



(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)



1-0036059

(51)⁷ A61K 9/20; A61K 47/26; A61K 31/375; (13) B
A61K 33/30

(21) 1-2018-03512

(22) 15/01/2016

(86) PCT/PH2016/000001 15/01/2016

(87) WO2017/123103 20/07/2017

(45) 26/06/2023 423

(43) 25/10/2018 367A

(73) Novex Science PTE Limited (SG)

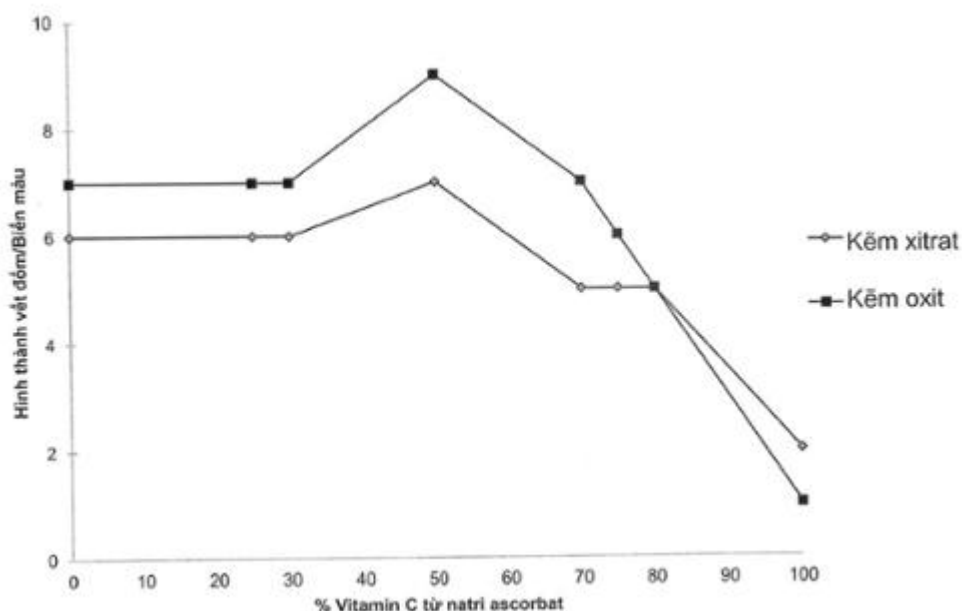
152 Beach Road, #10-04 Gateway East, Singapore

(72) MENDOZA, Wendell G. (PH); SANTOS, Rita Josefina M. (PH); DEE, Kennie U. (PH).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) VIÊN NÉN NGÂM ỔN ĐỊNH VỊ DỄ CHỊU CHỨA VITAMIN C VÀ KẼM

(57) Sáng chế đề cập đến viên nén ngậm vị dễ chịu chứa vitamin C và kẽm, trong đó vitamin C có mặt với nồng độ cao và ổn định chống lại sự oxy hóa và sự tạo thành cacbon dioxit.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến viên nén ngậm vị dễ chịu chứa vitamin C và kẽm, trong đó vitamin C có mặt với nồng độ cao và ổn định chống lại sự oxy hóa và sự tạo thành cacbon dioxit.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Kẽm là một trong số các chất dinh dưỡng khoáng quan trọng hàng đầu. Một phần ba dân số toàn cầu được cho là bị thiếu kẽm. Sự thiếu kẽm có liên quan đến chức năng miễn dịch suy giảm.

Vitamin C là vitamin được sử dụng rộng rãi nhất để hỗ trợ miễn dịch. Vitamin C và kẽm được kết hợp trong cùng một chế phẩm đơn để bổ sung tác dụng miễn dịch của chúng. Tuy nhiên, việc kết hợp vitamin C và kẽm là khó khăn vì vitamin C đặc biệt nhạy với sự oxy hóa, và sự oxy hóa như vậy được tăng cường bởi các kim loại đa hóa trị như kẽm. Sự oxy hóa này thuận lợi hơn khi có hơi ẩm, và dẫn đến hình thành đốm, ngả màu, và cacbon dioxit.

Trong khi sự tạo thành đốm/ngả màu là vấn đề đã biết với các dạng liều rắn chứa vitamin C, một vấn đề cũng quan trọng như vậy nhưng chưa được đánh giá cao là sự hình thành cacbon dioxit mà dẫn đến làm phồng bao gói chứa đơn vị liều thông thường như vỉ và lá nhôm. Trong trường hợp nhiều đơn vị được đóng gói trong lọ, áp lực khí cuối cùng có thể phá hỏng phần bịt kín của đường bảo vệ, khiến cho hơi ẩm từ môi trường xâm nhập vào lọ, do đó gây thoái biến nhiều hơn.

Các dạng liều rắn chứa vitamin C và kẽm bao gồm viên nang, viên nén được bao, viên nén sủi, và viên ngậm. Do hàm lượng natri cao trong viên nén sủi, viên ngậm thích hợp hơn cho bệnh nhân trẻ em và bệnh nhân cao tuổi, những người thường khó nuốt. Tuy nhiên, viên ngậm vitamin C và kẽm thường khó làm cho vị dễ chịu được. Hơn nữa, vì viên ngậm không bao được, chúng cần phải rất ổn định vì chỉ những vết đốm/ngả màu nhẹ là đã rõ ràng và không chấp nhận được đối với người dùng. Trong khi việc che đi vết đốm/ngả màu là tương đối dễ ở viên nén nuốt luôn bằng cách bao viên nén, điều này là rất khó đối với viên ngậm vì vết đốm/ngả màu vẫn rõ ràng ngay cả với viên nén có màu.

Viên ngậm có thể chỉ viên ngậm đúc, mà là kẹo cứng, hoặc viên ngậm ép, mà chủ yếu được tạo ra bằng cùng cách với viên nén được ép. Viên ngậm đúc khó tạo ra hơn và đòi hỏi nhiệt độ sản xuất cao lên đến trên 100°C, mà có thể gây biến tính vitamin C đáng kể. Do đó, sáng chế giới hạn ở viên ngậm được ép mà sau đây gọi là viên ngậm, và bao gồm cả viên nén tan trong miệng và viên nén nhai.

Sự khó khăn khi kết hợp vitamin C và kẽm trong viên nén ổn định là đã biết trong lĩnh vực này. Singla và Nagrath (Drug Dev. Ind. Pharm. Vol. 14, Issue 10, pages 1471-1479, 1988) thể hiện sự oxy hóa vitamin C đáng kể do kẽm xúc tác. Các tác giả này tuyên bố rằng sự thoái biến do kẽm có thể giảm/loại trừ bằng cách bao vi nang (tách pha giọt tụ (coaxecva)) vitamin C bằng etylxenluloza, hoặc bằng cách nhúng vitamin C trong axit stearic hoặc nền polyetylen glycol bằng cách nghiền nóng chảy. Việc nghiền nóng chảy hoặc bao vi nang có thể dẫn đến giảm độ hòa tan, và thường là các quy trình sản xuất phức tạp và tốn kém phù hợp hơn để ổn định các thành phần hoạt tính đắt tiền.

US 2014/0220151A1 mô tả các chế phẩm ổn định chứa vitamin C với ít nhất một kim loại đa hóa trị như kẽm trong đó viên nén gần như không chứa nước liên kết động. Nước liên kết động chỉ nước hydrat hóa và gần như không chứa nghĩa là dưới 0,3% khối lượng/khối lượng của chế phẩm. US 2014/0220151A1 được sử dụng trong viên nén Centrum Multivitamins and Minerals (Pfizer/Wyeth, NY). Centrum là viên nén được bao chứa 60 mg vitamin C, 15 mg kẽm, các vitamin và kim loại đa hóa trị khác, trong đó lượng vitamin C là nhỏ hơn 5% khối lượng viên nén. Viên nén Centrum sử dụng kẽm oxit làm nguồn kẽm. Kẽm oxit được hấp thụ kém, nhưng lý do chính của việc sử dụng kẽm oxit, như suy được từ US 2014/0220151A1, là để làm giảm nước liên kết động. Hầu hết các muối kẽm không phải kẽm oxit đều hút ẩm có bán trên thị trường dưới dạng hydrat ổn định của chúng.

