốt hơn là, chế phẩm, khi được dùng qua đường miệng cho người, có độ sinh khả dụng lớn hơn ít nhất 20%, 30%, 40% hoặc 50% so với độ sinh khả dụng của liều tương đương của dung dịch được dùng qua đường miệng chứa sắt (II) sulfat trong nước được axit hóa hoặc độ sinh khả dụng tương đối bằng ít nhất 120%, 130%, 140% hoặc 150% của liều đẳng mol của dung dịch được dùng qua đường miệng chứa sắt (II) sulfat trong nước được axit hóa. Độ sinh khả dụng dựa trên phương pháp thử nghiệm được mô tả trong bản mô tả này để đo AUC sắt trong huyết thanh.

Tốt hơn là, hàm lượng ẩm của chế phẩm bằng ít hơn 10% trọng lượng, ít hơn 7% trọng lượng, từ khoảng 3 đến 10%, từ khoảng 3 đến 7%, hoặc từ khoảng 5 đến 7%.

Theo một phương án, chế phẩm chứa chất ổn định, như axit ascorbic, hoặc Ascorbat (Natri ascorbat, Canxi ascorbat, este của xit béo của axit ascorbic), Tocopherol (Alpha-tocopherol, Gama-tocopherol, Delta-tocopherol), Propyl galat, Octyl galat, Dodexyl galat, axit erythorbic, Natri erythorbat, butyl hydroquinon bậc ba, hydroxylanisol được butyl hóa (BHA), hydroxytoluen được butyl hóa (BHT), hoặc các hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án được ưu tiên, chế phẩm này có mùi vị dễ chịu hơn so với các chế phẩm sắt có bán trên thị trường, như sắt (II) sulfat trong nước được axit hóa.

Theo một phương án được ưu tiên, chế phẩm này ổn định ở chỗ profin phân tán của nó ở độ pH = 1,6 và độ pH = 6,6 thay đổi ít hơn 20%, ít hơn 15%, ít hơn 10%, ít hơn 5% hoặc về cơ bản là không thay đổi đối với sự giải phóng sắt II trong ít nhất 6 tháng, tốt hơn là ít nhất 2 năm, khi được bảo quản trong vật chứa kín trong điều kiện môi trường. Theo một phương án được ưu tiên, chế phẩm này ổn định đối với tải trọng vi sinh vật học trong ít nhất 6 tháng, tốt hơn là ít nhất 2 năm, khi được bảo quản trong vật chứa kín trong điều kiện môi trường. Độ ổn định đối với tải trọng vi sinh vật học có nghĩa là chế phẩm này “không chứa các vi sinh vật bị cấm”, như cụm từ được giải thích bởi FDA trong 21 CFR 211.165. Tốt hơn là, tải trọng này bao gồm tổng số lượng sống sót với lượng dung nạp tối đa bằng 10^3 cfu/1000mg, tổng lượng dung nạp nấm men và nấm mốc tối đa 10^2 cfu/1000mg, và không có E-Coli.

Theo các phương án được ưu tiên, chế phẩm này ở dạng vi hạt để dùng qua đường miệng. Tốt hơn là, sau khi dùng qua đường miệng, tỷ lệ táo bón, như được đánh giá bằng cách sử dụng thang chia độ Bristol Stool (được mô tả trong bản mô tả này), được làm giảm đi ít nhất 50% và/hoặc tỷ lệ buồn nôn, như được đánh giá bằng cách sử dụng kỹ thuật ghi điểm hội chứng dạ dày-ruột cải biến (được mô tả trong bản mô tả này), được giảm ít nhất 50%.

Thuật ngữ “được rút cạn canxi” như được áp dụng cho chế phẩm nên được hiểu có nghĩa là chế phẩm này chứa ít hơn 500mg ion kim loại hóa trị hai (như canxi) trên mỗi 100g protein, như ít hơn 300mg ion kim loại hóa trị hai trên mỗi 100g protein, ví

dự, ít hơn 100mg ion kim loại hóa trị hai trên mỗi 100g protein. Theo một số phương án, chế phẩm này chứa ít hơn 0,1% hoặc chỉ các lượng nhỏ ion hóa trị hai/canxi được đo bằng các phương pháp tiêu chuẩn.

Theo một số phương án nhất định, vi hạt theo sáng chế chứa (dưới dạng % trọng lượng khô): dạng tách protein váng sữa hoặc protein váng sữa được biến tính từ 75 đến 95% hoặc từ 85 đến 95%, tùy ý được rút cạn canxi; và sắt 2,5-10,0%.

Protein váng sữa đã biến tính có thể, ví dụ, là protein váng sữa đã biến tính đậm đặc hoặc dạng tách protein váng sữa đã biến tính. Các phương pháp biến tính protein váng sữa đã được biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này, và bao gồm sự biến tính bằng nhiệt và biến tính do áp suất cảm ứng. Theo một phương án của sáng chế, protein váng sữa được biến tính bằng nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70°C đến 140°C, tốt hơn là khoảng 80°C. Protein váng sữa được gia nhiệt ở nhiệt độ lớn hơn 70°C trong nhiều hơn 15 phút. Thông thường, protein váng sữa được khuấy trong khi biến tính. Một vài phương pháp theo dõi quá trình không gập/biến tính và quá trình hình thành các oligome dễ tan là đã biết. Các phương pháp này bao gồm kỹ thuật phân tán ánh sáng động và loại trừ kích thước. Hữu ích khi theo dõi mức độ tiếp xúc thiol trong dung dịch protein váng sữa bằng cách sử dụng 5,5'-dithiobis-(axit 2-nitrobenzoic) hoặc DTNB mà tạo ra các sản phẩm cộng có màu khi phản ứng với thiol được tiếp xúc. Theo một phương án được ưu tiên, mức độ biến tính của protein hoặc beta lactoglobulin là lớn hơn 80% hoặc lớn hơn 90%, có thể được đo bằng cách sử dụng DTNB.

Theo một số phương án, protein được sử dụng trong quy trình theo sáng chế có hàm lượng protein ít nhất là 90%, 94% hoặc 98% (trên cơ sở không có hơi ẩm, hydrat cacbon và chất béo).

Thích hợp là, nồng độ của dung dịch/hỗn dịch protein đã biến tính ít nhất một phần là nằm trong khoảng từ 4 đến 30%, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 7 đến 30%, và lý tưởng là nằm trong khoảng từ 9 đến 16% (trọng lượng/thể tích). Thông thường, protein này là protein váng sữa, lý tưởng là, hỗn dịch được cho đi qua dây thiết bị lọc có cỡ lỗ giảm dần.

Các ví dụ về muối sắt bao gồm sắt (II) sulfat, sắt (II) fumarat, sắt (II) gluconat, sắt (II) bisglyxinat, sắt (II) taurat, sắt (II) xitrat, sắt (II) ascorbat, sắt (II) clorua, sắt (II)

nitrat, sắt (II) lactat, sắt (II) axetat sắt (II) carbonat/siderit sắt (II) oxit. Các dạng sắt (III) của các muối này cũng như sắt (III) natri diphosphat, sắt (III) amoni xitrat và sắt (III) clorua.

Theo các phương án khác, chế phẩm có thể chứa hoặc được điều chế bằng phức hợp ion sắt (III) và/hoặc sắt (II) hoặc các muối sắt (III) và/hoặc sắt (II) trong trạng thái khan hoặc được hydrat hóa chứa ví dụ, sulfat, phosphat, folat, axetat, propionat, maleat, benzoat, salixylat, fumarat, glutamat, aspartat, xitrat, lactat, succinat, tartrat, glycolat, hexanoat, octanoat, decanoat, oleat, stearat, bisglyxinat, fumarat, gluconat. Các phức hợp sắt và muối sắt được sử dụng này cũng có thể là các sắt oxit khác, oxit-hydroxit hoặc hydroxit. Chế phẩm có thể được điều chế bằng muối sắt trong trạng thái hỗn hợp oxy hóa, và các hydrat của chúng.

Theo một phương án, dung dịch sắt (II) có độ pH nhỏ hơn 5 hoặc nhỏ hơn 4,5.

Dung dịch hóa keo thường không chứa ion canxi. Dung dịch hóa keo có nồng độ natri nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1M hoặc thường nằm trong khoảng từ 0,2 đến 0,5M. Thích hợp là, dung dịch này có nồng độ axit hữu cơ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,6M, thường nằm trong khoảng từ 0,15 đến 0,25M, và lý tưởng là khoảng 0,2M. Thông thường, dung dịch này có độ pH nằm trong khoảng từ 3 đến 4,5, thích hợp nếu nhỏ hơn 4. Nói chung, dung dịch này có nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 65°C, thường là khoảng 45°C. Thông thường, dung dịch hóa keo axit chứa chất hoạt động bề mặt để ngăn cản và ức chế sự kết tụ của các vi hạt được tạo thành. Thích hợp là, chất hoạt động bề mặt là chất hoạt động bề mặt polysorbat, lý tưởng là Tween 20. Dung dịch hóa keo có thể chứa chất trượt như leuxin hoặc magie stearat. Khi trộn dung dịch protein biến tính và dung dịch axit hóa/keo hóa, mạng lưới hydrogel tạo thành ngay lập tức. Mạng lưới này bị phá vỡ bằng cách cắt trộn tốc độ cao tạo ra các hạt hydrogel mà lưu hóa thêm trong môi trường axit.

Thích hợp là, nếu các vi hạt được tạo ra được đưa vào giai đoạn lưu hóa kéo dài trong dung dịch hóa keo, trong khoảng thời gian ít nhất là 15 phút (sau khi gel hóa), và tốt hơn nếu trong thời gian ít nhất là 20 phút. Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các vi hạt tạo thành được lưu hóa trong khoảng thời gian từ 20 đến 180, 20

đến 120, hoặc 20 đến 60 phút. Lý tưởng là, dung dịch lưu hóa được khuấy trong quá trình lưu hóa.

Các vi hạt theo sáng chế thường có khả năng tồn tại nguyên vẹn trong quá trình đi qua dạ dày động vật có vú và có khả năng giải phóng sắt II trong đường tiêu hóa ở xa dạ dày, ví dụ, trong ruột non. Thuật ngữ “tồn tại nguyên vẹn trong dạ dày” có nghĩa là các vi hạt này có khả năng kháng lại dịch vị và sự phân hủy trong dạ dày của động vật có vú trong quá trình đi qua đường tiêu hóa.

Phương pháp được ưu tiên để tạo ra các vi giọt là tạo hạt bằng cách phun (prilling) bằng kỹ thuật rung, trong đó protein đã được rút cạn canxi biến tính và muối sắt được điều chế riêng và không được trộn đến ngay trước khi hoặc trong quá trình đùn qua vòi và sự vỡ tấm mỏng của dòng tấm mỏng được đùn ra được gây ra bằng cách sử dụng tần số dạng sin với biên độ xác định cho vòi có cỡ lỗ hở xác định. Ví dụ về các máy vòi rung là ENCAPSULATOR (BUCHI Labortechnik AG, Flawil, Switzerland), máy được sản xuất bởi Nisco Engineering AG, hoặc dạng có quy mô tương đương như các thiết bị được sản xuất bởi BRACE GmbH và tương tự.

Thông thường, vòi này có lỗ hở có cỡ nằm trong khoảng từ 60 đến 2000 micron, tốt hơn là từ 100 đến 500 micron, thích hợp là từ 140 đến 300 micron, và lý tưởng là khoảng 150 micron.

