



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0048454

(51)^{2020.01} A61K 9/48; A23L 33/155; A61K 47/12; (13) B
A23L 33/15; A61K 31/375

-
- (21) 1-2021-08111 (22) 22/05/2020
(86) PCT/EP2020/064288 22/05/2020 (87) WO2020/234458 26/11/2020
(30) 19382412.5 22/05/2019 EP
(45) 25/07/2025 448 (43) 25/02/2022 407A
(73) BAYER CONSUMER CARE AG (CH)
Peter Merian-Strasse 84, 4052 Basel, Switzerland
(72) ZUMETA PÉREZ, Javier (ES); SANZ SAIZ, María del Pilar (ES); CABALLO
GONZÁLEZ, María Angela (ES); IGLESIAS PINEIRO, María Elena (ES); TENA
SERRANO, Rubén (ES); MONTES OVIANO, Lucía (ES); PRIOR CABANILLAS,
Alberto (ES).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) PHƯƠNG PHÁP GIẢM TÍNH DỄ VỠ CỦA DƯỢC PHẨM HOẶC THỰC PHẨM
BỔ SUNG Ở DẠNG VIÊN NANG GELATIN GEL MỀM

(21) 1-2021-08111

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm, tốt hơn là thực phẩm bổ sung hoặc dược phẩm, bao gồm hoặc chỉ bao gồm (các) vitamin (a), và các khoáng chất tùy chọn (b), và chất mang dược dụng hoặc chấp nhận được về mặt thực phẩm như các chất dinh dưỡng DHA và / hoặc EPA (c), được bao trong gelatin mềm như vỏ gelatin từ bò, lợn, thực vật và được succinyl hóa, trong đó (các) vitamin này bao gồm Vitamin C và Vitamin C này, ít nhất một phần, ở dạng muối ascorbat chẳng hạn như, nhưng không chỉ giới hạn ở, Canxi ascorbat hoặc muối cation hóa trị hai bất kỳ khác như Magie ascorbat.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến viên nang gel mềm dạng liều đơn vị thực phẩm bổ sung hoặc dược phẩm, chủ yếu chứa các vitamin trong đó axit ascorbic đã được thay thế bằng muối ascorbat, tốt hơn là bằng canxi ascorbat, và tùy ý các hợp chất khoáng và chất mang thích hợp cho thực phẩm hoặc dược phẩm như axit Docosahexaenoic omega 3 (DHA) và/hoặc axit Eicosapentaenoic omega 3 (EPA).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Việc sử dụng viên nang gel mềm đang gia tăng trên nhiều ứng dụng bao gồm thuốc kê đơn, sức khỏe người tiêu dùng, vitamin, và thực phẩm bổ sung khoáng chất.

Phương pháp sản xuất sản phẩm gel mềm diễn ra trong năm giai đoạn: sản xuất khối vỏ, sản xuất vật liệu nạp, quy trình bao nang, làm khô, và hoàn thiện (xem, ví dụ, Hutchison KG, Ferdinando J. "Soft capsules". In: Aulton ME, Taylor KMG. *Aulton's pharmaceuticals: the design and manufacture of medicine*. Elsevier Health Sciences 2013, pp 597-610).

Theo truyền thống, vỏ ngoài ("vỏ") được tạo ra từ gelatin, (các) chất dẻo hóa và nước. Các vật liệu tùy ý có thể được chứa trong công thức vỏ như chất cản quang, chất màu, hương liệu, chất làm ngọt, và chất bảo quản. Vật liệu này được tạo hình thành vỏ mà tạo ra lớp ngoài cùng của viên nang và giữ vật liệu nạp bên trong, vật liệu này thường chứa (các) API hoặc (các) chất dinh dưỡng và (các) tá dược mà được sử dụng để nạp vào bản thân vỏ ("phần nạp").

Một trong số các thách thức thông thường liên quan đến đặc tính của viên nang gel mềm là xu hướng trở nên giòn của các viên nang này, đặc biệt là ở các viên nang gelatin gel mềm đa vitamin / đa khoáng chất. Các nhà sản xuất viên nang thường liên kết đặc tính kém của viên nang với quy trình sản xuất hoặc điều kiện bảo quản. Tuy nhiên, thành phần của vỏ hoặc công thức chất nạp cũng có thể đóng vai trò đối với hiện tượng này.

Yếu tố chính để ngăn ngừa tính giòn thường liên quan đến việc duy trì tính dẻo uốn tối ưu trong vỏ viên nang, mặc dù các yếu tố khác, chẳng hạn như áp suất nạp và

các tác động trong quá trình đóng gói, lưu trữ và/hoặc vận chuyển, cũng đóng một vai trò quan trọng.

Tính đàn hồi và tính dễ uốn của vật liệu vỏ thường liên quan đến loại nguồn gốc gelatin, loại phương pháp biến tính, khối lượng phân tử, độ bền Bloom, loại và lượng chất dẻo hóa và hàm lượng chất màu như hàm lượng titan dioxit, trong đó đã biết rằng mức độ titan dioxit cao thường liên quan đến nguy cơ độ giòn cao hơn.

Hơn nữa, tính đàn hồi và tính dễ uốn của vật liệu vỏ cũng liên quan đến hàm lượng ẩm của vỏ nang. Theo nghĩa này và theo cách không đổi, nước của công thức vỏ di chuyển từ vật liệu vỏ ra môi trường. Gel mềm mới được tạo thành ở máy bao nang thể hiện hàm lượng ẩm nằm trong khoảng từ 35% đến 40% (khối lượng/khối lượng). Trong quy trình làm khô, không khí xuyên qua vỏ di chuyển nước ra ngoài bề mặt gel mềm làm giảm hàm lượng nước ban đầu đến 20% đến 25% (khối lượng/khối lượng) trong quy trình làm khô thứ nhất hay quy trình làm khô động và đến 10% đến 15% (khối lượng/khối lượng) trong quy trình làm khô thứ hai hay quy trình làm khô tĩnh (xem, ví dụ, Gullapalli RP. Soft gelatin capsules (softgels). *J Pharm Sci.* 2010; 99(10): 4107-48), trong đó nếu viên nang mất lượng ẩm quá mức (quá khô) thì chúng có xu hướng trở nên giòn. Hiện tượng này cũng xảy ra trong quá trình bảo quản. Để tối thiểu hóa sự di chuyển của nước, các yếu tố như độ tuổi gelatin, độ dày dải gelatin và chất làm trơn được sử dụng trong quá trình bao nang có thể được tối ưu hóa, và các điều kiện làm khô hoặc bảo quản (nhiệt độ, độ ẩm và điều kiện dòng khí) có thể được kiểm soát thêm. Thực ra, trong suốt các tháng mùa đông lạnh, hệ thống gia nhiệt đã làm khô không khí đến độ ẩm tương đối 15 đến 20 phần trăm. Viên nang tiếp xúc với không khí khô như vậy sẽ mất độ ẩm trong vài phút, trở nên giòn. Trong các điều kiện này, máy tạo ẩm công nghiệp di động có thể được sử dụng để duy trì độ ẩm tương đối ở phạm vi tối ưu từ 45 đến 50 phần trăm. Sử dụng dây buộc túi có thể tái bịt kín cho các hộp viên nang đã mở sẽ giúp người vận hành bảo vệ viên nang dễ dàng hơn khi ở trong phòng bao nang. Do đó, rõ ràng là các điều kiện sản xuất và bảo quản sẽ ảnh hưởng đến độ giòn của viên nang mềm.

Hơn nữa, nước tự do của vỏ có thể di chuyển đến phần nạp. Sự có mặt của các hợp chất hút ẩm trong phần nạp, hút nước từ môi trường xung quanh nó thông qua hấp thụ hoặc hấp phụ, có thể thúc đẩy viên nang giòn bằng cách giảm độ đàn hồi của vật liệu

vỏ hoặc tăng áp suất bên trong. Do đó, điều quan trọng là phải nhận ra rằng các thông số công thức cũng đóng một vai trò quan trọng trong đặc tính tổng thể của viên nang, bao gồm cả xu hướng trở nên giòn của nó.

Kết luận, nhiều thông số công thức có thể ảnh hưởng đến các tính chất cơ học của nguyên liệu thô và bản thân viên nang. Cần có kinh nghiệm chuyên sâu trong lĩnh vực sản xuất viên nang để xác định các đặc tính cơ bản cốt lõi ảnh hưởng đến đặc tính viên nang. Do đó, điều quan trọng là các nhà sản xuất cũng phải nhận biết và kiểm tra nghiêm ngặt các thông số này để cải thiện đặc tính của viên nang gelatin mềm.

Sáng chế đương đầu với vấn đề kỹ thuật là xác định các thông số công thức khác mà có ảnh hưởng đáng kể đến độ giòn của viên nang gel mềm và đã giải quyết vấn đề này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến dược phẩm hoặc thực phẩm bổ sung được phối chế dưới dạng viên nang gelatin gel mềm, trong đó viên nang này chứa chế phẩm nạp và tùy ý chế phẩm vỏ

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm hoặc thực phẩm bổ sung dưới dạng viên nang gelatin gel mềm, chứa: (a) một hoặc nhiều vitamin, trong đó (các) vitamin này bao gồm Vitamin C, và trong đó Vitamin C này có mặt dưới dạng muối ascorbat tinh khiết ít nhất 85%, trong đó tỷ lệ phần trăm này được tính bằng cách xác định lượng muối ascorbat trên tổng lượng muối ascorbat và axit ascorbic có trong dược phẩm hoặc thực phẩm này, và tùy ý (b) một hoặc nhiều khoáng chất, và (c) chất mang dược dụng hoặc chấp nhận được về mặt thực phẩm như các chất dinh dưỡng DHA hoặc EPA.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm hoặc thực phẩm bổ sung dưới dạng viên nang gelatin gel mềm, chỉ bao gồm (a) một hoặc nhiều vitamin, trong đó (các) vitamin này bao gồm Vitamin C, và tùy ý (b) một hoặc nhiều khoáng chất, và (c) chất mang dược dụng hoặc chấp nhận được về mặt thực phẩm như các chất dinh dưỡng DHA hoặc EPA; trong đó nguyên liệu thô được sử dụng để cung cấp Vitamin C có mặt trong dược phẩm hoặc thực phẩm bổ sung này chứa ít nhất là 85% (khối lượng/khối lượng) muối ascorbat, trong đó tỷ lệ phần trăm theo khối lượng này được tính bằng cách xác định lượng muối ascorbat trên tổng lượng muối ascorbat và axit ascorbic có trong

nguyên liệu thô được sử dụng để đưa vitamin C vào dược phẩm hoặc thực phẩm bổ sung.

Theo khía cạnh thêm nữa, sáng chế đề xuất phương pháp làm giảm tính dễ vỡ của dược phẩm hoặc thực phẩm bổ sung ở dạng viên nang gelatin mềm chứa (a) một hoặc nhiều vitamin, trong đó ít nhất một trong số (các) vitamin đó là Vitamin C ở dạng axit Ascorbic, và tùy ý (b) một hoặc nhiều khoáng chất, và (c) các chất mang dược dụng hoặc chấp nhận được về mặt thực phẩm như DHA và/hoặc EPA; trong đó phương pháp này bao gồm việc thay thế một phần hoặc toàn bộ hàm lượng Vitamin C ở dạng axit Ascorbic bằng Vitamin C ở dạng muối ascorbat.

Theo khía cạnh thêm nữa, sáng chế đề xuất phương pháp làm giảm tính dễ vỡ của dược phẩm hoặc thực phẩm bổ sung ở dạng viên nang gelatin mềm, bao gồm hoặc chỉ bao gồm (a) một hoặc nhiều vitamin, trong đó ít nhất một trong số (các) vitamin đó là Vitamin C ở dạng axit Ascorbic, và tùy ý (b) một hoặc nhiều khoáng chất, và (c) các chất mang dược dụng hoặc chấp nhận được về mặt thực phẩm như DHA và/hoặc EPA, trong đó phương pháp này bao gồm việc giảm một phần hoặc toàn bộ hàm lượng Vitamin C ở dạng axit ascorbic.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1. Các hình vẽ này minh họa phép thử bên trong được sử dụng trong các ví dụ để đánh giá độ giòn của viên nang gelatin mềm. Phương pháp này bao gồm việc đặt từng viên nang lên bề thử kim loại sao cho đường nối luôn song song với đĩa (Fig.1A). Ống metacrylat được đặt sao cho viên nang nằm ở giữa ống (Fig.1B). Một quả nặng được đặt trên bề và đặt lên phần trên cùng của nó (Fig.1C) và sau đó bề được mở để quả nặng rơi lên viên nang (Fig.1D), sau khi quả nặng rơi xuống, tính toàn vẹn của viên nang được kiểm tra (Fig.1E và Fig.1F).