Các tài liệu về giải pháp kỹ thuật đã biết trên đây thể hiện sự khó khăn trong việc làm ổn định vitamin C khi có mặt kẽm. Các tài liệu này nói về viên nén nuốt mà có thể được bao, do đó tính dễ chịu không phải là vấn đề. Ở viên nén ngậm, sản phẩm không chỉ cần rất ổn định vì lớp bao không thể được sử dụng để che đi vết đốm/ngả màu, mà viên nén còn cần phải vị dễ chịu.

US 6,316,008 B1 mô tả rằng khi vitamin C được kết hợp với kẽm trong viên ngậm, vị hôi của kẽm, mà có thể kéo dài đến hơn 24 giờ, thường mạnh hơn gấp nhiều lần so với chỉ có kẽm. US 6,316,008 B1 mô tả rằng tính dễ chịu có thể được cải thiện bằng cách kết hợp kẽm với axit amin monocarboxylic, và trong đó vitamin C là magie ascorbat hoặc este ascorbyl. Các ví dụ trong US 6,316,008 B1 là viên ngậm đúc trong đó vitamin C và kẽm được bổ sung vào nền kẹo cứng nóng chảy ở 104°C. US 6,316,008 B1 không mô tả mức độ thoái biến của vitamin C trong quá trình sản xuất, cũng như độ ổn định của lượng vitamin C còn lại theo thời gian.

Các viên ngậm chứa vitamin C và kẽm có bán trên thị trường thường là các viên lớn trong đó khối lượng viên nén từ 1,5 đến 4 gam. Lý do sử dụng những viên nén lớn này là để pha loãng vitamin C và kẽm bằng cách bổ sung lượng lớn chất tạo ngọt monosacarit glucoza và fructoza, và chất tạo hương vị để cải thiện tính dễ chịu. Các viên nén lớn này có thể gây ra nghẹn nếu tình cờ nuốt phải.

Sáng chế đề cập đến viên nén ngậm vị dễ chịu chứa vitamin C và kẽm, trong đó vitamin C có mặt với nồng độ cao và ổn định chống lại sự oxy hóa và sự tạo thành cacbon dioxit. Chế phẩm theo sáng chế có thể chứa lượng nước liên kết động nhiều hơn đáng kể so với giới hạn cần thiết theo để tạo ra viên nén ổn định US 2014/0220151A1.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các tác giả sáng chế đã bất ngờ phát hiện rằng có thể bào chế được viên ngậm ổn định và vị dễ chịu chứa vitamin C và kẽm trong đó vitamin C có mặt với nồng độ cao bằng cách sử dụng muối xitrat hoặc muối malat của kẽm, natri ascorbat hoặc hỗn hợp axit ascorbic và natri ascorbat với khoảng 65% đến 100% vitamin C từ natri ascorbat, và chất tạo ngọt; trong đó vitamin C và kẽm không được bao vi nang, bao hoặc nghiền nóng chảy, và trong đó chế phẩm này gần như không chứa monosacarit, axit hữu cơ, và axit monocarboxylic amino. Chế phẩm theo sáng chế ổn định ngay cả với nước liên kết động rất cao.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 là đồ thị thể hiện mức độ hình thành vết đốm/biến màu dưới dạng hàm của tỷ lệ phần trăm vitamin C từ natri ascorbat khi muối kẽm là kẽm xitrat (ví dụ 1) và kẽm oxit (ví dụ 2).

Fig. 2 là đồ thị thể hiện mức độ phòng dưới dạng hàm của tỷ lệ phần trăm vitamin C từ natri ascorbat khi muối kẽm là kẽm xitrat (ví dụ 1) và kẽm oxit (ví dụ 2).

Mô tả chi tiết sáng chế

Vitamin C là natri ascorbat hoặc hỗn hợp axit ascorbic và natri ascorbat, trong đó ít nhất khoảng 65%, tốt hơn nếu ít nhất khoảng 70%, và tốt nhất nếu ít nhất khoảng 75% lượng vitamin C là từ natri ascorbat. Theo sáng chế, vitamin C không được bao vi nang, bao hoặc nghiền nóng chảy.

Vitamin C tốt hơn là có mặt với nồng độ ít nhất khoảng 10% khối lượng/khối lượng, tốt hơn nữa là ít nhất khoảng 15% khối lượng/khối lượng, và tốt nhất là ít nhất khoảng 20% khối lượng/khối lượng. Lượng vitamin C tốt hơn là khoảng 50-250 mg/viên nén, tốt hơn nữa là khoảng 75-200 mg/viên nén. Axit ascorbic và natri ascorbat tốt hơn là đã ở dạng sẵn sàng để ép. Vitamin C và natri ascorbat có thể ép trực tiếp này có bán trên thị trường chứa khoảng 1-5% chất liên kết và lượng ẩm rất thấp thường dưới 0,15% khối lượng/khối lượng.

Các hợp chất kẽm hữu dụng theo sáng chế là các muối xitrat, malat, các muối hỗn hợp xitrat malat, và tổ hợp của chúng. Muối kẽm salt được ưu tiên là kẽm xitrat, tốt hơn là dạng dihydrat và trihydrat có bán trên thị trường. Lượng kẽm nguyên tố tốt hơn là ít nhất khoảng 3 mg/viên nén, tốt hơn nữa là ít nhất khoảng 5 mg/viên nén, và tốt nhất là ít nhất khoảng 10 mg/viên nén. Theo sáng chế, kẽm không được bao vi nang, bao hoặc nghiền nóng chảy.

Chế phẩm theo sáng chế hầu như không chứa monosacarit, axit hữu cơ, và axit amin monocarboxylic bất kỳ. Các monosacarit bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, glucoza, galactoza và fructoza.

Các axit hữu cơ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit tartaric, axit citric và axit malic. Các axit amin monocarboxylic bao gồm tất cả các axit amin được mô tả trong US 6,316,008 B1. Thuật ngữ “hầu như không chứa” được hiểu là hàm lượng monosacarit, axit hữu cơ, hoặc axit amin monocarboxylic là không có hoặc ở mức thấp để được phẩm theo sáng chế vẫn có vị dễ chịu và ổn định chống lại sự oxy hóa và sự hình thành cacbon dioxit.

Các chất tạo ngọt theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đường disacarit như sacaroza và lactoza; các rượu đường như sorbitol, xylitol, manitol, lactitol, erythritol, maltitol và isomalt. Các chất tạo ngọt này tốt hơn nếu được kết hợp với chất tạo ngọt mạnh như sucraloza, aspartam, axesulfam, và sacarin. Các chất tạo ngọt được ưu tiên là sacaroza, lactoza, maltitol, và hỗn hợp của chúng, kết hợp với sucraloza. Sacaroza, lactoza, và maltitol tốt hơn là được sử dụng ở mức độ ép được trực tiếp có bán trên thị trường. Lượng chất tạo ngọt tốt hơn là ít nhất khoảng 40% khối lượng/khối lượng, tốt hơn nữa là ít nhất khoảng 50% khối lượng/khối lượng, và tốt nhất là ít nhất khoảng 60% khối lượng/khối lượng.

Tốt hơn, nếu viên ngậm theo sáng chế chỉ chứa vitamin C và kẽm. Tuy nhiên, các chế phẩm theo sáng chế có thể tùy ý chứa các vitamin và khoáng chất khác. Các vitamin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở vitamin E, thiamine (vitamin B1), riboflavin (vitamin B2), niacin (vitamin B3), pyridoxin (vitamin B6), axit folic, cobalamin (vitamin B12), axit pantothenic (vitamin B5), biotin, vitamin A (và các tiền chất vitamin A), vitamin D, vitamin K, hoặc các vitamin phức B khác, các hợp chất liên quan đến phức B như cholin và inositol, và các carotenoit như lutein, lycopene, zeaxanthin, và astaxanthin. Các khoáng chất bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sắt, iot, magie, selen, đồng, canxi, mangan, silic, molybden, vanadi, bo, niken, thiếc, phospho, crom, coban, clorua, và kali. Việc xác định loại vitamin và khoáng chất có thể kết hợp vào chế phẩm theo sáng chế mà không ảnh hưởng đến độ ổn định và tính dễ chịu của chế phẩm là nằm trong khả năng của người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này.

Các dược phẩm này cũng có thể bao gồm các tá dược được dùng như chất liên kết, chất pha loãng, chất gây rã, chất gây trượt, và chất làm trơn. Tổng lượng các tá dược này phải thấp để làm giảm ảnh hưởng của chúng đến tính dễ chịu của viên ngậm. Tổng lượng các tá dược được kết hợp này tốt hơn là thấp hơn khoảng 20% khối lượng/khối lượng, tốt hơn nữa là thấp hơn khoảng 15% khối lượng/khối lượng, và tốt nhất là thấp hơn khoảng 10% khối lượng/khối lượng.