Thích hợp là, tần số hoạt động của vòi rung là từ 100 đến 20.000 Hz. Tùy ý, điện thế tĩnh điện được đưa vào giọt này, trong đó điện thế tĩnh điện giữa vòi và dung dịch lưu hóa thường là từ 0,15 đến 0,3 V. Thích hợp là, biên độ này là từ 4,7kV đến 7kV. Thông thường, khoảng cách rơi (từ vòi đến bể axit hóa) là nhỏ hơn 50cm, tốt hơn là nhỏ hơn 40cm, thích hợp là từ 20 đến 40cm, tốt hơn là từ 25 đến 35cm, và lý tưởng là khoảng 30cm. Tốc độ dòng của hỗn dịch (đi qua vòi) thường là từ 3,0 đến 20 ml/phút; tốc độ dòng lý tưởng là phụ thuộc vào cỡ vòi được sử dụng trong quy trình này.

Theo một phương án, quy trình này bao gồm bước theo dõi cỡ của các vi hạt ban đầu được tạo ra để xem có phù hợp hay không.

Các chế phẩm thích hợp bao gồm các sản phẩm ăn được như các sản phẩm thực phẩm và đồ uống, và các thực phẩm bổ sung ở dạng bất kỳ, ví dụ, các sản phẩm liều đơn vị, bột và tương tự. Thông thường các sản phẩm thực phẩm bao gồm các đồ uống có lợi cho sức khỏe, sữa chua và đồ uống chứa sữa chua, thực phẩm dạng thanh tốt cho sức

khỏe, và tương tự. Chế phẩm này có thể là thành phần của một chế phẩm ăn được và sử dụng qua đường miệng, ví dụ, sữa bột công thức cho trẻ sơ sinh, vitamin sử dụng trước khi sinh, đa vitamin, thực phẩm bổ sung, thực phẩm bổ sung dạng nhai, gôm, thực phẩm, đồ uống, thức ăn cho động vật, viên nén, hoặc hỗn dịch.

Chế phẩm chứa các vi hạt theo sáng chế có thể được tạo ra ở dạng khô, ví dụ, dạng được sấy phun, dạng được sấy trống, hoặc dạng được làm đông khô, hoặc chúng có thể được cung cấp dưới dạng hỗn dịch là dung môi thích hợp, ví dụ, nước.

Tốt hơn nếu sản phẩm tách protein váng sữa (WPI) được rút cạn canxi biến tính là để sản xuất các vi hạt theo sáng chế. Dịch cô đặc protein váng sữa (WPC) cũng là nguyên liệu bao nang thích hợp.

Một khía cạnh của công nghệ này bao gồm việc sử dụng dịch cô đặc/sản phẩm tách protein váng sữa được rút cạn canxi biến tính. Theo một số phương án, sự giảm hàm lượng kim loại hóa trị hai của nguyên liệu thô protein làm giảm sự tạo gel tự phát của dung dịch protein trong quá trình xử lý, làm tăng các đặc điểm liên kết sắt của nó và làm giảm sự giải phóng canxi sau khi sử dụng cho động vật có vú, do đó làm tăng hấp thu sắt. Canxi ức chế sự hấp thu sắt do DMT-1.

WPI được rút cạn canxi đã sấy khô được hòa tan thích hợp vào chế phẩm tối ưu để vi bao nang sắt. Sản phẩm tách protein váng sữa được rút cạn canxi (WPI) có thể được làm biến tính từ đầu ở các điều kiện môi trường thích hợp (độ pH, muối, nồng độ chất rắn) để cho phép sản xuất dung dịch phân tán hòa tan của các kết tụ protein thích hợp để đùn và bao nang khi có mặt natri axetat và sắt sulfat. Quá trình này có thể được sử dụng để làm ổn định các hợp chất sắt II trong mạng lưới nền của các vi cầu protein váng sữa. Quá trình này xảy ra ngay khi dung dịch hydrogel protein váng sữa đi vào các điều kiện tối ưu của nồng độ chất điện phân, độ pH, khuấy và nhiệt độ. Các ion sắt II và sulfat trong dung dịch lưu hóa có thể hỗ trợ sự lưu hóa và cho phép hấp thu sắt vào hạt này nhờ sự khuếch tán và bắt giữ.

Chế phẩm chứa protein váng sữa được rút cạn canxi (ví dụ, WPI) để tạo ra nguyên liệu bắt giữ sắt II thường bao gồm:

1. Phân tán WPI được rút cạn canxi trong nước với các nồng độ nằm trong khoảng từ 4 đến 30% (trọng lượng/trọng lượng), từ 7 đến 30% (trọng lượng/trọng lượng), hoặc từ 9 đến 16% (trọng lượng/trọng lượng). Điều này có thể đạt được, ví dụ, bằng cách sử dụng

dụng phương pháp cắt khuấy tốc độ cao trong máy trộn cánh khuấy hoặc Ultra-Turrax trong khoảng từ 0,01 đến 0,1% (trọng lượng/trọng lượng), tốt hơn là trong khoảng từ 0,04 đến 0,09% (trọng lượng/trọng lượng), với độ pH nằm trong khoảng từ 5,0 đến 9,0, tốt hơn là trong khoảng pH từ 6,0 đến 7,0.

2. Sử dụng máy lọc để loại bỏ nguyên liệu biến tính bất kỳ có cỡ lỗ lọc < 200 micron.

3. Sử dụng phương pháp xử lý nhiệt để gây biến tính protein (mở gập). Sự biến tính protein được thực hiện thích hợp trong khoảng từ 60 đến 140°C, tốt hơn là từ 70 đến 121°C ở độ pH nằm trong khoảng từ 5,0 đến 8,5, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 6,0 đến 8,2.

Hỗn dịch protein biến tính được rút cạn canxi có thể được đun qua vòi đồng tâm với dung dịch sắt II sulfat vào dung dịch lưu hóa chứa hệ đệm axit axetic/natri axetat (0,1-5 M) có độ pH=3-4,5, với chất hoạt động bề mặt và khuấy liên tục để làm giảm sự kết dính/kết tụ ở tốc độ dòng cao. Sẽ được hiểu là việc đưa độ pH của dung dịch protein biến tính đến gần với điểm đẳng điện của nó ("PI") sẽ thúc đẩy sự kết tụ bằng cách làm giảm các lực đẩy Coulomb.

Nhiều kỹ thuật có thể được sử dụng để thu được các vi hạt theo sáng chế. Để đơn giản hóa, các phương pháp này có thể được phân loại thành quy trình cơ học, hóa học hoặc hóa lý và bao gồm các kỹ thuật như: các phương pháp dựa trên phản ứng polyme hóa hóa học; tại chỗ và polyme hóa mặt phân cách; đông tụ hóa lý; phức hợp và sấy phun và ép đùn cơ học.

Các kỹ thuật cơ học là dựa trên nguyên tắc tạo ra các giọt từ polyme được đun qua vòi (lỗ định cỡ) hoặc từ sự vỡ luồng chất lỏng. Chúng hoạt động bằng cách sử dụng các phương tiện cơ học (nghĩa là lực cắt hoặc rung) để làm tăng quá trình nhỏ giọt bình thường ở lỗ định cỡ, hoặc chúng làm vỡ dòng chất lỏng được đun ra được tạo ra bởi polyme này khi nó đi qua vòi. Sau khi sản xuất, các giọt được lưu hóa ngay thành các hạt cầu/nang nhờ các phương tiện vật lý ví dụ, làm lạnh hoặc gia nhiệt hoặc phương tiện hóa học, ví dụ, gel hóa. Một số kỹ thuật dựa trên cơ học khác nhau có thể được sử dụng để bao nang sắt và các nguyên liệu khác trong chất nền protein váng sữa để tạo ra các hạt có các đặc điểm cuối cùng mong muốn. Kỹ thuật nhỏ giọt đơn giản là công nghệ cũ nhất để sản xuất các hạt. Kỹ thuật đun dung dịch protein váng sữa qua lỗ định cỡ (vòi)

ở tốc độ thấp làm cho chất lỏng được đùn ra dính vào cạnh của vòi đến khi trọng lực đủ cao để thắng sức căng mặt ngoài, gây ra sự giải phóng giọt. Sự tăng nhẹ tốc độ làm tăng số lượng giọt tạo thành, trong khi đó sự leo thang tiếp theo thậm chí làm tăng hơn nữa sự tạo thành giọt nhỏ. Sau khi tạo thành, các giọt được lưu hóa ngay lập tức và cỡ hạt tạo thành chủ yếu phụ thuộc vào đường kính lỗ định cỡ. Các hạt tạo thành thường có cỡ lớn hơn 2 mm.

Bước sấy phun là một hoạt động đơn vị trong đó polyme lỏng trước hết được phun bởi dòng khí nén và sau đó được làm khô bằng dòng khí nóng riêng trong buồng sấy, cho phép tạo thành các hạt. Vòi phun 2 chất lưu được sử dụng trong đó không khí đi vào qua kênh bên ngoài và phun dòng chất lỏng đang đi vào qua kênh bên trong. Dòng chất lỏng này bao gồm dịch phân tán gel gồm các vi hạt chứa protein váng sữa biến tính được rút cạn canxi, chất đệm và dung dịch sắt và được phun thành các hạt mịn ở vòi mà được làm khô ngay bằng cách bay hơi nhanh thành các hạt protein váng sữa bao lấy chất đệm và sắt. Các hạt tạo thành được thu gom bằng cách sử dụng công nghệ xyclon. Công nghệ này tạo ra các hạt sắt protein váng sữa có kích thước từ 10 - 50 micron. Các hạt đã khô có thể được xử lý thêm trong dung dịch lưu hóa bổ sung nếu cần.

Hai kỹ thuật khác, đã biết đối với người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực này là kỹ thuật vòi phun ba chất lưu được sử dụng kết hợp với thiết bị sấy phun và thiết bị vi lưu.

Theo một khía cạnh của một phương án, sáng chế bao gồm chế phẩm chứa dạng bào chế vô định hình của muối sắt kết hợp với chất mang dựa vào protein. Sắt trong chế phẩm này có thể bao gồm ion sắt III (Fe^{3+}). Điều này có thể là có lợi vì ion sắt III, khi được phân phối qua đường tiêu hóa, có thể làm giảm mức độ khó chịu ở đường tiêu hóa so với ion sắt II. Ion sắt III có khả năng bị khử trong ruột thành sắt II, cơ chất cho hoạt tính DMT1. Tuy nhiên, dạng bào chế vô định hình của muối sắt kết hợp với chất mang dựa vào protein thường chứa ít nhất là 50% sắt II (Fe^{2+}) mà hỗ trợ tính sinh khả dụng đầy đủ thông qua sự hấp thu được trung gian bởi tế bào hấp thu DMT-1 trong ruột. Ngoài ra, sự giải phóng sắt II từ chế phẩm theo sáng chế ở độ pH thấp và khi có mặt các thành phần của dịch dạ dày như pepsin, được hạn chế để bảo vệ dạ dày và hạn chế nôn, buồn nôn và đau thượng vị.

Theo một khía cạnh của phương án theo sáng chế, chế phẩm này có thể được tạo ra bằng cách trộn chế phẩm chứa sắt với chế phẩm dựa vào protein, và bằng cách làm khô hỗn hợp tạo thành. Theo một khía cạnh khác, khi hỗn hợp này chứa sắt II, bước làm khô có thể gây ra sự chuyển hóa ít nhất một phần sắt II này trong hỗn hợp thành dạng vô định hình của muối sắt ở dạng sắt III kết hợp với chất mang dựa trên protein. Quá trình làm khô có thể tận dụng các nguyên liệu bổ sung như Silicon Dioxid để ngăn ngừa "tạo bánh" chế phẩm này trong quá trình sấy khô.

