



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

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



1-0049059

(51)^{2020.01} A61K 9/48; A61K 31/685; A61K (13) B
35/744; A61K 31/202; A61K 35/60

(21) 1-2022-01572

(22) 04/05/2020

(86) PCT/KR2020/005920 04/05/2020

(87) WO2021/033871 25/02/2021

(30) 10-2019-0101684 20/08/2019 KR; 10-2020-0048844 22/04/2020 KR

(45) 25/07/2025 448

(43) 25/05/2022 410A

(73) PHIL INTERNATIONAL CO., LTD. (KR)

17, Nonhyeon-ro 99-gil Gangnam-gu Seoul 06126 Republic of Korea

(72) YANG, Seung Woo (KR); LEE, Jin Kyo (KR); SHIN, Hyung Soo (KR); YOO, Dong
Hyun (KR); KIM, Jung A (KR); KIM, Eun Bora (KR).

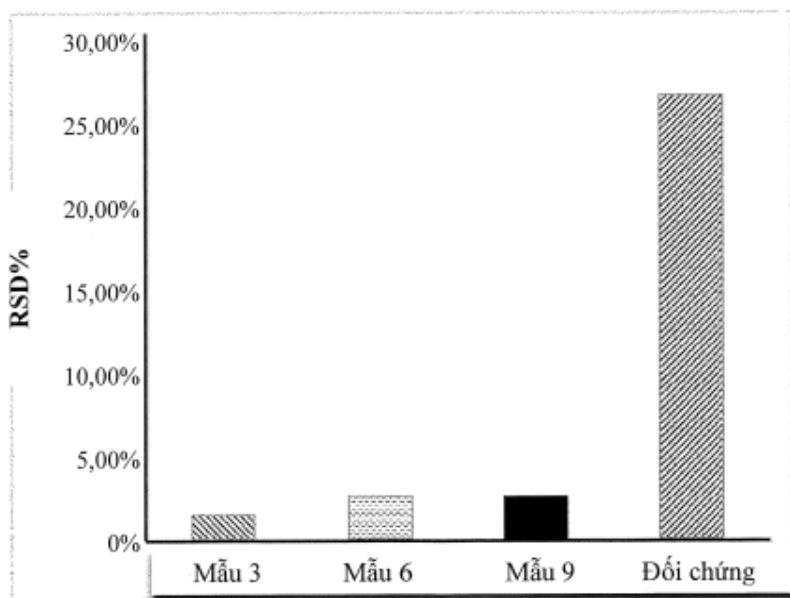
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) VIÊN NANG MỀM

(21) 1-2022-01572

(57) Sáng chế đề cập đến viên nang mềm chứa vi khuẩn chết trong lớp màng. Viên nang mềm theo sáng chế có thể đảm bảo độ đồng đều của các vi khuẩn chết trong lớp màng ngay cả với một lượng nhỏ vi khuẩn chết, và do các hợp phần chức năng và vi khuẩn chết có thể được dùng đồng thời, nên có thể thu được đồng thời các ưu điểm có được do các hợp phần chức năng và các ưu điểm có được do vi khuẩn chết.

Fig.4



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến viên nang mềm.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Viên nang là chế phẩm được sử dụng rộng rãi trong lĩnh vực dược phẩm, mỹ phẩm và thực phẩm, có cấu tạo gồm lớp vỏ viên nang được tạo thành bằng các vật liệu đúc như gelatin, v.v... thành hình dạng cụ thể, và dung dịch làm đầy tạo thành phần lõi.

Nói chung, dung dịch làm đầy tạo thành phần lõi của viên nang mềm thường chứa các hợp phần có hoạt tính hoặc chức năng dược phẩm, và các hợp phần có hoạt tính hoặc chức năng dược phẩm có trong dung dịch làm đầy của viên nang mềm thường là các hợp phần như vitamin, chiết xuất thảo dược, dầu chức năng, v.v...

Đảm bảo độ đồng đều trong chế phẩm để có được độ ổn định và hiệu quả là yêu cầu cơ bản đối với các hợp phần dược tính hoặc các hợp phần chức năng có trong dung dịch làm đầy cấu thành phần lõi của viên nang mềm.