Chất kết dính mà có thể được sử dụng bao gồm các gồm như acacia, gồm guar, axit alginic, natri alginat; tinh bột, carbome, dextrin, gelatin, etylxenluloza, metyletylxenluloza, hydroxypropyletylxenluloza, hydroxypropylmetyletylxenluloza, hydroxyetylmetyletylxenluloza, polyvinylpyrrolidon, copovidon, tinh bột tiền gelatin hóa,

polymetacrylat, và các chất tương tự. Chất kết dính có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1% đến khoảng 10% tính theo khối lượng của chế phẩm. Chất kết dính có thể được kết hợp vào chế phẩm theo hai cách, ví dụ, chất kết dính có thể được trộn với các thành phần hoạt tính và các tá dược khác và hỗn hợp này sau đó có thể được xử lý thành dạng hạt nhỏ bằng cách bổ sung dung môi nghiền (nghiền ướt) hoặc hỗn hợp các thành phần hoạt tính, chất kết dính và tá dược có thể được trộn khô hoặc ép bằng trục lăn mà không dùng dung môi (nghiền khô).

Chất gây rã có thể được chọn từ tinh bột, crospovidon, croscarmelloza natri, và natri tinh bột glycolat.

Chất pha loãng có thể được chọn từ các nguyên liệu thu được từ xenluloza như xenluloza bột, xenluloza vi tinh thể, xenluloza bột mịn, và các chất tương tự; tinh bột, tinh bột tiền gelatin hóa, và các chất tương tự; dextrat, dextrin, các chất pha loãng vô cơ như canxi cacbonat, canxi sulphat, canxi phosphat dibazơ và hydrat của nó, canxi phosphat tribazơ và hydrat của nó, magie cacbonat, magie oxit, hoặc hỗn hợp một hoặc nhiều chất pha loãng như vậy.

Chất gây trượt mà có thể được sử dụng bao gồm talc, silic dioxit keo, magie trisilicat, xenluloza bột, tinh bột và canxi phosphat tribazơ. Chất gây trượt có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 3% khối lượng/khối lượng chế phẩm.

Chất làm trơn mà có thể được sử dụng bao gồm magie stearat, canxi stearat, glyxeryl monostearat, glyxeryl palmitostearat, dầu thầu dầu hydro hóa, dầu thực vật hydro hóa, dầu khoáng, polyetylen glycol, natri stearyl fumarat, axit stearic, và kẽm stearat. Chất làm trơn có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,25% đến khoảng 3% khối lượng/khối lượng chế phẩm.

Khối lượng viên nén ngậm theo sáng chế tốt hơn là nhỏ hơn khoảng 1200 mg, tốt hơn nữa là nhỏ hơn khoảng 800 mg, và tốt nhất là nhỏ hơn khoảng 600 mg.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Các viên nén ngậm nhai được với 10 mg kẽm nguyên tố từ kẽm xitrat và 105 mg vitamin C thu được từ các tổ hợp axit ascorbic và natri ascorbat được bào chế theo bảng 1, mỗi viên có cỡ mè 5 kg.

Axit ascorbic C-97 (Aland, China) là Vitamin C được nghiền hạt với 3% tinh bột để ép trực tiếp. Natri ascorbat SA-99 (Aland, China) là natri ascorbat được nghiền hạt với 1% tinh bột để ép trực tiếp. Hàm lượng ẩm của hai loại hạt nghiền vitamin C này là nhỏ hơn 0,15% khối lượng/khối lượng. Ludipress® (BASF, Germany) là lactoza ép được trực tiếp gồm 93% lactoza monohydrat, 3,5% povidon K30 (chất kết dính), và 3,5% crospovidon (chất gây rã).

Bảng 1 (theo mg/viên nén)

Thành phần	Ví dụ 1A	Ví dụ 1B	Ví dụ 1C	Ví dụ 1D	Ví dụ 1E	Ví dụ 1F	Ví dụ 1G	Ví dụ 1H
% Vitamin C từ Natri ascorbat	0	25%	30%	50%	70%	75%	80%	100%
Axit ascorbic C-97	108,2	81,2	75,4	54,1	32,5	27,1	21,6	-
Natri ascorbat SA-99	-	29,8	35,8	59,6	83,5	89,4	95,4	119,3
Kẽm xitrat 3H ₂ O	32,1	32,1	32,1	32,1	32,1	32,1	32,1	32,1
Đường ép được	156,7	153,9	153,7	151,2	148,9	148,4	147,9	145,6
Ludipress®	124	124	124	124	124	124	124	124
Crospovidon	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0
Silic dioxit keo	2,3	2,3	2,3	2,3	2,3	2,3	2,3	2,3
Sucraloza	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6
Hương cam	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0
Vàng FDC #6 Lake (17-19%)	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Magie stearat	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5
Khối lượng viên nén (mg)	450	450	450	450	450	450	450	450
Nước liên kết động (khối lượng/khối lượng)	1,9%	1,9%	1,9%	1,9%	1,9%	1,9%	1,9%	1,9%

Quy trình bào chế hạt nhỏ để tạo viên nén là như sau: 1) Trộn trước chất tạo màu với crospovidon và đưa qua máy nghiền có sử dụng lưới cỡ #30; 2) Trộn trước silic dioxit keo với một phần đường ép được (DIPAC®, Domino Specialty Ingredients, USA) và cho đi qua máy nghiền; 3) Trộn trước sucraloza và một phần đường ép được và cho đi qua máy nghiền; 4) Cho phần còn lại của đường ép được qua máy nghiền; 5) Cho kẽm xitrat và Ludipress® qua lưới thép cỡ #20; 6) Trộn axit ascorbic và/hoặc natri ascorbat, tất cả các thành phần đã nghiền, các thành phần đã rây, và hương cam trong

máy trộn trong 30 phút. 7) Rây magie stearat qua lưới thép cỡ #30, bổ sung vào máy trộn sigma, và trộn trong thêm 5 phút nữa. Ép các hạt nhỏ trong máy ép viên sử dụng đầu dập tròn 11 mm đến độ cứng 6-12 kp.

Các viên nén được đóng gói riêng vào lá nhôm mềm, và bảo quản trong điều kiện thử nghiệm nhanh độ ổn định ở 80°C trong 5 ngày, sau đó các mẫu được đánh giá về:

- 1) Mức độ hình thành vết đốm/biến màu bằng cách sử dụng thang điểm từ 0 đến 10 với +10 chỉ mức hình thành vết đốm/biến màu nghiêm trọng so với mẫu không phơi nhiễm.
- 2) Mức độ phòng lá nhôm bằng cách sử dụng thang điểm từ 0 đến 5 với +5 chỉ mức độ phòng nghiêm trọng. Mức độ phòng là số đo lượng cacbon dioxit được giải phóng do sự oxy hóa vitamin C.

Fig. 1 và Fig. 2 thể hiện kết quả thử nghiệm nhanh độ ổn định. Sự bất ổn lớn nhất với sự có mặt của kẽm xitrat xảy ra khi lượng vitamin C từ natri ascorbat là khoảng 50%. Độ ổn định cải thiện thu được khi ít nhất khoảng 65% vitamin C là từ natri ascorbat. Điều này là bất ngờ vì các giải pháp kỹ thuật đã biết thể hiện rằng axit ascorbic ổn định hơn natri ascorbat (Hiatt et al., Agric. Food Chem. 2010, 58, 3532-3540).

Ví dụ 2

Các viên nén ngậm nhai được với 10 mg kẽm nguyên tố từ kẽm oxit và 105 mg vitamin C thu được từ các tổ hợp axit ascorbic và natri ascorbat khác nhau được bào chế theo bảng 2, mỗi viên có cỡ mề 5 kg. Các viên nén được bào chế chủ yếu như trong ví dụ 1.