Chế phẩm đã sấy khô này có thể có lợi hơn các chế phẩm không khô (bao gồm các dạng bào chế gel), mà có thể biến đổi nhiều hơn và/hoặc kém ổn định hơn khi bảo quản, đặc biệt là đối với sự oxy hóa, và không ổn định trong quá trình sản xuất, thể hiện chung các thách thức đối với việc bào chế, tăng quy mô và tối ưu hóa liệu. Các hạt không được gia nhiệt/sấy khô thể hiện các thách thức khác trong việc bào chế do khối lượng lớn của chúng. Ngoài ra, chế phẩm không được sấy khô chứa sắt thể hiện các thách thức về mặt kỹ thuật và chi phí do khả năng tương thích nếu mong muốn kết hợp sắt vào thực phẩm bổ sung đa tác dụng, ví dụ, đa vitamin và/hoặc thực phẩm bổ sung đa chất khoáng.

Theo một số phương án, sự chuyển hóa sắt II (2+) thành sắt III (3+) trong quá trình sản xuất chế phẩm này có thể xảy ra trong quá trình sấy khô. Theo các phương án khác, sự chuyển hóa sắt II (2+) thành sắt III (3+) có thể được hạn chế trong quá trình sấy khô nhờ tác dụng chống oxy hóa của protein váng sữa, bằng cách sấy khô nhanh (ví dụ, sấy phun), bằng cách sấy khô trong khí quyển trơ (ví dụ, nitơ), và/hoặc bằng cách kết hợp với chất ổn định có tác dụng chống oxy hóa. Chất này có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, một phần hoặc toàn bộ các chất sau: beta-caroten và carotenoid; vitamin C; vitamin E; kẽm; selen; đồng; mangan; astaxanthin; dịch chiết tiêu đen; co-enzym Q10; lycopene; chất chống oxy hóa dựa vào lysin, methylcobalamin; dịch chiết hạt nho; lutein; sâm; citrus bioflavonoid, dịch chiết vỏ cam, dịch chiết trà xanh, ginkgo bilboa, spruline, cỏ lúa mì, cỏ lúa mạch, cỏ linh lăng, hạt lanh, dịch chiết lá chuối.

Một phương án của sáng chế là phương pháp tạo ra chế phẩm bao gồm các bước: bào chế chế phẩm chứa sắt được đậm; bào chế chế phẩm dựa vào protein (tốt hơn là, protein váng sữa được rút cạn canxi/beta-lactoglobulin); trộn chế phẩm chứa sắt II này với chế phẩm dựa trên protein này; và chuyển hóa ít nhất một phần hàm lượng sắt của hỗn hợp thành dạng vô định hình của muối sắt kết hợp với chất mang dựa vào protein.

Chế phẩm chứa sắt có thể bao gồm sắt II. Ít nhất một phần hàm lượng sắt của hỗn hợp có thể được chuyển hóa thành dạng vô định hình lớn của sắt III kết hợp với chất mang dựa vào protein.

Theo một phương án khác, phương pháp này có thể được cụ thể hóa thêm sao cho: chế phẩm chứa sắt II là dung dịch; chế phẩm dựa trên protein là hỗn dịch của nguyên liệu dựa trên protein; và bước trộn bao gồm đun hỗn dịch này qua vòi rung sao cho hỗn dịch này được đun ra ở dạng giọt có kích thước micro, các giọt có kích thước micro đang được đun vào bể chứa dung dịch sao cho các hạt được tạo ra, chế phẩm này chứa các hạt này.

Theo một số phương án, sự chuyển hóa này đạt được trong quá trình sấy khô chế phẩm này. Nếu quá trình sấy khô được thực hiện trong không khí hoặc khi có mặt oxy, tin rằng quá trình sấy khô này có tác dụng oxy hóa ít nhất một phần hàm lượng sắt sao cho nó thay đổi từ trạng thái sắt II (2+) chiếm ưu thế sang dạng vô định hình của muối sắt kết hợp với chất mang dựa vào protein trong đó một phần của sắt này là ở trạng thái sắt III (3+).

Theo một phương án khác, ion kim loại hóa trị hai được thay thế cho sắt trong chế phẩm được mô tả ở đây. Các ion kim loại này bao gồm kẽm, mangan, đồng, crom, selen, molybden, hỗn hợp của chúng hoặc hỗn hợp của chúng với sắt. Theo một số phương án, các hạt tạo thành có vị ngon được cải thiện (ví dụ, sắt sulfat, kẽm sulfat).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Thử nghiệm

Tạo vi hạt

(a) Khử canxi của protein váng sữa

WPI được xử lý bằng nhựa trao đổi ion để thay thế các cation hóa trị hai (ví dụ, canxi) bằng các cation hóa trị một.

(b1) Bao nang sắt II - Ví dụ 1 (ST1501)

Hệ bao nang sắt II được bào chế bằng cách sử dụng WPI được rút cạn canxi, chứa (mỗi 100 g) nhiều hơn 1g sắt nguyên tố và lên đến 95 gam protein. Dung dịch gốc chứa dung dịch protein váng sữa (WPS) được bào chế trong máy trộn cánh khuấy hoặc Ultra-Turrax khi có mặt chất hoạt động bề mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,1%

(trọng lượng/trọng lượng) ở độ pH nằm trong khoảng từ 6,0 đến 7,0. Dung dịch này được lọc qua máy lọc 150 micron. Chất phân lập protein váng sữa (WPI) được làm biến tính bằng nhiệt sau đó ở các điều kiện môi trường thích hợp (độ pH=7,0, >78°C; hàm lượng protein nằm trong khoảng từ 4 đến 11% trọng lượng/trọng lượng). Việc xử lý gia nhiệt được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70 đến 140°C ở độ pH nằm trong khoảng từ 5,0 đến 8,5. Bước làm biến tính bằng nhiệt được thực hiện trong điều kiện khuấy (150-200 vòng/phút) để cho phép sản xuất hỗn dịch hòa tan chứa các kết tụ protein. Bước làm biến tính bằng nhiệt được thực hiện trong khoảng từ 30 đến 90 phút để cho phép làm biến tính và bộc lộ các vị trí kỵ nước.

Sau khi hoạt hóa protein (nghĩa là, làm biến tính bằng nhiệt), dung dịch chứa các kết tụ được làm mát nhanh đến nhiệt độ trong phòng. Nếu cần, nó có thể được bảo quản qua đêm ở 4°C kèm theo khuấy ổn định. 500g dung dịch protein được sử dụng để sản xuất các vi hạt của chế phẩm này.

Dung dịch lưu hóa được điều chế ngay trước khi sản xuất như sau và bao gồm việc điều chế hai dung dịch (250g dung dịch đệm natri axetat 5M độ pH=3,8 chứa axit axetic và 250g dung dịch sắt sulfat 1M) trước khi trộn và đun dung dịch protein. Khi cả hai dung dịch được kết hợp với nhau để tạo ra 500g dung dịch lưu hóa, Tween-20 và axit L-Ascorbic được bổ sung vào dung dịch lưu hóa, sau đó dung dịch này được sử dụng để tạo gel và kết tủa 500g protein váng sữa biến tính trước khi làm giảm cỡ hạt bằng cách sử dụng máy khuấy quay ở 10.000 vòng/phút trong 1 phút. Dung dịch đệm natri axetat 5M được điều chế bằng cách hòa tan 14,3g natri axetat khan (MWt 82,03 g/mol) trong 178,3g nước siêu tinh khiết. Sau khi hòa tan hoàn toàn muối này, bổ sung từ từ 57g axit axetic bằng trong khi khuấy. Khuấy dung dịch đệm trong ít nhất 10 phút và khuấy lại nếu được để yên. Dung dịch FeSO₄ 1M được điều chế bằng cách hòa tan 69,5g sắt (II) sulfat heptahydrat trong 180,5g nước Ultrapure. Cả hai dung dịch được trộn với nhau (250g mỗi loại) để tạo ra 500ml “dung dịch lưu hóa”. Dung dịch này được đậy kín để ngăn ngừa sự bay hơi trong LR-1000 và được gia nhiệt đến 40°C. Độ pH dung dịch là 3,4. Tổng số 0,22g Tween-20 được bổ sung vào dung dịch lưu hóa và được trộn trong ít nhất 5 phút. Bước này được tiếp tục bằng cách bổ sung 8,80g axit L-ascorbic và dung dịch được trộn lại trong 5 phút.

Sự tạo gel đạt được bằng cách khuấy dung dịch lưu hóa trong IKA LR-1000 và bổ sung WPS biến tính (như đã điều chế trên đây) vào dung dịch lưu hóa này, đảm bảo là thực hiện việc khuấy đủ để phá vỡ gel đã tạo ra. Ngoài ra, nhiệt độ của dung dịch lưu hóa protein váng sữa được duy trì ở 40°C. WPS được bổ sung vào bằng cách sử dụng ống chia độ chậm trong thời gian 1-2 phút. Nếu xảy ra hiện tượng sủi bọt đáng kể trong dung dịch lưu hóa-protein váng sữa, hãy giảm tốc độ khuấy. Sự tạo bọt quá mức làm cho việc phun dung dịch trở nên rất khó khăn. Chất khử bọt cũng có thể được bổ sung vào dung dịch để giảm tạo bọt. Sau khi toàn bộ WPS được bổ sung vào, tiếp tục khuấy (trộn) và để gel ở trong dung dịch lưu hóa trong 30 phút. D90 của các hạt gel nên thấp hơn 80 micron. Điều này cho phép bơm các hạt dễ dàng hơn qua vòi phun 2 chất lưu và ngăn ngừa tắc nghẽn.

Sau 30 phút lưu hóa hỗn dịch gel vào máy sấy phun mini BUCHI B-290 (quy mô phòng thí nghiệm). D90 của các hạt gel nên thấp hơn 80 micron. Điều này cho phép bơm các hạt dễ dàng qua vòi phun 2 chất lưu và ngăn ngừa tắc nghẽn. Máy sấy phun được sử dụng ở chế độ mở chuẩn với máy khử ẩm ở vị trí để xử lý không khí sấy đi vào. Xyclon công suất cao được sử dụng để cho phép thu hồi sản phẩm nhiều nhất có thể. Các tham số sau đây được sử dụng làm điểm khởi đầu để phun dung dịch.

- Nhiệt độ cửa ra được duy trì ở 80°C
- Lưu lượng kế phao (tốc độ dòng khí phun) được đặt ở độ cao 40 mm trên dụng cụ đo và được chuyển sang lưu lượng là 473 L/giờ.
- Nước máy được bơm qua máy trao đổi nhiệt quanh vòi phun để giữ vòi mát trong quá trình phun.

Trong quá trình này, nhiệt độ cửa ra được tăng đến 191°C.