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế có thể được hiểu dễ hơn nhờ tham chiếu đến phần mô tả chi tiết dưới đây về các phương án được ưu tiên của sáng chế và các ví dụ được nêu trong bản mô tả này.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "dược phẩm" có nghĩa là chế phẩm, mà thích hợp để làm thuốc kê đơn và thuốc OTC, và chỉ có sẵn từ các bác sĩ, trong cửa hàng

được hoặc hiệu thuốc.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "thực phẩm bổ sung" để chỉ chế phẩm, mà để bổ sung lượng hấp thu thực phẩm thông thường với các yếu tố dinh dưỡng bổ sung để nâng cao chất lượng cuộc sống, và có thể mua tự do không cần đơn thuốc từ các hiệu tạp hóa hoặc siêu thị, mà không phải chỉ ở hiệu thuốc.

Như được sử dụng ở đây, dược phẩm hoặc thực phẩm bổ sung được phối chế dưới dạng viên nang gelatin gel mềm.

Sáng chế đương đầu với vấn đề xác định nguyên nhân gốc rễ tiềm ẩn của các vấn đề dễ vỡ nói chung trong viên nang gelatin gel mềm đa vitamin / đa khoáng chất và để xác định giải pháp cho vấn đề này.

Điều thú vị là, như được thể hiện trong ví dụ 1, các thử nghiệm về tính dễ vỡ được thực hiện đối với các chế phẩm đa vitamin / đa khoáng chất tiêu chuẩn và với các lô khác nhau thu được từ đó, không chứa Vitamin C hoặc chứa Vitamin C ở dạng axit Ascorbic hoặc ở dạng muối ascorbat như Canxi ascorbat, đã chỉ ra rằng có thể tránh được sự dễ vỡ của các sản phẩm tiêu chuẩn này bằng cách loại bỏ Vitamin C ra khỏi chế phẩm hoặc bằng cách thay thế axit Ascorbic bằng nguồn Vitamin C ở dạng muối ascorbat như Canxi ascorbat. Không có chất thay thế nào khác được thử nghiệm và chỉ ra trong ví dụ này là có tác động thực sự và lâu dài đến tính dễ vỡ của các chế phẩm được thử nghiệm này. Hơn nữa, thay đổi bất kỳ trong số các thay đổi được thực hiện liên quan đến công thức vỏ (loại gelatin, loại chất dẻo hóa và lượng chất dẻo hóa), các thông số quy trình bao nang (độ dày dải gelatin và loại chất làm trơn) và điều kiện làm khô (dòng khí, nhiệt độ và độ ẩm) đều giải quyết vấn đề độ giòn của các sản phẩm này. Ngoài ra, các thử nghiệm được thực hiện và nêu chi tiết trong ví dụ 2 của bản mô tả đã kết luận rằng việc loại bỏ Vitamin C ở dạng axit Ascorbic ra khỏi chế phẩm nạp của viên nang mềm đã tránh được các vấn đề dễ vỡ liên quan đến các sản phẩm thu được từ đa vitamin. Không có chất thay thế nào khác được thử nghiệm và chỉ ra trong ví dụ là có tác động thực sự và lâu dài đến tính dễ vỡ của các chế phẩm được thử nghiệm này.

Do đó, các kết quả như được cung cấp ở đây chỉ ra rằng axit ascorbic tương tác với các thành phần khác của phần nạp, làm yếu vỏ và làm cho viên nang dễ vỡ. Việc sử dụng Vitamin C dưới dạng muối ascorbat sẽ giảm thiểu những tương tác này, tránh được sự hư hại trong lớp vỏ và do đó tránh được tính dễ vỡ của nó.

Do đó, khía cạnh thứ nhất của sáng chế đề xuất chế phẩm, tốt hơn là thực phẩm bổ sung hoặc dược phẩm, bao gồm hoặc chỉ bao gồm (các) vitamin (a), và các khoáng chất tùy chọn (b), và chất mang dược dụng hoặc chấp nhận được về mặt thực phẩm như các chất dinh dưỡng DHA và / hoặc EPA (c), được bao trong gelatin mềm như vỏ gelatin từ bò, lợn, thực vật và được sucxinyl hóa, trong đó (các) vitamin này bao gồm Vitamin C và Vitamin C này, ít nhất một phần, ở dạng muối ascorbat chẳng hạn như, nhưng không chỉ giới hạn ở, Canxi ascorbat hoặc muối cation hóa trị hai bất kỳ khác như Magie ascorbat.

Cụ thể là, khía cạnh thứ nhất của sáng chế đề xuất chế phẩm, tốt hơn là thực phẩm bổ sung hoặc dược phẩm, bao gồm hoặc chỉ bao gồm (các) vitamin (a), và các khoáng chất tùy chọn (b), và chất mang dược dụng hoặc chấp nhận được về mặt thực phẩm như các chất dinh dưỡng DHA và / hoặc EPA (c), được bao trong gelatin mềm, trong đó nguyên liệu thô được sử dụng để cung cấp Vitamin C trong thực phẩm bổ sung hoặc dược phẩm cuối cùng là ở dạng muối ascorbat như, nhưng không chỉ giới hạn ở, canxi ascorbat hoặc muối cation hóa trị hai bất kỳ khác như magie ascorbat và không ở dạng axit ascorbic. Theo nghĩa này, cần lưu ý là, theo sáng chế, nguồn ban đầu, nguyên liệu thô, được sử dụng để đưa Vitamin C vào thực phẩm bổ sung hoặc dược phẩm cuối cùng phải có ít nhất một phần là muối ascorbat, chẳng hạn như, nhưng không chỉ giới hạn ở, Canxi ascorbat hoặc muối cation hóa trị hai bất kỳ khác như Magie ascorbat. Tốt hơn là, nguồn ban đầu đối với vitamin C có trong thực phẩm bổ sung hoặc dược phẩm cuối cùng phải có ít nhất 10% (khối lượng/khối lượng) muối ascorbat, chẳng hạn như, nhưng không chỉ giới hạn ở, canxi ascorbat hoặc muối cation hóa trị hai bất kỳ khác như magie ascorbat, trong đó phần trăm khối lượng này được tính bằng cách xác định lượng muối ascorbat trên tổng lượng của toàn bộ muối ascorbat và axit ascorbic có trong nguyên liệu thô được sử dụng để đưa Vitamin C vào thực phẩm bổ sung hoặc dược phẩm cuối cùng này. Tốt hơn nữa là, nguồn ban đầu, nguyên liệu thô, đối với vitamin C có trong thực phẩm bổ sung hoặc dược phẩm cuối cùng phải có ít nhất 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% (khối lượng/khối lượng) muối ascorbat, chẳng hạn như, nhưng không chỉ giới hạn ở, canxi ascorbat hoặc muối cation hóa trị hai bất kỳ khác như magie ascorbat, trong đó phần trăm khối lượng này được tính bằng cách xác định lượng muối ascorbat trên tổng lượng của toàn bộ muối ascorbat và axit ascorbic có trong nguyên liệu thô được sử dụng để đưa Vitamin C vào thực phẩm

bổ sung hoặc dược phẩm cuối cùng này. Tốt hơn nữa là, nguồn ban đầu, nguyên liệu thô, được sử dụng để đưa Vitamin C vào thực phẩm bổ sung hoặc dược phẩm cuối cùng về cơ bản là muối ascorbat tinh khiết, tốt hơn là trên 80%, tốt hơn nữa là trên 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% muối ascorbat tinh khiết, như, nhưng không chỉ giới hạn ở, như canxi ascorbat hoặc muối cation hóa trị hai bất kỳ khác như magie ascorbat.

Canxi ascorbat là hợp chất có công thức phân tử là $\text{CaC}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_{12}$. Nó là muối canxi của axit ascorbic, một trong số các ascorbat khoáng. Nó chứa khoảng 10% khối lượng canxi. Đối với chất phụ gia thực phẩm, nó có số E là E 302. Nó được phê chuẩn để sử dụng làm chất phụ gia thực phẩm ở châu Âu, Mỹ và Australia và New Zealand.

Do đó, các chế phẩm theo khía cạnh đầu tiên của sáng chế, bao gồm Vitamin C và có thể còn bao gồm các vitamin, khoáng chất hoặc loại chất dinh dưỡng khác, miễn là nguyên liệu thô được sử dụng để sản xuất Vitamin C có trong thực phẩm bổ sung hoặc dược phẩm cuối cùng, hoặc Vitamin C có mặt trong thực phẩm bổ sung hoặc dược phẩm cuối cùng, về cơ bản là có mặt ở dạng muối ascorbat (như được định nghĩa ở trên) và trong đó thực phẩm bổ sung hoặc dược phẩm này có thể còn bao gồm hoặc chỉ bao gồm ít nhất một hoặc hỗn hợp bất kỳ của các chất, ví dụ, Vitamin A (tức là Retinol palmitat hoặc β -Caroten), Vitamin B1 (tức là Thiamin hoặc Thiamin mononitrat), Vitamin B2 (tức là Riboflavin), Vitamin B3 (tức là Nicotinamit), Vitamin B5 (tức là axit Pantothenic hoặc Canxi pantothenat), Vitamin B6 (tức là Pyridoxin hoặc Pyridoxin hydroclorua), Vitamin B9 (tức là axit Folic hoặc Metafolin), Vitamin B12 (tức là cyanocobalamin), Vitamin H (tức là Biotin), Vitamin D (tức là Vitamin D3), Vitamin E (tức là DL- α -Tocopheryl axetat, DL- α -Tocopherol hoặc D- α -Tocopherol tự nhiên), Vitamin K, Cholin (tức là Bitartrat cholin), Sắt (tức là Sắt cacbonyl, sắt fumarat hoặc sắt sulphat), Iot (tức là Kali iodua hoặc Kali iodat), Magie (tức là Magie oxit), Kẽm (tức là oxit kẽm hoặc Kẽm sunphat), Selen (tức là Natri selenat), Đồng (tức là Đồng oxit hoặc Đồng sunphat), Mangan (tức Mangan sunfat), Canxi (tức là Canxi phosphat hoặc Canxi cacbonat), Crom (tức Crom clorua hoặc Crom picolinat), Molybden (tức là Natri molybdat hoặc Amoni molybdat), Florua (tức là Canxi florua), Clorua, Kali, Natri, DHA (tức là DHA Etyl este dầu cá, DHA dầu cá Triglyceriy hoặc DHA tảo), và/hoặc EPA (tức là DHA Etyl este dầu cá, DHA Triglycerit dầu cá hoặc DHA tảo). Các vitamin, các khoáng chất và các chất dinh dưỡng khác là có bán trên thị trường từ các nguồn đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ.

Tốt hơn là, thực phẩm bổ sung hoặc dược phẩm theo sáng chế bao gồm hoặc chỉ bao gồm Vitamin C ở dạng muối ascorbat như, nhưng không chỉ giới hạn ở, Canxi ascorbat hoặc muối cation hóa trị hai bất kỳ khác như Magie ascorbat (như mô tả ở trên), và ít nhất một vitamin khác được chọn từ nhóm bao gồm hoặc chỉ bao gồm Vitamin A (như β -Caroten), Vitamin B1 (như muối Thiamin), Vitamin B2 (như Riboflavin), Vitamin B3 (như Nicotinamit), Vitamin B5 (như muối Pantothenat), Vitamin B6 (như muối Pyridoxin), Vitamin B12 (như Xyanocobalamin), Vitamin D (như Colecalciferol), Vitamin E (như α -Tocopheryl axetat), Vitamin B9 (như Axit folic hoặc axit Metafolin) và Vitamin H (như Biotin), hoặc kết hợp bất kỳ của chúng.

Cũng tốt hơn là, dược phẩm hoặc thực phẩm bổ sung theo sáng chế, bao gồm hoặc chỉ bao gồm các vitamin (a) được chọn từ Vitamin C ở dạng muối ascorbat như, nhưng không chỉ giới hạn ở, Canxi ascorbat hoặc muối cation hóa trị hai bất kỳ khác như Magie ascorbat, và ít nhất một vitamin khác được chọn từ nhóm bao gồm hoặc chỉ bao gồm Vitamin A (như Retinol palmitat và β -Caroten), Vitamin B1 (như muối Thiamin), Vitamin B2 (như Riboflavin), Vitamin B3 (như Nicotinamit), Vitamin B5 (như muối Pantothenat), Vitamin B6 (như muối Pyridoxin), Vitamin B12 (như Xyanocobalamin), Vitamin D (như Colecalciferol), Vitamin E (như DL- α -Tocopheryl axetat, DL- α -Tocopherol hoặc D- α -Tocopherol tự nhiên), Vitamin B9 (như axit Folic), và Vitamin H (chẳng hạn như Biotin), hoặc kết hợp bất kỳ của chúng.

Theo một phương án được ưu tiên hơn nữa của khía cạnh thứ nhất của sáng chế, dược phẩm hoặc thực phẩm bổ sung bao gồm một hoặc nhiều khoáng chất hoặc chất dinh dưỡng được chọn từ ít nhất một trong danh sách bao gồm hoặc chỉ bao gồm Sắt (như sắt (II) fumarat), Iodua (tốt hơn là Kali iodat), Magie (tốt nhất là Magie oxit), Kẽm (tốt nhất là Kẽm oxit), Selenit (như Natri selenit) và Đồng (tốt hơn là đồng Sulphat), hoặc kết hợp bất kỳ của chúng.