Thông thường, để dung dịch làm đầy phần lõi viên nang chứa đồng đều các hợp phần dược tính hoặc các hợp phần chức năng, độ đồng đều đã được đảm bảo bằng cách phân tán các hợp phần này nhờ sử dụng các chất hòa tan hoặc các chất tạo huyền phù bề mặt trong trường hợp chứa chất rắn. Tuy nhiên, nếu có các hợp phần không hòa tan trong nước và/hoặc chất liệu dạng dầu, thì khó có thể tìm được điều kiện hòa tan thích hợp, và các loại dầu có hàm lượng chất béo cao và chất béo, như sáp, là các chất được sử dụng chủ yếu làm chất tạo huyền phù bề mặt, được sử dụng sau khi chúng được làm nóng tới 60°C hoặc cao hơn và hóa lỏng trong quá trình hình thành chế phẩm, do đó hay gặp vấn đề về độ ổn định, như sự phá hủy hoặc sự biến tính của các hợp phần dễ bị tác động bởi nhiệt.

Cụ thể, trong trường hợp khi bổ sung một lượng nhỏ các hợp phần dược tính rắn hoặc các hợp phần chức năng rắn, ngay cả khi đã sử dụng các chất tạo huyền phù bề mặt, vẫn rất khó để đồng đều hóa hợp phần chính trong chế phẩm, và hợp phần chính này hay bị tách ra và lắng đọng theo thời gian, do đó làm giảm độ đồng đều của chúng. Công bố đơn JP11-199494 A bộc lộ chất kích thích miễn dịch được đặc trưng bởi việc bao bọc vi khuẩn axit lactic hoặc sản phẩm được xử lý của nó trong viên nang tan trong ruột

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Sáng chế được dự định để đề xuất viên nang mềm chứa vi khuẩn chết một cách đồng đều ngay cả với lượng nhỏ.

Giải pháp cho vấn đề

Viên nang mềm theo một khía cạnh của sáng chế bao gồm: phần lõi của viên nang mềm chứa dung dịch làm đầy; và lớp vỏ viên nang bao quanh phần lõi của viên nang mềm và chứa vi khuẩn chết.

Thuật ngữ “phần lõi của viên nang mềm” dùng trong sáng chế này có nghĩa là phần bên trong của viên nang được bao quanh bởi lớp vỏ viên nang. Trong viên nang mềm theo sáng chế, phần lõi của viên nang mềm có thể được nạp 100% bằng dung dịch làm đầy, hoặc có thể là khoang trống không chứa dung dịch làm đầy.

Thuật ngữ “dung dịch làm đầy” dùng trong sáng chế có thể bao gồm một hoặc nhiều kiểu hợp phần có hoạt tính hoặc chức năng dược phẩm, nhưng không bị giới hạn ở đó. Dung dịch làm đầy này có thể là chất liệu lỏng đơn lẻ có tính lưu động, và hỗn hợp trong đó chất liệu rắn được phân tán hoặc hòa tan trong chất liệu lỏng cấu thành chất nền, hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất liệu lỏng.

Thuật ngữ “lớp vỏ viên nang” dùng trong sáng chế có nghĩa là lớp bao quanh phần lõi của viên nang mềm. Chất liệu chính cấu thành lớp vỏ viên nang có

thể là chất liệu polyme có độ nhớt. Ví dụ, chất liệu polyme này có thể là vật liệu động vật sử dụng gelatin và các chất tương tự hoặc vật liệu thực vật sử dụng tinh bột và các chất tương tự, không bị giới hạn ở các chất này, và trong sản xuất viên nang mềm, đảm bảo đủ các đặc tính vật lý để tạo thành lớp vỏ viên nang, và bất kỳ vật liệu nào phù hợp với cơ thể sống đều có thể được sử dụng làm chất liệu chính của lớp vỏ viên nang.