Các hạt hình cầu tạo thành chứa sắt liên kết hoặc không liên kết, được cung cấp profin giải phóng gần như ngay lập tức (Fig. 4) có D90 <15 µm (SEM của hạt được thể hiện trên Fig. 3), là vô định hình (Fig. 9a) với sự hao hụt khối lượng khi sấy ban đầu là 15% (Fig. 8a) giảm đến <8% khi sấy khô thêm ở 80°C (Fig. 8b). Các hạt này có hàm lượng sắt là 10,8% trọng lượng/trọng lượng. Các hạt này có hàm lượng axetat là 8% trọng lượng/trọng lượng. Các vết FTIR thể hiện sự có mặt của các đỉnh natri axetat đặc trưng trên Fig. 7a, trong diện tích từ 1560 đến 1410 cm⁻¹.

(b2) Bao nang sắt II - Ví dụ 2 (ST1502)

Như trên đây, hệ bao nang sắt II được bào chế bằng cách sử dụng WPI được rút cạn canxi, chứa (mỗi 100 g) nhiều hơn 1g sắt nguyên tố và lên đến 95 gam protein. Dung dịch gốc chứa dung dịch protein váng sữa (WPS) được bào chế trong máy trộn cánh khuấy hoặc Ultra-Turrax khi có mặt chất hoạt động bề mặt trong khoảng từ 0,01 đến 0,1% (trọng lượng/trọng lượng) ở khoảng độ pH từ 6,0 đến 7,0. Dung dịch này được lọc qua máy lọc 150 micron. Chất phân lập protein váng sữa (WPI) được làm biến tính bằng nhiệt tiếp ở các điều kiện môi trường thích hợp (độ pH=7,0, >78°C; hàm lượng protein từ 4 đến 11% trọng lượng/trọng lượng). Việc xử lý gia nhiệt được thực hiện trong khoảng từ 70 đến 140°C ở độ pH trong khoảng từ 5,0 đến 8,5. Bước làm biến tính bằng nhiệt được thực hiện trong điều kiện khuấy (từ 150 đến 200 vòng/phút) để cho phép sản xuất hỗn dịch hòa tan chứa các kết tụ protein. Bước làm biến tính bằng nhiệt được thực hiện trong khoảng từ 30 đến 90 phút để cho phép làm biến tính và bộc lộ các vị trí kỵ nước

Sau đó, các vi hạt của chế phẩm được tạo ra bằng dung dịch lưu hóa (500mM sắt II sulfat, 500mM natri axetat được mô tả trên đây) được đưa vào và IKA LR-1000 và được gia nhiệt đến 40°C. Xấp xỉ 500 ml dung dịch protein váng sữa biến tính (10,5%) được bổ sung vào trong thời gian 30 giây. Sau khi bổ sung dung dịch protein váng sữa và tạo gel, dung dịch lưu hóa được khuấy bằng máy khuấy quay Turrax ở 15.000 vòng/phút trong 2 phút và dung dịch này được lưu hóa trong 60 phút ở tốc độ khuấy thấp (máy khuấy 100 vòng/phút). Các hạt ướt lại được tạo ra là rất nhỏ (Các kết quả về cỡ hạt từ Malvern được thể hiện) thể hiện mẫu hai đỉnh với D50 là 33 micron trước khi sàng sấy và giảm kích thước thêm ở 80°C.

Mô tả các vi hạt

Nhiều xạ tia X

Phân tích bột tia X được thực hiện bằng cách sử dụng nhiễu xạ kế Miniflex II Rigaku với phát xạ Cu K α được lọc Ni ($\lambda=1,54\text{\AA}$). Điện thế ống và dòng điện ống được sử dụng là 30 kV và 15 mA, một cách tương ứng. Mỗi mẫu được quét qua khoảng 2 theta 5-80° với cỡ bước là 0,05 °/s. Như có thể được thấy từ Fig. 9, vết XRD dạng bột thể hiện là cấu trúc hạt dạng bột gần như là vô định hình (trục Y là cường độ và trục X là góc tán xạ 2 theta).

Phân tích nhiệt trọng

Phân tích nhiệt trọng (TGA) về sự hao hụt khối lượng khi sấy của các vi hạt theo sáng chế sau khi chỉ sấy phun (A) và sau khi sấy phun kèm theo sấy tiếp ở 80°C. Các mẫu được cân, tạo bột (10-15 mg) được phân tích trong các nồi gốm mở. Đối với phép đo TGA, thiết bị TGA-Q50 máy phân tích nhiệt trọng thiết bị TA được sử dụng với chương trình nhiệt độ sau đây: mẫu được gia nhiệt đến 120°C (10°C/phút) và 45 phút đẳng nhiệt ở 120°C (Fig. 8).

Phân tích quang phổ hồng ngoại chuyển đổi chuỗi Fourier

Các phép đo quang phổ hồng ngoại được thực hiện trên quang phổ kế FT-IR phổ PerkinElmer 100 trong khoảng 4000-650 cm⁻¹ và sử dụng kỹ thuật lấy mẫu phản xạ giảm toàn phần (ATR) (Fig. 7).

Kính hiển vi điện tử quét

Các hình ảnh kính hiển vi điện tử quét (SEM) được ghi lại trên Zeiss Ultra Plus Field Emission SEM với cột Gemini® (Zeiss). Các hạt mẫu khô được đưa lên băng dính cacbon dẫn điện mà không bào chế thêm hoặc bọc mẫu thêm. Các điện thế tăng nhanh trong khoảng 2-3kV được sử dụng để khắc phục tác động phóng điện quá mức.

Hòa tan *in vitro*

Phương pháp đo sắt II

Dung dịch sắt (II) sulfat trong nước (10 mM) được pha loãng từng bậc bằng cách sử dụng đệm KCl có độ pH=1,8. Các phản phân ước (100 µl) của các dung dịch pha loãng được bổ sung vào đĩa 96 giếng chứa 100 µl 1,10-phenanthrolin (5 mM). Đĩa được đọc ở 490 nm trên máy đọc đĩa nhiều thành để xây dựng đường cong định cỡ. Các mẫu hòa tan được pha loãng mười lần thường ở độ pH=1,6 trong phenanthrolin (5 mM) và các mẫu được đọc nhanh trong điều kiện phủ N₂.

Phương pháp đo sắt III

50 mg lượng hạt được chuyển vào lọ thủy tinh nhỏ chứa 10M HCl (10ml) và để qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch tạo thành được lắc và sau đó phản phân ước 100 µl được chuyển vào 900 µl HCl 10M. Phản phân ước 100µl của dung dịch đã pha loãng được bổ sung vào đĩa 96 giếng chứa natri thioxyanat 1M (100 µl). Độ hấp thụ được đo ở 450 nm trên máy đọc đĩa nhiều giếng. Nồng độ của sắt III được tính bằng cách tham chiếu chuỗi dung dịch chuẩn sắt III.

Phương pháp hòa tan trong môi trường giả ruột

Mẫu được cân chính xác (xấp xỉ 50 mg) của các vi hạt được chuyển vào bình ba cổ trong đó đã được đưa vào 15 ml chất đệm có độ pH=6,6 (chứa natri bicacbonat 0,1M, dịch chiết axit mật 10 mg/ml, pancreatin 1,85 mg/ml, điều chỉnh đến độ pH=6,6 với HCl 1M) ở 37°C. Nói chung, ở các thời điểm 1, 15, 30, 45, 60 và đôi khi ở các thời điểm 90, 120 phút, các mẫu được lấy ra để đo sắt (II) và sắt (III). Để đo sắt II, 100 µl dịch nổi hòa tan được pha loãng vào 900 µl đệm có độ pH=1,8. Để đo sắt III, phần phân ước 100 µl của dịch nổi hòa tan được pha loãng thành 900 µl trong HCl 10M và được để qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau thời điểm cuối cùng, tất cả các dung dịch đệm được lấy ra và 10 ml HCl 10M được bổ sung vào bình và được để qua đêm. Các hạt được hòa tan hoàn toàn qua đêm và 100 µl dung dịch được bổ sung vào 900 µl HCl 10M để đo tổng mức sắt III.

Phương pháp hòa tan trong môi trường giả axit dịch vị

Mẫu được cân chính xác (xấp xỉ 50 mg) các vi hạt được chuyển vào 15 ml chất đệm có độ pH=1,6 chứa NaCl (34,2 mM), natri taurocholat (80 µM), 0,1 mg/ml pepsin, và được điều chỉnh đến độ pH=1,6 với HCl 1M ở 37°C. Các mẫu thường được lấy để đo sắt (II) và sắt (III) ở 1, 15, 30, 45, 60, 90, 120 phút. Để đo sắt II, 100 µl dung dịch được lấy ra và pha loãng vào 900 µl đệm có độ pH=1,8. Để đo sắt III, 100 µl dung dịch được pha loãng thành 900 µl trong HCl 10M và được để qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau thời điểm 2 giờ, tất cả các dung dịch đệm được lấy ra và 10 ml HCl 10M được bổ sung vào bình và được để qua đêm. Các hạt được hòa tan hoàn toàn sau khi để qua đêm. Phần phân ước 100 µl được bổ sung vào 900 µl HCl 10M để đo tổng lượng sắt và tính toán gián tiếp lượng sắt còn lại sau khi hòa tan 120 phút.

Phương pháp hòa tan sắt II và sắt III được phê chuẩn về độ chính xác và rõ ràng.
Phương pháp đo sắt II trong vi hạt

Mẫu chứa các vi hạt được giã trong cối và chày hoặc được nghiền trong máy nghiền bi. 1 g mẫu được chuyển vào lọ thủy tinh được lắp máy khuấy từ, 10 mL dung dịch nước HCl pha loãng (0,1 M) được bổ sung vào đó, dung dịch này đã được phun nitơ để loại bỏ oxy. Hỗn dịch này được gia nhiệt đến 50°C và sau đó được siêu âm cho đến khi các hạt đã nghiền được hòa tan. 0,1 mL phần phân ước được lấy ra dưới nitơ và được chuyển nhanh để đo sắt II bằng cách sử dụng phương pháp phenanthrolin được mô tả trên đây.

Phương pháp đo độ pH

Các mẫu (xấp xỉ 230mg chứa 25mg sắt) được bổ sung vào 10ml đệm có độ pH=1,6 (chứa NaCl (34,2 mM), natri taurocholat (80 μ M), 0,1 mg/ml pepsin). Trị số độ pH của dung dịch tăng hai lần trong 30 phút.

Các mẫu (xấp xỉ 230mg chứa 25mg sắt) được bổ sung vào 10ml đệm có độ pH=6,6 (chứa natri bicacbonat 0,1 M, dịch chiết axit mật 10 mg/ml, 1,85 mg/ml pancreatin). Trị số độ pH của dung dịch tăng hai lần trong 30 phút.

Các lượng đẳng mol của sắt II sulfat được đánh giá trong cùng các dung dịch bằng cùng một quy trình và các kết quả được thể hiện trên Fig.5.

Dữ liệu về hiệu quả *in-vivo*

Các đối tượng là phụ nữ trưởng thành khỏe mạnh và có sức khỏe tốt có feritin trong huyết thanh > 15 μ g/L. Họ đồng ý là đã được thông báo bằng văn bản và không mang thai. Mỗi đối tượng được tiếp nhận vào một trong hai nhóm điều trị qua đường miệng ở liều sắt bổ sung hàng ngày là 25mg: Sắt II sulfat 25mg sắt nguyên tố và ST1501 25mg sắt nguyên tố ở liều đơn, đánh giá giao nhau. Trong một phân tích riêng, sản phẩm này được so sánh là một phần của báo cáo tình huống cho Tardyferon 80mg sắt nguyên tố. Điểm kết thúc là tỷ lệ từ đáy đến đỉnh của sắt trong huyết thanh khi đói (>8 giờ) 2 giờ sau khi sử dụng các phương pháp điều trị điều tra và thử nghiệm.