Bảng 2 (theo mg/viên nén)

Thành phần	Ví dụ 2A	Ví dụ 2B	Ví dụ 2C	Ví dụ 2D	Ví dụ 2E	Ví dụ 2F	Ví dụ 2G	Ví dụ 2H
% Vitamin C từ Natri ascorbat	0	25%	30%	50%	70%	75%	80%	100%
Axit ascorbic C-97	108,2	81,2	75,4	54,1	32,5	27,1	21,6	-
Natri ascorbat SA-99	-	29,8	35,8	59,6	83,5	89,4	95,4	119,3
Kẽm oxit	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5
Đường ép được	176,3	173,5	173,3	170,8	168,5	168,0	167,5	165,2

Ludipress®	124	124	124	124	124	124	124	124
Crospovidon	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0
Silic dioxit keo	2,3	2,3	2,3	2,3	2,3	2,3	2,3	2,3
Sucraloza	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6
Hương cam	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0
Vàng FDC #6 Lake (17-19%)	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Magie stearat	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5
Khối lượng viên nén (mg)	450	450	450	450	450	450	450	450
Nước liên kết động (khối lượng/khối lượng)	1,3%	1,3%	1,3%	1,3%	1,3%	1,3%	1,3%	1,3%

Fig. 1 và Fig. 2 thể hiện kết quả thử nghiệm nhanh độ ổn định. Sự bất ổn lớn nhất với sự có mặt của kẽm oxit tương tự với kẽm xitrat và xảy ra khi lượng vitamin C từ natri ascorbat là khoảng 50%. Về tổng thể, chế phẩm này ổn định hơn khi kẽm xitrat được sử dụng thay cho kẽm oxit. Điều này là bất ngờ vì kẽm oxit không tan, kém hòa tan hơn 300x so với kẽm xitrat, và do đó giải phóng ít ion kẽm để xúc tác sự oxy hóa vitamin C hơn.

Ví dụ 3

Các viên nén ngậm nhai được với 105 mg vitamin C (80% từ natri ascorbat) và 10 mg kẽm nguyên tố từ các muối kẽm khác nhau được bào chế theo bảng 3. Các viên nén được bào chế chủ yếu như trong ví dụ 1.

Bảng 3 (theo mg/viên nén)

Thành phần	Ví dụ 3A	Ví dụ 3B	Ví dụ 3C	Ví dụ 3D	Ví dụ 3E
Axit ascorbic C-97	21,6	21,6	21,6	21,6	21,6
Natri ascorbat SA-99	95,4	95,4	95,4	95,4	95,4
Kẽm sulfat H ₂ O	27,5	-	-	-	-
Kẽm axetat 2H ₂ O	-	33,5	-	-	-
Kẽm ascorbat H ₂ O	-	-	66,2	-	-
Kẽm xitrat 3H ₂ O	-	-	-	32,1	-
Kẽm oxit	-	-	-	-	12,5
Đường ép được	152,5	146,5	113,8	147,9	167,5

Ludipress®	124	124	124	124	124
Crospovidon	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0
Silic dioxit keo	2,3	2,3	2,3	2,3	2,3
Sucraloza	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6
Hương cam	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0
Vàng FDC #6 Lake (17-19%)	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Magie stearat	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5
Khối lượng viên nén (mg)	450	450	450	450	450

Profin về vị của các viên nén nêu trên được so sánh. Kẽm sulfat, kẽm axetat, và kẽm ascorbat, tất cả đều là muối kẽm hòa tan, có vị rất tẻ mà đối với mọi mục đích thực tế, chúng không thể được sử dụng ở nguyên dạng của chúng để tạo ra viên nén ngậm vị dễ chịu theo sáng chế. Vị này được mô tả gồm vị nhựa cháy, khô, chất, mùi cá, hôi thối, và vị kim loại còn lại kéo dài hàng giờ.

Chỉ kẽm xitrat và kẽm oxit tạo ra các viên nén vị dễ chịu, và profin về vị của chúng nghiên cứu kỹ hơn trong ví dụ thử nghiệm 4.

Ví dụ 4

Viên nén ngậm nhai được với 105 mg vitamin C (100% từ natri ascorbat) và 5-10 mg kẽm nguyên tố từ các muối kẽm khác nhau được bào chế theo bảng 4. Các viên nén được bào chế chủ yếu như trong ví dụ 1.

Bảng 4 (theo mg/viên nén)

Thành phần	Ví dụ 4A	Ví dụ 4B	Ví dụ 4C	Ví dụ 4D	Ví dụ 4E
Natri ascorbat SA-99	119,3	119,3	119,3	119,3	119,3
Kẽm xitrat 3H ₂ O	-	16,1	32,1	-	-
Kẽm oxit	-	-	-	12,5	-
Kẽm gluconat 3H ₂ O	-	-	-	-	79
Kẽm nguyên tố (mg)	0	5	10	10	10
Đường ép được	177,7	161,6	145,6	165,2	98,7
Ludipress®	124	124	124	124	124
Crospovidon	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0
Silic dioxit keo	2,3	2,3	2,3	2,3	2,3

Sucraloza	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6
Hương cam	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0
Vàng FDC #6 Lake (17-19%)	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Magie stearat	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5
Khối lượng viên nén (mg)	450	450	450	450	450

Vì độ ổn định tối ưu với sự có mặt của kẽm theo ví dụ 1 đạt được khi ít nhất khoảng 65% vitamin C là từ natri ascorbat, có vấn đề về vị có liên quan ở chỗ cần giải quyết yêu cầu liên quan đến độ mặn của natri ascorbat.

Viên ngậm theo ví dụ 4E chứa 10 mg kẽm nguyên tố từ kẽm gluconat. Kẽm gluconat được mô tả trong giải pháp kỹ thuật đã biết là có vị nhẹ, yếu. Tuy nhiên, với sự có mặt của natri ascorbat, vị chất của kẽm rất nổi bật. Điều này phù hợp với tài liệu US 6,316,008B1 mà mô tả rằng kẽm gluconat không thể kết hợp với axit ascorbic hoặc natri ascorbat do vị kém hấp dẫn. Trong US 6,316,008B1, thu được kẹo cứng dễ ăn khi kẽm gluconat được kết hợp với axit amin monocarboxylic, như glyxin, và vitamin C được chọn từ magie ascorbat và este ascorbyl. Việc so sánh vị của viên ngậm theo ví dụ 4E với viên ngậm theo ví dụ 4A thể hiện độ mặn tương tự, cho thấy rằng kẽm gluconat không làm giảm độ mặn của natri ascorbat.

Viên ngậm theo ví dụ 4D chứa 10 mg kẽm nguyên tố từ kẽm oxit. Vì kẽm oxit không tan, vị kẽm không rõ ràng, phù hợp với vị trung tính của kẽm oxit được mô tả trong các giải pháp kỹ thuật đã biết. Việc so sánh vị của viên ngậm theo ví dụ 4D với viên ngậm theo ví dụ 4A thể hiện độ mặn tương tự, cho thấy rằng kẽm oxit không làm giảm độ mặn của natri ascorbat.

Tuy nhiên, khi kẽm xitrat được bổ sung vào natri ascorbat, các tác giả sáng chế đã bất ngờ phát hiện rằng 1) Kẽm xitrat có khả năng giảm/khử vị mặn của natri ascorbat; 2). Vị kim loại của kẽm được giảm/khử. Cụ thể, viên ngậm theo ví dụ 4B ít mặn hơn viên ngậm theo ví dụ 4A, và viên ngậm theo ví dụ 4C, với nồng độ kẽm xitrat cao hơn, không mặn và vị kẽm không nhận thấy được. Điều này trái với ghi nhận trong tài liệu US 6,316,008B1 mà mô tả rằng muối kẽm, bao gồm kẽm xitrat, không thể kết hợp với natri ascorbat do vị kém hấp dẫn.

Không bị ràng buộc bởi lý thuyết, các tác giả sáng chế tin rằng sự giảm độ mặn của natri ascorbat là do lượng ion xitrat rất nhỏ được giải phóng từ mức độ hòa tan hạn chế của kẽm xitrat ít tan. Do đó, sáng chế bao hàm các muối ít tan xitrat, malat, và muối hỗn hợp xitrat malat của kẽm.

Ví dụ 5

Giải pháp kỹ thuật đã biết đã thử giải quyết độ mặn của viên nén nhai vitamin C chứa natri ascorbat bằng cách bổ sung các axit hữu cơ, như axit xitric và axit malic. Ví dụ 5 thể hiện rằng việc bổ sung axit hữu cơ vào các chế phẩm theo sáng chế gây ra sự oxy hóa vitamin C nghiêm trọng.

Viên nén ngậm nhai được với 100 mg vitamin C (100% từ natri ascorbat) và 5 mg kẽm nguyên tố từ kẽm xitrat được bào chế theo bảng 5. Các viên nén được bào chế chủ yếu như trong ví dụ 1.