Theo một phương án của sáng chế, chất liệu polyme tạo thành lớp vỏ viên nang có thể có độ nhớt cao. Ví dụ, độ nhớt của chất liệu polyme này có thể nằm trong khoảng từ 8 tới 20 Pa-s (8.000 tới 20.000 cP) ở 60°C. Khi độ nhớt của chất liệu polyme vượt quá 20 Pa-s (20.000 cP), nó có thể hóa cứng khi được khuấy trong máy khuấy hoặc khó có thể đúc thành viên nang mềm, và khó có thể được phân tán đồng đều và trộn với vi khuẩn chết do độ nhớt cao. Hơn nữa, khi độ nhớt của chất liệu polyme nhỏ hơn 8 Pa-s (8.000 cP), khó có thể duy trì được hình dạng do tính lưu động cao, dẫn tới có thể gây sự cố trong quá trình đúc viên nang mềm. Do đó, để tạo thuận lợi cho quá trình đúc viên nang mềm, độ nhớt của chất liệu polyme có thể nằm trong khoảng từ 8 tới 20 Pa-s (8.000 tới 20.000 cP). Tốt hơn nếu độ nhớt của chất liệu polyme này nằm trong khoảng từ 10 tới 15 Pa-s (10.000 tới 15.000 cP).

Ngoài ra, chất liệu polyme có độ nhớt của lớp vỏ viên nang có thể duy trì ổn định lượng vi khuẩn chết phân tán trong lớp vỏ viên nang, nhờ đó ngăn ngừa được hiện tượng phân tách và lắng kết của vi khuẩn chết trong lớp vỏ viên nang theo thời gian. Vì vậy, độ đồng đều của vi khuẩn chết trong lớp vỏ viên nang có thể được đảm bảo cho tới khi dung dịch làm đầy được đưa tới công đoạn làm đầy hoặc làm khô/đóng rắn. Do đó, giải pháp theo sáng chế có thể tạo ra được viên nang mềm trong đó vi khuẩn chết phân tán đồng đều trong lớp vỏ viên nang.

Thuật ngữ “đồng đều hoặc đồng nhất” dùng trong sáng chế có nghĩa là các hợp phần hoặc các đặc tính không thay đổi cho dù được lấy từ phần nào của viên nang mềm. Trong sáng chế, việc vi khuẩn chết có mặt đồng đều trong lớp vỏ viên nang có nghĩa là vi khuẩn chết được phân bố đồng đều trên toàn bộ lớp vỏ viên nang.

Ví dụ về chất liệu polyme có thể bao gồm gelatin, tinh bột biến tính, pectin và shellac. Theo một ví dụ của sáng chế, chất liệu polyme của lớp vỏ viên nang có thể bao gồm gelatin.

Trong sáng chế, thuật ngữ “gelatin” có thể gelatin hoặc gelatin đã được succinyl hóa được điều chế từ da heo hoặc da bò, nhưng không bị giới hạn ở các vật liệu này, và tất cả các gelatin có sẵn trong sản xuất dược phẩm hoặc thực phẩm đều nằm trong phạm vi của sáng chế.

Chế phẩm để tạo thành lớp vỏ viên nang với gelatin là chất liệu chính có độ nhớt cao khoảng 10 Pa-s (10.000 cP) hoặc hơn ở 50°C, và độ nhớt này giảm xuống khi nhiệt độ tăng. Sử dụng đặc tính này, khi chuẩn bị và vận chuyển chế phẩm để điều chế lớp vỏ viên nang với gelatin là chất liệu chính, thì chế phẩm này được kiểm soát sao cho nó có độ nhớt tương đối thấp trong khoảng nhiệt độ từ 60°C tới 90°C, và khi lớp vỏ viên nang được đúc, thì chế phẩm này được làm nguội trong khoảng từ 15°C tới 30°C để làm tăng độ nhớt của nó, do đó tạo điều kiện cho việc tạo liên kết tốt trong quá trình đúc.

Do gelatin như vậy có độ nhớt cao ở nhiệt độ thấp từ 50°C trở xuống, nên khi gelatin được sử dụng làm chất liệu chính để tạo lớp vỏ viên nang, thì vi khuẩn chết không dễ dàng tách ra khỏi lớp vỏ viên nang, nhờ vậy độ đồng đều của vi khuẩn chết có thể được đảm bảo trong một thời gian dài.