Mẫu máu khi đói (8ml) được lấy ở lần khám sàng lọc, và công thức máu toàn phần (FBC), sắt và feritin trong huyết thanh được đánh giá. Trong các ngày can thiệp, máu cũng được lấy ở đường cơ sở (8ml), 2 giờ (4ml) và 4 giờ (4ml). Công thức máu toàn phần, sắt, feritin trong huyết thanh và khả năng liên kết sắt được đo ở đường cơ sở, sắt trong huyết thanh được đánh giá ở 2, và 4 giờ và khả năng liên kết feritin và sắt cũng được đo. Tất cả các mẫu được vận chuyển đến phòng thí nghiệm theo hợp đồng đã được chấp thuận để phân tích. Tổng số 24ml máu được lấy trong toàn bộ nghiên cứu.

Ví dụ 3: Xác định giá trị trung bình tối ưu của hỗn hợp

Theo một phương án của sáng chế, lượng nạp trộn trước tối đa của sắt để trộn với 9% chất phân lập protein váng sữa là sắt II sulfat từ 10 đến 15 mM. Theo một số phương án, bước tiền xử lý nguyên liệu dựa trên protein, độ pH dung dịch và dạng sắt được sử dụng có tác động trên sản phẩm này. Ví dụ, theo một số phương án, phản ứng hydrat hóa đầy đủ của nguyên liệu dựa vào protein là cần thiết và sắt II sulfat heptahydrat được

phát hiện có thể được ưu tiên hơn sắt II sulfat khô vì độ tan trong nước và độ tinh khiết tốt hơn.

Ví dụ 4: Điều chế dung dịch dựa vào protein

Theo một phương án của sáng chế, chất phân lập protein váng sữa (WPI) được phân tán trong 250 mL nước tiệt trùng 10,5% khối lượng/thể tích và để hydrat hóa trong từ 2 đến 16 giờ ở 4°C trong điều kiện khuấy nhẹ (180 vòng/phút). Độ pH của thể phân tán được điều chỉnh đến 7 bằng cách sử dụng HCl. Thể phân tán đã điều chỉnh độ pH được lọc tùy ý qua các máy lọc liên tục và sau đó cuối cùng tùy ý qua Durapore®0,45 µm HVLP. Sau đó dịch phân tán protein này được gia nhiệt đến 80 (75–90)°C trong thời gian từ 45 đến 60 phút trong khi khuấy (95 vòng/phút). Sau đó dịch phân tán được làm lạnh trên đá và được bảo quản ở 4°C trong 16 giờ.

Ví dụ 5: Điều chế dung dịch lưu hóa

Theo một số phương án của sáng chế, độ pH của dung dịch lưu hóa chứa muối sắt (chứa ion kim loại hóa trị một với chất đệm trong khoảng từ 0,1 đến 5,0 M) được điều chỉnh đến độ pH nằm khoảng từ 3,2 đến 6,5. Lý tưởng là độ pH nằm trong khoảng từ 3,5 đến 4,0 được sử dụng cho dung dịch lưu hóa. Sắt II sulfat (từ 0,1 đến 1,0M) được bổ sung vào dung dịch lưu hóa và độ pH được điều chỉnh thêm. Sau đó dung dịch được gia nhiệt đến 40°C. Tùy ý chất hoạt động bề mặt nồng độ thấp được bổ sung vào. Dung dịch được duy trì ở 40°C.

Ví dụ 6: Sản xuất các chế phẩm khô, vô định hình chứa sắt kết hợp với protein

Các hạt gel được sấy khô ở 25°C trong 16 giờ hoặc ở 80°C trong 2-16 giờ để tạo ra các chế phẩm khô, vô định hình chứa sắt kết hợp với các hạt protein. Phân tích nhiệt trọng được sử dụng để xác định hàm lượng nước của sắt vô định hình. Các hạt được lấy mẫu (khối lượng đã biết) và hàm lượng sắt của các hạt được xác nhận trên mỗi hạt khô theo trọng lượng/trọng lượng cho mẻ này bằng cách sử dụng phương pháp natri thioxyanat sau khi hòa tan trong HCl 10M. Các hạt sắt-protein khô, vô định hình được đậy kín trong đồ bao gói kín khí.

Ví dụ 7: Phân tích hạt

Phương pháp natri thioxyanat chuẩn được sử dụng để xác định hàm lượng sắt tổng của các hạt protein và được thể hiện bằng % trọng lượng/trọng lượng hạt. Tổng

lượng sắt được xác định bằng cách xử lý xấp xỉ 100mg hạt bằng 100ml HCl 10M ở 60°C trong hai giờ để hòa tan hoàn toàn các hạt này. Sau đó dung dịch được pha loãng đến 10 lần trong HCl 10M. 100 µl dung dịch pha loãng được cho phản ứng với 100 µl natri thioxyanat 1M. Nồng độ của ion sắt III được xác định bằng cách đo độ hấp thụ của phức hợp ở 495nm và so sánh với đường cong định cỡ. Ngoài kính hiển vi quang học, phân tích hình ảnh khác được thực hiện bằng cách sử dụng kính hiển vi laze quét đồng tụ Leica TCS SP5 (CSLM) với mục đích đánh giá hình thái vi nang. Phân bố cỡ trung bình và D (v, 0,9) (kích thước mà tại đó thể tích tích lũy đạt tới 90% tổng thể tích) được đánh giá bằng cách sử dụng năm mươi hạt mỗi mẻ, mà được phân tích bằng cách sử dụng kính hiển vi quang học trường sáng ở độ phóng đại tối đa $\times 40$.

Profin hòa tan của các hạt này được nghiên cứu bằng cách ủ các hạt ở chất đệm có độ pH=1,6, độ pH=6,6, và độ pH=8,4 ở nhiệt độ 37°C. Mức sắt II và sắt III được đo ở thời điểm 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 phút. Mức sắt II được đo bằng cách đưa 100 µl dung dịch ở mỗi thời điểm vào 900 µl nước, ion sắt II được xác định bằng cách chuẩn độ phức chuẩn với 5mM 1,10 phenanthrolin bằng cách đo độ hấp thụ của phức ở 450nm và so sánh với đường cong chuẩn. Phép đo sắt II được thực hiện việc ức chế thích hợp phản ứng oxy hóa giả thành sắt III bằng cách thực hiện phân tích trong khí quyển nitơ. Để đo sắt III, 100 µl dung dịch được pha loãng đến 900 µl HCl 10 M và để qua đêm ở nhiệt độ trong phòng để oxy hóa hoàn toàn. Hàm lượng sắt III được xác định bằng cách sử dụng phương pháp natri thioxyanat chuẩn được mô tả trên đây.

Giới hạn trên xấp xỉ 9% beta lactoglobulin - BLG - (11% WPI biến tính tương đương với 9% BLG) được sử dụng để tránh sự tạo gelatin tự phát của BLG/WPI. Quá trình sản xuất hạt được thực hiện bằng cách sử dụng dung dịch lưu hóa chứa tới 250-1000mM natri axetat cùng với sắt II sulfat tới 250-1000mM, kèm theo lưu hóa trong 30 phút. Các hạt gel tạo ra chứa từ 0,5 đến 2% trọng lượng/trọng lượng sắt và khi được làm khô bằng cách sử dụng các điều kiện nằm trong khoảng từ 15°C trong 16 giờ đến 70°C trong 2 giờ, các chế phẩm chứa từ 2,5% trọng lượng/trọng lượng đến 10% trọng lượng/trọng lượng sắt, một cách tương ứng.

Các vi hạt chứa sắt-protein khô, vô định hình được tạo ra là bền vững và ổn định. Đã được chỉ ra là các vi hạt chứa sắt-protein khô, vô định hình được để trong môi trường xung quanh và các điều kiện bảo quản ổn định cấp tốc trong vài tháng thể hiện đặc điểm

trạng thái rắn tương tự với các hạt ban đầu và cũng hoạt động tốt như các mẫu mới tạo ra đối với sự giải phóng sắt II ở độ pH=6,6.

Khi các hạt sắt-protein khô, vô định hình được hòa tan trong nước, chúng hấp thu nước trong 15 phút và lớp khuếch tán gel được tạo thành xung quanh hạt khô, mà chịu trách nhiệm về profin giải phóng sắt được cải biến.

Các hạt được nghiền, đông khô ít hiệu quả hơn nhiều trên *in-vivo*. Ngoài ra, việc hòa tan *in-vitro* các hạt gel khô đã nghiền, được hình thành kém nhanh chóng tạo ra profin giải phóng nhanh chóng hơn.

Ví dụ 8: Hòa tan *in-vitro* các chế phẩm

Các lượng đã biết của các hạt chứa xấp xỉ 2-4mg sắt nguyên tố được hòa tan vào 10 mL dung dịch đệm để đảm bảo các điều kiện chìm đối với sắt II sulfat ở độ pH=1,6 và được duy trì ở 37°C trong bồn được kiểm soát nhiệt độ. Các dung dịch được đậy kín để tránh bay hơi. Ở đường cơ sở và các thời điểm 15, 30, 45, 60, 90, 120 phút, 2 x phần phân ước 100 μ L của dung dịch này được lấy ra để phân tích về sắt. Một trong các phần phân ước được pha loãng ngay vào 900 μ L nước để đo hàm lượng sắt II trong dung dịch bằng cách chuẩn độ tạo phức chuẩn với 1,10 phenanthrolin. Phần phân ước còn lại được bảo quản để đo sắt III, trong đó 100 μ L dung dịch được pha loãng thành 900 μ L HCl 10 M và được để qua đêm ở nhiệt độ trong phòng để oxit hoàn toàn. Hàm lượng sắt III được xác định bằng cách sử dụng phương pháp isothiocyanat trong phòng thí nghiệm chuẩn. Các thử nghiệm được thực hiện ba lần.

Kết quả

Phân tích bột tia X được thực hiện bằng cách sử dụng nhiễu xạ kế Miniflex II Rigaku với phát xạ Cu K α được lọc Ni ($\lambda=1,54\text{\AA}$). Điện thế ống và dòng điện ống được sử dụng là 30 kV và 15 mA, một cách tương ứng. Mỗi mẫu được quét trong khoảng 2 theta 5-80° với cỡ bước là 0,05 °/giây. Như có thể thấy trên Fig. 9, vết XRD cho sự kết hợp vật lý của protein váng sữa và FeSO₄.7H₂O theo tỷ lệ tương tự với chế phẩm chứa ST1501 (các hạt giải phóng Fe²⁺ khô) thể hiện sự có mặt của các đỉnh ở góc tán xạ 2 theta (độ) = 12,9, 16,3, 19,9, 22,5, 26,3 và 30,1 mà không có trong ST1501, xác nhận là chế phẩm sắt II sulfat phần lớn ở trạng thái vật lý vô định hình.