Theo một phương án được ưu tiên hơn nữa của khía cạnh thứ nhất của sáng chế, dược phẩm hoặc thực phẩm bổ sung bao gồm các khoáng chất được chọn từ danh sách bao gồm hoặc chỉ bao gồm Sắt (như sắt cacbonyl), Iodua (tốt hơn là Kali iodua), Canxi (tốt hơn là Canxi cacbonat), Magie (tốt hơn là Magie oxit), Kẽm (tốt hơn là Kẽm oxit), và Đồng (tốt hơn là Đồng oxit), hoặc kết hợp bất kỳ của chúng.

Tốt hơn nữa là, thực phẩm bổ sung hoặc dược phẩm theo sáng chế bao gồm

Vitamin C ở dạng muối ascorbat như, nhưng không chỉ giới hạn ở, Canxi ascorbat hoặc muối cation hóa trị hai bất kỳ khác như Magie ascorbat, và ít nhất một vitamin khác được chọn từ nhóm bao gồm hoặc chỉ bao gồm Vitamin A (như β -Caroten), Vitamin B1 (như muối Thiamin), Vitamin B2 (như Riboflavin), Vitamin B3 (như Nicotinamit), Vitamin B5 (như muối Pantothenat), Vitamin B6 (như muối Pyridoxin), Vitamin B12 (như Xyanocobalamin), Vitamin D (như Colecalciferol), Vitamin E (như α -Tocopheryl axetat), Vitamin B9 (như axit Folic hoặc axit Metafolin), và Vitamin H (như Biotin); và trong đó dược phẩm hoặc thực phẩm bổ sung này còn bao gồm các khoáng chất được chọn từ danh sách bao gồm hoặc chỉ bao gồm Sắt (như Sắt(II) fumarat), Iodua (tốt hơn là Kali iodat), Magie (tốt hơn là Magie oxit), Kẽm (tốt hơn là Kẽm oxit), Selenit (như Natri selenit) và Đồng (tốt hơn là đồng sulphat), hoặc kết hợp bất kỳ của chúng.

Cũng tốt hơn là, theo một phương án được ưu tiên khác của khía cạnh thứ nhất của sáng chế, dược phẩm hoặc thực phẩm bổ sung bao gồm hoặc chỉ bao gồm các vitamin (a) được chọn từ Vitamin C ở dạng muối ascorbat như, nhưng không chỉ giới hạn ở, Canxi ascorbat hoặc muối cation hóa trị hai bất kỳ khác như Magie ascorbat, và ít nhất một vitamin khác được chọn từ nhóm bao gồm hoặc chỉ bao gồm Vitamin A (như Retinol palmitat và β -Caroten), Vitamin B1 (như muối Thiamin), Vitamin B2 (như Riboflavin), Vitamin B3 (như Nicotinamit), Vitamin B5 (như muối Pantothenat), Vitamin B6 (như muối Pyridoxin), Vitamin B12 (như Xyanocobalamin), Vitamin D (như Colecalciferol), Vitamin E (như DL- α -Tocopheryl axetat, DL- α -Tocopherol hoặc D- α -Tocopherol tự nhiên), Vitamin B9 (như axit Folic) và Vitamin H (như Biotin); và trong đó dược phẩm hoặc thực phẩm bổ sung này còn bao gồm các khoáng chất được chọn từ danh sách bao gồm hoặc chỉ bao gồm Sắt (như sắt cacbonyl), Iodua (tốt hơn là Kali iodua), Canxi (tốt hơn là Canxi cacbonat), Magie (tốt hơn là Magie oxit), Kẽm (tốt hơn là Kẽm oxit), và Đồng (tốt hơn là đồng sulphat và / hoặc đồng oxit), hoặc kết hợp bất kỳ của chúng.

Do đó, nhiều loại vitamin và khoáng chất mà tốt hơn là an toàn để dùng cho người bất kỳ bị thiếu khoáng chất và/hoặc vitamin như, nhưng không chỉ giới hạn ở, phụ nữ có thai, phụ nữ đang cho con bú hoặc phụ nữ có khả năng sinh con đang cố gắng có thai, có thể được sử dụng ở dạng liều lượng theo sáng chế với các lượng khác nhau, miễn là (các) vitamin bao gồm Vitamin C, và nguyên liệu thô được sử dụng để sản xuất Vitamin C có trong thực phẩm bổ sung hoặc dược phẩm, hoặc Vitamin C có mặt trong thực phẩm

bổ sung hoặc dược phẩm cuối cùng, là ở dạng muối ascorbat như, nhưng không chỉ giới hạn ở, Canxi ascorbat hoặc muối cation hóa trị hai bất kỳ khác như Magie ascorbat.

Cần lưu ý rằng nhiều loại chất béo và dầu có thể được sử dụng làm chất mang của các chất dinh dưỡng của thực phẩm bổ sung hoặc dược phẩm theo sáng chế. Các chất béo hoặc dầu này bao gồm, ví dụ: dầu ô liu, dầu hạt cải, dầu cọ, dầu dừa, dầu hướng dương, dầu lạc, dầu thực vật, lecithin, dầu cá, dầu hạt bông, dầu đậu nành, mỡ lợn, monoglyxerit, diglyxerit, bơ, bơ thực vật, và các chất béo từ động vật, thực vật và hải sản khác, và chất béo sữa, các loại sáp như sáp ong, được bán trên thị trường từ các nguồn được biết đến bởi những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, và hỗn hợp của chúng. Dầu thực vật là chất béo được ưu tiên để sử dụng trong các thành thực phẩm theo sáng chế. Tốt hơn là, DHA (axit Docosahexaenoic omega) hoặc EPA có thể được sử dụng. Hơn nữa, các hợp chất này có tác dụng như là các chất dinh dưỡng. DHA là một axit béo mạch dài cần thiết cho sự phát triển não và mắt ở trẻ em, và có thể được chứa dưới dạng thành phần của dạng liều lượng theo sáng chế với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến khoảng 300 mg, với khoảng 100 đến 200 mg là được ưu tiên, và khoảng 150 mg là được ưu tiên nhất đối với phụ nữ có thai, phụ nữ đang cho con bú và phụ nữ có khả năng sinh con đang cố gắng mang thai.

Mặt khác, gelatin là một thành phần thiết yếu của vỏ gelatin mềm theo sáng chế. Nguyên liệu gelatin ban đầu được sử dụng trong sản xuất viên nang mềm thu được bằng cách thủy phân một phần vật liệu chứa collagen, như da, các mô liên kết màu trắng hoặc xương của động vật. Tùy thuộc vào quy trình biến tính nhiệt được sử dụng để thu được collagen dạng gelatin, nguyên liệu gelatin có thể được phân loại là gelatin Loại A, thu được từ quá trình xử lý axit đối với xương bò, da bò và da lợn thể hiện điểm đẳng điện nằm trong khoảng từ pH bằng 7 đến pH bằng 9; và gelatin loại B, thu được từ quá trình xử lý kiềm đối với xương bò và da bò và thể hiện điểm đẳng điện nằm trong khoảng từ pH bằng 4,7 đến pH bằng 5,2. Hỗn hợp gelatin Loại A và Loại B có thể được sử dụng để thu được gelatin có độ nhớt và đặc tính độ bền Bloom cần thiết cho sản xuất viên nang. Gelatin thích hợp để sản xuất viên nang được bán trên thị trường từ Sigma Chemical Company, St. Louis, Mo. Đối với mô tả chung về gelatin và viên nang dựa trên gelatin, (xem, ví dụ, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1980), trang 1245 và các trang 1576-1582; và Patent Mỹ số 4,935,243, của Borkan *et al.*, được cấp ngày 19/06/1990; hai tài liệu này được

kết hợp ở đây toàn bộ bằng cách viên dẫn).

Vỏ gelatin mềm của viên nang theo sáng chế, như được điều chế ban đầu, bao gồm gelatin với lượng từ khoảng 20% đến khoảng 60% (khối lượng/khối lượng), tốt hơn là từ khoảng 25% đến khoảng 50% (khối lượng/khối lượng), và tốt nhất là từ khoảng 40% đến khoảng 50% (khối lượng/khối lượng). Gelatin có thể thuộc Loại A và Loại B, hoặc hỗn hợp của chúng với chỉ số Bloom nằm trong khoảng từ khoảng 60 đến khoảng 300.

Chất dẻo hóa là một thành phần khác của vỏ gelatin mềm theo sáng chế. Một hoặc nhiều chất dẻo hóa được kết hợp để tạo ra vỏ gelatin mềm. Do đó, gelatin mềm thu được có các đặc tính mềm dẻo cần thiết để sử dụng làm tác nhân bao nang. Các chất dẻo hóa hữu ích theo sáng chế bao gồm glyxerin, sorbitan, sorbitol, hoặc các polyol có khối lượng phân tử thấp tương tự, và hỗn hợp của chúng.

Vỏ theo sáng chế, như được điều chế ban đầu, thường bao gồm chất dẻo hóa với lượng từ khoảng 10% đến khoảng 35% (khối lượng/khối lượng), tốt hơn là từ khoảng 15% đến khoảng 30% (khối lượng/khối lượng), và tốt nhất là từ khoảng 20% đến khoảng 30% (khối lượng/khối lượng). Chất dẻo hóa được ưu tiên hữu ích trong sáng chế là glyxerin.

Vỏ gelatin mềm theo sáng chế còn chứa nước. Không bị giới hạn bởi lý thuyết, nước được cho là hỗ trợ sự hòa tan hoặc phá vỡ nhanh chóng của lớp vỏ gelatin mềm khi tiếp xúc với dịch tiêu hóa trong cơ thể.

Vỏ theo sáng chế, như được điều chế ban đầu, thường bao gồm nước với lượng từ khoảng 15% đến khoảng 50% (khối lượng/khối lượng), tốt hơn là từ khoảng 25% đến khoảng 40% (khối lượng/khối lượng), và tốt nhất là từ khoảng 30% đến khoảng 40% (khối lượng/khối lượng).

Các thành phần tùy chọn khác mà có thể được kết hợp vào vỏ gelatin mềm bao gồm chất tạo màu bao gồm các lớp phủ màu, hương liệu, chất bảo quản, chất chống oxy hóa, tinh chất và các thành phần thẩm mỹ khác.

Các chế phẩm theo sáng chế có thể được bao trong vỏ gelatin mềm thông thường bất kỳ mà có khả năng chứa một cách đáng kể chế phẩm trong một khoảng thời gian hợp lý. Vỏ gelatin mềm theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách kết hợp lượng

thích hợp của gelatin, nước, chất dẻo hóa và thành phần tùy chọn bất kỳ trong bình phù hợp và lắc và/hoặc khuấy trong khi gia nhiệt đến khoảng 65°C, cho đến khi thu được dung dịch đồng nhất. Sau đó, chế phẩm vỏ gelatin mềm này có thể được sử dụng để bao gói lượng mong muốn của chế phẩm nạp bằng cách sử dụng phương pháp bao gói tiêu chuẩn để sản xuất viên nang gelatin mềm, một mảnh, được bịt kín. Viên nang gelatin được tạo thành hình dạng và kích thước mong muốn để có thể dễ dàng nuốt được. Viên nang gelatin mềm theo sáng chế có kích thước phù hợp để dễ nuốt và thường chứa từ khoảng 100 mg đến khoảng 2000 mg chế phẩm hoạt tính. Viên nang gelatin mềm và phương pháp bao gói được mô tả trong P. K. Wilkinson et al., "Softgels: Manufacturing Considerations", *Drugs and the Pharmaceutical Sciences*, 41 (Specialized Drug Delivery Systems), P. Tyle, Ed. (Marcel Dekker, Inc., New York, 1990) pp.409-449; F. S. Horn et al., "Capsules, Soft", *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, vol. 2, J. Swarbrick and J. C. Boylan, eds. (Marcel Dekker, Inc., New York, 1990) pp. 269-284; M. S. Patel et al., "Advances in Softgel Formulation Technology", *Manufacturing Chemist*, vol. 60, no. 7, pp. 26-28 (July 1989); M. S. Patel *et al.*, "Softgel Technology", *Manufacturing Chemist*, vol. 60, no. 8, pp. 47-49 (August 1989); R. F. Jimerson, "Softgel (Soft Gelatin Capsule) Update", *Drug Development and Industrial Pharmacy (Interphex '86 Conference)*, vol. 12, no. 8 & 9, pp. 1133-1144 (1986); và W. R. Ebert, "Soft Elastic Gelatin Capsules: A Unique Dosage Form", *Pharmaceutical Technology*, vol. 1, no. 5, pp. 44-50 (1977); các tài liệu này được kết hợp toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Viên nang gelatin mềm thu được có thể hòa tan trong nước và dịch tiêu hóa. Khi nuốt viên nang, vỏ gelatin tan hoặc vỡ ra nhanh chóng trong đường tiêu hóa, do đó đưa các hoạt chất được từ nhân lỏng vào hệ sinh lý.

Tốt hơn là viên nang có hình thuôn dài hoặc hình trái xoan để tạo điều kiện cho việc nuốt. Trong trường hợp viên nang chứa 300 đến 700 mg các thành phần hoạt tính kết hợp, viên nang hình thuôn dài có thể có chiều dài khoảng 10 đến 28 mm, tốt hơn là 20 đến 26 mm, cụ thể là khoảng 25 mm và có đường kính khoảng 5 đến 11 mm, tốt hơn là 6 đến 10 mm, cụ thể là 8 đến 9 mm.