Viên nang mềm theo sáng chế có thể còn chứa các chất phụ gia khác trong phạm vi không làm hỏng độ ổn định nêu trên, tốc độ hỏng và độ đồng đều của vi khuẩn chết trong viên nang mềm. Ví dụ, lớp vỏ viên nang có thể được điều chế bằng bổ sung chất dẻo hóa, như dung dịch glycerin và sorbitol, và/hoặc nước tinh khiết, vào chất liệu chính.

Thuật ngữ “chất dẻo hóa” được dùng trong sáng chế để chỉ chất liệu được dùng nhằm tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình đúc lớp vỏ viên nang ở nhiệt độ cao và kiểm soát độ đàn hồi. Ví dụ, chất dẻo hóa này có thể là glycerin, sorbitol, maltitol, mannitol, lactitol, palatinat, xylitol, erythritol, isomalto-oligosaccharit, propylen glycol, polyetylen glycol, polyankylen glycol, đietylen glycol, 1,2-propylen glycol, glyxerol monoaxetat, glyxerol điaxetat, glyxerol triaxetat, rượu

đường, monosaccharit, đisaccharit, oligosaccharit, isomalto-oligosaccharit, đường trơ và xi-rô ngô đơn lẻ, hoặc là hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất này, nhưng theo sáng chế, chất dẻo hóa có thể có mặt không giới hạn nếu chúng có sẵn trong sản xuất thuốc hoặc thực phẩm, miễn là chúng không làm hỏng độ đồng đều của vi khuẩn chết có trong lớp vỏ viên nang.

Viên nang mềm theo sáng chế có thể còn chứa các chất tạo màu. Thông thường, các chất tạo màu bao gồm chất màu hữu cơ hoặc vô cơ, hoặc các chất tạo màu được CTFA và FDA chấp thuận sử dụng trong mỹ phẩm, như các chất màu thông thường trong sắc tố rake (Rake Pigment), oxit sắt, sulfua sắt hoặc các công thức mỹ phẩm khác, và có thể sử dụng một hoặc nhiều kiểu chất tạo màu, nhưng không bị giới hạn ở đó.

Thuật ngữ “vi khuẩn chết” được dùng trong sáng chế để chỉ vi khuẩn đã bị giết hoặc làm bất hoạt, và bao gồm nhiều loại vi khuẩn. Việc giết hoặc làm bất hoạt vi khuẩn này có thể được thực hiện bằng nhiều nhiều phương pháp khác nhau, như xử lý nhiệt sau khi nuôi cấy vi khuẩn sống hoặc tương tự trong một số điều kiện nhất định. Trong sáng chế, vi khuẩn chết có thể bao gồm những vi khuẩn thu được bằng cách tách và chiết các hợp phần hữu hiệu khỏi vi khuẩn chết. Phương pháp khử trùng Tyndall (Tyndallization) là phương pháp tiêu biểu để khử trùng vi khuẩn sống, và theo sáng chế, có thể thu được vi khuẩn chết chứa trong lớp vỏ viên nang bằng cách sử dụng phương pháp khử trùng vi khuẩn sống hoặc bằng cách mua vi khuẩn chết thương mại.

Vi khuẩn không hòa tan trong nước và dầu, và không có nhiều chất hòa tan thích hợp do bản chất của chúng, và đặc biệt, vì vi khuẩn sống không ổn định trong điều kiện nhiệt, nên có thể xảy ra nhiều vấn đề về độ ổn định do sự hiện diện của quá trình nhiệt độ cao trong sản xuất lớp vỏ viên nang của viên nang mềm. Tuy nhiên, vi khuẩn chết chứa trong lớp vỏ viên nang của viên nang mềm theo sáng chế được ổn định trong điều kiện nhiệt, và do vậy, ngay cả khi chúng có mặt đồng thời với các nguyên liệu thô như gelatin, v. v..., trong quá trình sản xuất lớp vỏ viên nang và công đoạn có nhiệt độ cao trong quá trình sản xuất, độ ổn định của vi khuẩn chết vẫn có thể được đảm bảo.