Ví dụ 9: Kiểm tra độ ổn định

Điều quan trọng cần lưu ý là các hạt gel trung gian không bền đối với quá trình oxy hóa và điều này được phản ánh trong việc giải phóng sắt (II) trong môi trường hòa tan. Theo đó, các hạt gel được chuẩn bị trong nhiều hơn 24 giờ có hiệu suất lâm sàng thay đổi và kém và không thể mở rộng hoặc chấp nhận được về mặt thương mại. Ngoài ra, các chất trung gian gel này dễ bị vi sinh vật phát triển. Các vi hạt ST1501 theo sáng chế được phát hiện ra là ổn định ở chỗ profin hòa tan ở độ pH=1,6 và độ pH=6,6 là gần như không thay đổi đối với sự giải phóng sắt II trong ít nhất 6 tháng khi được bảo quản trong đồ bao gói được đậy kín ở các điều kiện xung quanh. Ví dụ, theo một phương án của sáng chế, khi được đóng vỉ trong [1] viên nang hydroxyl propyl metyl xenluloza (HPMC) trong các điều kiện xung quanh và trong [2] viên nang HPMC trong điều kiện được đậy kín thêm trong nhôm, dưới nitơ trong buồng đậy kín ở nhiệt độ trong phòng, chế phẩm này giải phóng $98,2\% \pm 2,5\%$ và $97,3\% \pm 2,3\%$ hàm lượng sắt II được giải phóng ở đường cơ sở (đặt ở 100%) trong 1 giờ trong các thử nghiệm hòa tan ở độ pH=6,6 sau khi bảo quản trong thời gian dài. Ngoài ra, cả hai chế phẩm không chứa vi sinh vật có thể gây khó chịu, bao gồm tổng số lượng sống sót với lượng có thể dung nạp tối đa 10^3 cfu/1000mg, tổng lượng nấm men và mốc có thể dung nạp tối đa là 10^2 cfu/1000mg, và không có E-Coli.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm chứa sắt, chất đệm và chất mang bao gồm protein biến tính, trong đó chế phẩm này giải phóng ít nhất 71% tổng lượng sắt dưới dạng sắt II trong khoảng thời gian một giờ trong môi trường giả dịch vị chứa enzym tiêu hóa, và trong đó chế phẩm này khi được đưa vào môi trường giả dịch vị có độ pH=1,6 đệm cho độ pH này đến ít nhất là 2 sau 30 phút, và trong đó chế phẩm này khi được đưa vào môi trường giả dịch ruột ở độ pH=6,6 đệm cho dung dịch này đến độ pH cao nhất là 5,5 sau 30 phút, và trong đó chế phẩm này, khi được sử dụng qua đường miệng cho người, có tỷ lệ tương đối từ đáy đến đỉnh của sắt trong huyết thanh trong 2 giờ ít nhất là 120% tỷ lệ từ đáy đến đỉnh của liều đẳng mol của sắt II sulfat được sử dụng qua đường miệng,

trong đó chế phẩm này có tổng hàm lượng sắt nằm trong khoảng từ 2,5% đến 20% trọng lượng của chế phẩm, chất đệm bao gồm axetat và axit axetic và có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 20% dựa trên tổng trọng lượng của chế phẩm và protein biến tính có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 30% đến 80% dựa trên tổng trọng lượng của chế phẩm,

trong đó chế phẩm này ở dạng vi hạt, và trong đó hàm lượng ẩm của chế phẩm ít hơn khoảng 10% trọng lượng dựa trên tổng trọng lượng của chế phẩm.

2. Chế phẩm chứa sắt, lõi protein biến tính, muối sắt và chất cải biến độ pH, trong đó chế phẩm này giải phóng ít nhất 71% tổng lượng sắt trong điều kiện dịch vị chứa enzym tiêu hóa và độ pH=1,6 và ít nhất 50% chất cải biến độ pH của nó và trong đó chế phẩm này, khi được sử dụng qua đường miệng cho người, có tỷ lệ tương đối từ đáy đến đỉnh của sắt trong huyết thanh trong 2 giờ là ít nhất 120% tỷ lệ từ đáy đến đỉnh của liều đẳng mol của sắt II sulfat được sử dụng qua đường miệng, trong đó chế phẩm có tổng hàm lượng sắt nằm trong khoảng từ 2,5% đến 20% trọng lượng của chế phẩm, chất đệm bao gồm axetat và axit axetic và có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 20% dựa trên tổng trọng lượng của chế phẩm và protein biến tính có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 30% đến 80% dựa trên tổng trọng lượng của chế phẩm, trong đó chế phẩm này ở dạng vi hạt, và trong đó hàm lượng ẩm của chế phẩm ít hơn khoảng 10% trọng lượng dựa trên tổng trọng lượng của chế phẩm.

3. Chế phẩm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó chế phẩm này có tỷ lệ sắt : protein, theo trọng lượng, nằm trong khoảng từ 1:20 đến 1:3.

4. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó protein biến tính được xử lý loại sắt kim loại hóa trị hai.
5. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó protein biến tính này chứa, ngoài sắt, ít hơn 500 mg ion kim loại hóa trị hai trên mỗi 100g protein.
6. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chế phẩm này còn chứa chất ổn định được chọn từ axit ascorbic hoặc ascorbat được chọn từ axit L-ascorbic, natri L-ascorbat, canxi L-ascorbat, ascorbyl palmitat (palmitoyl L-ascorbic), axit erythorbic (axit D-isoascorbic), và natri erythorbat (natri D-isoascorbat) hoặc hỗn hợp của chúng.
7. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó protein biến tính bao gồm protein váng sữa biến tính, chất phân lập protein váng sữa biến tính, beta lactoglobulin biến tính, hoặc hỗn hợp của chúng.
8. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này còn chứa muối của axit béo C₂ đến C₅.
9. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chế phẩm này còn chứa ít nhất một trong số axit phosphoric hoặc muối được chọn từ axetat, propionat, butyrat, phosphat và xitrat.
10. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó protein biến tính chứa ít hơn 500mg canxi trên mỗi 100g protein.
11. Chế phẩm chứa:
 - sắt; và
 - chất mang chứa protein váng sữa biến tính,
 - trong đó tỷ lệ sắt : protein, theo trọng lượng, nằm trong khoảng từ 1:20 đến 1:3,
 - trong đó protein biến tính chứa, ngoài sắt, ít hơn 500 mg ion kim loại hóa trị hai trên mỗi 100g protein,
 - trong đó chất mang này chứa lõi cơ chất protein đã kết tụ biến tính,
 - trong đó ít nhất 70% trọng lượng sắt này là sắt II,
 - trong đó chế phẩm chứa chất đậm,
 - trong đó chế phẩm này, khi được sử dụng qua đường miệng cho người, có tỷ lệ tương đối từ đáy đến đỉnh của sắt trong huyết thanh trong 2 giờ ít nhất là 150% tỷ lệ từ đáy đến đỉnh của liều đẳng mol của sắt II sulfat được sử dụng qua đường miệng; và

trong đó chế phẩm có tổng hàm lượng sắt nằm trong khoảng từ 5% đến 20% trọng lượng của chế phẩm, chất đệm là natri axetat và axit axetic và có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 20% dựa trên tổng trọng lượng của chế phẩm, và protein biến tính có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 30% đến 80% dựa trên tổng trọng lượng của chế phẩm; trong đó chế phẩm còn chứa axit ascorbic, trong đó chế phẩm này ở dạng vi hạt, và trong đó hàm lượng ẩm của chế phẩm ít hơn khoảng 10% trọng lượng dựa trên tổng trọng lượng của chế phẩm.

12. Quy trình sản xuất chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó quy trình này bao gồm vật liệu khô để phân phối sắt; quy trình này bao gồm các bước:

tạo ra gel từ chất lỏng chứa protein đã biến tính và sắt và;

đưa gel này vào cắt để tạo ra các hạt gel bên trong chất lỏng; và

đưa chất lỏng chứa các hạt gel này vào sấy khô để tạo ra các hạt đã được sấy khô.

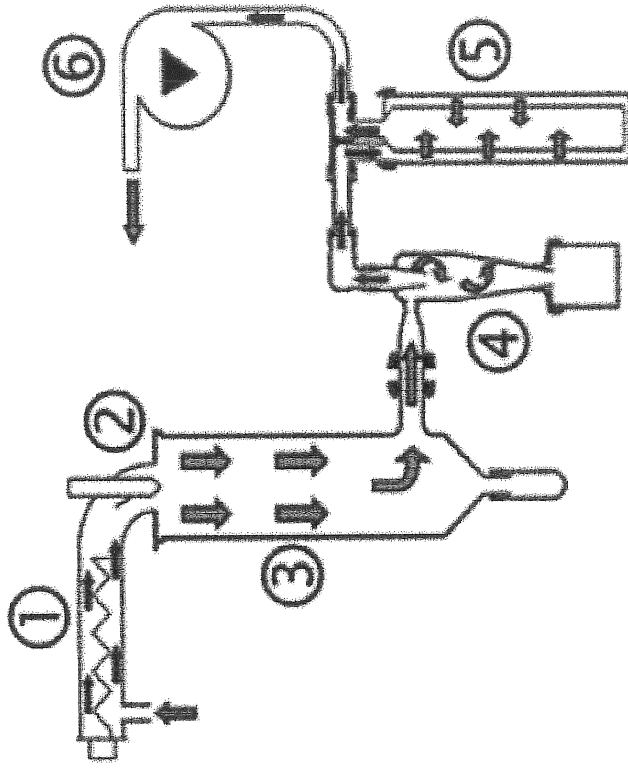
13. Quy trình theo điểm 12, trong đó bước đưa chất lỏng chứa các hạt gel vào sấy khô bao gồm bước sấy phun để tạo ra các hạt đã được sấy khô.

14. Quy trình theo điểm 12 hoặc 13, trong đó chất đệm là hệ dung dịch đệm natri axetat/axit.

15. Chế phẩm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó sắt có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 20% dựa trên tổng trọng lượng của chế phẩm.

16. Chế phẩm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó sắt có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 10% dựa trên tổng trọng lượng của chế phẩm.

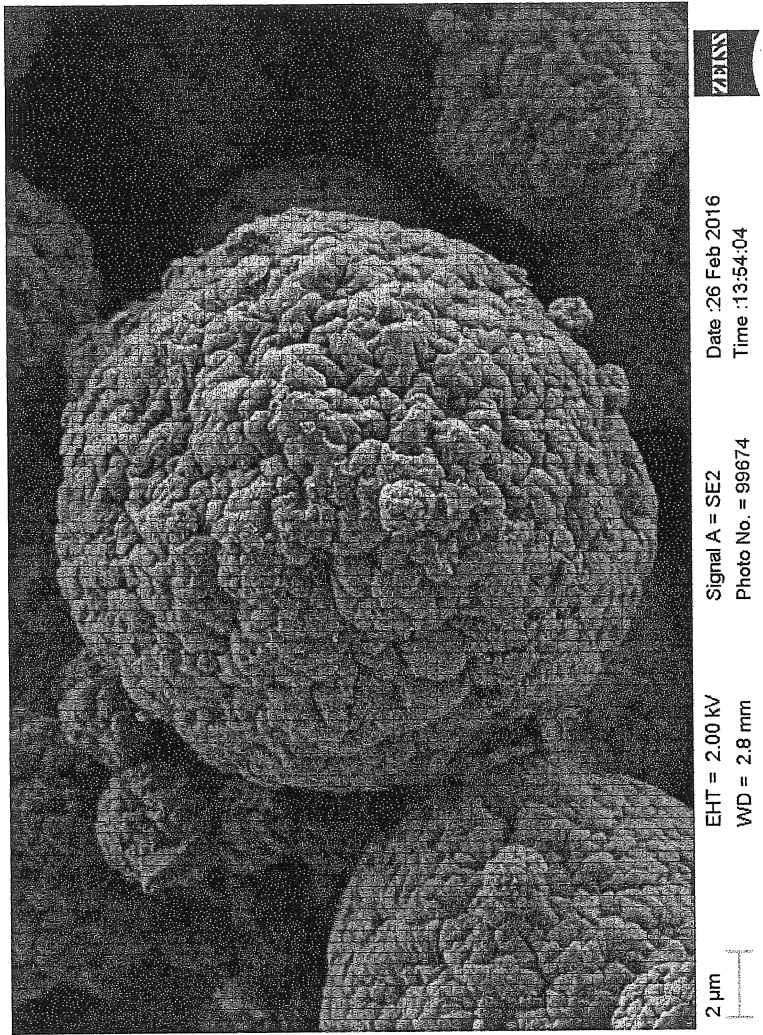
Fig. 2. Sơ đồ hệ thống phun sấy điện hình