Chế phẩm theo sáng chế tốt hơn là có thể chứa ít nhất hai, ba, bốn, năm hoặc ít nhất sáu chất dinh dưỡng được chọn từ nhóm bao gồm hoặc chỉ bao gồm: Sắt (tức là sắt cacbonyl, Sắt(II) fumarat hoặc Sắt(II) sulphat), Iodua (tức là Kali iodua hoặc iodat), Magie (tức là Magie oxit), Canxi (tức là Canxi cacbonat), Kẽm (tức là Kẽm oxit hoặc

Kẽm sulphat), Đồng Selenit (tức là Đồng sulphat hoặc Đồng oxit), DHA và EPA. Hơn nữa, chế phẩm theo sáng chế tốt hơn là có thể chứa ít nhất hai, ba, bốn, năm hoặc ít nhất sáu vitamin được chọn từ nhóm bao gồm hoặc chỉ bao gồm: Vitamin A (tức là Retinol palmitat hoặc β -Caroten), Vitamin B1 (tức là Thiamin hoặc Thiamin mononitrat), Vitamin B2 (tức là Riboflavin), Vitamin B3 (tức là Nicotinamit), Vitamin B5 (như Axit Pantothenic hoặc Canxi pantothenat), Vitamin B6 (tức là Pyridoxin hoặc Pyridoxin hydroclorua), Vitamin B9 (tức là axit Folic hoặc Metafolin), Vitamin B12 (tức là Xyanocobalamin), Vitamin H (tức là Biotin), Vitamin D (tức là Vitamin D3), Vitamin E (tức là DL- α -Tocopheryl axetat, DL- α -Tocopherol hoặc D- α -Tocopherol), Cholin (tức là Bitartrat cholin) và Vitamin K.

Cụ thể hơn, thực phẩm bổ sung hoặc dược phẩm theo sáng chế bao gồm +/- 200%, 150% hoặc 100%, tốt hơn là +/- 50%, tốt hơn là +/- 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5% hoặc 1%, của các thành phần của công thức R21 và/hoặc R22 dưới đây, tính bằng mg trên mỗi viên nang đối với chế phẩm nạp và tỷ lệ phần trăm theo khối lượng trên tổng lượng các thành phần của vỏ đối với chế phẩm vỏ:

Bảng 1. Chế phẩm định tính và định lượng đối với công thức R21 và R22

	Nguyên liệu thô	Công thức R21	Công thức R22
Chế phẩm nạp (mg/viên nang)	Vitamin A dưới dạng Beta-caroten 30%	16,953	16,953
	Vitamin C dưới dạng Canxi ascorbat	123,420	123,420
	Vitamin D3 dưới dạng Colecalciferol 1,0 MIO UI/G	0,560	0,280
	Vitamin E dưới dạng DL-Alpha tocopheryl axetat	15,750	15,750
	Vitamin B1 dưới dạng Thiamin nitrat	2,071	2,071
	Vitamin B2 dưới dạng Riboflavin	1,540	1,540
	Vitamin B3 dưới dạng Nicotinamit	18,900	18,900
	Vitamin B5 dưới dạng D-Pantothenat canxi	9,209	9,209

	Vitamin B6 dưới dạng Pyridoxin hydroclorua	2,772	2,772
	Axit Folic dưới dạng axit Pteroylmonoglutamic	0,560	0,280
	Axit Folic dưới dạng canxi L-metylfolat	0,631	0,316
	Vitamin B12 dưới dạng Xyanocobalamin 0,1%	3,120	3,120
	Biotin dưới dạng D-Biotin	0,036	0,036
	Iot dưới dạng kali iodat	0,316	0,316
	Magie dưới dạng Magie oxit	94,506	94,506
	Kẽm dưới dạng Kẽm oxit	12,450	12,450
	Selenit dưới dạng natri selenit	0,164	0,164
	Đồng dưới dạng Đồng sulfat monohydrat	2,795	2,795
	Sắt dưới dạng Sắt(II) fumarat	42,588	42,588
	DHA dưới dạng etyl este, Dầu MEG-3™ 2050EE	550,000	550,000
	Vàng sáp ong	60,000	60,000
	Silic oxit dạng keo	5,000	5,000
Chế phẩm vỏ (% khối lượng/khối lượng)	Gelatin	43,500	43,500
	Glyxerin	20,000	24,000
	Sắt oxit đỏ	0,250	0,250
	Sắt oxit đen	0,300	0,300
	Nước	35,950	35,950

Theo phương án cụ thể khác, thực phẩm bổ sung hoặc dược phẩm theo sáng chế bao gồm +/- 200%, 150% hoặc 100%, tốt hơn là +/- 50%, tốt hơn là +/- 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5% hoặc 1%, của các thành phần của mỗi trong số các công thức G3, G5, G7 hoặc G8 dưới đây (tính bằng mg trên mỗi viên nang đối với chế phẩm nạp và tỷ lệ phần trăm theo khối lượng trên tổng lượng các thành phần của vỏ, đối với chế phẩm vỏ):

Bảng 2 Chế phẩm định tính và định lượng đối với công thức G3, G5, G7 và G8.

	Nguyên liệu thô	Công thức G3	Công thức G5	Công thức G7	Công thức G8
Chế phẩm nạp (mg/viên nang)	Vitamin A dưới dạng Beta-caroten 30%	17,550	17,550	17,550	17,550
	Vitamin A dưới dạng Retinol palmitat 1,0 MIO UI/G	1,515	1,515	1,515	1,515
	Vitamin D3 dưới dạng Colecalciferol 1,0 MIO UI/G	1,620	1,620	1,620	1,620
	Vitamin E dưới dạng DL-Alpha tocopheryl axetat	56,302	56,302	-	-
	Vitamin E dưới dạng D-Alpha tocopherol	-	-	25,650	25,650
	Vitamin B1 dưới dạng Thiamin nitrat	2,158	2,158	2,158	2,158
	Vitamin B2 dưới dạng Riboflavin	2,000	2,000	2,000	2,000
	Vitamin B3 dưới dạng Nicotinamit	23,400	23,400	23,400	23,400
	Vitamin B6 dưới dạng Pyridoxin hydroclorua	3,405	3,405	3,405	3,405
	Axit Folic dưới dạng axit Pteroylmonoglutamic	1,080	1,080	1,080	1,080
	Vitamin B12 dưới dạng Xyanocobalamin 0,1%	4,200	4,200	4,200	4,200
	Biotin dưới dạng D-Biotin	0,051	0,051	0,051	0,051
	Vitamin C dưới dạng Canxi ascorbat	128,563	128,563	128,563	128,563
	Vitamin B5 dưới dạng D-Pantothenat canxi	12,174	12,174	12,174	12,174
	Magie dưới dạng Magie oxit	69,636	69,636	69,636	69,636
	Canxi dưới dạng Canxi cacbonat	390,768	390,768	390,768	390,768
	Sắt dưới dạng sắt cacbonyl	31,050	31,050	31,050	31,050
	Kẽm dưới dạng Kẽm oxit	18,613	18,613	18,613	18,613
	Đồng dưới dạng Đồng sulfat monohydrat	4,179	-	-	-
	Đồng dưới dạng Đồng oxit	-	1,872	1,872	1,872
Iot dưới dạng Kali iodua 5%	5,102	5,102	5,102	5,102	
DHA dưới dạng etyl este, dầu cá 10/50 EE	512,190	512,190	512,190	512,190	

	Vàng sáp ong	86,275	86,275	86,275	86,275
	Lexithin đậu nành	11,745	11,745	11,745	11,745
Chế phẩm vỏ (% khối lượng/khối lượng)	Gelatin	43,502	43,502	43,502	43,502
	Glyxerin	24,000	24,000	24,000	24,000
	Các chất màu dưới dạng huyền phù Annatto 8 %	0,794	0,794	0,794	0,794
	Nước tinh khiết	31,704	31,704	31,704	31,704

Dạng liều lượng bất kỳ theo sáng chế, ngoại trừ Vitamin C phải được phối chế ít nhất một phần dưới dạng muối ascorbat, đều có thể được phối chế bằng cách sử dụng dạng dược dụng bất kỳ của các vitamin và/hoặc các khoáng chất được mô tả ở trên, bao gồm cả muối của chúng, mà đã được biết đến bởi những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ví dụ, các hợp chất Magie dược dụng hữu ích bao gồm Magie stearat, Magie cacbonat, Magie oxit, Magie hydroxit và Magie sulfat. Các hợp chất sắt dược dụng bao gồm hợp chất bất kỳ trong số các chất bổ sung Sắt (II) hoặc Sắt (III) đã được biết rõ, chẳng hạn như Sắt (II) sulfat, Sắt (III) clorua, Sắt (II) gluconat, Sắt (II) lactat, Sắt (II) tartrat, phức hợp sắt-đường-carboxylat, Sắt (II) fumarat, Sắt (II) succinat, Sắt (II) glutamat, Sắt (II) xitrat, Sắt (II) pyrophosphat, Sắt (II) cholinisoxitrat, Sắt (II) cacbonat, và các loại tương tự.

Các vitamin và/hoặc khoáng chất được sử dụng trong viên nang gel mềm theo sáng chế là những vitamin và khoáng chất tốt hơn là được khuyến nghị sử dụng cho bất kỳ người nào bị thiếu khoáng chất và/hoặc vitamin như, nhưng không giới hạn ở phụ nữ có thai, phụ nữ đang cho con bú hoặc phụ nữ có khả năng sinh con đang cố gắng mang thai. Các vitamin và khoáng chất này được sử dụng với số lượng có hiệu quả để tăng cường dinh dưỡng cho những người bị thiếu khoáng chất và/hoặc vitamin như, nhưng không chỉ giới hạn ở, phụ nữ có thai, phụ nữ đang cho con bú hoặc phụ nữ có khả năng sinh con đang cố gắng mang thai, hoặc cho bào thai hoặc trẻ sơ sinh đang phát triển của họ.

Mỗi dạng liều lượng có thể chứa một hoặc nhiều vitamin, khoáng chất nêu trên hoặc các chất dinh dưỡng khác với lượng bất kỳ an toàn để tiêu thụ bởi người bất kỳ bị thiếu khoáng chất và/hoặc vitamin như, nhưng không chỉ giới hạn ở, phụ nữ có thai, phụ nữ đang cho con bú, hoặc phụ nữ có khả năng sinh con đang cố gắng mang thai (tức là lượng mà không gây hại cho người phụ nữ sử dụng thanh thực phẩm, hoặc không gây hại cho thai nhi đang phát triển hoặc con đang bú của họ).

Như đã nêu, ưu tiên là các dạng liều lượng theo sáng chế bao gồm chủ yếu là (a) hỗn hợp đa vitamin bao gồm các lô dựa trên công thức R21, R22, G3, G5, G7 hoặc G8, mà chứa Canxi ascorbat trong phần nạp thay vì Vitamin C ở dạng axit Ascorbic, và không được coi là dễ vỡ. Cần lưu ý là hỗn hợp đa vitamin như vậy có thể chứa khoảng thành phần định tính và định lượng giống như được chỉ ra cho thực phẩm bổ sung hoặc dược phẩm bất kỳ trong số thực phẩm bổ sung hoặc dược phẩm này.

Khía cạnh thứ hai của sáng chế đề cập đến phương pháp bổ sung nhu cầu ăn uống của bất kỳ người nào bị thiếu khoáng chất và/hoặc vitamin như, nhưng không chỉ giới hạn ở, phụ nữ có thai, phụ nữ cho con bú hoặc phụ nữ có khả năng sinh con đang cố gắng mang thai, phương pháp này bao gồm việc cho người bị thiếu khoáng chất và/hoặc vitamin sử dụng lượng như, nhưng không giới hạn ở, lượng bổ sung chế độ ăn uống của dược phẩm hoặc thực phẩm bổ sung theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế. Tốt hơn là, một dạng liều đơn vị của dược phẩm hoặc thực phẩm bổ sung được sử dụng cho những người bị thiếu khoáng chất và/hoặc vitamin mỗi ngày.

