



(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)



1-0038379

(51)⁷ A61J 3/07

(13) B

(21) 1-2019-02589

(22) 08/12/2017

(86) PCT/US2017/065398 08/12/2017

(87) WO 2018/107080 A1 14/06/2018

(30) 62/431,569 08/12/2016 US

(45) 25/01/2024 430

(43) 26/08/2019 377A

(73) R.P. SCHERER TECHNOLOGIES, LLC (US)

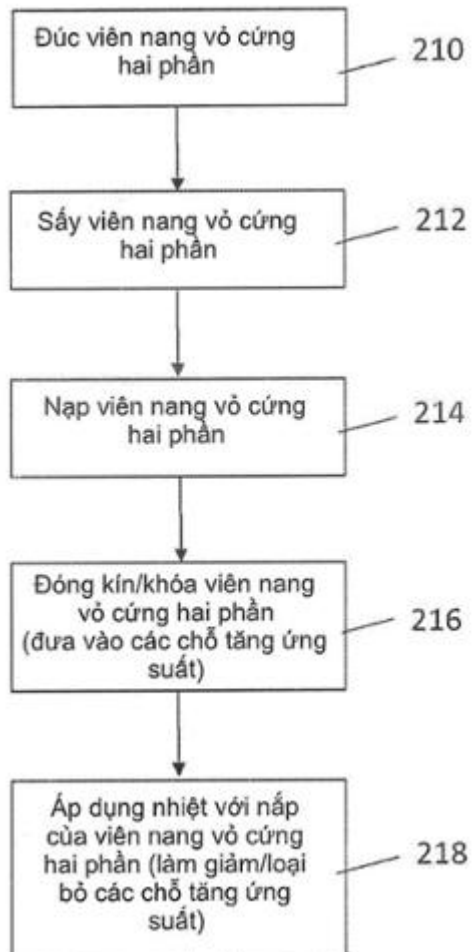
2215 Renaissance Drive, Suite B, Las Vegas, NV 89119, United States of America

(72) FULPER, Lester David (US); HART, Norton (US).

(74) Công ty Luật TNHH WINCO (WINCO LAW FIRM)

(54) PHƯƠNG PHÁP XỬ LÝ VỎ NANG CỨNG

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp xử lý vỏ nang mềm hoặc vỏ nang cứng để làm giảm hoặc giảm bớt ứng suất trong vỏ nang. Phương pháp này bao gồm bước gia nhiệt ít nhất một phần vỏ nang mềm hoặc vỏ nang cứng đến nhiệt độ cao hơn nhiệt độ chuyển hóa thủy tinh của vỏ nang nhưng thấp hơn nhiệt độ nóng chảy của vỏ nang trong thời gian đủ để làm giảm ứng suất bên trong vỏ nang. Phương pháp này có thể được sử dụng để làm giảm sự nứt của vỏ nang cứng hoặc vỏ nang mềm bằng cách áp dụng sự xử lý nhiệt với vỏ nang được nạp sau khi tạo ra và nạp.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp xử lý vỏ nang để làm giảm ứng suất trong vỏ nang và làm giảm khả năng nứt hoặc hư hại vỏ trong quá trình bảo quản hoặc vận chuyển.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Viên nang là dạng liều đã biết rõ mà thường bao gồm vỏ được nạp vật liệu nạp chứa một hoặc nhiều dược chất hoặc các chất khác. Viên nang như vậy có thể có vỏ nang mềm hoặc vỏ nang cứng.

Vỏ nang cứng thường được sản xuất bằng cách sử dụng quy trình đúc nhúng. Trong quy trình này, viên nang được tạo ra bằng cách nhúng các chốt đúc vào dung dịch polyme, tùy ý chứa một hoặc nhiều chất tạo gel và chất cùng tạo gel. Các chốt đúc được thiết kế để đúc nắp và thân nang tương ứng. Nắp và thân nang được đúc để tạo ra sự lắp lồng vào nhau giữa hai phần này. Tiếp đó, các chốt đúc được rút ra, lộn ngược, và sấy để tạo ra màng trên bề mặt. Tiếp đó, màng nang sấy khô được lấy ra khỏi khuôn và cắt theo độ dài mong muốn. Sau đó, các nắp lắp lồng này được lắp với thân nang đã được nạp, và thông thường dung dịch tạo dải lỏng được áp dụng để liên kết nắp và thân của viên nang với nhau. Dung dịch tạo dải được sấy, và viên nang được bao gói. Một ví dụ về loại viên nang và quy trình này được mô tả trong bằng độc quyền sáng chế châu Âu số 1915121.

Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 8181425 mô tả thiết bị để bịt kín các viên nang vỏ cứng liên kết theo kiểu lồng vào nhau bằng cách áp dụng chất lỏng bịt kín đồng đều vào khe hở ở viên nang, tạo ra vùng có áp suất thấp quanh viên nang để loại bỏ chất lỏng bịt kín dư. Viên nang được gia nhiệt để hóa rắn chất lỏng bịt kín để bịt kín viên nang.

Việc bịt kín bằng vi bụi lỏng kết nang (LEMS: Liquid encapsulated microspray sealing) cũng được sử dụng để tạo ra viên nang vỏ cứng. Theo phương pháp này, vi bụi lỏng nước/etanol xâm nhập phần nắp và phần thân của viên nang để làm giảm điểm nóng chảy trong vùng bịt kín của viên nang và viên nang được gia nhiệt trong không khí để hoàn tất sự nóng chảy và kết hợp của các phần thân và phần nắp.

Khi sự phổ biến của viên nang cứng được nạp chất lỏng (LFHC: liquid-filled hard capsule) tăng thì cần giải quyết vấn đề nứt vỏ nang. Điều này có thể là vấn đề đặc biệt là khi nạp viên nang bằng vật liệu nạp hút ẩm mà có thể làm cho viên nang bị vỡ. Trong khi sự vỡ viên nang được nạp bột có thể gây phiền phức, thì sự vỡ LFHC là không thể chấp nhận được vì một viên nang bị vỡ có thể làm nhiễm bẩn tất cả các viên khác.

Đôi khi viên nang tự vỡ sau khi tạo dải trong khi các dải đang khô trên khay. Sự vỡ thường chỉ xuất hiện ở nắp của viên nang. Vấn đề này có thể liên quan đến quy trình nhúng dùng để sản xuất viên nang, mà có thể dẫn đến vùng gờ của viên nang mỏng nhất và, do đó là vùng yếu nhất của viên nang. Hơn nữa, vùng gờ của nắp trùng với cơ cấu vòng khóa dùng để liên kết nắp với thân nang, do đó sự lắp đan xen kín giữa thân nang và nắp được dùng để ngăn không cho viên nang mở bất ngờ sau khi đóng kín. Sự lắp đan xen này ở vòng khóa tạo ra ứng suất bổ sung ở vùng gờ của nắp.

Một số lượng đáng kể viên nang hoàn toàn không bị vỡ. Điều này là quan trọng vì thể hiện rằng có các thuộc tính viên nang mà, nếu được xác định và kiểm soát, có thể tạo ra viên nang sẽ có thể chấp nhận được để sử dụng với vật liệu nạp hút ẩm. Các nghiên cứu trước đây xác định rằng chênh lệch về độ ẩm phòng trong quá trình sản xuất có tác động lên tỷ lệ nứt của viên nang. Điều này có liên quan đến viên nang được nạp vật liệu hút ẩm vì nước trong vỏ nang có thể gây nứt khi tiếp xúc với vật liệu nạp hút ẩm do sự di chuyển nước từ vỏ đến vật liệu nạp.

Sự tồn tại của “các chỗ tăng ứng suất” cũng đã được chứng minh bằng tài liệu. “Các chỗ tăng ứng suất” là các điểm hoặc vùng của vỏ nang ở đó ứng suất được tập trung. Sự tồn tại của các chỗ tăng ứng suất trong vỏ nang sau khi hoàn tất quy trình sản xuất có thể làm tăng cơ hội nứt ở vỏ nang. Các vết nứt sẽ xuất hiện khi ứng suất tập trung vượt quá độ bền dãn theo lý thuyết của vật liệu. (Ngưỡng thực tế của vật liệu, hoặc “độ bền chống đứt” luôn thấp hơn so với giá trị theo lý thuyết do các chỗ tăng ứng suất). Các chỗ tăng ứng suất có thể có dạng góc nhọn của vùng chuyển tiếp, lỗ hoặc vết nứt tạo thành trước, hoặc mặt phân cách giữa hai vật liệu khác nhau hoặc hai vật liệu có các vi kết cấu khác nhau.