Bảng 5 (theo mg/viên nén)

Thành phần	Ví dụ 5A	Ví dụ 5B	Ví dụ 5C	Ví dụ 5D	Ví dụ 5E	Ví dụ 5F
Natri ascorbat SA-99	113,6	113,6	113,6	113,6	113,6	113,6
Kẽm xitrat 3H ₂ O	16,1	16,1	16,1	16,1	16,1	16,1
Đường ép được	167,3	144,8	144,8	-	-	-
Ludipress®	124	124	124	-	-	-
Maltitol (Sweet Pearl®)	-	-	-	289	266,5	266,5
Axit xitric	-	22,5	-	-	22,5	-
Axit malic	-	-	22,5	-	-	22,5
Crospovidon	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0
Silic đioxit keo	2,3	2,3	2,3	2,3	2,3	2,3
Sucraloza	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6
Hương cam	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0
Vàng FDC #6 Lake (17-19%)	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Magie stearat	4,5	4,5	4,5	6,8	6,8	6,8
Khối lượng viên nén (mg)	450	450	450	450	450	450
Hình thành vết đốm/biến màu (80°C x 3 ngày)	+1	+10	+9	+2	+10	+10

Các ví dụ 5A, 5B, và 5C thể hiện rằng axit hữu cơ tăng cường đáng kể sự hình thành vết đốm/biến màu của viên nén. Các ví dụ về chế phẩm không chứa đường 5D, 5E, và 5F thể hiện kết quả tương tự. Việc sử dụng axit hữu cơ để cải thiện tính dễ chịu của các chế phẩm trong giải pháp kỹ thuật đã biết là không cần thiết trong các chế phẩm theo sáng chế vì đã tốt khi không có axit hữu cơ. Thực tế, việc bổ sung axit hữu cơ vào các chế phẩm theo sáng chế gây ra sự oxy hóa vitamin C nghiêm trọng. Do đó, các chế phẩm theo sáng chế hầu như không chứa axit hữu cơ. Bất ngờ là có thể tạo ra viên nén ngậm chứa vitamin C và kẽm vị dễ chịu và ổn định theo sáng chế mà không cần sử dụng các axit hữu cơ được dùng rộng rãi trong các sản phẩm có bán trên thị trường trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Ví dụ 6

Giải pháp kỹ thuật đã biết đã cố gắng giải quyết tính dễ chịu của viên nén vitamin C nhai được chứa kẽm bằng cách bổ sung lượng lớn monosacarit glucoza và fructoza để pha loãng kẽm, và che vị kẽm bằng độ siêu ngọt. Phương pháp này dẫn đến viên nén lớn mà có thể gây nguy cơ nghẹn. Ví dụ 6 thể hiện rằng việc bổ sung monosacarit vào các chế phẩm theo sáng chế gây ra sự oxy hóa vitamin C nghiêm trọng.

Viên nén ngậm nhai được với 105 mg vitamin C (80% từ natri ascorbat) và 10 mg kẽm nguyên tố từ kẽm xitrat được bào chế theo bảng 6. Các viên nén được bào chế chủ yếu như trong ví dụ 1.

Bảng 6 (theo mg/viên nén)

Thành phần	Ví dụ 6A	Ví dụ 6B	Ví dụ 6C
Axit ascorbic C-97	21,6	21,6	21,6
Natri ascorbat SA-99	95,4	95,4	95,4
Kẽm xitrat 3H ₂ O	32,1	32,1	32,1
Đường ép được	147,9	-	-
Ludipress®	124	124	124
Glucoza	-	147,9	-
Fructoza	-	-	147,9
Crospovidon	9,0	9,0	9,0
Silic dioxit keo	2,3	2,3	2,3

Sucraloza	3,6	3,6	3,6
Hương cam	9,0	9,0	9,0
Vàng FDC #6 Lake (17-19%)	0,6	0,6	0,6
Magie stearat	4,5	4,5	4,5
Khối lượng viên nén (mg)	450	450	450
Hình thành vết đốm/biến màu (80°C x 3 ngày)	+2	+6	+10

Theo giải pháp kỹ thuật đã biết, việc sử dụng các monosacarit gây ra sự oxy hóa vitamin C đáng kể. Do đó, các chế phẩm theo sáng chế hầu như không chứa monosacarit. Bất ngờ là có thể tạo ra viên nén ngậm chứa vitamin C và kẽm vị dễ chịu và ổn định theo sáng chế mà không cần sử dụng các monosacarit được dùng rộng rãi trong các sản phẩm có bán trên thị trường trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Ví dụ 7

Canxi ascorbat đã được sử dụng rộng rãi trong các giải pháp kỹ thuật đã biết làm nguồn vitamin C. Trong các chế phẩm theo sáng chế, canxi ascorbat không thể được sử dụng để thay thế natri ascorbat.

Viên nén ngậm nhai được với 105 mg vitamin C và 5 mg kẽm nguyên tố từ kẽm xitrat được bào chế theo bảng 7. Các viên nén được bào chế chủ yếu như trong ví dụ 1.

Bảng 7 (theo mg/viên nén)

Thành phần	Ví dụ 7A	Ví dụ 7B	Ví dụ 7C
Vitamin C từ natri hoặc canxi ascorbat	80%	80%	100%
Axit ascorbic C-97	21,6	21,6	-
Natri ascorbat SA-99	95,4	-	-
Canxi ascorbat C-97	-	91,4	114,2
Kẽm xitrat 3H ₂ O	16,1	16,1	16,1
Đường ép được	163,9	167,9	166,7
Ludipress®	124	124	124
Crospovidon	9,0	9,0	9,0
Silic dioxit keo	2,3	2,3	2,3
Sucraloza	3,6	3,6	3,6

Hương cam	9,0	9,0	9,0
Vàng FDC #6 Lake (17-19%)	0,6	0,6	0,6
Magie stearat	4,5	4,5	4,5
Khối lượng viên nén (mg)	450	450	450

Viên ngậm theo ví dụ 7A theo sáng chế chứa 80% vitamin C từ natri ascorbat. Viên ngậm theo ví dụ 7B chứa 80% vitamin C từ canxi ascorbat. Viên ngậm theo ví dụ 7A có vị tốt, trong khi viên ngậm theo ví dụ 7B hơi đắng, với vị chất của kẽm có thể nhận thấy được. Viên ngậm theo ví dụ 7C chứa 100% vitamin C từ canxi ascorbat và có cùng profin về vị như viên ngậm theo ví dụ 7B.

Ví dụ 8

Các viên nén ngậm nhai được theo các phương án của sáng chế chứa 105 mg vitamin C và 5-10 mg kẽm nguyên tố từ kẽm xitrat được bào chế. Loại 600 mg được ép viên bằng cách sử dụng đầu dập tròn 11,5 mm mép vát phẳng đến độ cứng 8-14 kp.

Bảng 8 (theo mg/viên nén)

Thành phần	Ví dụ 8A	Ví dụ 8B	Ví dụ 8C
Vitamin C từ natri ascorbat	80%	80%	80%
Axit ascorbic C-97	21,6	21,6	21,6
Natri ascorbat SA-99	95,4	95,4	95,4
Kẽm xitrat 3H ₂ O	16,1	32,1	32,1
Kẽm nguyên tố (mg)	5	10	10
Đường ép được	163,9	147,8	248,4
Ludipress®	124	124	165
Crospovidon	9,0	9,0	12,0
Silic dioxit keo	2,3	2,3	3,1
Sucraloza	3,6	3,6	3,6
Hương cam	9,0	9,0	12,0
Vàng FDC #6 Lake (17-19%)	0,6	0,6	0,8
Magie stearat	4,5	4,5	6,0
Khối lượng viên nén (mg)	450	450	600
Nước liên kết động (khối lượng/khối lượng)	1,6%	1,9%	1,7%
Hình thành vết đốm/biến màu	+1	+1	+2

(80°C x 3 ngày)			
Độ pH (80°C x 3 ngày)	+0,5	+0,5	+0,5

Ba chế phẩm nêu trên đều có vị chấp nhận được: không mặn, và không có vị chất của kẽm.