Khía cạnh thứ ba của sáng chế đề cập đến phương pháp làm giảm tính dễ vỡ của dược phẩm hoặc thực phẩm bổ sung ở dạng viên nang gelatin gel mềm, bao gồm hoặc chỉ bao gồm (a) một hoặc nhiều vitamin, trong đó ít nhất một trong số (các) vitamin đó là Vitamin C ở dạng axit Ascorbic, và tùy ý (b) một hoặc nhiều khoáng chất, và (c) các chất mang dược dụng hoặc chấp nhận được về mặt thực phẩm như DHA và/hoặc EPA; trong đó phương pháp này bao gồm việc thay thế một phần hoặc toàn bộ hàm lượng Vitamin C ở dạng axit Ascorbic bằng Vitamin C ở dạng muối ascorbat như, nhưng không chỉ giới hạn ở, Canxi ascorbat hoặc muối cation hóa trị hai bất kỳ khác như Magie ascorbat

Ngoài ra, khía cạnh thứ ba của sáng chế còn đề cập đến phương pháp làm giảm tính dễ vỡ của dược phẩm hoặc thực phẩm bổ sung ở dạng viên nang gelatin gel mềm,

bao gồm hoặc chỉ bao gồm (a) một hoặc nhiều vitamin, trong đó ít nhất một trong số (các) vitamin đó là Vitamin C ở dạng axit Ascorbic, và tùy ý (b) một hoặc nhiều khoáng chất, và (c) các chất mang dược dụng hoặc chấp nhận được về mặt thực phẩm như DHA và/hoặc EPA; trong đó phương pháp này bao gồm việc giảm một phần hoặc toàn bộ hàm lượng của Vitamin C ở dạng axit ascorbic và thay thế nó bằng muối ascorbat như, nhưng không chỉ giới hạn ở, Canxi ascorbat hoặc muối cation hóa trị hai bất kỳ khác như Magie ascorbat.

Cần lưu ý rằng (các) vitamin, (các) khoáng chất và/hoặc các chất dinh dưỡng bất kỳ khác được chỉ ra trong khía cạnh thứ nhất của sáng chế cũng có thể có trong dược phẩm hoặc thực phẩm bổ sung được xác định trong khía cạnh thứ ba của sáng chế. Theo một phương án được ưu tiên, dược phẩm hoặc thực phẩm bổ sung được xác định theo khía cạnh thứ ba của sáng chế, là dược phẩm hoặc thực phẩm bổ sung chứa Vitamin C ở dạng axit ascorbic, và ít nhất một vitamin khác được chọn từ nhóm bao gồm hoặc chỉ bao gồm Vitamin A (như β -Caroten), Vitamin B1 (như muối Thiamin), Vitamin B2 (như Riboflavin), Vitamin B3 (như Nicotinamit), Vitamin B5 (như muối Pantothenat), Vitamin B6 (như Pyridoxin muối), Vitamin B12 (như Xyanocobalamin), Vitamin D (như Colecalciferol), Vitamin E (như α -Tocopheryl axetat), Vitamin B9 (như axit Folic hoặc axit Metafolin) và Vitamin H (như Biotin). Tốt hơn nữa là, dược phẩm hoặc thực phẩm bổ sung được xác định theo khía cạnh thứ ba của sáng chế là chế dược phẩm hoặc thực phẩm bổ sung chứa Vitamin C ở dạng axit ascorbic, và ít nhất một vitamin khác được chọn từ nhóm bao gồm hoặc chỉ bao gồm Vitamin A (như Retinol palmitat và β -Caroten, Vitamin B1 (như muối Thiamin), Vitamin B2 (như Riboflavin), Vitamin B3 (như Nicotinamit), Vitamin B5 (như Pantothenat), Vitamin B6 (như muối Pyridoxin), Vitamin B12 (như Xyanocobalamin), Vitamin D (như Colecalciferol), Vitamin E (như DL- α -Tocopheryl axetat, DL- α -Tocopherol hoặc D- α -Tocopherol), Vitamin B9 (như axit folic), và Vitamin H (như Biotin). Tốt hơn nữa là, dược phẩm hoặc thực phẩm bổ sung được xác định theo khía cạnh thứ ba của sáng chế, là dược phẩm hoặc thực phẩm bổ sung chứa Vitamin C ở dạng axit Ascorbic, và ít nhất một vitamin khác được chọn từ nhóm bao gồm hoặc chỉ bao gồm Vitamin A (như β -Caroten), Vitamin B1 (như muối Thiamin), Vitamin B2 (như Riboflavin), Vitamin B3 (như Nicotinamit), Vitamin B5 (như Pantothenat), Vitamin B6 (như muối Pyridoxin), Vitamin B12 (như Xyanocobalamin), Vitamin D (như Colecalciferol), Vitamin E (α -Tocopheryl axetat),

Vitamin B9 (như axit Folic hoặc axit Metafolin), và Vitamin H (như Biotin); và trong đó dược phẩm hoặc thực phẩm bổ sung này còn bao gồm các khoáng chất được chọn từ danh sách bao gồm hoặc chỉ bao gồm Sắt (như Sắt (II) fumarat), Iot (tốt hơn là Kali iodat), Magie (tốt hơn là Magie oxit), Kẽm (tốt hơn là Kẽm oxit), Selenit (như Natri selenit) và Đồng (tốt hơn là đồng sulphat), hoặc kết hợp bất kỳ của chúng. Tốt hơn nữa là, dược phẩm hoặc thực phẩm bổ sung được xác định theo khía cạnh thứ ba của sáng chế, là dược phẩm hoặc thực phẩm bổ sung chứa Vitamin C ở dạng axit ascorbic, và ít nhất một vitamin khác được chọn từ nhóm bao gồm hoặc chỉ bao gồm Vitamin A (như Retinol palmitat và β -Caroten), Vitamin B1 (như muối Thiamin), Vitamin B2 (như Riboflavin), Vitamin B3 (như Nicotinamit), Vitamin B5 (như muối Pantothenat), Vitamin B6 (như Muối pyridoxin), Vitamin B12 (chẳng hạn như Xyanocobalamin), Vitamin D (như Colecalciferol), Vitamin E (như DL- α -Tocopheryl axetat, DL- α -Tocopherol hoặc D- α -Tocopherol), Vitamin B9 (như Axit folic), và Vitamin H (như Biotin); và trong đó dược phẩm hoặc thực phẩm bổ sung này còn bao gồm các khoáng chất được chọn từ danh sách bao gồm hoặc chỉ bao gồm Sắt (như sắt cacbonyl), Iot (tốt hơn là Kali iodua), Canxi (tốt hơn là Canxi cacbonat), Magie (tốt hơn là Magie oxit), Kẽm (tốt hơn là Kẽm oxit), và Đồng (tốt hơn là đồng sulphat và/hoặc đồng oxit), hoặc kết hợp bất kỳ của chúng.

Khía cạnh thứ tư của sáng chế, đề cập đến phương pháp điều chế hoặc tổng hợp dược phẩm hoặc thực phẩm bổ sung theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế, thích hợp để bổ sung nhu cầu ăn uống của bất kỳ người nào bị thiếu khoáng chất và/hoặc vitamin như, nhưng không chỉ giới hạn ở, phụ nữ có thai, phụ nữ đang cho con bú hoặc phụ nữ có khả năng sinh con đang cố gắng mang thai. Tốt hơn là, phương pháp điều chế nêu trên là để điều chế một dạng liều đơn vị dược phẩm hoặc thực phẩm bổ sung, mà có thể được sử dụng một lần một ngày.

Cuối cùng, dự tính là dấu hiệu bất kỳ được mô tả ở đây có thể được kết hợp tùy ý với phương án bất kỳ trong số phương pháp, sử dụng y tế, bộ kit và sử dụng bộ kit bất kỳ theo sáng chế; và phương án bất kỳ được bàn luận trong bản mô tả này đều có thể được thực hiện đối với phương án bất kỳ trong số các phương án vừa nêu. Cần hiểu rằng các phương án cụ thể được mô tả ở đây được thể hiện bằng cách minh họa chứ không phải là các giới hạn của sáng chế.

Toàn bộ các công bố, và đơn yêu cầu cấp bằng sáng chế được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn ở mức độ tương tự như thể mỗi công bố hoặc đơn yêu cầu cấp bằng sáng chế được chỉ ra một cách cụ thể và riêng biệt để được kết hợp bằng cách viện dẫn.

Việc sử dụng thuật ngữ số ít “một” có thể có nghĩa là “một”, nhưng cũng phù hợp với nghĩa “một hoặc nhiều”, “ít nhất một”, và “một hoặc nhiều hơn một”. Việc sử dụng thuật ngữ “khác” cũng có thể đề cập đến một hoặc nhiều. Việc sử dụng thuật ngữ “hoặc” trong phần yêu cầu bảo hộ được sử dụng để chỉ “và/hoặc” trừ khi được quy định rõ ràng để chỉ các lựa chọn thay thế duy nhất hoặc các lựa chọn thay thế loại trừ lẫn nhau.

Như được sử dụng trong bản mô tả này và (các) điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo, các từ “bao gồm” (và dạng bất kỳ của bao gồm, như “gồm” và “gồm có”), “có” (và dạng bất kỳ của có, như “mang”), “kể cả” (và dạng bất kỳ của kể cả, như “bao gồm cả” và “gồm cả”) hoặc “chứa” (và dạng bất kỳ của chứa, như “có chứa” và “chứa đựng”) là có nghĩa bao gồm hoặc kết thúc mở và không loại trừ các yếu tố hoặc các bước phương pháp khác, chưa được nêu. Thuật ngữ “bao gồm” cũng bao hàm và bộc lộ rõ ràng các thuật ngữ “chỉ bao gồm” và “về cơ bản là chỉ bao gồm”. Như được sử dụng ở đây, cụm từ “về cơ bản là chỉ bao gồm” giới hạn phạm vi của yêu cầu bảo hộ ở các nguyên liệu hoặc bước được xác định cụ thể và các nguyên liệu và các bước mà không làm ảnh hưởng cốt yếu đến (các) đặc tính cơ bản và mới của sáng chế được yêu cầu bảo hộ. Như được sử dụng ở đây, cụm từ “chỉ bao gồm” loại trừ yếu tố, bước hoặc thành phần bất kỳ không được chỉ rõ trong yêu cầu bảo hộ ngoại trừ, ví dụ, các tạp chất thường được kết hợp với yếu tố hoặc giới hạn.

Thuật ngữ “hoặc kết hợp của chúng” như được sử dụng ở đây để chỉ tất cả các hoán vị và kết hợp của các đối tượng được liệt kê trước thuật ngữ này. Ví dụ, “A, B, C, hoặc kết hợp của chúng” được dự tính bao gồm ít nhất một trong số: A, B, C, AB, AC, BC, hoặc ABC và, nếu thứ tự là quan trọng trong ngữ cảnh cụ thể, còn bao gồm BA, CA, CB, CBA, BCA, ACB, BAC, hoặc CAB. Tiếp theo ví dụ này, đặc biệt bao hàm là các tổ hợp chứa sự lặp lại của một hoặc nhiều đối tượng hoặc thuật ngữ, như BB, AAA, AB, BBC, AAABCCCC, CBBAAA, CABABB, và tương tự. Người có hiểu biết trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng thông thường không có giới hạn về số lượng đối tượng hoặc thuật ngữ trong kết hợp bất kỳ, trừ khi được chỉ ra rõ ràng theo cách khác từ ngữ cảnh.

Như được sử dụng ở đây, các từ gần đúng như, không chỉ giới hạn ở, "khoảng", "xung quanh", "xấp xỉ" đề cập đến một điều kiện mà khi được thay đổi như vậy được hiểu là không nhất thiết phải tuyệt đối hoặc hoàn hảo nhưng sẽ được coi là đủ gần đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực để đảm bảo chỉ định điều kiện như có mặt. Mức độ mà phần mô tả có thể thay đổi sẽ tùy thuộc vào mức độ thay đổi lớn như thế nào có thể được thực hiện và vẫn có người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực nhận ra dấu hiệu đã thay đổi là vẫn có các đặc điểm và khả năng cần thiết của dấu hiệu chưa được thay đổi. Nói chung, nhưng theo bàn luận ở trên, một giá trị số ở đây được biến đổi bằng một từ gần đúng như "khoảng" có thể thay đổi so với giá trị đã nêu $\pm 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ hoặc 10%. Theo đó, thuật ngữ "khoảng" có thể có nghĩa là giá trị được chỉ định $\pm 5\%$ giá trị của nó, tốt nhất là giá trị được chỉ định $\pm 2\%$ giá trị của nó, tốt nhất là thuật ngữ "khoảng" có nghĩa là chính xác giá trị được chỉ định ($\pm 0\%$).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Đánh giá các đặc tính vật lý theo thời gian của các công thức mới thu được từ các sản phẩm tiêu chuẩn đa vitamin / đa khoáng chất (STD1 và STD2)

Mục đích của ví dụ này là tìm ra các nguyên nhân gốc rễ có thể gây ra tính giòn của các sản phẩm tiêu chuẩn đa vitamin / đa khoáng chất STD1 và STD 2, thành phần định tính và định lượng của mỗi trong hai sản phẩm này được xác định trong Bảng 4 dưới đây.

Trong trường hợp này, cần lưu ý rằng các tác giả sáng chế đã chuẩn bị các sản phẩm này theo các phương pháp điều chế chuẩn (STD) như được mô tả dưới đây:

- Điều chế chế phẩm nạt:

Vật liệu nạt thu được bằng cách trộn dầu và vàng sáp ong ở nhiệt độ 60°C đến 65°C. Khi toàn bộ vàng sáp ong được hòa tan, nhiệt độ được giảm xuống 45°C. Sau đó, các khoáng chất được bổ sung và được trộn. Trong bước thứ hai, nhiệt độ được giảm đến 30°C và các hợp chất vitamin được bổ sung. Sau đó, hỗn hợp điều chế được trộn, làm đồng nhất, khử khí và rây. Hỗn hợp được bảo quản trong thùng kín với khí nitơ trước khi bao nang.