Ba giải pháp có thể có khác nhau được nghiên cứu trước đây để giải quyết vấn đề nứt, như được mô tả bởi Fulper và các đồng tác giả trong “Influence of mechanical stress on the formation of cracks in two-piece capsules”, viên nén và viên nang,

01.2010 và Fulper và các đồng tác giả trong “Evaluation of capsule cracking with hygroscopic fills: An alternative view”, viên nén và viên nang, 09.2009. Mỗi giải pháp trong số các giải pháp này tạo ra lợi ích nào đó, làm sáng tỏ các nguyên nhân tạo ra vết nứt.

Thứ nhất, độ dày vỏ của vùng gờ có thể tăng. Tuy nhiên, có một điểm tại đó độ dày không còn có tác động lên mức nứt quan sát. Thứ hai, việc giảm độ ẩm tương đối trong quy trình sản xuất dẫn đến gradient lượng nước thấp hơn đi qua độ dày vỏ, cũng làm giảm phạm vi tác động của sự nứt. Tuy nhiên, việc giảm độ ẩm tương đối có xu hướng làm cho vỏ nang trở nên giòn hơn, dẫn đến viên nang dễ gãy hơn do lực va đập. Cuối cùng, sự thay đổi về hình dạng của vòng khóa có thể được sử dụng để làm giảm số lượng của, và tác động của, “các chỗ tăng ứng suất” trong vùng vòng khóa. Tuy nhiên, việc thay đổi thiết kế của vòng khóa có thể tác động tiêu cực đến cách gắn nắp và thân với nhau.

Các vấn đề nứt cũng tồn tại trong quá trình sản xuất viên nang mềm dẻo vì các chỗ tăng ứng suất có thể có trong vỏ nang khi sấy viên nang sau quy trình nạp. Viên nang mềm dẻo thường chứa chất dẻo hóa để giảm nhiệt độ nóng chảy hoặc nhiệt độ chuyển hóa thủy tinh của vỏ nang để ngăn ngừa hoặc làm giảm ứng suất được tạo ra trong vỏ nang. Tuy nhiên, chất dẻo hóa như vậy có thể làm cho viên nang quá mềm và/hoặc làm giảm tính chịu nhiệt đến mức không chấp nhận được do đó tác động bất lợi đến đặc tính viên nang. Ngoài ra, chất dẻo hóa có thể có tác động tiêu cực lên độ ổn định của viên nang. Kết quả là muốn giảm hoặc loại bỏ chất dẻo hóa ra khỏi vỏ nang vì các lý do này. Tuy nhiên, lượng chất dẻo quá ít có thể làm cho vỏ nang trở nên giòn và/hoặc bị hỏng ở vùng có ứng suất cao.

Bởi vậy, cần có hệ thống và phương pháp xử lý và/hoặc sản xuất viên nang mà làm giảm sự tạo thành vết nứt trong vỏ nang và/hoặc cho phép sử dụng lượng chất dẻo hóa ít hơn trong vỏ nang.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo phương án thứ nhất, sáng chế đề xuất phương pháp xử lý vỏ nang mềm hoặc vỏ nang cứng. Phương pháp này bao gồm bước gia nhiệt ít nhất một phần vỏ nang mềm hoặc vỏ nang cứng đến nhiệt độ cao hơn nhiệt độ chuyển hóa thủy tinh của vỏ nang nhưng thấp hơn nhiệt độ nóng chảy của vỏ nang trong thời gian đủ để làm

giảm ứng suất bên trong trong vỏ nang.

Theo phương án nêu trên, phần vỏ nang này có thể được gia nhiệt đến nhiệt độ thấp hơn nhiệt độ nóng chảy của vỏ nang từ 2°C đến 10°C, hoặc thấp hơn nhiệt độ nóng chảy của vỏ nang từ 2°C đến 7°C, hoặc thấp hơn nhiệt độ nóng chảy của vỏ nang từ 2°C đến 3°C.

Theo mỗi phương án nêu trên, vỏ nang có thể là vỏ nang cứng. Theo phương án này, phần vỏ nang cứng này có thể là phần nắp hoặc phần vỏ nang cứng này có thể là phần ở đó phần nắp chồng lên phần thân của vỏ nang, hoặc phần vỏ nang cứng này có thể là toàn bộ vỏ nang.

Theo mỗi phương án về vỏ nang cứng, bước gia nhiệt có thể được thực hiện ngay trước khi đóng kín vỏ nang cứng bằng cách lắp phần nắp và phần thân với nhau, hoặc sau khi vỏ nang cứng được đóng kín bằng cách lắp phần nắp và phần thân với nhau.

Theo các phương án khác, vỏ nang có thể là vỏ nang mềm dẻo. Theo phương án này, bước xử lý nhiệt có thể được thực hiện đồng thời với vỏ nang mềm dẻo, hoặc khi hoàn tất việc sấy vỏ nang mềm dẻo. Theo mỗi phương án về vỏ nang mềm dẻo, phần vỏ nang mềm dẻo này có thể là toàn bộ vỏ nang.

Theo mỗi phương án nêu trên, thời gian có thể nằm trong khoảng từ 2 giây đến 24 giờ, hoặc từ 12 giờ đến 24 giờ, hoặc từ 2 giây đến 1 giờ, hoặc từ 1 giờ đến 12 giờ, hoặc từ 1 giờ đến 2 giờ.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là hình vẽ dạng sơ đồ của mạch polyme trong viên nang trong quy trình sấy và gia nhiệt.

Fig.2 là sơ đồ thể hiện các bước của phương pháp sản xuất và xử lý viên nang cứng hai phần theo phương án thứ nhất của sáng chế.

Fig.3 là sơ đồ thể hiện các bước của phương pháp sản xuất và xử lý viên nang được nạp dạng mềm dẻo theo phương án thứ hai của sáng chế.

Fig.4 là đồ thị thể hiện nhiệt độ nóng chảy của gelatin được dẻo hóa bằng glycerin dưới dạng hàm của độ ẩm tương đối trong quy trình sản xuất.

Fig.5 là đồ thị thể hiện nhiệt độ chuyển hóa thủy tinh của gelatin được dẻo hóa bằng glycerin dưới dạng hàm của độ ẩm tương đối trong quy trình sản xuất.

Fig.6 là đồ thị thể hiện độ cứng và độ bền va đập dưới dạng hàm của độ ẩm tương đối cân bằng trong quá trình sản xuất viên nang được xử lý theo một phương án của sáng chế so với phương án đối chứng.

Fig.7 là đồ thị thể hiện độ bền va đập và độ cứng của viên nang được xử lý theo một phương án của sáng chế so với phương án đối chứng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Đối với mục đích minh họa, các nguyên lý của sáng chế được mô tả dựa vào các phương án ví dụ khác nhau. Mặc dù các phương án nhất định của sáng chế được mô tả cụ thể ở đây, nhưng người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ dễ dàng nhận thấy rằng các nguyên lý này có thể áp dụng tương đương với, và có thể được sử dụng trong, các hệ thống và phương pháp khác. Trước khi giải thích chi tiết các phương án thực hiện của sáng chế, cần hiểu rằng sáng chế không chỉ giới hạn ứng dụng của nó ở các chi tiết của một phương án cụ thể bất kỳ. Ngoài ra, thuật ngữ sử dụng ở đây là để mô tả và không nhằm giới hạn sáng chế. Hơn nữa, mặc dù các phương pháp nhất định được mô tả đối với các bước mà được thể hiện ở đây theo thứ tự nhất định, nhưng trong nhiều trường hợp các bước này có thể được thực hiện theo thứ tự bất kỳ như có thể được nhận thấy bởi người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này; do đó phương pháp mới này không chỉ giới hạn ở sự bố trí cụ thể của các bước mô tả ở đây.

Cần lưu ý rằng như được sử dụng ở đây và trong yêu cầu bảo hộ kèm theo, dạng số ít “một” bao gồm cả dạng số nhiều trừ khi nội dung quy định rõ ràng theo cách khác. Hơn nữa, các thuật ngữ “một”, “một hoặc nhiều”, và “ít nhất một” có thể được sử dụng thay thế lẫn nhau ở đây. Các thuật ngữ “chứa”, “bao gồm”, “có” và “được cấu tạo từ” cũng có thể sử dụng thay thế lẫn nhau.