Các mẫu được đóng gói riêng vào lá nhôm mềm, và bảo quản ở 25°C/độ ẩm tương đối 65% trong 24 tháng, và 40°C/độ ẩm tương đối 75% trong 6 tháng. Trong các điều kiện bảo quản này, các mẫu không thể hiện sự hình thành vết đốm/biến màu bất kỳ, bao gói không bị phồng, và profin về vị là tương tự như của các mẫu ở thời điểm ban đầu. Hơn nữa, kết quả phân tích về vitamin C không thay đổi khẳng định rằng không xảy ra sự oxy hóa đáng kể. Lượng nước liên kết động trong viên nén từ muối kẽm và lactoza là 1,6-1,9% khối lượng/khối lượng. Điều này là bất ngờ, vì tài liệu US 2014/0220151A1 mô tả rằng nước liên kết động cần phải ở mức thấp hơn 0,3% để ổn định vitamin C với sự có mặt của các kim loại đa hóa trị. Lưu ý rằng các chế phẩm theo US 2014/0220151A1 chứa dưới 10% khối lượng/khối lượng vitamin C, trong khi các phương án của sáng chế nêu trên chứa 17,5-23,3% vitamin C, tức là khó ổn định hơn vì lượng vitamin C cao.

Ví dụ 9

Các viên nén ngậm nhai được không chứa đường theo các phương án của sáng chế chứa 105 mg vitamin C (100% từ natri ascorbat) và 5-10 mg kẽm nguyên tố từ kẽm xitrat được bào chế.

Bảng 9 (theo mg/viên nén)

Thành phần	Ví dụ 9A	Ví dụ 9B	Ví dụ 9C
Natri ascorbat SA-99	119,3	119,3	119,3
Kẽm xitrat 3H ₂ O	16,1	32,1	32,1
Kẽm nguyên tố (mg)	5	10	10
Maltitol (Sweet Pearl® 300DC)	285,9	269,4	409,6
Crospovidon	9,0	9,0	12,0
Silic dioxit keo	2,3	2,3	3,1
Sucraloza	1,0	1,5	2,0
Hương cam	9,0	9,0	12,0
Vàng FDC #6 Lake (17-19%)	0,6	0,6	0,8

Magie stearat	6,8	6,8	9,1
Khối lượng viên nén (mg)	450	450	600
Nước liên kết động (khối lượng/khối lượng)	0,31%	0,61%	0,46%
Hình thành vết đốm/biến màu (80°C x 3 ngày)	+1	+1	+1
Phồng (80°C x 3 ngày)	0	0	+0,5

Ba chế phẩm nêu trên đều có vị chấp nhận được: không mặn, và không có vị chất của kẽm.

Các mẫu được đóng gói riêng vào lá nhôm mềm, và bảo quản ở 25°C/độ ẩm tương đối 65% trong 24 tháng, và 40°C/độ ẩm tương đối 75% trong 6 tháng. Trong các điều kiện bảo quản này, các mẫu không thể hiện sự hình thành vết đốm/biến màu bất kỳ, bao gói không bị phồng, và profin về vị là tương tự như của các mẫu ở thời điểm ban đầu. Hơn nữa, kết quả phân tích về vitamin C không thay đổi khẳng định rằng không xảy ra sự oxy hóa đáng kể. Lượng nước liên kết động trong viên nén từ muối kẽm là 0,31-0,61% khối lượng/khối lượng. Điều này là bất ngờ, vì tài liệu US 2014/0220151A1 mô tả rằng nước liên kết động cần phải ở mức thấp hơn 0,3% để ổn định vitamin C với sự có mặt của các kim loại đa hóa trị. Lưu ý rằng các chế phẩm theo tài liệu US 2014/0220151A1 chứa thấp hơn 10% khối lượng/khối lượng vitamin C, trong khi các phương án của sáng chế nêu trên chứa 17,5-23,3% vitamin C, tức là khó ổn định hơn vì lượng vitamin C cao.

Ví dụ 10

Các viên nén ngậm nhai được không chứa đường theo các phương án của sáng chế chứa 105 mg vitamin C và 5-10 mg kẽm nguyên tố từ kẽm xitrat được bào chế.

Bảng 10 (theo mg/viên nén)

Thành phần	Ví dụ 10A	Ví dụ 10B	Ví dụ 10C
Vitamin C từ natri ascorbat	80%	100%	70%
Axit ascorbic C-97	21,6	-	31,7
Natri ascorbat SA-99	95,4	119,3	83,5
Kẽm xitrat 3H ₂ O	16,1	32,1	32,1
Kẽm nguyên tố (mg)	5	10	10
Sorbitol (Neosorb [®])	287,4	269,1	413,3

Crospovidon	9,0	9,0	12,0
Silic đioxit keo	2,3	2,3	3,1
Sucraloza	1,8	1,8	2,4
Hương cam	9,0	9,0	12,0
Vàng FDC #6 Lake (17-19%)	0,6	0,6	0,8
Magie stearat	6,8	6,8	9,1
Khối lượng viên nén (mg)	450	450	600
Nước liên kết động (khối lượng/khối lượng)	0,61%	0,61%	0,46%
Hình thành vết đốm/biến màu (80°C x 3 ngày)	+1	+1	+1
Phồng (80°C x 3 ngày)	+0,5	+0,5	+0,5

Ba chế phẩm nêu trên đều có vị chấp nhận được: không mặn, và không có vị chất của kẽm.

Các mẫu được đóng gói riêng vào lá nhôm mềm, và bảo quản ở 25°C/độ ẩm tương đối 65% trong 24 tháng, và 40°C/độ ẩm tương đối 75% trong 6 tháng. Trong các điều kiện bảo quản này, các mẫu không thể hiện sự hình thành vết đốm/biến màu bất kỳ, bao gói không bị phồng, và profin về vị là tương tự như của các mẫu ở thời điểm ban đầu. Hơn nữa, kết quả phân tích về vitamin C không thay đổi khẳng định rằng không xảy ra sự oxy hóa đáng kể. Lượng nước liên kết động trong viên nén từ muối kẽm là 0,46-0,61% khối lượng/khối lượng. Điều này là bất ngờ, vì tài liệu US 2014/0220151A1 mô tả rằng nước liên kết động cần phải dưới 0,3% để ổn định vitamin C với sự có mặt của các kim loại đa hóa trị. Lưu ý rằng các chế phẩm theo tài liệu US 2014/0220151A1 chứa dưới 10% khối lượng/khối lượng vitamin C, trong khi các phương án của sáng chế nêu trên chứa 17,5-23,3% vitamin C, tức là khó ổn định hơn vì lượng vitamin C cao.

Ví dụ so sánh 1-10

Các viên nén ngậm chứa vitamin C và kẽm thương mại làm đại diện sau đây (bảng 11) được mua trực tuyến từ Amazon US/UK. Các viên nén ngậm này hầu hết có kích thước lớn, không ổn định, và hầu hết vị khó chịu. Các viên nén này được đóng gói lại trong lá nhôm mềm và bảo quản ở 80°C trong 3 ngày trước khi đánh giá về độ ổn định. Từ kinh nghiệm của các tác giả sáng chế, sản phẩm mà có điểm hình thành

vết đốm/biến màu không lớn hơn +2, và điểm phòng không lớn hơn +1, sẽ ổn định trong 2 năm ở 25°C/độ ẩm tương đối 65% và sáu tháng ở 40°C/độ ẩm tương đối 75%, với hình thức vật lý, độ ổn định hóa học tốt, không có sự tạo thành cacbon dioxit hoặc sự tạo thành cacbon dioxit rất không đáng kể, và độ nguyên vẹn của bao gói tuyệt vời.

Ví dụ so sánh 1: Nature's Way (Nature's Way Products, Inc. USA)

Viên nén này lớn (> 1200 mg), nồng độ vitamin C thấp, vị không tốt, và độ ổn định rất kém (điểm hình thành vết đốm/biến màu +10, điểm phòng +5). Độ ổn định và vị kém là do sử dụng 100% axit ascorbic, kẽm gluconat, và fructoza.

Ví dụ so sánh 2: Wellness Source Naturals (nguồn Naturals, Inc. USA)

Viên nén này lớn (> 2200 mg), nồng độ vitamin C rất thấp, vị không tốt, và độ ổn định rất kém (điểm hình thành vết đốm/biến màu +10, điểm phòng +5). Độ ổn định và vị kém là do sử dụng kẽm ascorbat, kẽm gluconat, và fructoza.

Ví dụ so sánh 3: Puritan's Pride (Puritan's Pride, USA)

Nồng độ vitamin C rất thấp, vị gần như không chấp nhận được, và độ ổn định rất kém (điểm hình thành vết đốm/biến màu +7, điểm phòng +3). Độ ổn định và vị kém là do sử dụng 100% axit ascorbic và kẽm gluconat.