- Điều chế chế phẩm vỏ:

Khối gelatin thu được bằng cách trộn và làm nóng chảy chất làm dẻo, gelatin và chất tạo màu oxit sắt trong nước tinh khiết trong chân không.

- Quy trình bao nang:

Vật liệu nạp và khối gelatin được xử lý thành các viên nang gelatin mềm bằng cách sử dụng máy bao nang. Hỗn hợp triglyxerit chuỗi mạch trung bình với lexithin được sử dụng để làm trơn dải băng và làm chất chống dính cho viên nang.

- Quy trình làm khô:

Viên nang gelatin mềm thu được sau đó được làm khô. Ban đầu, quá trình làm khô được thực hiện bằng cách sử dụng máy sấy quay. Bước làm khô cuối cùng là trên khay trong máy sấy tĩnh.

Các tác giả sáng chế cũng điều chế các sản phẩm như vậy bằng cách sử dụng các phương pháp điều chế khác nhau. Lý do sử dụng các phương pháp điều chế khác nhau là vì đã biết rằng bằng cách điều chỉnh các thông số của quy trình bao nang và kiểm soát các điều kiện làm khô và bảo quản, có thể giảm được độ giòn của viên nang gel mềm. Trong trường hợp này và như được phản ánh trong Bảng 3 dưới đây, các thông số sau đã được thử nghiệm liên quan đến các phương pháp điều chế chuẩn:

- Quy trình bao nang

- Tuổi gelatin: 12 giờ và 72 giờ
- Độ dày dải gelatin: 0,92, 0,95 và 1,00 mm
- Chất làm trơn bên trong: hỗn hợp của triglyxerit chuỗi mạch trung bình và lexithin hoặc vaselin

- Quy trình làm khô

- Số lượng quạt với luồng không khí “bật” trong máy sấy động: 2 hoặc 4 quạt
- Điều kiện làm khô tĩnh: 22°C / độ ẩm tương đối 20% hoặc 27°C / độ ẩm tương đối 10%

Để đánh giá độ giòn của viên nang gelatin mềm được sản xuất bằng các phương pháp khác nhau, thử nghiệm nội bộ đã được triển khai. Phương pháp này bao gồm việc đặt từng viên nang lên bề mặt thử nghiệm kim loại sao cho đường nối luôn song song với

đĩa (Fig.1A), trong đó vị trí của viên nang được coi là quan trọng đối với thử nghiệm vì vị trí đó có ảnh hưởng rõ ràng đến kết quả. Ống metacrylat, có đường kính trong là 30 mm, đường kính ngoài là 40 mm và chiều cao là 100 mm, được chọn và định vị sao cho viên nang nằm ở giữa ống (Fig.1B). Một quả nặng 100 g được đặt trên bệ và đặt lên phần trên cùng của nó (Fig.1C) và sau đó bệ được mở để quả nặng rơi lên viên nang (Fig.1D), sau khi quả nặng rơi xuống, tính toàn vẹn của viên nang được kiểm tra (Fig.1E và Fig.1F).

Thử nghiệm được thực hiện trên một mẫu đại diện (25 viên nang) và kết quả được biểu thị bằng phần trăm viên nang bị vỡ. Sản phẩm được coi là dễ vỡ khi tỷ lệ phần trăm viên nang bị vỡ là trên 12 phần trăm.

Bảng 3. Kết quả độ dễ vỡ của các công thức STD và các Thử nghiệm T1-T8 trong khoảng thời gian 3 tháng.

Mẫu	Tuổi Gelatin (giờ)	Độ dày của dải gelatin (mm)	Chất làm trơn bên trong	Số lượng quạt "bật"	Điều kiện làm khô	Độ dễ vỡ (%)			
						T0	T1M	T2M	T3M
STD 1	13-46	0,92	Lexithin	3-4	22 °C / độ ẩm tương đối 20%	0	72	84	88
Thử nghiệm 1	13-46	0,92	Lexithin	3-4	27 °C / độ ẩm tương đối 10 %	12	92		100
Thử nghiệm 2	12	0,95	Lexithin	2	22 °C / độ ẩm tương đối 20%	0	84	80	84
Thử nghiệm 3	12	1,00	Lexithin	2	22 °C / độ ẩm tương đối 20%	0	76	88	88

Thử nghiệm 4	12	1,00	Lexithin	4	22 °C / độ ẩm tương đối 20%	0	56	76	88
Thử nghiệm 5	12	0,95	Lexithin	4	22 °C / độ ẩm tương đối 20%	0	96	100	80
Thử nghiệm 6	72	1,00	Lexithin	2	22 °C / độ ẩm tương đối 20%	0	52	96	64
Thử nghiệm 7	72	1,00	Lexithin	4	22 °C / độ ẩm tương đối 20%	0	72	80	64
Thử nghiệm 8	13-46	0,92	Vaselin	3-4	22 °C / độ ẩm tương đối 20%	0	52	84	96

Rõ ràng từ các kết quả trên là sản phẩm tiêu chuẩn, không phụ thuộc vào phương pháp điều chế của chúng, dẫn đến độ giòn của viên nang (viên nang vỡ $\geq 12\%$).

Do đó, ngoài việc đánh giá tác động đến độ giòn của sản phẩm theo các phương pháp khác nhau được thử nghiệm, các tác giả sáng chế đã đánh giá thêm các nguyên nhân gây ra tính dễ vỡ bằng cách chuẩn bị các thành phần định tính và định lượng khác nhau thu được từ các công thức chuẩn đa vitamin / đa khoáng chất (xem thành phần của các công thức từ R1 đến R22 trong Bảng 4 và Bảng 5 dưới đây), bao gồm các thay đổi trong công thức vỏ và công thức chế phẩm nạp.

Về vấn đề này, như được mô tả trong tài liệu chuyên ngành, loại nguồn gốc gelatin, loại phương pháp biến tính, khối lượng phân tử, độ bền Bloom - có thể ảnh hưởng đến độ giòn của viên nang gel mềm. Hơn nữa, tùy thuộc vào loại và số lượng chất dẻo hóa được sử dụng, hiện tượng dễ vỡ có thể được giảm bớt.

Mặt khác, các tác giả sáng chế đánh giá hiệu quả của việc thay thế các chất dinh dưỡng hoặc tá dược khác nhau, mà được thấy trong chế phẩm nạp. Cụ thể là, các tác giả sáng chế đã xác định sự có mặt hay không có mặt của Magie oxit, Tricanxi phosphat,

Glyxerin (ở các nồng độ khác nhau), Lexithin và silic oxit dạng keo trong chế phẩm nạp. Các tác giả sáng chế đã đánh giá thêm hiệu quả của việc thay thế axit Ascorbic bằng Canxi ascorbat, Kẽm sulphat bằng Kẽm oxit, Sắt (II) sulphat bằng Sắt (II) fumarat và loại dầu DHA thay thế Etyl este dầu cá DHA thành Triglyxerit dầu cá DHA. Hơn nữa, các lượng sáp ong khác nhau cũng được kiểm tra.

Để tuân thủ các thông số kỹ thuật về lượng chất dinh dưỡng trên mỗi viên nang và kích thước (hình thuôn dài 13), khối lượng nạp trên mỗi viên nang đã được điều chỉnh dựa trên các thông số vật lý của mỗi chế phẩm nạp.

Các thành phẩm khác nhau được đóng gói trong các túi polyetylen và được bảo quản ở điều kiện nhà kho (nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15°C đến 25°C).

Để tìm ra nguyên nhân của độ giòn, độ dễ vỡ của các lô khác nhau (công thức STD và các công thức R1 - R22) được thử nghiệm thêm ở các thời điểm khác nhau (thời điểm 0, 1 tháng, 2 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng và 12 tháng). Kết quả được biểu thị bằng tỷ lệ phần trăm viên nang bị vỡ và được tổng kết trong Bảng 6 dưới đây.

Để đánh giá tham biến độ dễ vỡ của mỗi lô theo thời gian, kiểm định trung vị Mood được sử dụng (95,0% CI). Các giá trị thu được thể hiện rằng độ dễ vỡ của các sản phẩm khác nhau gia tăng đáng kể theo thời gian (giá trị $p \leq 0,05$) ngoại trừ đối với các công thức R20, R21 và R22 (giá trị $p > 0,05$).

Đối với lô R20, trong đó chế phẩm nạp không chứa Vitamin C ở dạng bất kỳ, thu được 0% viên nang bị vỡ ở các thời điểm lấy mẫu khác nhau được thử nghiệm. Do đó, công thức R20 không dễ vỡ sau 12 tháng từ ngày sản xuất.

Liên quan đến kết quả độ dễ vỡ đối với các công thức R21 và R22, trong đó chế phẩm nạp chứa Vitamin C ở dạng Canxi ascorbat, không thấy có khác biệt có ý nghĩa theo thời gian. Cả hai sản phẩm đều không thể hiện vấn đề về độ dễ vỡ sau 12 tháng tính từ ngày sản xuất.

Do đó, Vitamin C dưới dạng axit Ascorbic có liên quan đến nguyên nhân gốc rễ của sự dễ vỡ của các sản phẩm đa vitamin / đa khoáng chất được thiết kế (STD 1 và STD2). Việc sử dụng Vitamin C dưới dạng Canxi ascorbat cho phép chứa Vitamin C trong các sản phẩm đa vitamin / đa khoáng chất được thiết kế mà không gây ra sự dễ vỡ của nó.

Bảng 4: Thành phần định lượng và định tính của các sản phẩm STD (STD1 và STD2) và Công thức R1 đến Công thức R9

Nguyên liệu thô	STD 1	STD 2	Công thức R1	Công thức R2	Công thức R3	Công thức R4	Công thức R5	Công thức R6	Công thức R7	Công thức R8	Công thức R9
Vitamin A dưới dạng Beta-caroten 30%	16,953	16,953	16,953	16,953	16,953	16,953	16,953	16,953	16,953	16,953	16,953
Vitamin C dưới dạng axit Ascorbic	102,000	102,000	102,000	102,000	102,000	102,000	102,000	102,000	102,000	102,000	102,000
Vitamin C dưới dạng canxi ascorbat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vitamin D3 dưới dạng Colecalciferol 1,0 MIO UI/G	0,560	0,280	0,280	0,280	0,280	0,280	0,280	0,280	0,280	0,280	0,280
Vitamin E dưới dạng DL-Alpha tocopheryl acetat	15,750	15,750	15,750	15,750	15,750	15,750	15,750	15,750	15,750	15,750	15,750
Vitamin B1 dưới dạng Thiamin nitrat	2,071	2,071	2,071	2,071	2,071	2,071	2,071	2,071	2,071	2,071	2,071
Vitamin B2 dưới dạng Riboflavin	1,540	1,540	1,540	1,540	1,540	1,540	1,540	1,540	1,540	1,540	1,540
Vitamin B3 dưới dạng Nicotinamid	18,900	18,900	18,900	18,900	18,900	18,900	18,900	18,900	18,900	18,900	18,900
Vitamin B5 dưới dạng D- Pantothenat canxi	9,209	9,209	9,209	9,209	9,209	9,209	9,209	9,209	9,209	9,209	9,209
Vitamin B6 dưới dạng Pyridoxin hydrochlorua	2,772	2,772	2,772	2,772	2,772	2,772	2,772	2,772	2,772	2,772	2,772
Axit folic dưới dạng axit Pteroylmonoglutamic	0,560	0,280	0,280	0,280	0,280	0,280	0,280	0,280	0,280	0,280	0,280
Axit folic dưới dạng canxi L.metylfolat	0,631	0,316	0,316	0,316	0,316	0,316	0,316	0,316	0,316	0,316	0,316
Vitamin B12 dưới dạng Xyanocobalamin 0,1%	3,120	3,120	3,120	3,120	3,120	3,120	3,120	3,120	3,120	3,120	3,120
Biotin	0,036	0,036	0,036	0,036	0,036	0,036	0,036	0,036	0,036	0,036	0,036
Iodat dưới dạng Kali iodat	0,316	0,316	0,316	0,316	0,316	0,316	0,316	0,316	0,316	0,316	0,316
Magie dưới dạng magie oxit	94,506	94,506	94,506	94,506	94,506	94,506	94,506	94,506	94,506	94,506	94,506
Kẽm dưới dạng Kẽm oxit	12,450	12,450	12,450	12,450	12,450	12,450	12,450	12,450	12,450	12,450	12,450

Thành phần nạp (mg/Viên nang)