Trừ khi có quy định khác, tất cả các chữ số biểu thị lượng của các thành phần, các tính chất như khối lượng phân tử, tỷ lệ phần trăm, tỷ lệ, điều kiện phản ứng và v.v. sử dụng trong phần mô tả và yêu cầu bảo hộ được hiểu là được thay đổi trong tất cả các trường hợp bởi thuật ngữ “khoảng” cho dù có thuật ngữ “khoảng” hay không. Do vậy, trừ khi quy định ngược lại, các thông số dạng chữ số nêu trong phần mô tả và yêu cầu bảo hộ là các giá trị gần đúng mà có thể thay đổi phụ thuộc vào các tính chất mong muốn cần thu được bởi sáng chế. Ở mức rất ít, và không dưới dạng cố gắng giới hạn

việc ứng dụng học thuyết tương đương với phạm vi của sáng chế, mỗi thông số dạng chữ số cần được hiểu ít nhất theo số của chữ số quan trọng được thông báo và bằng cách áp dụng các phương pháp làm tròn thông thường. Mặc dù rằng các khoảng chữ số và thông số dạng chữ số nêu phạm vi rộng của sáng chế là các giá trị gần đúng, nhưng các trị số nêu trong các ví dụ cụ thể được thông báo càng chính xác càng tốt. Tuy nhiên, các trị số bất kỳ vốn có các sai số nhất định cần thu được từ độ lệch chuẩn được thấy trong việc đo thử nghiệm tương ứng của chúng.

Cần hiểu rằng mỗi thành phần, hợp chất, thành phần thay thế hoặc thông số đề cập ở đây để được hiểu dưới dạng được đề cập cho việc sử dụng một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều thành phần, hợp chất, thành phần thay thế hoặc thông số khác được đề cập ở đây.

Cũng cần hiểu rằng mỗi lượng/giá trị hoặc khoảng của lượng/giá trị đối với mỗi thành phần, hợp chất, thành phần thay thế hoặc thông số được đề cập ở đây để được hiểu dưới dạng cũng được đề cập kết hợp với mỗi lượng/giá trị hoặc khoảng của lượng/giá trị được đề cập đối với (các) thành phần, (các) hợp chất, (các) thành phần thay thế hoặc (các) thông số khác bất kỳ được đề cập ở đây và rằng sự kết hợp bất kỳ của các lượng/các giá trị hoặc khoảng của các lượng/các giá trị đối với hai hoặc nhiều (các) thành phần, (các) hợp chất, (các) thành phần thay thế hoặc (các) thông số được đề cập ở đây cũng được đề cập kết hợp với nhau đối với mục đích của phần mô tả này.

Cần hiểu thêm rằng mỗi giới hạn dưới của mỗi khoảng được đề cập ở đây để được hiểu dưới dạng được đề cập kết hợp với mỗi giới hạn trên của mỗi khoảng được đề cập ở đây đối với cùng một thành phần, hợp chất, thành phần thay thế hoặc thông số. Bởi vậy, sự đề cập đến hai khoảng cần được hiểu là sự đề cập đến bốn khoảng thu được bằng cách kết hợp mỗi giới hạn dưới của mỗi khoảng với mỗi giới hạn trên của mỗi khoảng. Sự đề cập đến ba khoảng cần được hiểu là sự đề cập đến chín khoảng thu được bằng cách kết hợp mỗi giới hạn dưới của mỗi khoảng với mỗi giới hạn trên của mỗi khoảng v.v.. Ngoài ra, các lượng/các giá trị cụ thể của một thành phần, hợp chất, thành phần thay thế hoặc thông số được đề cập trong phần mô tả hoặc ví dụ cần được hiểu là sự đề cập đến giới hạn dưới hoặc giới hạn trên của một khoảng và bởi vậy có thể được kết hợp với giới hạn dưới hoặc giới hạn trên khác bất kỳ của một khoảng hoặc lượng/giá trị cụ thể đối với cùng một thành phần, hợp chất, thành phần thay thế

hoặc thông số được đề cập ở chỗ khác trong bản mô tả để tạo ra một khoảng cho thành phần, hợp chất, thành phần thay thế hoặc thông số đó.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp làm giảm ứng suất trong vỏ nang để làm giảm hoặc ngăn ngừa sự nứt vỡ. Không bị ràng buộc bởi lý thuyết, tin rằng các mạch polyme mềm dẻo nằm trong vỏ nang mất tính linh động phân tử nào đó trong quá trình tạo thành vỏ do đó khóa mạch polyme thành dạng cứng hơn mà giòn hơn do đó tăng xu hướng nứt viên nang. Yêu cầu rằng phương pháp xử lý nhiệt theo sáng chế cho phép các mạch polyme chùng thành trạng thái ít giòn mà được giữ khi làm nguội do đó làm giảm tính giòn và các ứng suất bên trong của vỏ nang. Điều này được tin là làm giảm hoặc ngăn ngừa sự nứt viên nang được xử lý. Phương pháp này là đặc biệt hữu dụng đối với các viên nang được nạp với vật liệu nạp hút ẩm mà mặt khác sẽ có xu hướng nứt lớn hơn.

Trong quá trình tạo ra hoặc sản xuất viên nang, phần nắp và/hoặc thân nang, các chỗ tăng ứng suất có thể được tạo ra trong vỏ nang mà có thể dẫn đến sự hư hỏng sớm viên nang. Các vật liệu như gelatin sử dụng trong việc sản xuất viên nang hóa cứng và co trong quá trình sấy. Các mạch polyme trở nên căng vì chúng không thể sắp xếp lại một cách dễ dàng sau khi vỏ đạt đến mức độ khô cụ thể. Viên nang mềm dẻo có thể thường chứa chất dẻo hóa để làm giảm nhiệt độ nóng chảy hoặc nhiệt độ chuyển hóa thủy tinh của vỏ nang để ngăn ngừa hoặc làm giảm các trường hợp ứng suất được tạo ra nêu trên. Tuy nhiên, chất dẻo hóa như vậy có thể có tác động tiêu cực lên đặc tính viên nang, hoặc độ ổn định của viên nang, và bởi vậy mong muốn giảm hoặc loại bỏ chất dẻo hóa ra khỏi vỏ nang.

Các thuật ngữ “viên nang hai phần” và “viên nang vỏ cứng” được sử dụng thay thế lẫn nhau, và cả hai đều đề cập đến viên nang được sản xuất bằng cách sử dụng hệ thống hai phần, trong đó hai phần được lắp với nhau, thường bằng cách sử dụng sự lắp đan xen, sau khi vật liệu nạp được đưa vào. Viên nang vỏ cứng thường có tỷ lệ giữa chất dẻo hóa với gelatin hoặc polyme nằm trong khoảng từ 0 đến 0,25.

Hệ thống và quy trình theo sáng chế có thể áp dụng để sấy cả viên nang vỏ cứng lẫn viên nang mềm dẻo. Thuật ngữ “viên nang mềm dẻo” có thể đề cập đến viên nang mềm chứa gelatin, cũng như các loại viên nang mềm khác mà không chứa gelatin. Thử nghiệm tương tự có thể được sử dụng cho viên nang mà không chứa gelatin để xác định điểm nóng chảy và nhiệt độ chuyển hóa thủy tinh đối với chế phẩm

viên nang cụ thể cần được xử lý nhiệt trong quy trình mô tả dưới đây. “Viên nang mềm,” “viên nang gel mềm”, và “viên nang mềm dẻo” như được sử dụng trong phần mô tả đề cập đến viên nang mà chứa gelatin, hoặc (các) polyme khác kết hợp với chất dẻo hóa rõ ràng như glycerin, hoặc chất dẻo hóa nội tại như nước.

“Độ cứng” hoặc “độ mềm” của viên nang có thể được xác định bởi tỷ lệ giữa chất dẻo hóa với gelatin hoặc polyme khác. Viên nang cứng có tỷ lệ thấp, thường nằm trong khoảng từ 0 đến 0,25, và viên nang mềm có tỷ lệ cao, thường nằm trong khoảng từ 0,25 đến 0,7.

Phương pháp này sử dụng nhiệt để làm giảm các ứng suất tạo ra trong quá trình sản xuất và/hoặc sấy vỏ nang. Việc áp dụng nhiệt và tùy ý việc sấy khô có kiểm soát có thể được sử dụng để cho phép sắp xếp phân tử của vỏ để làm giảm các chỗ tăng ứng suất và do đó làm giảm xu hướng hư hỏng vỏ nang.