2/10

Đầu tiên dung dịch protein (lên đến 10,5%) được điều chế như được mô tả trên đây, và được trộn với dung dịch lưu hóa như được mô tả dưới đây tạo ra gel. Gel này được đưa vào quá trình giảm cỡ hạt bằng cách sử dụng lực cắt (ví dụ, stato quay hoặc cánh) để đạt được cỡ hạt mong muốn của hạt gel. Sau đó huyền phù gel được khuấy nhẹ trong ít nhất 30 phút trước khi được bơm vào thiết bị sấy phun. Trong [1], hỗn dịch được gia nhiệt đến từ 140 độ C đến 160 độ C. [2] Sau đó giọt được tạo ra bằng cách sử dụng vòi phun hai chất lưu trong Buchi B-290. [3] Sự trao đổi nhiệt dẫn xảy ra giữa khí sấy và giọt mẫu. Bước này loại bỏ chất lỏng dư từ dung dịch mẹ và cả chất lỏng nằm trong hạt gel. [4] Hạt được thu gom bằng cách sử dụng công nghệ xyclon. [5] trong cửa lọc đầu ra, có một lượng hạt mịn. [6] Khí sấy khô được phân phối bởi máy quạt gió. Sơ đồ từ www.buchi.com/products/b-290

Fig. 3. Hình ảnh kính hiển vi điện tử quét của các vi hạt



SEM có độ khuếch đại thấp thể hiện hình ảnh của các vi hạt của chế phẩm được bảo chế bằng cách sấy phun. Các hình ảnh qua kính hiển vi điện tử quét (SEM) được ghi lại trên Zeiss Ultra Plus Field Emission SEM với cột Gemini (Zeiss). Các hạt mẫu khô được đưa lên băng dính cacbon dẫn mà không bảo chế thêm hoặc bao mẫu. Điện thế tăng nhanh từ 2-3kV được sử dụng để khắc phục tác dụng phóng điện quá mức.

Fig. 4. Profin giải phóng ngay của sắt trong ST1501

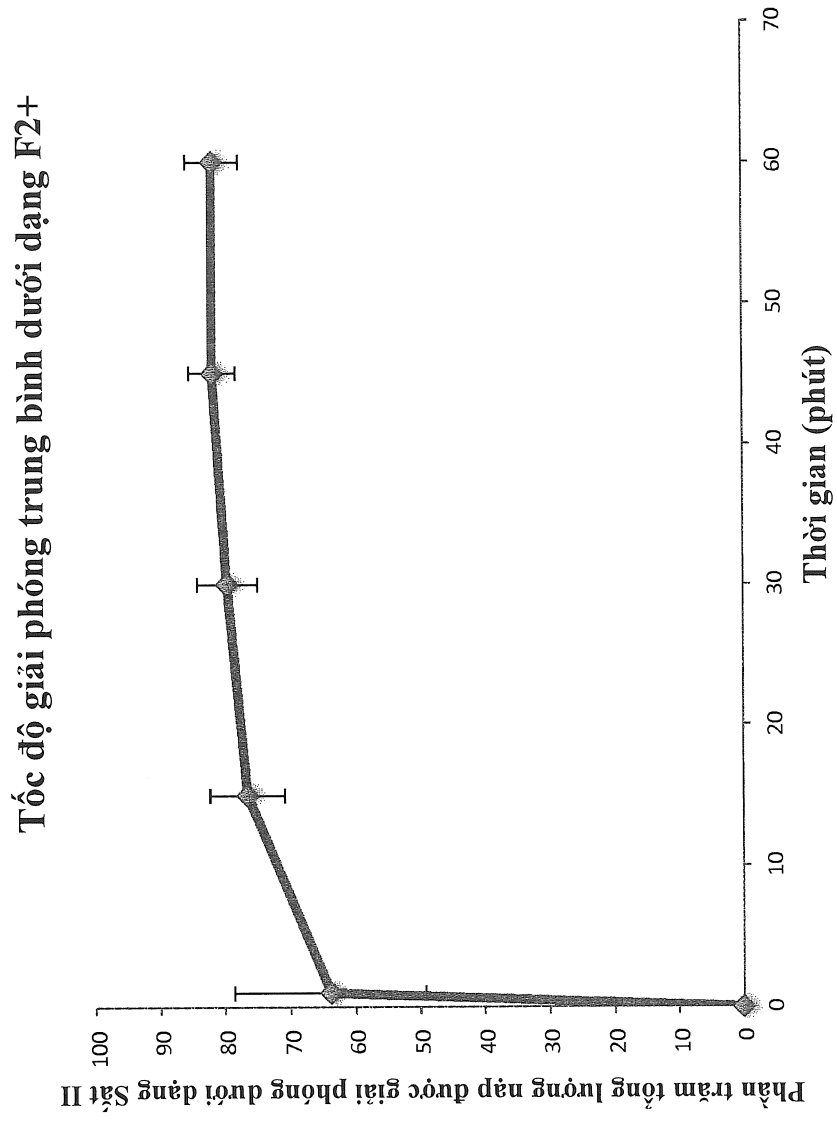


Fig. 5. Profin độ pH của các chế phẩm theo sáng chế trong môi trường giả dịch vị và dịch ruột (ST1501, sắt II sulfat)

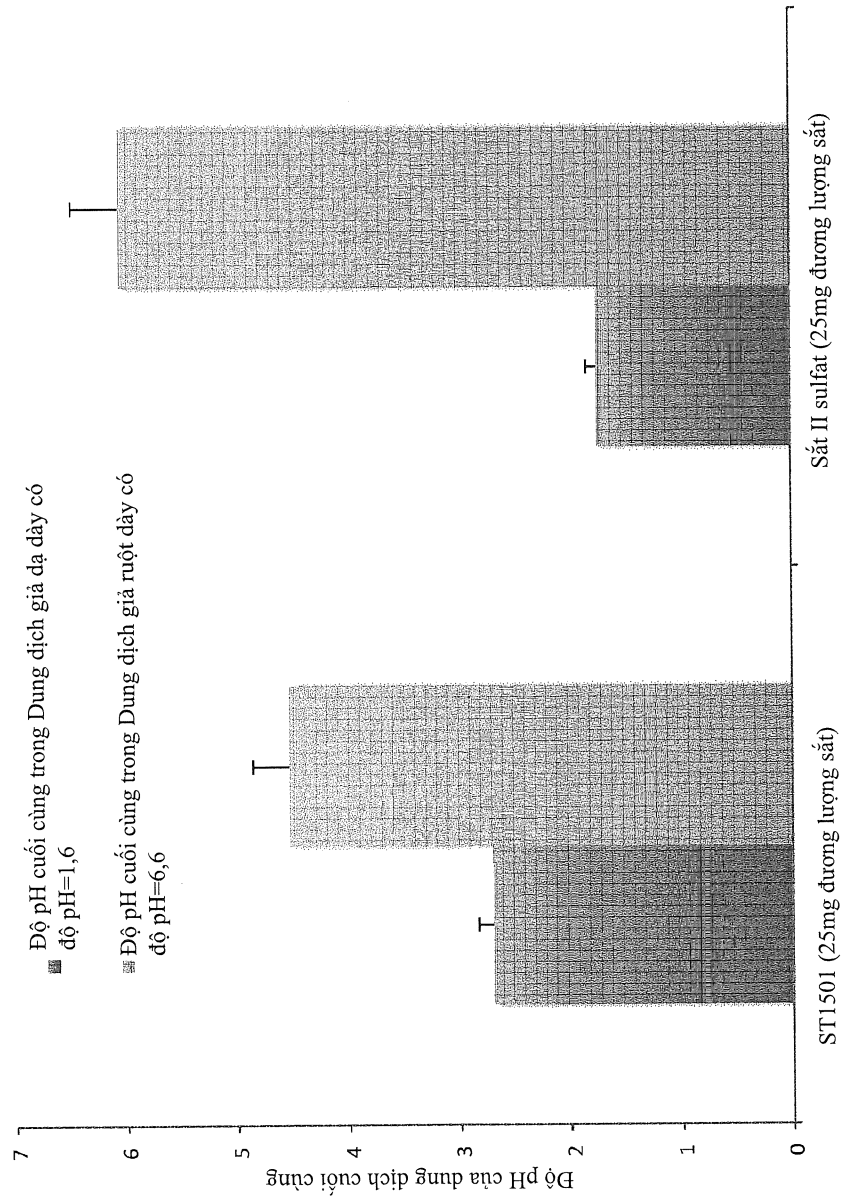


Fig. 6 - Tỷ lệ từ đáy đến đỉnh của sắt trong huyết thanh trong 2 giờ ở đối tượng nhịn đói