Kẽm dưới dạng Kẽm sulphat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Selenit dưới dạng Natri selenit	0,164	0,164	0,164	0,164	0,164	0,164	0,164	0,164	0,164	0,164	0,164	0,164	0,164	0,164	0,164	0,164	0,164	0,164
Đồng dưới dạng Đồng sulphat monohydrat	2,795	2,795	2,795	2,795	2,795	2,795	2,795	2,795	2,795	2,795	2,795	2,795	2,795	2,795	2,795	2,795	2,795	2,795
Sắt dưới dạng Sắt (II) fumarat	42,588	42,588	42,588	42,588	42,588	42,588	42,588	42,588	42,588	42,588	42,588	42,588	42,588	42,588	42,588	42,588	42,588	42,588
Sắt dưới dạng Sắt (II) sulphat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DHA dưới dạng ethyl este, Dầu MEG-3™ 2050EE	550,000	550,000	550,000	550,000	550,000	550,000	550,000	550,000	550,000	550,000	550,000	550,000	550,000	550,000	550,000	550,000	550,000	550,000
DHA dưới dạng triglycerit, Incromega TG 2050-LQ-(Ik)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vàng sáp ong	60,000	60,000	60,000	60,000	60,000	60,000	60,000	100,000	60,000	60,000	60,000	60,000	60,000	60,000	60,000	60,000	60,000	60,000
Silic oxit dạng keo	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	-	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000
Lexithin	-	-	-	-	-	-	-	3,000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Glyxerin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10,000	10,000	10,000	10,000	10,000	10,000	10,000	10,000	10,000
Gelatin	43,500	43,500	43,500	43,500	43,500	43,500	43,500	43,500	43,500	43,500	43,500	43,500	43,500	43,500	43,500	43,500	43,500	43,500
Glyxerin	20,000	20,000	27,000	13,500	20,000	13,500	20,000	20,000	20,000	26,000	24,000	24,000	26,000	24,000	24,000	26,000	24,000	26,000
Sorbitan	-	-	-	-	13,500	13,500	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sắt oxit đỏ	0,250	0,250	0,250	0,250	0,250	0,250	0,250	0,250	0,250	0,250	0,250	0,250	0,250	0,250	0,250	0,250	0,250	0,250
Sắt oxit đen	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300
Nước	35,950	35,950	28,950	28,950	28,950	28,950	28,950	35,950	28,950	28,950	31,950	29,950	31,950	29,950	31,950	29,950	31,950	29,950

Bảng 5: Thành phần định lượng và định tính của các sản phẩm có Công thức R10 đến Công thức R22

Nguyên liệu thô	Công thức R10	Công thức R11	Công thức R12	Công thức R13	Công thức R14	Công thức R15	Công thức R16	Công thức R17	Công thức R18	Công thức R19	Công thức R20	Công thức R21	Công thức R22
Vitamin A dưới dạng Beta-caroten 30%	16,953	16,953	16,953	16,953	16,953	16,953	16,953	16,953	16,953	16,953	16,953	16,953	16,953
Vitamin C dưới dạng axit Ascorbic	102,000	102,000	102,000	102,000	102,000	102,000	102,000	102,000	102,000	102,000	-	-	-
Vitamin C dưới dạng canxi ascorbat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	123,420	123,420
Vitamin D3 dưới dạng Colecalciferol 1,0 MIO UI/G	0,560	0,560	0,560	0,560	0,560	0,560	0,560	0,560	0,560	0,560	0,560	0,560	0,280
Vitamin E dưới dạng DL-Alpha tocopheryl acetat	15,750	15,750	15,750	15,750	15,750	15,750	15,750	15,750	15,750	15,750	15,750	15,750	15,750
Vitamin B1 dưới dạng Thiamin nitrat	2,071	2,071	2,071	2,071	2,071	2,071	2,071	2,071	2,071	2,071	2,071	2,071	2,071
Vitamin B2 dưới dạng Riboflavin	1,540	1,540	1,540	1,540	1,540	1,540	1,540	1,540	1,540	1,540	1,540	1,540	1,540
Vitamin B3 dưới dạng Nicotinamit	18,900	18,900	18,900	18,900	18,900	18,900	18,900	18,900	18,900	18,900	18,900	18,900	18,900
Vitamin B5 dưới dạng D- Pantothenat canxi	9,209	9,209	9,209	9,209	9,209	9,209	9,209	9,209	9,209	9,209	9,209	9,209	9,209
Vitamin B6 dưới dạng Pyridoxin hydroclorua	2,772	2,772	2,772	2,772	2,772	2,772	2,772	2,772	2,772	2,772	2,772	2,772	2,772
Axit folic dưới dạng axit Pteroylmonoglutamic	0,560	0,560	0,560	0,560	0,560	0,560	0,560	0,560	0,560	0,560	0,560	0,560	0,280
Axit folic dưới dạng Canxi L.methylfolat	0,631	0,631	0,631	0,631	0,631	0,631	0,631	0,631	0,631	0,631	0,631	0,631	0,316
Vitamin B12 dưới dạng Xyanocobalamin 0,1%	3,120	3,120	3,120	3,120	3,120	3,120	3,120	3,120	3,120	3,120	3,120	3,120	3,120
Biotin a-Biotin	0,036	0,036	0,036	0,036	0,036	0,036	0,036	0,036	0,036	0,036	0,036	0,036	0,036
Iodat dưới dạng Kali iodat	0,316	0,316	0,316	0,316	0,316	0,316	0,316	0,316	0,316	0,316	0,316	0,316	0,316

Thành phần nạp (mg/Viên nang)

		94,506	-		94,506	94,506	94,506	94,506	94,506	94,506	94,506	94,506	94,506	94,506	94,506	94,506	94,506	94,506	94,506	94,506	94,506	94,506	94,506
	Magie dưới dạng magie oxit	94,506	-		94,506	94,506	94,506	94,506	94,506	94,506	94,506	94,506	94,506	94,506	94,506	94,506	94,506	94,506	94,506	94,506	94,506	94,506	94,506
	Kẽm dưới dạng Kẽm oxit	12,450	12,450	12,450	12,450	12,450	12,450	12,450	12,450	12,450	12,450	12,450	12,450	12,450	12,450	12,450	12,450	12,450	12,450	12,450	12,450	12,450	12,450
	Kẽm dưới dạng Kẽm sulphat	-	-	-	-	27,450	-	-	-	27,450	-	-	-	-	27,450	-	-	-	-	-	-	-	-
	Selenit dưới dạng Natri selenit	0,164	0,164	0,164	0,164	0,164	0,164	0,164	0,164	0,164	0,164	0,164	0,164	0,164	0,164	0,164	0,164	0,164	0,164	0,164	0,164	0,164	0,164
	Đồng dưới dạng Đồng sulfat monohydrat	2,795	2,795	2,795	2,795	2,795	2,795	2,795	2,795	2,795	2,795	2,795	2,795	2,795	2,795	2,795	2,795	2,795	2,795	2,795	2,795	2,795	2,795
	Sắt dưới dạng Sắt (II) fumarat	42,588	42,588	42,588	42,588	42,588	42,588	42,588	42,588	42,588	42,588	42,588	42,588	42,588	42,588	42,588	42,588	42,588	42,588	42,588	42,588	42,588	42,588
	Sắt dưới dạng Sắt (II) sulphat	-	-	-	-	38,080	-	-	-	38,080	-	-	-	-	38,080	-	-	-	-	-	-	-	-
	DHA dưới dạng ethyl este, Dầu MEG-3™ 2050EE	550,000	-	550,000	-	550,000	550,000	550,000	550,000	550,000	550,000	550,000	550,000	550,000	550,000	550,000	550,000	550,000	550,000	550,000	550,000	550,000	550,000
	DHA dưới dạng triglycerit, Incromega TG 2050-LQ-(lk)	-	488,400	-	488,400	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Vàng sáp ong	50,000	35,000	70,000	30,000	60,000	60,000	60,000	60,000	60,000	60,000	60,000	60,000	60,000	60,000	60,000	60,000	60,000	60,000	60,000	60,000	60,000	60,000
	Silic oxit dạng keo	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000
	Tricanxi phosphat	120,581	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Lexithin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	20,000	-	-	-	-	-	-	-	-
	Glycerin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Gelatin	43,500	43,500	43,500	43,500	43,500	43,500	43,500	43,500	43,500	43,500	43,500	43,500	43,500	43,500	43,500	43,500	43,500	43,500	43,500	43,500	43,500	43,500
	Glycerin	20,000	20,000	20,000	20,000	20,000	20,000	20,000	20,000	20,000	20,000	20,000	20,000	20,000	20,000	20,000	20,000	20,000	20,000	20,000	20,000	20,000	20,000
	Sorbitan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Sắt oxit đỏ	0,250	0,250	0,250	0,250	0,250	0,250	0,250	0,250	0,250	0,250	0,250	0,250	0,250	0,250	0,250	0,250	0,250	0,250	0,250	0,250	0,250	0,250
	Sắt oxit đen	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300
	Nước	35,950	35,950	35,950	35,950	35,950	35,950	35,950	35,950	35,950	35,950	35,950	35,950	35,950	35,950	35,950	35,950	35,950	35,950	35,950	35,950	35,950	35,950
	Thành phần vô (% khối lượng /khối lượng)																						

Bảng 6: Kết quả độ dễ vỡ của các công thức STD1 và công thức R1 đến công thức R22 trong khoảng thời gian 12 tháng

Lô	Công thức phân nạp											Công thức vỏ										Độ dễ vỡ (%)					
	Magie Glyxerin oxit 1%	Glyxerin 4%	Lexithin	Silic oxit đạng keo	Axit axcorbic	Canxi ascorbat	Kẽm sulphat	Kẽm oxit	Sắt (II) sulphat	Sắt (II) fumarat	Tricanxi phosphat	DHA dầu cá TG	DHA dầu cá EE	20% Glyxerin	24% Glyxerin	26% Glyxerin	27% Glyxerin	27% Glyxerin và Sorbitan (50/50)	T0	T1M	T2M	T3M	T6M	T9M	T12M		
STD2	X	-	-	X	X	-	X	-	X	-	-	X	X	X	-	-	-	-	32	96	100	100	100	100	100		
Công thức R1	X	-	-	X	X	-	X	-	X	-	-	X	X	-	-	-	X	-	0	0	0	36	/	/	/		
Công thức R2	X	-	-	X	X	-	X	-	X	-	-	X	X	-	-	-	-	X	0	24	40	84	/	/	/		
Công thức R3	X	-	X	-	X	-	X	-	X	-	-	X	X	-	-	-	-	-	0	36	36	100	/	/	/		
Công thức R4	X	X	-	X	X	-	X	-	X	-	-	X	X	-	X	-	-	-	0	4	52	84	56	28	20		
Công thức R5	X	X	-	X	X	-	X	-	X	-	-	X	X	-	-	X	-	-	4	4	32	52	72	48	80		
Công thức R6	X	-	-	X	X	-	X	-	X	-	-	X	X	-	X	-	-	-	0	20	36	24	/	/	/		
Công thức R7	X	-	-	X	X	-	X	-	X	-	-	X	X	-	-	X	-	-	0	44	84	92	64	84	84		
Công thức R8	X	-	-	X	X	-	X	-	X	-	-	X	X	-	-	X	-	-	8	72	68	88	/	/	/		
Công thức R9	X	-	-	X	X	-	X	-	X	-	-	X	X	-	-	X	-	-	0	44	64	88	/	/	/		
Công thức R10	X	-	-	X	X	-	X	-	X	-	X	X	X	-	-	-	-	-	0	100	100	100	100	100	100		
Công thức R11	-	-	-	X	X	-	X	-	X	-	-	X	X	-	-	-	-	-	0	0	0	0	16	40	56		
Công thức R12	-	-	-	X	X	-	X	-	X	-	-	X	X	-	-	-	-	-	0	0	0	0	20	24	20		
Công thức R13	X	-	-	X	X	-	X	-	X	-	-	X	X	-	-	-	-	-	0	44	100	100	80	100	100		
Công thức R14	X	-	-	X	X	-	X	-	X	-	-	X	X	-	-	-	-	-	8	72	88	88	/	/	/		
Công thức R15	X	-	-	X	X	-	X	-	X	-	-	X	X	-	-	-	-	-	0	60	76	52	/	/	/		
Công thức R16	X	-	X	-	X	-	X	-	X	-	-	X	X	-	-	-	-	-	0	0	36	72	/	/	/		

X	-	-	-	-	-	-	X	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	20	64	80	84						
Công thức R17							X	X	X	-	-	-	-	-	-	-	-	X	X	8	28	92	80						
X	-	-	-	-	-	X	X	-	-	-	-	-	-	-	-	X	X	-	-	-	64	96	100	80					
Công thức R18																X	X	X	X	-	-	-	-	-	-	-			
X	-	-	-	-	-	X	X	X	-	-	-	-	-	-	X	X	X	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0		
Công thức R19																X	X	X	X	-	-	-	-	-	-	-			
X	-	-	-	-	-	X	X	X	X	-	-	-	-	-	X	X	X	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0		
Công thức R20																X	X	X	X	-	-	-	-	-	-	-			
X	-	-	-	-	-	X	X	X	X	X	-	-	-	-	X	X	X	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0		
Công thức R21																X	X	X	X	-	-	-	-	-	-	-			
X	-	-	-	-	-	X	X	X	X	X	-	-	-	-	X	X	X	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	*	
Công thức R22																X	X	X	X	-	-	-	-	-	-	-			

Ký hiệu * làm tham chiếu đối với các nghiên cứu đang diễn ra

Ví dụ 2 Đánh giá tính chất vật lý theo thời gian của lô G1 và G2 mới.