Trong ứng dụng thứ hai của sáng chế, phần nắp và thân nang của hệ thống vỏ nang hai phần được liên kết cùng nhau bằng cách lồng thân nang vào nắp nang. Nắp và/hoặc thân có thể bao gồm kết cấu được tạo ra trong hoặc trên bề mặt bên trong để tạo ra sự lắp đan xen hoặc cơ cấu khóa để giữ phần nắp và thân nang cùng nhau khi lắp. Ví dụ, các chỗ lõm có thể được tạo thành trong nắp và thân theo cách sao cho tạo ra cơ cấu khóa. Không may là, cơ cấu khóa hoặc “sự lắp đan xen” có thể tác dụng ứng dụng vào vỏ nang, và cụ thể là vào phần mỏng hơn của phần nắp của viên nang mà dẫn đến tạo thành các chỗ tăng ứng suất (Fulper và các đồng tác giả trong “Influence of mechanical stress on the formation of cracks in two-piece capsules”, viên nén và viên nang, 01.2010). Việc áp dụng nhiệt vào các vùng có ứng suất của vỏ nang có thể tạo ra sự giảm ứng suất với các vùng này của vỏ nang, do đó làm giảm xu hướng nứt vỏ nang.

Đã biết rằng các vật liệu nhất định có thể làm cho các chỗ tăng ứng suất được tạo ra trong viên nang do động lực của sự di chuyển nước mà có thể làm nứt viên nang. (Fulper và các đồng tác giả trong “Evaluation of capsule cracking with hygroscopic fills: An alternative view”, viên nén và viên nang, 09.2009). Việc áp dụng nhiệt có thể được sử dụng để làm giảm các điều kiện ứng suất mà phát triển do sự di chuyển nước, do đó do đó làm giảm xu hướng nứt vỏ nang.

Hệ thống và phương pháp theo sáng chế làm giảm đáng kể số viên nang mà tạo ra vết nứt không chấp nhận được do sự tự nứt, hoặc do các lực tác động cơ học. Các

phương pháp của sáng chế sử dụng nhiệt để chuẩn hóa/ủ/làm giảm các ứng suất bên trong trong vỏ nang bằng cách gia nhiệt vỏ nang đến nhiệt độ cao hơn nhiệt độ chuyển hóa thủy tinh và tốt hơn nếu gần đến nhiệt độ nóng chảy của vật liệu vỏ nang, thường sau khi hoàn tất quy trình sản xuất và nạp viên nang. Các phương pháp theo sáng chế tạo ra ưu điểm bổ sung với viên nang mềm dẻo cho phép giảm hoặc loại bỏ chất dẻo hóa trong vỏ nang.

Phương pháp thông thường thích hợp bất kỳ để sản xuất và nạp viên nang có thể được sử dụng cùng với các phương pháp này. Theo một ứng dụng của phương pháp này, viên nang được sản xuất trước tiên, được sấy, được nạp và, khi cần, được lắp theo các phương pháp thông thường. Nhiệt được áp dụng trong quá trình hoặc sau khi tạo thành viên nang để cho phép sắp xếp lại phân tử của vỏ nang sang dạng ít giòn hơn, do đó làm giảm hoặc loại bỏ các chỗ tăng ứng suất trong vỏ nang.

Fig.1 là hình vẽ dạng sơ đồ thể hiện tác động yêu cầu của việc áp dụng nhiệt với viên nang. Khi màng dùng để tạo ra vỏ nang là ướt, thường trong quá trình đúc, các mạch polyme là mềm dẻo 100. Khi màng được sấy, các mạch polyme mất tính mềm dẻo của chúng, và sẽ được khóa thành dạng cứng mà giòn và bị nứt 102. Khi áp dụng đủ nhiệt với vật liệu vỏ nang sấy khô, sự di chuyển phân tử diễn ra và các mạch polyme chùng xuống thành trạng thái ít giòn hơn, mà vẫn giữ được khi làm nguội tiếp theo 104.

Theo các phương pháp này, một lượng nhiệt được áp dụng để gia nhiệt ít nhất một phần của vỏ nang đến gần nhiệt độ nóng chảy của vật liệu vỏ nang.

Fig.2 là sơ đồ thể hiện phương án thứ nhất để sản xuất viên nang vỏ cứng bao gồm bước xử lý nhiệt theo sáng chế. Trong bước thứ nhất của phương pháp trên Fig.2, phần nắp và phần thân của viên nang vỏ cứng được đúc trong bước 210. Phần nắp và phần thân có thể được tạo ra bởi phương pháp thông thường thích hợp bất kỳ. Tốt hơn nếu phần nắp và phần thân được tạo ra bằng cách sử dụng phương pháp nhúng chốt. Phương pháp nhúng chốt ví dụ có thể bao gồm các bước sau. Thứ nhất, dung dịch tạo gel giữ nhiệt được điều chế. Tiếp đó, chốt tạo thân nang và chốt tạo nắp nang được nhúng vào dung dịch tạo gel giữ nhiệt để có tác dụng như khuôn. Dung dịch dính vào các chốt được nhúng, các chốt này sau đó được lấy ra khỏi dung dịch, và dung dịch còn lại trên bề mặt của các chốt được sấy trong bước 212. Tiếp đó, phần thân nang và phần nắp nang có thể được lấy ra khỏi các chốt bằng cách kẹp và kéo chúng ra khỏi

các chốt.

Sau khi phần thân nang và phần nắp nang được tạo ra và được lấy ra khỏi các chốt, viên nang vỏ cứng được nạp trong bước 214 và phần nắp và phần thân của viên nang được đóng kín hoặc khóa bằng cách lắp phần nắp và phần thân của vỏ nang với nhau, tốt hơn nếu bằng cách sử dụng sự lắp đan xen hoặc cơ cấu khóa trong bước 216. Cơ cấu khóa thích hợp là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và bao gồm, ví dụ, các vòng khóa mà được đúc thành phần thân nang và phần nắp nang và/hoặc phủ dung dịch tạo dải vào mặt phân cách hoặc đường nối giữa phần nắp và phần thân của viên nang để liên kết hai phần này với nhau. Theo nhiều phương án, phần nắp và phần thân lắp vào nhau dưới dạng các chi tiết lồng vào nhau, tức là phần thân trượt một khoảng cách nhất định trong phần nắp. Như nêu trên, bước sấy 212 và bước đóng hoặc bước khóa 216 có thể tạo ra các chỗ tăng ứng suất, hoặc các điểm trong vỏ nang ở đó sự nứt dễ có thể xuất hiện.

Ngay trước khi lắp vỏ nang trong bước 216, hoặc sau vỏ nang được lắp, sự xử lý nhiệt được áp dụng với ít nhất một phần của vỏ nang trong bước 218. Bước xử lý nhiệt 218 có thể được áp dụng ngay trước khi đóng kín và/hoặc khóa viên nang sao cho tác dụng xuất hiện trong quá trình đóng kín viên nang do viên nang ở nhiệt độ gần với nhiệt độ làm giảm áp suất tới hạn trong quá trình đóng. Theo cách khác, bước xử lý nhiệt 218 có thể được áp dụng sau khi đóng kín viên nang. Tốt hơn nếu việc xử lý nhiệt được áp dụng với toàn bộ viên nang, nhưng cũng có thể được áp dụng chỉ với phần nắp, hoặc với một vị trí cụ thể có ứng suất tăng trong vỏ nang cũng như vùng của cả phần nắp lẫn phần thân mà chồng lên nhau do việc lắp lồng vào nhau của viên nang vì đây là một phần của vỏ nang mà chịu ứng suất do sự lắp vỏ nang bằng cách sử dụng, ví dụ, sự lắp đan xen.

Fig.3 là sơ đồ thể hiện phương pháp sản xuất và nạp vỏ viên nang mềm dẻo bao gồm việc xử lý nhiệt theo sáng chế. Bước thứ nhất 320 của phương pháp trên Fig.3 là đúc viên nang vỏ mềm dẻo, bước này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng phương pháp thông thường thích hợp bất kỳ. Tiếp đó, viên nang mềm dẻo được tạo ra và/hoặc nạp trong bước 322 bằng vật liệu mong muốn. Khi được nạp/được tạo ra, vỏ nang mềm dẻo được sấy trong bước 324. Thông thường, các chỗ tăng ứng suất được tạo ra trong bước sấy 324.