Nói cách khác, theo sáng chế, lớp vỏ của viên nang chứa vi khuẩn chết như một trong số các hợp phần được tính hoặc hợp phần chức năng, nhờ đó độ đồng đều và độ ổn định của vi khuẩn chết có thể được đảm bảo trong quá trình nhiệt độ cao. Ngoài ra, có thể ngăn chặn sự phân tách hoặc lắng kết của vi khuẩn chết trong lớp vỏ viên nang theo thời gian trôi qua, và nhiều hợp phần chức năng có thể có trong dung dịch làm đầy có thể được đưa vào đồng thời với vi khuẩn chết mà không bị biến tính hoặc phá hủy.

Theo một khía cạnh của sáng chế, vi khuẩn chết có thể vi khuẩn axit lactic chết.

Thuật ngữ “vi khuẩn axit lactic” được dùng trong sáng chế để chỉ vi khuẩn có vai trò có lợi trong cơ thể con người như một loại lợi khuẩn. Vi khuẩn axit lactic là vi khuẩn tạo ra axit lactic bằng cách lên men các loại đường như carbohydrat. Cho đến nay, đã biết đến khoảng 400 loài vi khuẩn axit lactic, và chúng được biết là có hoạt tính sinh lý giúp tăng cường khả năng miễn dịch, đặc biệt là miễn dịch đường tiêu hóa.

Nói chung, các sản phẩm lactobacillus thông thường sử dụng vi khuẩn sống, nhưng như vi khuẩn chết được xử lý nhiệt *L. rhamnosus GG*, là vi khuẩn axit lactic đại diện, có hiệu quả trong việc ngăn ngừa chứng viêm da dị ứng, vi khuẩn chết cũng được thông báo là có vai trò như chất điều hòa miễn dịch.

Do đó, viên nang mềm theo sáng chế trong đó vi khuẩn chết được chứa trong lớp vỏ viên nang, có thể có lợi ở chỗ có các hợp phần chức năng chứa trong phần lõi viên nang, và còn có thêm các tác dụng như chống viêm, ức chế nhiễm trùng, chống ung thư và điều hòa miễn dịch nhờ các vi khuẩn chết cùng chứa trong lớp vỏ viên nang.

Theo một phương án của sáng chế, vi khuẩn axit lactic có thể một hoặc nhiều vi khuẩn được chọn từ nhóm chỉ bao gồm *Lactobacillus sp.*, *Bifidobacterium sp.*, *Streptococcus sp.* và *Enterococcus sp.*

Ngoài ra, theo một phương án thực hiện khác nữa của sáng chế, vi khuẩn axit lactic này có thể một hoặc nhiều vi khuẩn được chọn từ nhóm chỉ bao gồm

Lactobacillus casei, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium animalis*, *Streptococcus thermophilus*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Lactococcus lactis*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus gasseri* và *Lactobacillus fermentum*. Tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn ở các vi khuẩn này, và vi khuẩn axit lactic bất kỳ có hoạt tính có lợi có thể thuộc phạm vi của sáng chế.

Theo một khía cạnh của sáng chế, vi khuẩn chết chứa trong lớp vỏ viên nang của viên nang mềm theo sáng chế có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 tới 100 mg trên 1g lớp vỏ viên nang, và vi khuẩn chết này có thể được chứa đồng đều trên toàn lớp vỏ viên nang. Tốt hơn nếu vi khuẩn chết này có mặt trong viên nang mềm theo sáng chế với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 tới 50 mg trên 1g lớp vỏ viên nang, tốt hơn nữa là từ 0,001 tới 10 mg trên 1g lớp vỏ viên nang, còn tốt hơn nữa là từ 0,001 tới 1 mg trên 1g và tốt nhất là từ 0,001 đến 0,1 mg trên 1g lớp vỏ viên nang.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, lớp vỏ viên nang của viên nang mềm theo sáng chế có thể chứa ít nhất $1,0 \times 10^6$ vi khuẩn chết trên 1g lớp vỏ viên nang, và chúng được phân bố đồng đều trên toàn lớp vỏ viên nang. Tốt hơn nếu lớp vỏ viên nang có thể chứa từ $1,0 \times 10^7$ tới $1,0 \times 10^{11}$ vi khuẩn chết trên 1g lớp vỏ viên nang, tốt hơn nữa nếu từ $1,0 \times 10^7$ tới $1,0 \times 10^{10}$ vi khuẩn chết trên 1g lớp vỏ viên nang, và còn tốt hơn nữa nếu từ $1,0 \times 10^7$ tới $1,0 \times 10^9$ vi khuẩn chết trên 1g lớp vỏ viên nang.