Hai công thức khác nhau G1 và G2 được thiết kế để đạt được chế độ bổ sung đa vitamin / đa khoáng chất trước khi sinh hoàn chỉnh trong một viên nang gel mềm (xem Bảng 7). Theo thời gian, các vấn đề về độ dễ vỡ đã được quan sát đối với cả hai công thức này (xem Bảng 8).

Để xác định nguyên nhân gốc rễ của sự dễ vỡ đối với các chế phẩm này, các thay đổi sau đây đã được thực hiện để tạo ra sáu chế phẩm mới (G3 - G8) có trong Bảng 7.

- Các thay đổi về các chế phẩm nạp được thực hiện:
 - Axit ascorbic thành Canxi ascorbat;
 - Đồng sulfat thành Đồng oxit; và
 - DL- α -Tocopheryl axetat (Vitamin E tổng hợp) thành D-Alpha tocopherol (Vitamin E tự nhiên).

- Các thay đổi về các chế phẩm vỏ cũng được thực hiện:
 - Gelatin A thành Gelatin B.

Về vấn đề này, như được mô tả trong tài liệu, loại nguồn gốc gelatin, loại phương pháp biến tính, khối lượng phân tử, độ bền Bloom - có thể ảnh hưởng đến độ giòn của viên nang. Do đó, các loại gelatin khác nhau đã được thử nghiệm.

Để tuân thủ các thông số kỹ thuật về công bố trên nhãn của mỗi chất dinh dưỡng trên một viên nang và kích thước tiêu chuẩn của sản phẩm (hình thuôn dài 22), khối lượng nạp trên mỗi viên nang đã được điều chỉnh.

Các thành phẩm của mỗi lô nêu trên được làm khô ở nhiệt độ 22°C và độ ẩm tương đối 20%. Quy trình làm khô được dừng lại khi độ dẻo của viên nang đạt 7,0 N. Các viên nang của mỗi lô khác nhau được đóng gói trong túi polyetylen và bảo quản ở điều kiện nhà kho (nhiệt độ từ 15°C đến 25°C).

Để tìm ra nguyên nhân của độ giòn, độ dễ vỡ của các lô khác nhau (các công thức G1 - G8) được thử nghiệm thêm ở các thời điểm khác nhau (thời điểm 0, 1 tháng, 2 tháng, 3 tháng và 6 tháng). Kết quả được biểu thị bằng tỷ lệ phần trăm viên nang bị vỡ và được tổng kết trong Bảng 8 dưới đây.

Để đánh giá tham biến độ dễ vỡ của mỗi lô theo thời gian, kiểm định trung vị Mood được sử dụng (95,0% CI). Các giá trị thu được thể hiện rằng độ dễ vỡ của các sản phẩm khác nhau gia tăng đáng kể theo thời gian (giá trị $p \leq 0,05$) ngoại trừ đối với các công thức G3, G5, G7 và G8 (giá trị $p > 0,05$) vẫn ở giá trị nhỏ hơn 12% số viên nang bị vỡ theo độ ổn định. Yếu tố chung của các công thức này là sử dụng Vitamin C như Canxi ascorbat.

Do đó, độ dễ vỡ của các sản phẩm đa vitamin / đa khoáng chất được thiết kế có liên quan đến loại Vitamin C. Các công thức có Canxi ascorbat không được coi là dễ vỡ vào thời điểm 6 tháng. Tuy nhiên, các công thức có axit ascorbic được coi là dễ vỡ gia tăng độ dễ vỡ của chúng theo thời gian.

Bảng 7: Thành phần định lượng và định tính của các sản phẩm có Công thức G1 đến Công thức G8

Nguyên liệu thô	Công thức G1	Công thức G2	Công thức G3	Công thức G4	Công thức G5	Công thức G6	Công thức G7	Công thức G8
Vitamin A dưới dạng Beta-caroten 30%	17,550	17,550	17,550	17,550	17,550	17,550	17,550	17,550
Vitamin A dưới dạng Retinol palmitat 1,0 MIO UI/G	1,515	1,515	1,515	1,515	1,515	1,515	1,515	1,515
Vitamin D3 dưới dạng Colecalciferol 1,0 MIO UI/G	1,620	1,620	1,620	1,620	1,620	1,620	1,620	1,620
Vitamin E dưới dạng DL-Alpha-tocopherol	56,302	56,302	56,302	56,302	56,302	-	-	-
Vitamin B1 dưới dạng Thiamin nitrat	2,158	2,158	2,158	2,158	2,158	2,158	2,158	2,158
Vitamin B2 dưới dạng Riboflavin	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000
Vitamin B3 dưới dạng Nicotinamid	23,400	23,400	23,400	23,400	23,400	23,400	23,400	23,400
Vitamin B6 dưới dạng Pyridoxin hydrochlorua	3,405	3,405	3,405	3,405	3,405	3,405	3,405	3,405
Axit folic dưới dạng axit Pteroylmonoglutamic	1,080	1,080	1,080	1,080	1,080	1,080	1,080	1,080
Vitamin B12 dưới dạng Xyanocobalamin 0,1%	4,200	4,200	4,200	4,200	4,200	4,200	4,200	4,200
Biotin dưới dạng D-Biotin	0,051	0,051	0,051	0,051	0,051	0,051	0,051	0,051
Vitamin C dưới dạng axit Ascorbic	75,000	106,250	-	106,250	-	106,250	-	-
Vitamin C dưới dạng canxi ascorbat	-	-	128,563	-	128,563	-	128,563	128,563
Vitamin B5 dưới dạng D-Pantothenat canxi	12,174	12,174	12,174	12,174	12,174	12,174	12,174	12,174
Magie dưới dạng magie oxit	139,272	69,636	69,636	69,636	69,636	69,636	69,636	69,636
Canxi dưới dạng canxi cacbonat	338,666	390,768	390,768	390,768	390,768	390,768	390,768	390,768
Sắt dưới dạng Sắt Cacbonyl	31,050	31,050	31,050	31,050	31,050	31,050	31,050	31,050

Thành phần nạp (mg/Viên nang)

	Kẽm dưới dạng Kẽm oxit	18,613	18,613	18,613	18,613	18,613	18,613	18,613	18,613	18,613
	Đồng dưới dạng đồng sulphat monohydrat	4,179	4,179	4,179	4,179	4,179	4,179	4,179	4,179	-
	Đồng dưới dạng Đồng oxit	-	-	1,872	1,872	1,872	1,872	1,872	1,872	1,872
	Iot dưới dạng Kali iodua	5,102	5,102	5,102	5,102	5,102	5,102	5,102	5,102	5,102
	DHA dưới dạng etyl este, Dầu cá 10/50 EE	512,190	512,190	512,190	512,190	512,190	512,190	512,190	512,190	512,190
	Vàng sáp ong	86,275	86,275	86,275	86,275	86,275	86,275	86,275	86,275	86,275
	Lexithin đậu nành	11,745	11,745	11,745	11,745	11,745	11,745	11,745	11,745	11,745
	GelatinA	43,502	43,502	43,502	43,502	43,502	43,502	43,502	43,502	-
	Gelatin B	-	-	-	-	-	43,502	43,502	43,502	43,502
	Glyxerin	24,000	24,000	24,000	24,000	24,000	24,000	24,000	24,000	24,000
	Chất tạo màu dưới dạng Huyền phù Annatto 8%	0,794	0,794	0,794	0,794	0,794	0,794	0,794	0,794	0,794
	Nước tinh khiết	31,704	31,704	31,704	31,704	31,704	31,704	31,704	31,704	31,704
Thành phần vô lượng (% khối lượng /khối lượng)										

Bảng 8: Kết quả độ dễ vỡ của các công thức G1 đến G8 trong thời gian 3 tháng

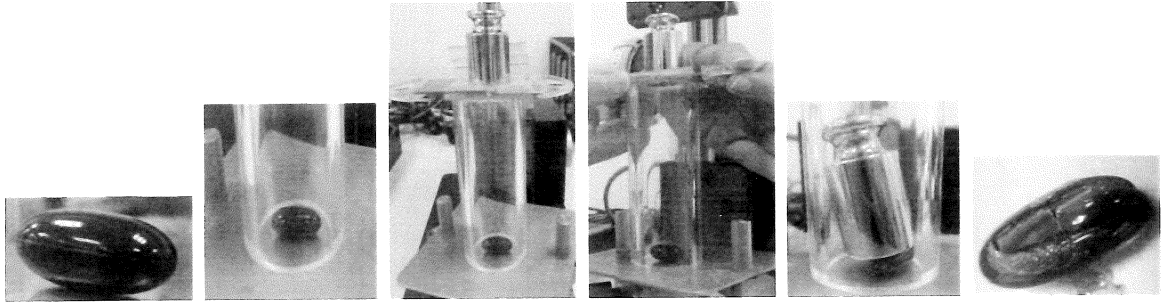
Lô	Công thức phân nạp						Công thức vó				Tỷ lệ vỡ (%)			
	Axit ascorbic	Canxi ascorbat	Đồng sulphat	Đồng oxit	Vitamin E tổng hợp	Vitamin E tự nhiên	Gelatin A	Gelatin B	T0	T1M	T2M	T3M	T6M	
Công thức G1	X	-	X	-	X	-	X	-	20	52	76	100	/	
Công thức G2	X	-	X	-	X	-	X	-	12	76	92	72	/	
Công thức G3	-	X	X	-	X	-	X	-	0	0	0	4	/	
Công thức G4	X	-	-	X	X	-	X	-	0	0	20	48	/	
Công thức G5	-	X	-	X	X	-	X	-	0	0	4	0	/	
Công thức G6	X	-	X	-	-	X	-	X	0	8	24	20	52	
Công thức G7	-	X	-	X	-	X	X	-	0	8	4	0	0	
Công thức G8	-	X	-	X	-	X	-	X	0	0	0	0	0	

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp làm giảm tính dễ vỡ của dược phẩm hoặc thực phẩm bổ sung ở dạng viên nang gelatin gel mềm chứa (a) một hoặc nhiều vitamin, trong đó ít nhất một trong số (các) vitamin đó là Vitamin C ở dạng axit Ascorbic, và tùy ý (b) một hoặc nhiều khoáng chất, và (c) các chất mang dược dụng hoặc chấp nhận được về mặt thực phẩm như DHA và/hoặc EPA; trong đó phương pháp này bao gồm việc thay thế toàn bộ hàm lượng Vitamin C ở dạng axit Ascorbic bằng Vitamin C ở dạng Canxi ascorbat hoặc Magie ascorbat.
2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó dược phẩm hoặc thực phẩm bổ sung được xác định trong phương pháp này là dược phẩm hoặc thực phẩm bổ sung chứa Vitamin C dưới dạng axit ascorbic, và ít nhất một vitamin khác được chọn từ ít nhất một loại trong danh sách bao gồm: Vitamin A, Vitamin B1, Vitamin B2, Vitamin B3, Vitamin B5, Vitamin B6, Vitamin B9, Vitamin B12, Vitamin H, Vitamin D, Vitamin E, Cholin, và Vitamin K, hoặc kết hợp bất kỳ của chúng; và tùy ý trong đó dược phẩm hoặc thực phẩm bổ sung này còn chứa ít nhất một khoáng chất được chọn từ ít nhất một loại trong danh sách bao gồm: Sắt, Iodua, Magie, Canxi, Kẽm (dưới dạng Kẽm oxit hoặc Kẽm sulphat), Selenit (dưới dạng Natri selenit) và Đồng (tốt hơn là dưới dạng Đồng sulphat hoặc Đồng oxit), hoặc kết hợp bất kỳ của chúng.
3. Phương pháp theo điểm 2, trong đó Vitamin A là Retinol palmitat hoặc β -Caroten.
4. Phương pháp theo điểm 2, trong đó Vitamin B1 là Thiamin hoặc Thiamin mononitrat.
5. Phương pháp theo điểm 2, trong đó Vitamin B5 là Axit Pantothenic hoặc Canxi pantothenat.
6. Phương pháp theo điểm 2, trong đó Vitamin B6 là Pyridoxin hoặc Pyridoxin hydroclorua.

7. Phương pháp theo điểm 2, trong đó Vitamin B9 là Axit Folic hoặc Metafolin.
8. Phương pháp theo điểm 2, trong đó Vitamin D là Vitamin D3.
9. Phương pháp theo điểm 2, trong đó Vitamin E là DL- α -Tocopheryl axetat hoặc dưới dạng Vitamin E tự nhiên hoặc tổng hợp.
10. Phương pháp theo điểm 2, trong đó Cholin là Bitartrat cholin.
11. Phương pháp theo điểm 2, trong đó Sắt là Sắt cacbonyl, Sắt(II) fumarat hoặc Sắt(II) sulphat.
12. Phương pháp theo điểm 2, trong đó Iodua là Kali iodua hoặc iodat.
13. Phương pháp theo điểm 2, trong đó Kẽm là Kẽm oxit hoặc Kẽm sulphat.
14. Phương pháp theo điểm 2, trong đó Selenit là Natri selenit.
15. Phương pháp theo điểm 2, trong đó Đồng là Đồng sulphat hoặc Đồng oxit.

Fig. 1



A)

B)

C)

D)

E)

F)