Theo một phương án, bước sấy 324 và/hoặc quy trình sản xuất viên nang không

gia nhiệt vật liệu vỏ nang cao hơn nhiệt độ chuyển hóa thủy tinh của vật liệu viên nang. Theo phương án này, bước xử lý nhiệt sẽ hữu dụng để làm giảm ứng suất được tạo ra trong bước sấy 324 và/hoặc quy trình tạo ra viên nang.

Theo một phương án khác, bước sấy 324 không kết thúc ở nhiệt độ cao hơn nhiệt độ chuyển hóa thủy tinh của vật liệu viên nang và ngoài ra bước gia nhiệt theo sáng chế sẽ hữu dụng để làm giảm ứng suất được tạo ra trong bước sấy.

Theo một phương án khác nữa, bước xử lý nhiệt có thể được sử dụng cho vỏ nang mềm dẻo được tạo ra bằng phương pháp bất kỳ mà do việc bảo quản và/hoặc vận chuyển sau khi sấy viên nang yêu cầu giảm ứng suất trong vật liệu viên nang.

Bước xử lý nhiệt 326 có thể được thực hiện trong bước sấy 324, sau khi hoàn tất sấy hoặc dạng kết hợp của chúng. Theo phương pháp này, vỏ nang mềm dẻo được gia nhiệt trong bước 326 để làm giảm hoặc loại bỏ các chỗ tăng ứng suất. Tốt hơn nếu sự xử lý nhiệt được áp dụng với toàn bộ vỏ nang, nhưng cũng có thể được áp dụng cụ thể với một hoặc nhiều vị trí của vỏ nang và cụ thể ở một hoặc nhiều vị trí ở đó dự tính có ứng suất tăng.

Đối với viên nang vỏ cứng, hoặc viên nang vỏ mềm, nhiệt độ mà phần được xử lý nhiệt của vỏ nang được tăng cần được lựa chọn để là nhiệt độ tại đó sự giảm ứng suất sẽ diễn ra. Nhiệt độ này cao hơn nhiệt độ chuyển hóa thủy tinh đối với vật liệu vỏ nang và thấp hơn nhiệt độ nóng chảy của vật liệu vỏ nang. Tốt hơn nếu nhiệt độ này gần bằng, nhưng thấp hơn nhiệt độ nóng chảy của vật liệu sử dụng để tạo ra vỏ nang và thường thấp hơn nhiệt độ nóng chảy của vật liệu dùng để tạo ra vỏ nang ít nhất 2°C để tránh làm nóng chảy vật liệu vỏ nang. Ví dụ, nhiệt độ của phần được xử lý nhiệt của vỏ nang có thể được đưa đến nhiệt độ thấp hơn nhiệt độ nóng chảy của vật liệu dùng để tạo ra vỏ nang từ 2°C đến 10°C, hoặc thấp hơn nhiệt độ nóng chảy này từ 2°C đến 7°C hoặc thấp hơn nhiệt độ nóng chảy này từ 2°C đến 5°C, hoặc thấp hơn nhiệt độ nóng chảy này từ 3°C đến 8°C hoặc thấp hơn nhiệt độ nóng chảy từ 3°C đến 6°C, hoặc tốt nhất nếu thấp hơn nhiệt độ nóng chảy của vật liệu dùng để tạo ra vỏ nang từ 2°C đến 3°C.

Nếu vật liệu cần được xử lý có nhiệt độ nóng chảy rất cao hoặc không có nhiệt độ nóng chảy, vật liệu như vậy cần được gia nhiệt đến nhiệt độ cao hơn nhiệt độ chuyển hóa thủy tinh của nó để thực hiện phương pháp theo sáng chế.

Đối với phần lớn vật liệu, nhiệt độ xử lý sẽ nằm trong khoảng từ 22°C đến

120°C. Tốt hơn nếu vận hành trong giới hạn nhiệt độ an toàn xác định của OSHA và bởi vậy trong một số trường hợp thì thiết bị đặc biệt có sự cách nhiệt hoặc các dấu hiệu an toàn khác có thể là cần thiết để thực hiện bước xử lý nhiệt.

Fig.4 là đồ thị thể hiện các nhiệt độ nóng chảy của gelatin được dẻo hóa bằng glyxerin có các tỷ lệ giữa chất dẻo hóa với gelatin khác nhau. Fig.5 là đồ thị thể hiện nhiệt độ chuyển hóa thủy tinh của gelatin được dẻo hóa bằng glyxerin có các tỷ lệ giữa chất dẻo hóa với gelatin khác nhau. Các đồ thị này được sử dụng để xác định nhiệt độ thích hợp để xử lý vỏ nang. Các đồ thị tương tự đối với các polyme khác nhau, hoặc các vật liệu có các tính chất dẻo hóa và nóng chảy khác nhau có thể được tạo ra bằng các phương pháp đã biết. Mặc dù các khoảng nhiệt độ ưu tiên đối với nhiệt độ nóng chảy được đề cập ở trên, nhiệt độ bất kỳ giữa nhiệt độ chuyển hóa thủy tinh và nhiệt độ nóng chảy có thể được sử dụng.

Nhiệt độ tăng của vỏ nang được duy trì trong khoảng thời gian đủ để làm giảm ứng suất bên trong trong vỏ nang. Khoảng thời gian cần thiết cho việc xử lý phụ thuộc vào nhiệt độ lựa chọn, vật liệu vỏ nang, loại thiết bị và loại công nghệ gia nhiệt. Đối với các nhiệt độ gần hơn với nhiệt độ nóng chảy, khoảng thời gian cần thiết cho việc xử lý nhiệt sẽ ngắn hơn, và đối với các nhiệt độ gần hơn với nhiệt độ chuyển hóa thủy tinh khoảng thời gian cần thiết cho việc xử lý nhiệt sẽ dài hơn. Nếu thiết bị lớn hơn, như thiết bị sấy đảo trộn đang được sử dụng, thời gian sấy dài hơn sẽ là cần thiết. Việc gia nhiệt bằng hồng ngoại hoặc vi sóng cũng có thể được sử dụng để gia nhiệt vật liệu vỏ nang.

Nói chung, sự xử lý nhiệt sẽ thường diễn ra trong vài giây cho đến 24 giờ phụ thuộc vào các thông số đã chọn. Người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể xác định độ dài thời gian cần thiết để thực hiện thử nghiệm độ cứng và/hoặc và thử nghiệm va đập trên viên nang được xử lý nhiệt để xác định xem chúng có các tính chất chấp nhận được hay không. Bởi vậy, thời gian gia nhiệt có thể nằm trong khoảng từ 2 giây đến 24 giờ hoặc từ 10 giây đến 18 giờ. Thời gian gia nhiệt cũng có thể từ 2 giây đến một giờ hoặc từ 1 đến 12 giờ. Theo một phương án ưu tiên để sử dụng với viên nang mềm, sự xử lý nhiệt được áp dụng trong thời gian từ 1 đến 2 giờ bằng cách sử dụng băng tải. Nếu thiết bị giữ lớn hơn được sử dụng, như thiết bị sấy đảo trộn, sự xử lý nhiệt có thể diễn ra từ 12 đến 24 giờ. Đối với viên nang vỏ cứng, tốt hơn nếu nhiệt độ được lựa chọn để giảm thời gian xử lý. Như vậy nhiệt độ cao hơn gần

với điểm nóng chảy có thể được lựa chọn, kết quả của chúng đó là sự xử lý nhiệt có thể được áp dụng trong khoảng vài giây.

Tốt hơn nếu độ ẩm tương đối trong quá trình xử lý nhiệt được giữ nhỏ hơn 60%, và cần tương tự hoặc thấp hơn độ ẩm tương đối tại đó thành phẩm sẽ được lưu giữ.

Một ưu điểm khác của phương pháp xử lý nhiệt theo sáng chế đó là cho phép vật liệu vỏ nang mềm dẻo được sấy gia tốc hơn bằng cách sử dụng các quy trình sấy gia tốc mà thường tạo ra ứng suất trong vỏ nang. Quy trình xử lý nhiệt có thể được áp dụng với các viên nang như vậy sau bước sấy gia tốc để làm giảm ứng suất trong vỏ nang được tạo ra bởi sự sấy gia tốc. Kết quả là, thời gian sấy có thể được rút ngắn đáng kể khi sử dụng bước xử lý nhiệt của quy trình này.