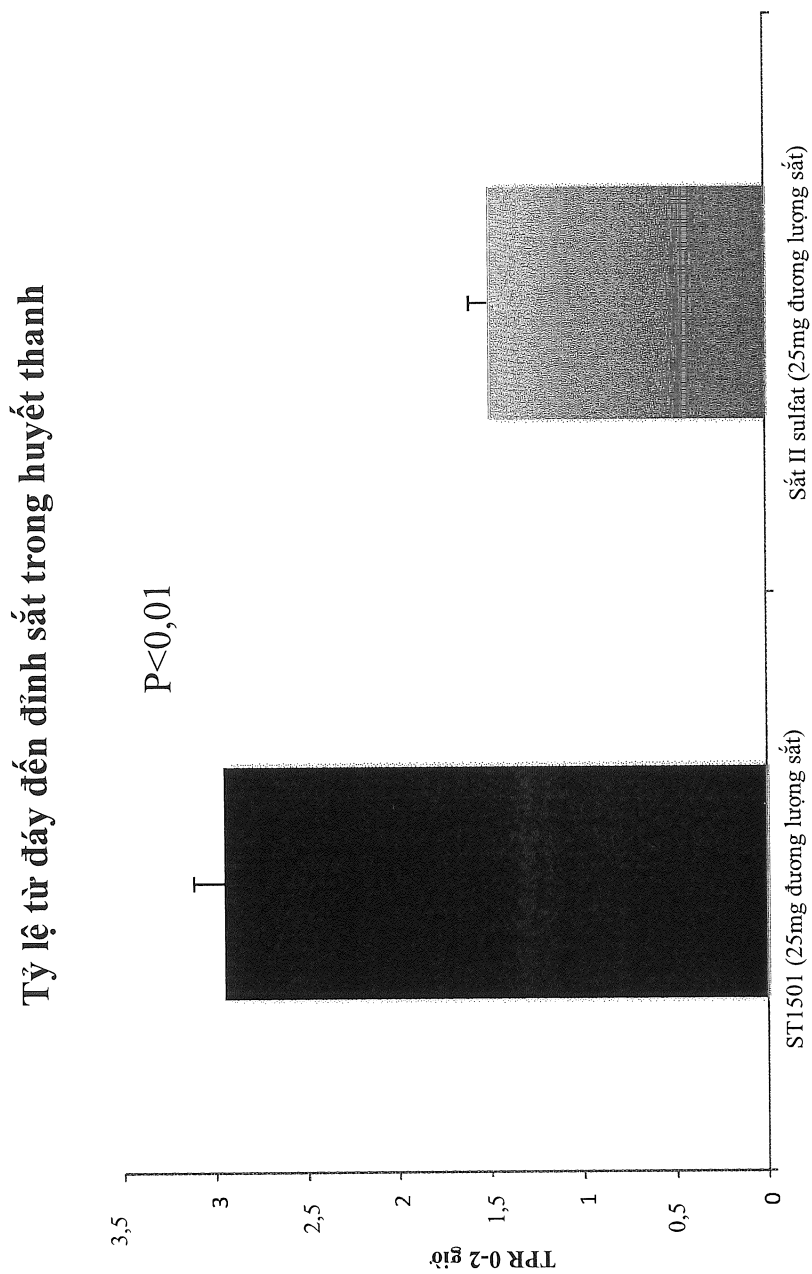
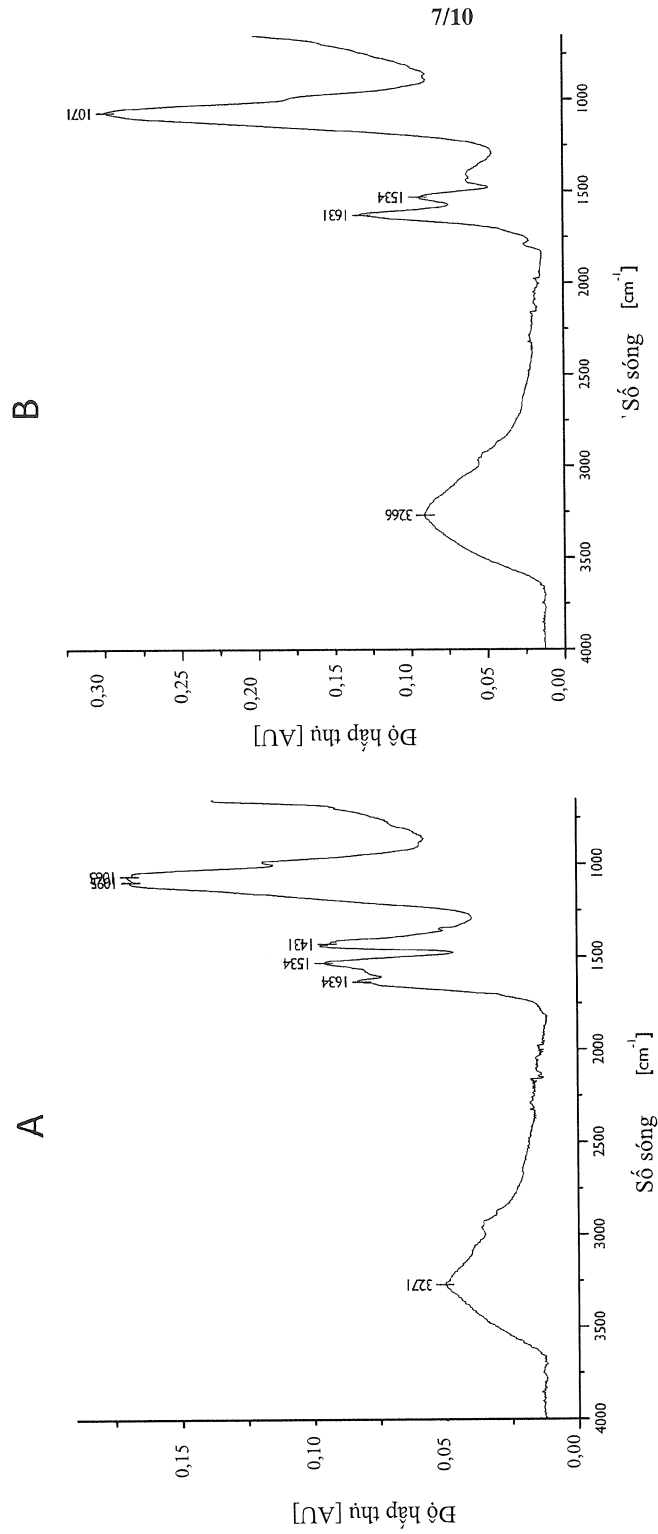
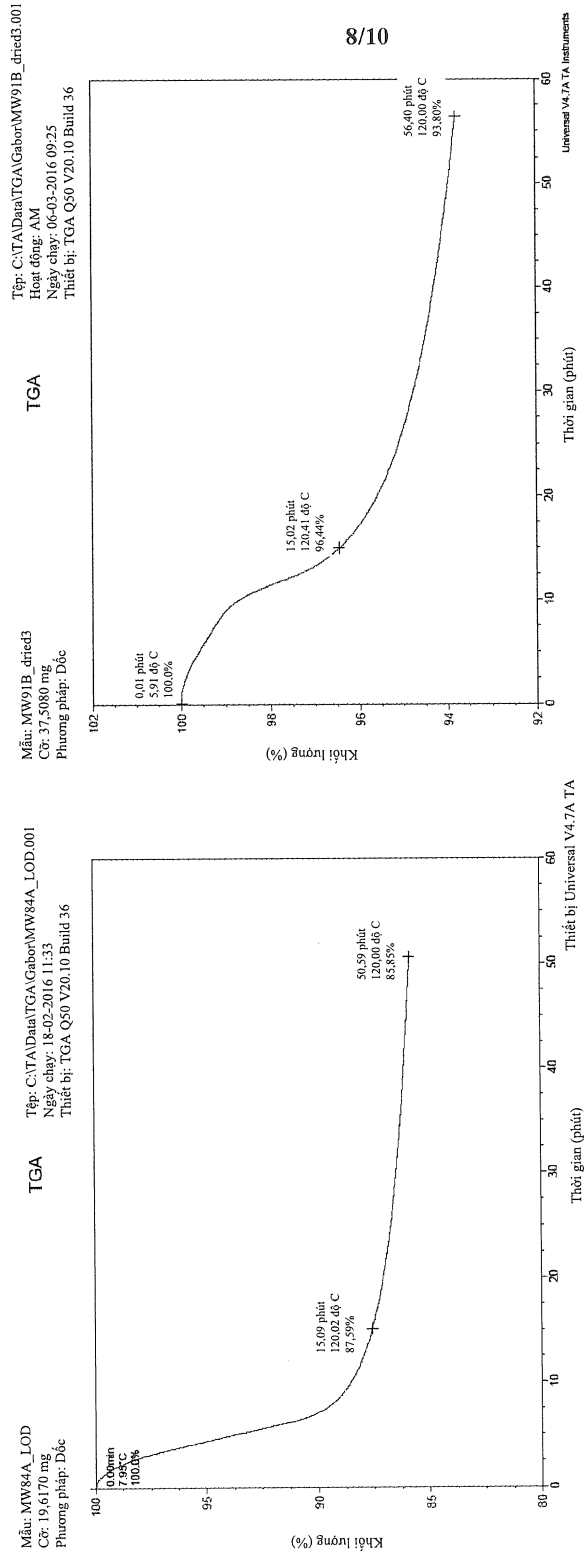


Fig. 7 - FTIR của vi hạt của chế phẩm



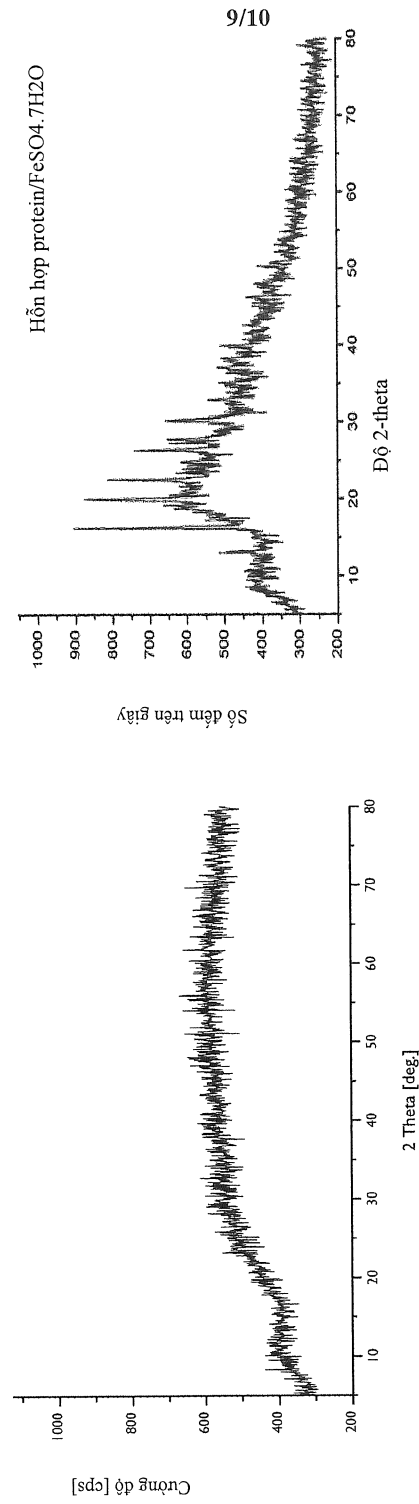
FTIR thể hiện sự có mặt đặc trưng của các đỉnh natri axetat đặc trưng trong vi hạt của chế phẩm trong vùng 1560-1410cm⁻¹ so với protein váng sữa biến tính. Fig. 6B mô tả FTIR thể hiện các đỉnh natri axetat giảm trong chế phẩm trong vùng 1560-1410cm⁻¹ phản ánh chế phẩm natri axetat giảm (<3% trọng lượng/trọng lượng, tỷ lệ axetat:sắt giảm và tỷ lệ axetat:protein giảm).

Fig. 8 - Phân tích TGA các vi hạt của chế phẩm



Phân tích nhiệt trọng minh họa (TGA) về sự hao hụt khối lượng khi sấy của các vi hạt theo sáng chế sau khi chỉ sấy phun (A) và sau khi sấy phun kèm theo làm khô tiếp ở 80 độ C. Các mẫu được cân, nghiền thành bột (10-15 mg) được phân tích trong các nồi gồm mở. Để đo TGA, thiết bị TGA-Q50 máy phân tích nhiệt trọng thiết bị TA được sử dụng với chương trình nhiệt độ sau đây: mẫu được gia nhiệt đến 120 độ C (10 độ C/phút) và 45 phút đẳng nhiệt ở 120 độ C.

Fig. 9 - Phân tích pXRD các vi hạt của chế phẩm



Phân tích XRD bột thể hiện bản chất vô định hình lớn của các chế phẩm theo sáng chế [A]. Không có các đỉnh PXRD điển hình mà liên quan đến sắt (II) sulfate tinh thể. Tuy nhiên, các đỉnh đường cơ sở rộng phản ánh thứ tự mức nồng độ thấp trong cấu trúc protein. Mẫu XRD bột [B] mô tả profin của protein váng sữa biến tính được trộn vật lý với sắt II sulfate heptahydrat thể hiện bằng chứng về độ kết tinh.

Fig. 10 - Tỷ lệ từ đáy đến đỉnh của sắt trong huyết thanh trong 2 giờ ở đối tượng nhận đối