Theo một phương án thực hiện, vi khuẩn chết trong viên nang mềm theo sáng chế có thể là các vi khuẩn chết ở mật độ cao chứa ít nhất $1 \times 10^{10}/g$ hoặc nhiều hơn vi khuẩn chết trên 1g và tốt hơn nếu có thể là vi khuẩn chết ở mật độ cao chứa $1 \times 10^{11}/g$ hoặc nhiều hơn vi khuẩn chết. Tốt hơn nữa nếu vi khuẩn chết dùng trong sản xuất viên nang mềm theo sáng chế có thể là vi khuẩn chết ở mật độ cao chứa $5 \times 10^{10}/g$ vi khuẩn chết.

Do hàm lượng vi khuẩn chết cao hơn 10% so với 100% tổng khối lượng của chế phẩm trong chế tạo viên nang khi tiến hành việc đúc viên nang, nên lực liên kết

của một bộ phận liên kết trong quá trình đúc có thể bị giảm, do đó có thể xảy ra các vấn đề như rửa giải. Vì vậy, khi các chất rắn chứa trong lớp vỏ viên nang với lượng bằng 10% hoặc thấp hơn so với tổng khối lượng của chế phẩm trong toàn bộ lớp vỏ viên nang, thì có thể điều chế được viên nang ổn định.

Thuật ngữ “lượng nhỏ” dùng trong sáng chế có nghĩa là khối lượng của vi khuẩn chết bằng 0,1% khối lượng hoặc thấp hơn so với 100% tổng khối lượng của lớp vỏ viên nang, và có thể là, ví dụ, lượng vi khuẩn chết nằm trong khoảng từ 0,001 tới 1 mg trên 1g lớp vỏ viên nang.

Khi vi khuẩn chết này là thành phần hoạt tính rắn trong dung dịch làm đầy ở phần lõi của viên nang mềm - ví dụ, vi khuẩn chết có mặt với lượng bằng 0,1% khối lượng hoặc ít hơn so với 100% tổng khối lượng của dung dịch làm đầy này – thì khó phân tán đồng đều các thành phần hoạt tính trong dung dịch làm đầy hoặc duy trì sự phân tán đồng đều của các thành phần hoạt tính. Tuy nhiên, viên nang mềm theo sáng chế không chứa vi khuẩn chết trong dung dịch làm đầy ở phần lõi của viên nang mềm, mà chứa nó trong lớp vỏ của viên nang mềm, nhờ vậy mà có thể phân tán đồng đều vi khuẩn chết ở mật độ cao trong lớp vỏ viên nang và duy trì độ đồng đều của chúng trong thời gian dài. Có nghĩa là, viên nang mềm chứa vi khuẩn chết trong lớp vỏ viên nang theo sáng chế có thể đảm bảo và duy trì được độ đồng đều của vi khuẩn chết trong lớp vỏ viên nang ngay cả khi viên nang mềm chứa một lượng nhỏ vi khuẩn chết, nhờ đó đảm bảo được cả độ ổn định của viên nang mềm lẫn độ đồng đều của vi khuẩn chết.