Một ưu điểm khác của phương pháp xử lý nhiệt theo sáng chế đó là phương pháp này cho phép sử dụng lượng chất dẻo hóa ít hơn trong vỏ nang vì các ứng suất được tạo ra trong quá trình sản xuất viên nang có thể được giảm bởi quy trình xử lý nhiệt. Điều này là có lợi vì việc sử dụng chất dẻo hóa cũng có một số nhược điểm mà có thể được làm giảm hoặc được tránh bằng cách giảm lượng chất dẻo hóa cần thiết trong vỏ nang.

Các ví dụ sau là để minh họa nhưng không giới hạn sáng chế. Các cải biến và thay đổi thích hợp khác của các điều kiện và thông số khác nhau thường gặp trong lĩnh vực này, và là hiển nhiên với người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, đều nằm trong phạm vi của sáng chế. Các ví dụ sau minh họa việc thực hiện sáng chế theo một số phương án ưu tiên.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1 (va đập và độ cứng của viên nang được xử lý nhiệt):

Tác động của việc xử lý nhiệt lên độ cứng và độ bền va đập của viên nang mềm được nghiên cứu. Đối với thử nghiệm đối chứng, viên nang chứa vật liệu nạp ưa béo được đặt vào đĩa cân có giấy ăn trên đỉnh ở điều kiện môi trường và được sấy. Việc sử dụng vật liệu ưa nước được dự tính để tạo ra kết quả tương tự.

Viên nang thử nghiệm được sấy gia tốc với sự xử lý nhiệt diễn ra trong quá trình sấy. Với quy trình này, nhiệt độ được tăng lên từ khoảng 30°C đến 48°C trong khoảng 14 giờ, sau đó nhiệt độ được đưa trở lại xuống đến 25°C. Độ ẩm tương đối cũng được duy trì ở mức cao từ đầu đến cuối thử nghiệm và nằm trong khoảng từ

79%RH đến 2%RH khi nhiệt độ tăng.

Độ cứng của mẫu thử được đo bằng cách sử dụng Bareiss Digitest Gelomat theo ASTM D2240 với tốc độ 0,01mm/giây trong khoảng thời gian 20 giây. Độ bền va đập được đo bằng cách thả quả cân 237,6 g từ các độ cao khác nhau lên viên nang cho đến khi viên nang vỡ. Nghiên cứu độ ẩm buồng phun nước muối được tiến hành để so sánh kết quả va đập và độ cứng trên một phạm vi rộng của độ ẩm tương đối cân bằng.

Fig.7 là đồ thị thể hiện kết quả của thử nghiệm độ cứng và va đập trên độ ẩm tương đối cân bằng (ERH: equilibrium relative humidity) nằm trong khoảng từ 10% đến 50%. Ở tất cả các ERH, độ bền va đập đối với viên nang được xử lý nhiệt là cao hơn so với các kết quả đối với viên nang đối chứng. Quan trọng hơn, như được thể hiện trên Fig.8, có độ cứng tối ưu nằm trong khoảng từ 7 N đến 10N ở đó độ bền va đập đối với viên nang được xử lý nhiệt cao hơn nhiều so với viên nang đối chứng. Đây là khoảng độ cứng tại đó phần lớn viên nang được xem là khô theo cách chấp nhận được.

Sự phân rã viên nang cũng được thử nghiệm, và không có khác biệt đáng kể giữa viên nang được xử lý nhiệt và viên nang đối chứng.

Tuy nhiên, cần hiểu rằng mặc dù nhiều đặc tính và ưu điểm của sáng chế đã được nêu trong phần mô tả ở trên, cùng với các chi tiết về kết cấu và chức năng theo sáng chế, nhưng phần mô tả này chỉ để minh họa, và các thay đổi có thể được tiến hành chi tiết, đặc biệt là về hình dạng, kích cỡ và cách bố trí các bộ phận theo nguyên lý của sáng chế với phạm vi đầy đủ được thể hiện bởi nghĩa rộng thông thường của các thuật ngữ trong đó yêu cầu bảo hộ kèm theo được diễn đạt.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp xử lý vỏ nang cứng bao gồm các bước:

gia nhiệt một phần vỏ nang cứng đến nhiệt độ cao hơn nhiệt độ chuyển hóa thủy tinh của vỏ nang nhưng thấp hơn nhiệt độ nóng chảy của vỏ nang trong khoảng thời gian đủ để làm giảm ứng suất bên trong vỏ nang.

2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó phần vỏ nang này được gia nhiệt đến nhiệt độ thấp hơn nhiệt độ nóng chảy của vỏ nang từ 2°C đến 10°C.

3. Phương pháp theo điểm 1, trong đó phần vỏ nang này được gia nhiệt đến nhiệt độ thấp hơn nhiệt độ nóng chảy của vỏ nang từ 2°C đến 7°C.

4. Phương pháp theo điểm 1, trong đó phần vỏ nang này được gia nhiệt đến nhiệt độ thấp hơn nhiệt độ nóng chảy của vỏ nang từ 2°C đến 3°C.

5. Phương pháp theo điểm 2, trong đó bước gia nhiệt được thực hiện ở độ ẩm tương đối nhỏ hơn 60%.

6. Phương pháp theo điểm 1, trong đó phần vỏ nang cứng này là phần nắp.

7. Phương pháp theo điểm 1, trong đó phần vỏ nang cứng này là phần ở đó phần nắp chồng lên phần thân của vỏ nang.

8. Phương pháp theo điểm 1, trong đó phần vỏ nang cứng này là toàn bộ vỏ nang.

9. Phương pháp theo điểm 1, trong đó bước gia nhiệt được thực hiện ngay trước khi đóng kín vỏ nang cứng bằng cách lắp phần nắp và phần thân với nhau.

10. Phương pháp theo điểm 1, trong đó bước gia nhiệt được thực hiện sau khi vỏ nang cứng được đóng kín bằng cách lắp phần nắp và phần thân với nhau.

11. Phương pháp theo điểm 5, trong đó khoảng thời gian gia nhiệt là từ 2 giây đến 12 giờ.

12. Phương pháp theo điểm 1, trong đó khoảng thời gian gia nhiệt là từ 2 giây đến 1 giờ.

13. Phương pháp theo điểm 1, trong đó khoảng thời gian gia nhiệt là từ 1 giờ đến 12

giờ.

14. Phương pháp theo điểm 1, trong đó vỏ nang bao gồm cơ cấu khóa được chọn từ (i) việc lắp đan xen, (ii) các vòng khóa được đúc thành cả phần nắp và phần thân của viên nang, (iii) việc áp dụng dung dịch tạo dải với mặt phân cách hoặc đường nối giữa phần nắp và phần thân của viên nang, và (iv) các chỗ lõm đúc của phần nắp và phần thân của viên nang.