Ví dụ so sánh 4: Rugby (Rugby laboratories, USA)

Viên nén này lớn (> 1200 mg), nồng độ vitamin C rất thấp, vị gần như không chấp nhận được, và độ ổn định rất kém (điểm hình thành vết đốm/biến màu +10, điểm phòng +4). Độ ổn định kém là do sử dụng 100% axit ascorbic, fructoza, axit xitric, và axit malic.

Ví dụ so sánh 5: Now (Now Foods, Inc. USA)

Viên nén này lớn (> 2800 mg), nồng độ vitamin C thấp, vị không tốt, và độ ổn định kém (điểm hình thành vết đốm/biến màu +10, điểm phòng +3). Chế phẩm này chứa tổ hợp axit ascorbic và natri ascorbat nhưng tỷ lệ phần trăm vitamin C từ natri ascorbat không thể xác định chắc chắn vì lượng natri không được mô tả. Tuy nhiên, chế phẩm này cũng nằm ngoài phạm vi của sáng chế vì nồng độ vitamin C rất thấp, và ngoài ra, độ ổn định và vị kém là do dùng kẽm gluconate, và fructoza.

Ví dụ so sánh 6: Country Life (Country Life LLC, USA)

Viên nén này lớn (> 1200 mg), nồng độ vitamin C rất thấp, vị không tốt, và độ ổn định rất kém (điểm hình thành vết đốm/biến màu +10, điểm phòng +4). Độ ổn định và vị kém là do sử dụng lượng natri ascorbat không tối ưu (38% vitamin C là từ natri ascorbat), kẽm gluconat, fructoza, glucoza, và axit xitric.

Ví dụ so sánh 7: Bluebonnet Nutrition (Bluebonnet Nutrition Corporation, USA)

Viên nén này lớn (> 1200 mg), nồng độ vitamin C rất thấp, vị gần như không chấp nhận được, và độ ổn định kém (điểm hình thành vết đốm/biến màu +7, điểm phòng +3). Độ ổn định và vị kém là do sử dụng lượng natri ascorbat không tối ưu (54% vitamin C là từ natri ascorbat), kẽm gluconat, và glucoza.

Ví dụ so sánh 8: Emergen-C (Pfizer, USA)

Viên nén này rất lớn (> 2870 mg), vị gần như không chấp nhận được, nhưng độ ổn định rất kém (điểm hình thành vết đốm/biến màu +10, điểm phòng +5). Độ ổn định kém và vị gần như không chấp nhận được là do sử dụng lượng natri ascorbat không tối ưu (54% vitamin C là từ natri ascorbat), kẽm oxit, và glucoza.

Ví dụ so sánh 9: Bioglan Vitamelts (PharmaCare Europe Ltd, UK)

Độ ổn định kém (điểm hình thành vết đốm/biến màu +6, điểm phòng +2) là do sử dụng lượng natri ascorbat không tối ưu (30% vitamin C là từ natri ascorbat) và mật ong (chứa glucoza và fructoza).

Ví dụ so sánh 10: Redoxon Kids (Bayer, Switzerland)

Độ ổn định rất kém (điểm hình thành vết đốm/biến màu +10, điểm phòng +5) là do sử dụng 100% axit ascorbic.

Tóm lại, các chế phẩm dựa trên giải pháp kỹ thuật đã biết hầu hết có vị không tốt, hầu hết chứa lượng vitamin C rất thấp, hầu hết là viên nén rất lớn, nhưng quan trọng hơn, hầu hết đều không ổn định.

Bảng 11

Tên thương mại	Vitamin C	Kẽm (muối)	Các thành phần khác	Khối lượng viên nén
1. Nature's Way < 8% khối lượng/khối lượng vitamin C	100 mg (axit ascorbic)	23 mg (xitrat, gluconat)	sorbitol, fructoza, manitol, dầu đại, natri bicarbonat, magie stearat, chất tạo hương vị	> 1200 mg
2. Wellness Source Naturals < 1,4% khối lượng/khối lượng vitamin C	30 mg (kẽm ascorbat)	23 g (gluconat)	fructoza, chất tạo hương vị, axit stearic, chất tạo hương vị, magie stearat	> 2200 mg
3. Puritan's Pride 8% khối lượng/khối lượng vitamin C	60 mg (axit ascorbic)	15 mg (oxit, gluconat)	xenluloza, crosprovidon, axit stearic, manitol, chất tạo hương vị, silic dioxit, chất tạo màu, magie stearat	750 mg
4. Rugby < 2,5% khối lượng/khối lượng vitamin C	30 mg (axit ascorbic)	15 mg (xitrat, aspartat, oxit)	Sacaroza, fructoza, mono/diglyxerit, xenluloza, dầu đậu nành, maltodextrin, tinh bột, chất tạo hương vị, axit xitric, axit malic, magie stearat, silic dioxit, hydroxypropyl methyl xenluloza, curcumin	> 1200 mg
5. Now (còn chứa 100 mg cây com cháy (elderberry)) < 6% khối lượng/khối lượng axit ascorbic	150 mg (ascorbic, natri ascorbat)	12 mg (gluconat)	fructoza, sorbitol, magie stearat, silic dioxit, xenluloza, chất tạo hương vị	> 2800 mg
6. Country Life < 8,3% khối lượng/khối lượng vitamin C	100 mg (62% dưới dạng axit ascorbic, 38% dưới dạng natri ascorbat)	23 mg (gluconat, xitrat)	fructoza, glucoza, sorbitol, axit stearic, mật ong, silic dioxit, xenluloza, magie stearat, chanh, axit xitric	> 1200 mg

Bảng 11 (tiếp)

Tên thương mại	Vitamin C	Kẽm (muối)	Các thành phần khác	Khối lượng viên nén
7. Bluebonnet Nutrition < 8,3% khối lượng/khối lượng vitamin C	100 mg (46% dưới dạng axit ascorbic, 54% dưới dạng natri ascorbat)	15 mg (xitrat, gluconat)	chất tạo hương vị, dung dịch earthsweet (glucoza, sacaroza), axit stearic, magie stearat	> 1200 mg
8. Emergen-C (còn chứa vitamin E, B6, biotin) 17,4% khối lượng/khối lượng vitamin C	500 mg (46% dưới dạng axit ascorbic, 54% dưới dạng natri ascorbat)	2,5 mg (oxit)	đường, maltodextrin, glucoza, axit stearic, ascorbyl palmitat. Beta caroten, canxi phosphat dibazơ, gelatin, dầu đậu nành hydro hóa, magie stearat, chất tạo hương vị, chất tạo màu, silic dioxit	2870 mg
9. Bioglan Vitamelts 18,6% khối lượng/khối lượng vitamin C	80 mg (70% dưới dạng axit ascorbic, 30% dưới dạng natri ascorbat)	10 mg (oxit)	manitol, tinh bột, polyvinylpyrrolidon, bột mật ong, chất tạo hương vị, axit stearic, silic dioxit, sucraloza, chất tạo màu	430 mg
10. Redoxon Kids 31% khối lượng/khối lượng	250 mg (axit ascorbic)	5 mg (xitrat)	sorbitol, manitol, talc, chất tạo hương vị, magie stearat, aspartam, chất tạo màu	800 mg

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Viên nén ngậm nhai được, ổn định, vị dễ chịu chứa:

- i) 15 đến 35% khối lượng/khối lượng vitamin C (dưới dạng axit ascorbic tương đương);
- ii) 3-15 mg kẽm từ kẽm xitrat, kẽm malat, và hỗn hợp của chúng;
- iii) lớn hơn khoảng 50% khối lượng/khối lượng chất tạo ngọt được chọn từ sacaroza, lactoza, rượu đường không phải là manitol, và hỗn hợp của chúng;

trong đó:

- a) viên nén này gần như không chứa monosacarit, axit hữu cơ và axit amin mono-carboxylic;
- b) vitamin C là natri ascorbat hoặc hỗn hợp của axit ascorbic và natri ascorbat;
- c) vitamin C từ natri ascorbat (dưới dạng axit ascorbic) chiếm khoảng 65% đến 100% tổng lượng vitamin C;
- d) vitamin C và kẽm không được bao vi nang, bao, hoặc nghiền nóng chảy; và
- e) nước liên kết động chiếm lớn hơn hoặc bằng khoảng 0,3% khối lượng/khối lượng.