Thuật ngữ “vùng đơn vị của lớp vỏ viên nang” được dùng trong sáng chế để chỉ các vùng thu được khi lớp vỏ viên nang được chia nhỏ và phân loại vào cùng một khu vực, và trong viên nang mềm theo sáng chế, bất kể vùng đơn vị nào được chọn ngẫu nhiên trong số các vùng đơn vị trên nhiều lớp vỏ viên nang, thì độ lệch chuẩn tương đối (relative standard deviation, RSD) của hàm lượng tế bào chết cho mỗi vùng đơn vị có thể nhỏ hơn 5%. Trong trường hợp này, vùng đơn vị có thể được phân loại theo khối lượng của lớp vỏ viên nang. Ví dụ, các vùng đơn vị có thể là vùng tương ứng với 1% khối lượng so với 100% khối lượng của lớp vỏ viên nang, và trong trường hợp này, độ lệch chuẩn tương đối của hàm lượng vi khuẩn

chết chứa trong vùng đơn vị này có thể bằng từ 0% tới nhỏ hơn 5%. Tốt hơn nếu độ lệch chuẩn tương đối của hàm lượng vi khuẩn chết cho mỗi vùng đơn vị có thể nằm trong khoảng từ 0% tới 3%.

Hơn nữa, do viên nang mềm theo sáng chế bao gồm lớp vỏ viên nang chứa vi khuẩn chết, nên nó có được độ đồng đều tuyệt vời của chế phẩm. Độ đồng đều của chế phẩm có nghĩa là hàm lượng đồng đều của vi khuẩn chết giữa nhiều viên nang mềm. Ví dụ, viên nang mềm theo sáng chế có thể có giá trị chấp nhận được là 15,0 hoặc thấp hơn trong thử nghiệm độ đồng đều về hàm lượng theo quy trình được điền KP hoặc USP để xác nhận độ đồng đều của chế phẩm đối với vi khuẩn chết.

Các tác giả sáng chế sáng chế này xác nhận bằng thử nghiệm rằng một lượng nhỏ vi khuẩn chết ở mật độ cao có thể được phân bố đồng đều trong lớp vỏ viên nang (xem các Bảng 5 và 6, và Fig.4).

Ngoài ra, ngay cả khi hàm lượng vi khuẩn chết nhỏ hơn 10% so với tổng khối lượng của lớp vỏ viên nang được thêm vào khi điều chế lớp vỏ viên nang, thì vi khuẩn chết được phân tán đồng đều bằng cách khuấy cũng không dễ dàng tách ra được do độ nhớt cao từ gelatin và các chất tương tự, nhờ vậy độ đồng đều được đảm bảo cho tới khi đúc (tháo) viên nang. Do đó, độ đồng đều trong chế phẩm viên nang mềm theo sáng chế có thể là được đảm bảo.

Theo một khía cạnh của sáng chế, viên nang mềm theo sáng chế có thể còn chứa các dầu chức năng dưới dạng dung dịch làm đầy nạp trong phần lõi của viên nang mềm. Phần lõi của viên nang mềm có thể được làm đầy toàn bộ hoặc một phần bằng dầu chức năng.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, dầu chức năng có thể có mặt với lượng từ khoảng 30% khối lượng tới 100% khối lượng, tốt hơn nếu từ 50% khối lượng tới 100% khối lượng, so với khối lượng của dung dịch làm đầy trong phần lõi của viên nang mềm ở trạng thái khi phần lõi được lấp đầy hoàn toàn. Khi các dầu chức năng có mặt với lượng ít hơn 100% khối lượng, thì các thành phần hoạt tính dược lý khác hoặc các chất phụ gia có thể được bổ sung thêm cùng với dầu chức năng. Khi các dầu chức năng không ổn định về nhiệt có mặt trong dung dịch

làm đầy cùng với vi khuẩn chết, thì độ ổn định của các dầu chức năng này có thể bị ảnh hưởng bởi nhiệt được áp dụng trong quá trình đảm bảo độ đồng đều của vi khuẩn chết, điều này có thể làm giảm độ ổn định của các dầu chức năng này. Tuy nhiên, theo sáng chế, vi khuẩn chết được chứa trong lớp vỏ viên nang để đảm bảo độ đồng đều của vi khuẩn chết và đồng thời dung dịch làm đầy có thể không bị ảnh hưởng bởi nhiệt, dẫn đến độ ổn định các dầu chức năng cũng được đảm bảo.