15. Phương pháp theo điểm 1, trong đó vỏ nang bọc nang vật liệu nạp hút ẩm.

16. Phương pháp theo điểm 1, trong đó vỏ nang có tỷ lệ giữa chất dẻo hóa và polyme nằm trong khoảng từ 0 đến 0,25.

1/7

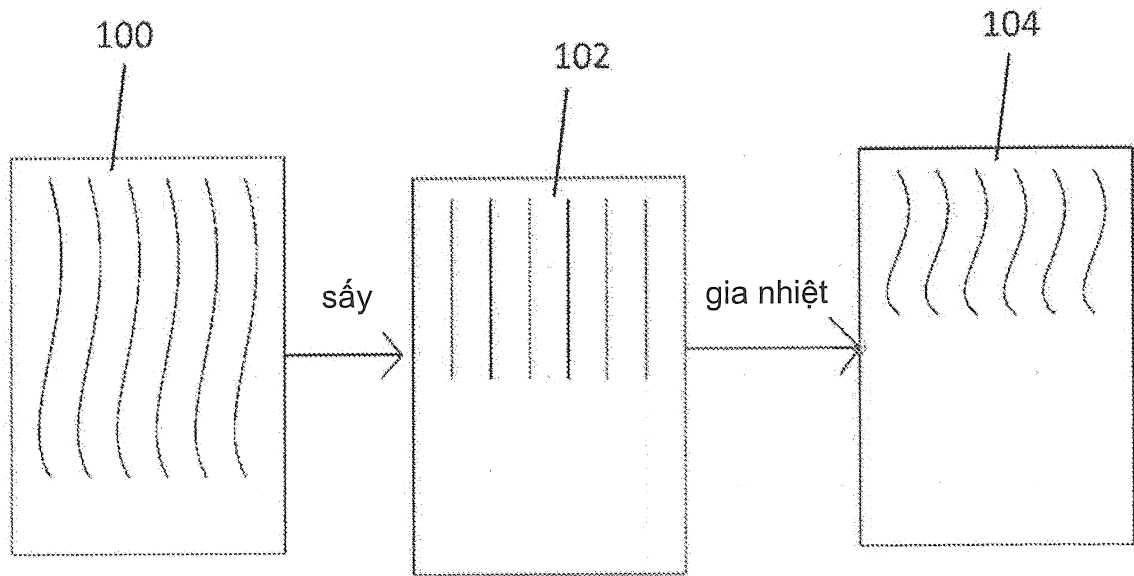


Fig.1

2/7

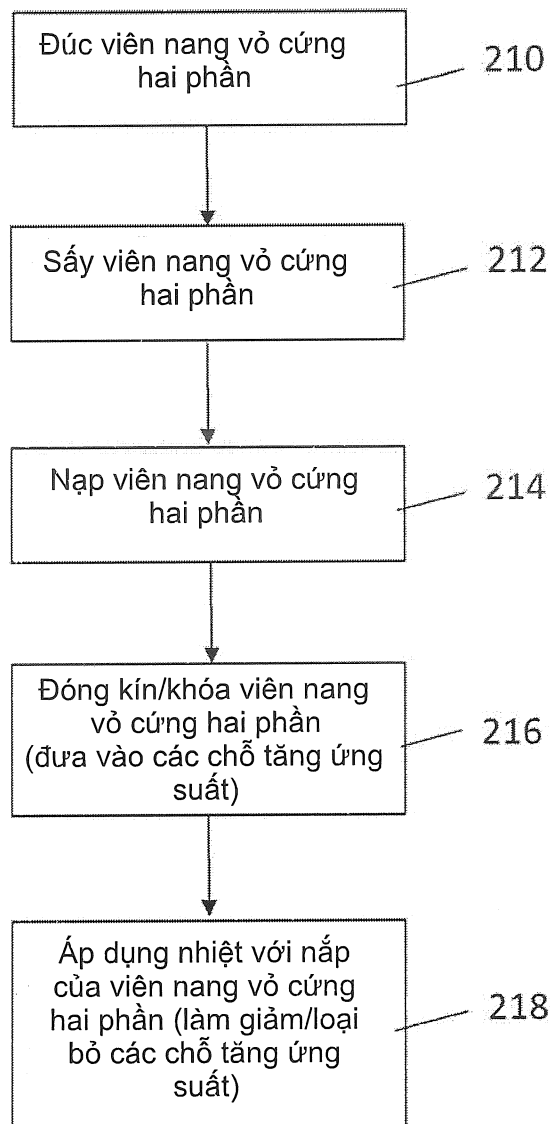