2. Viên nén theo điểm 1, trong đó vitamin C chiếm 17-25% khối lượng/khối lượng.

3. Viên nén theo điểm 1 hoặc 2, trong đó chất tạo ngọt chiếm lớn hơn khoảng 55% khối lượng/khối lượng.

4. Viên nén theo điểm 3, trong đó chất tạo ngọt chiếm lớn hơn khoảng 60% khối lượng/khối lượng.

5. Viên nén theo điểm 1, trong đó chất tạo ngọt là hỗn hợp của sacaroza và lactoza.

6. Viên nén theo điểm 5, trong đó sacaroza chiếm 45-60% khối lượng/khối lượng của tổng lượng sacaroza và lactoza.

7. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó rượu đường là sorbitol, xylitol hoặc maltitol.

8. Viên nén theo điểm 7, trong đó rượu đường là maltitol.
9. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó vitamin C từ natri ascorbat (dưới dạng axit ascorbic) chiếm khoảng 70% đến 100% tổng lượng vitamin C.
10. Viên nén theo điểm 9, trong đó vitamin C từ natri ascorbat (dưới dạng axit ascorbic) chiếm khoảng 75% đến 100% tổng lượng vitamin C.
11. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó viên nén này còn chứa ít nhất một chất tạo ngọt cường độ cao.
12. Viên nén theo điểm 11, trong đó chất tạo ngọt cường độ cao là sucraloza.
13. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó viên nén này còn chứa chất tạo hương vị, crospovidon, silic dioxit keo, và magie stearat.
14. Viên nén theo điểm 13, trong đó viên nén này chứa 1-3% khối lượng/khối lượng chất tạo hương vị, 1-3% khối lượng/khối lượng crospovidon, 0,2-1% khối lượng/khối lượng silic dioxit keo, và 0,5-2% khối lượng/khối lượng magie stearat.
15. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, trong đó khối lượng viên nén là không lớn hơn khoảng 600 mg.
16. Viên nén theo điểm 15, trong đó khối lượng viên nén là không lớn hơn khoảng 450 mg.
17. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16, trong đó viên nén này chứa khoảng 0,3-2% khối lượng/khối lượng nước liên kết động.
18. Viên nén ngậm nhai được, ổn định, vị dễ chịu, chứa:
 - i) 20-26% khối lượng/khối lượng vitamin C (dưới dạng axit ascorbic tương đương);
 - ii) 5-10 mg kẽm từ kẽm xitrat;
 - iii) 55-75% khối lượng/khối lượng sacaroza và lactoza;

- iv) 0,5-1,5% khối lượng/khối lượng sucraloza;
- v) 1-3% khối lượng/khối lượng chất tạo hương vị;
- vi) 1-3% khối lượng/khối lượng crospovidon;
- vii) 0,2-1% khối lượng/khối lượng silic dioxit keo; và
- viii) 0,5-2% khối lượng/khối lượng magie stearat;

trong đó:

- a) viên nén này gần như không chứa monosacarit, axit hữu cơ và axit amin mono-carboxylic;
- b) vitamin C là hỗn hợp của axit ascorbic và natri ascorbat;
- c) vitamin C từ natri ascorbat (dưới dạng axit ascorbic) chiếm khoảng 75% đến 85% tổng lượng vitamin C;
- d) vitamin C và kẽm không được bao vi nang, bao, hoặc nghiền nóng chảy;
- e) sacaroza chiếm 50-60% lượng sacaroza và lactoza kết hợp; và
- f) nước liên kết động có mặt với lượng khoảng 0,3% khối lượng/khối lượng.

19. Viên nén ngậm nhai được, ổn định, vị dễ chịu chứa:

- i) 20-26% khối lượng/khối lượng vitamin C (dưới dạng axit ascorbic tương đương);
- ii) 5-10 mg kẽm từ kẽm xitrat;
- iii) 55-75% khối lượng/khối lượng maltitol;
- iv) 0,1-0,5% khối lượng/khối lượng sucraloza;
- v) 1-4% khối lượng/khối lượng chất tạo hương vị;
- vi) 1-3% khối lượng/khối lượng crospovidon;
- vii) 0,2-1% khối lượng/khối lượng silic dioxit keo; và
- viii) 0,5-2,5% khối lượng/khối lượng magie stearat;

trong đó:

- a) viên nén này gần như không chứa monosacarit, axit hữu cơ và axit amin mono-carboxylic;
- b) vitamin C là natri ascorbat;
- c) vitamin C và kẽm không được bao vi nang, bao, hoặc nghiền nóng chảy; và
- d) nước liên kết động có mặt với lượng khoảng 0,3% khối lượng/khối lượng.

Fig. 1

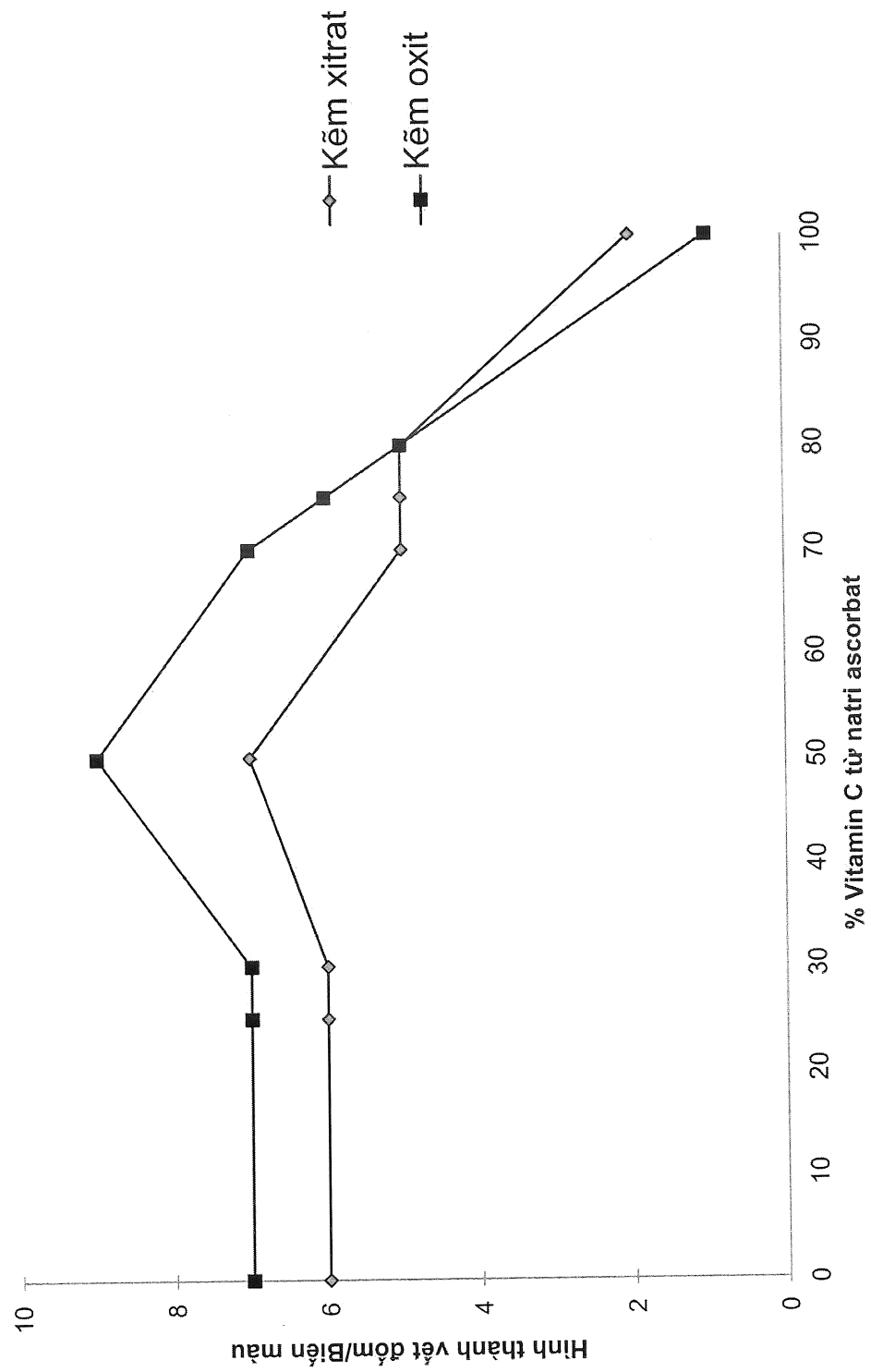


Fig. 2