Fig.2

3/7

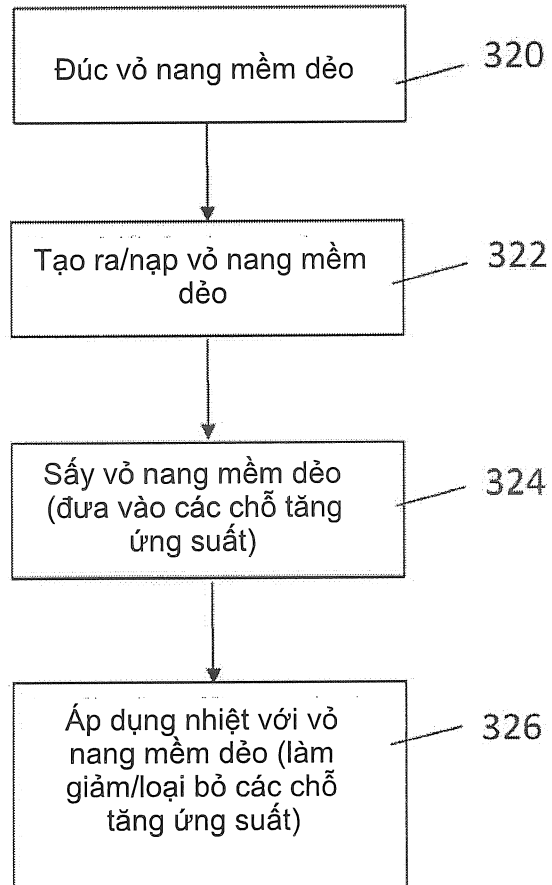


Fig.3

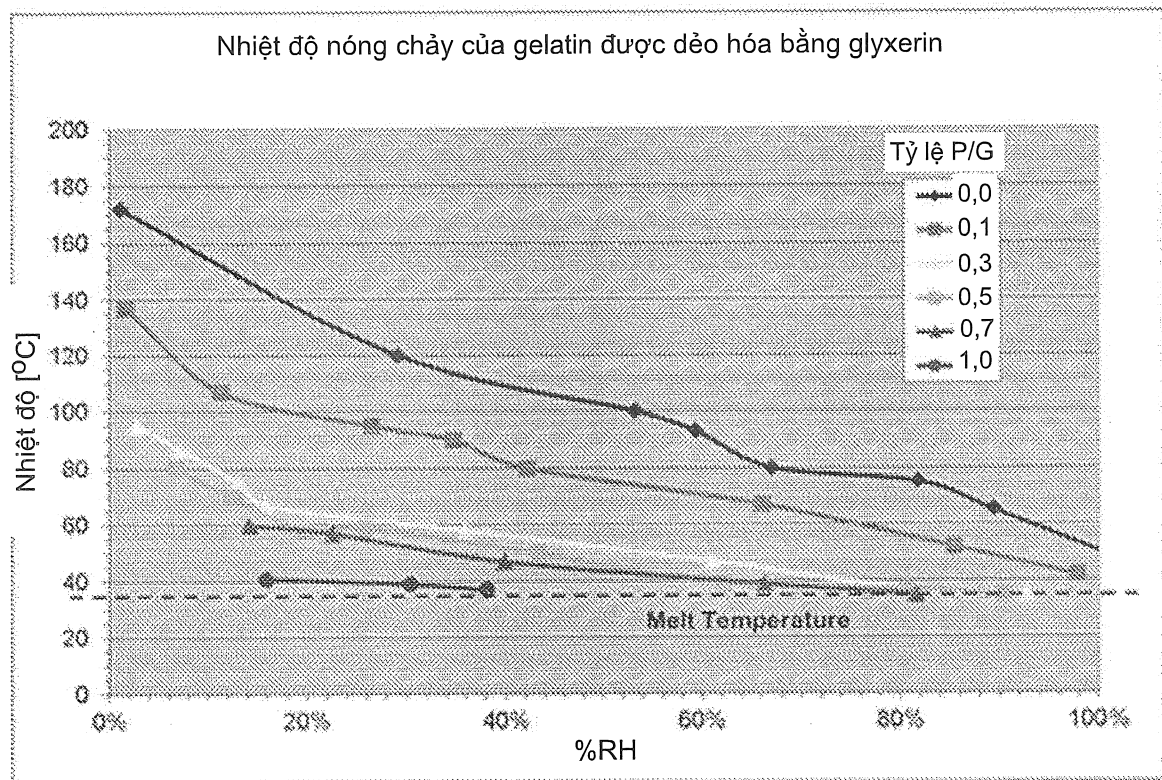


Fig.4

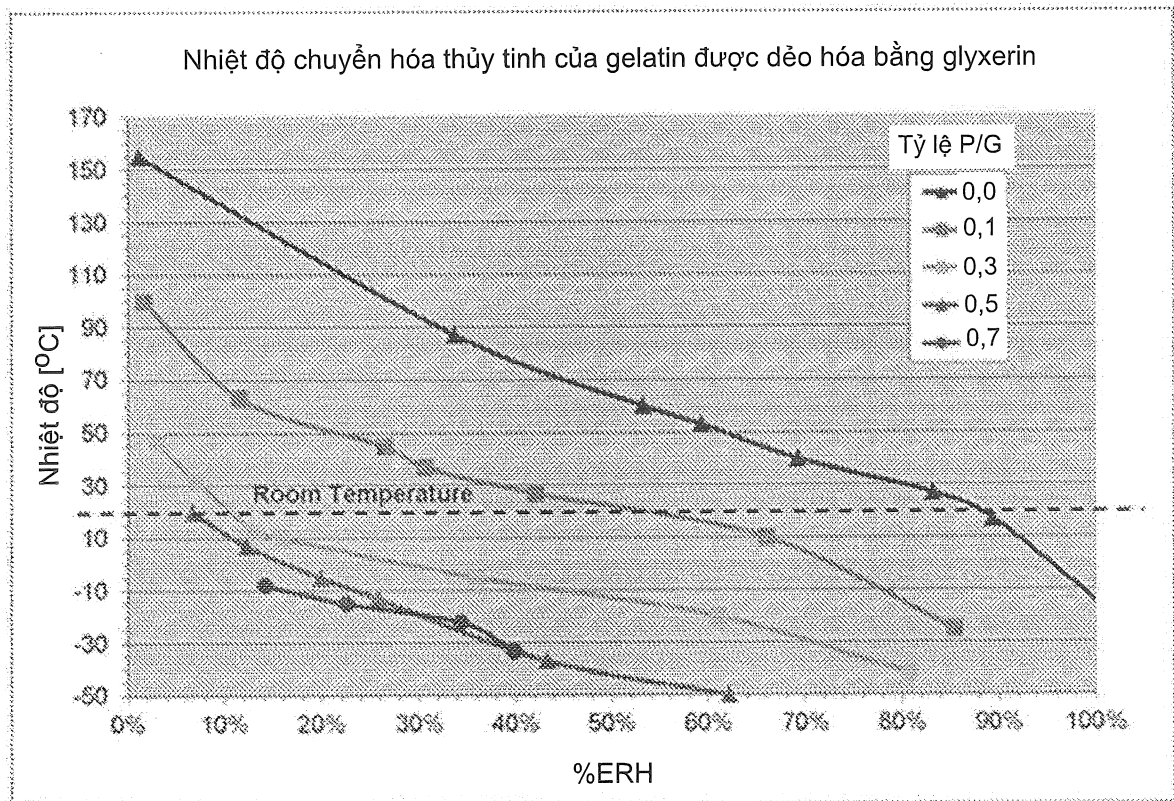


Fig.5

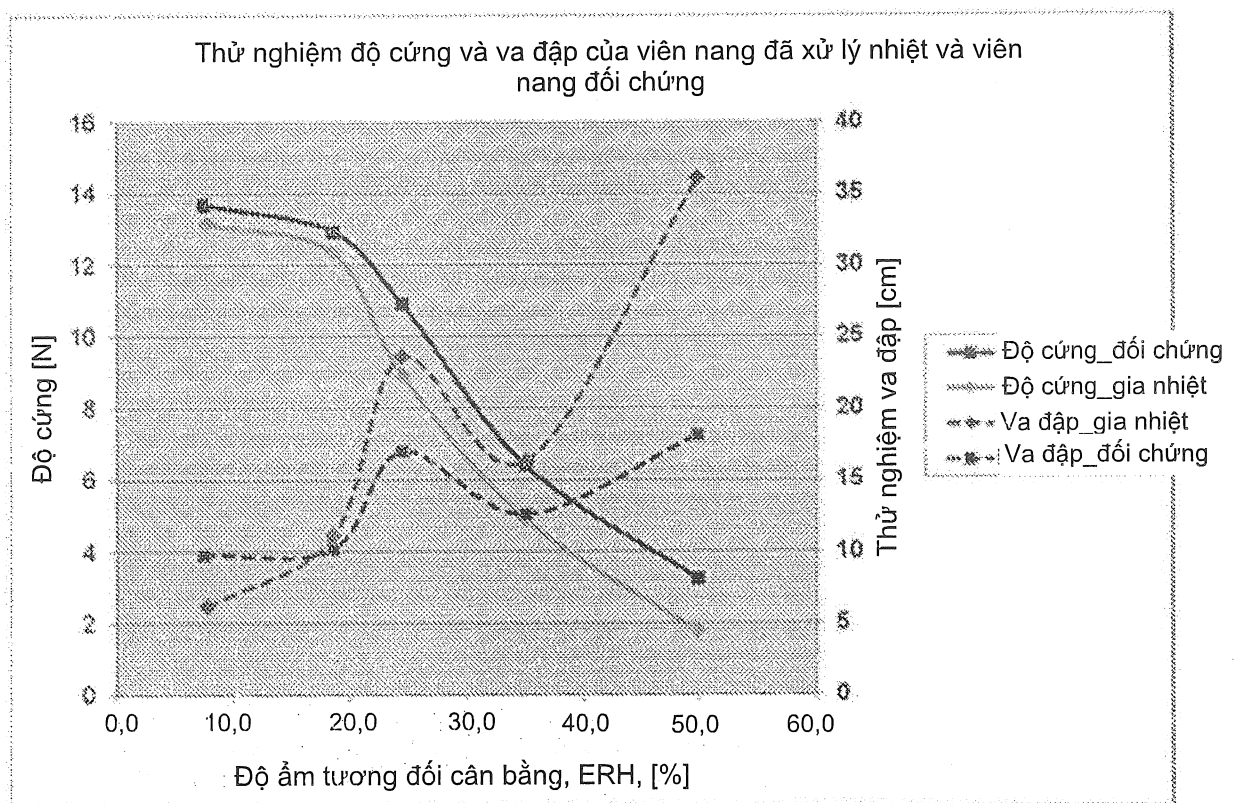


Fig.6

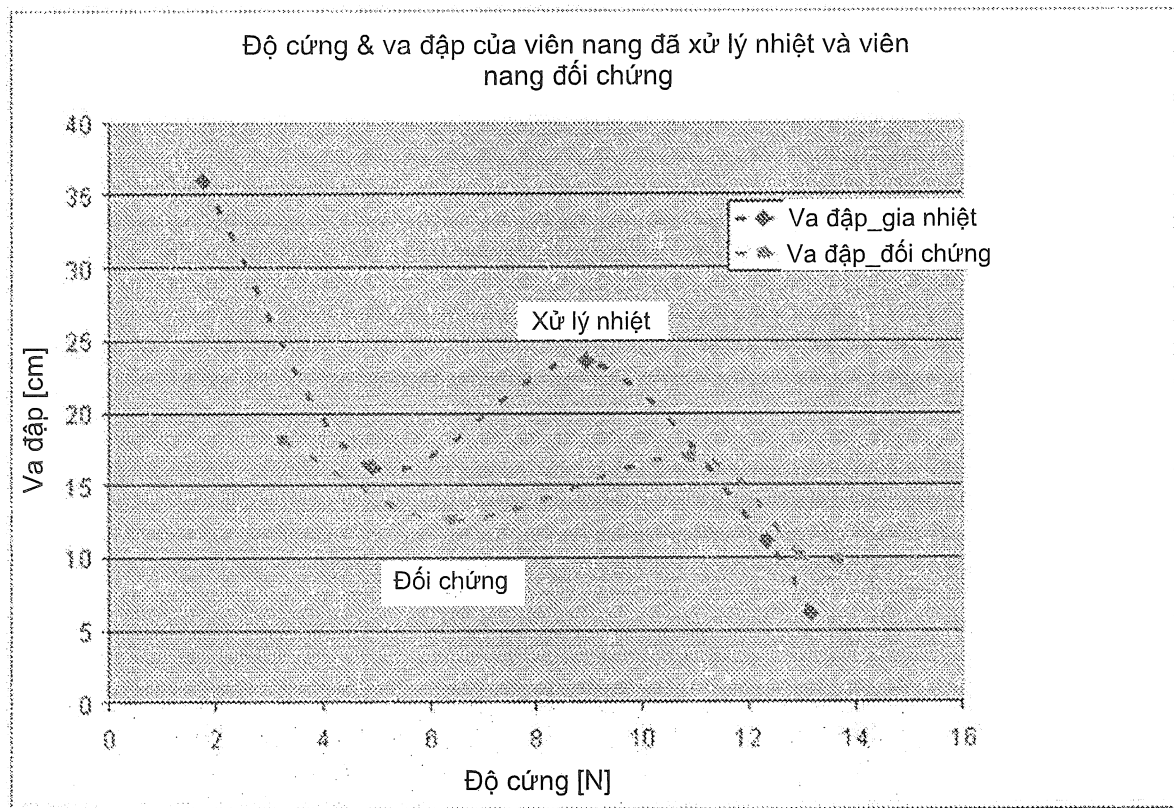


Fig.7