Thuật ngữ “dầu chức năng” được dùng trong sáng chế để chỉ các loại dầu có ảnh hưởng đến một mức độ nhất định khi được đưa vào cơ thể con người nhờ các chức năng nhất định như cải thiện lưu lượng máu, tăng cường khả năng miễn dịch, giảm mỡ cơ thể và tương tự.

Ví dụ về các dầu chức năng theo sáng chế này có thể bao gồm các dầu béo chứa EPA và DHA, các dầu béo chứa axit gamma-linolenic, và các dầu tương tự. Các dầu béo chứa EPA và DHA, với chức năng được công nhận của chúng, được biết là các axit béo có trong lipid của cá lưng xanh như cá mòi và có chức năng giúp lưu thông máu và sức khỏe của mắt, và các dầu béo chứa axit gamma-linolenic là axit béo thiết yếu không được tạo ra trong cơ thể người và có thể cải thiện tình trạng da do phản ứng quá mẫn miễn dịch. Do các axit béo như vậy nói chung dễ bị oxy hóa khi tiếp xúc với nhiệt và không khí, nên khi sản xuất dưới dạng viên nang mềm, các axit béo này không được cho qua quá trình gia nhiệt trong công đoạn điều chế và đúc để ngăn ngừa sự biến tính do nhiệt gây ra, và xử lý dưới dòng nito để ngăn chặn sự tiếp xúc với oxy.

Do đó, nếu các dầu chức năng này được chứa trong dung dịch làm đầy giống như vi khuẩn chết khó đồng đều hóa, thì có thể gặp vấn đề về độ ổn định của các dầu chức năng này do quá trình gia nhiệt khi sử dụng chất tạo huyền phù bề mặt để đồng đều hóa vi khuẩn chết, nhưng viên nang mềm theo sáng chế không có quá trình tác động nhiệt trực tiếp lên dầu chức năng vì vi khuẩn chết được chứa trong lớp vỏ viên nang, do vậy độ ổn định của các dầu chức năng này được đảm bảo.

Tiếp theo, do viên nang mềm theo sáng chế chứa vi khuẩn chết trong lớp vỏ viên nang và các chất liệu chức năng như dầu chức năng trong phần lõi của viên nang mềm, nên nó có thể có lợi thế hơn dầu chức năng khi được đưa vào cơ thể

người và đồng thời có được tác dụng chống viêm, điều hòa đường ruột, ức chế nhiễm trùng, chống bệnh ung thư hoặc điều hòa miễn dịch nhờ vi khuẩn chết.

Các dầu chức năng có thể có mặt trong phần lõi của viên nang mềm theo sáng chế có thể là dầu được Bộ An toàn Thực phẩm và Dược phẩm công nhận là nguyên liệu chức năng thô cho thực phẩm chức năng, nhưng không bị giới hạn ở các dầu này, và có thể bao gồm tất cả các loại dầu được biết đến là có một số chức năng nhất định.

Theo một phương án của sáng chế, các dầu nêu trên bao gồm dầu vitamin (dầu chứa vitamin A, dầu chứa vitamin D, dầu chứa vitamin E), dầu chứa axit gamma-linolenic (dầu hoa anh thảo, dầu cây lưu ly etc.), dầu lecithin chứa α -GPC, dầu gan cá mập chứa alkoxyglyxerol và squalene, dầu chứa octacosanol, axit linoleic liên hợp, dầu lutein, dầu cọ lùn (saw palmetto), dầu chứa phosphatidylserin, dầu astaxanthin, dầu gan cá tuyết, dầu vẹm xanh (green lipped mussel), dầu cá hồi, dầu cá ngừ, dầu nhuyễn thể, dầu cá chứa DHA và EPA, dầu táo, dầu hải cẩu (harp seal), dầu lươn, dầu hạt lanh, dầu nho đen, dầu hắc mai biển (sea buckthorn), dầu hạt cây rum, dầu hạt hướng dương, dầu hạt bí ngô, dầu tỏi, dầu lá thông, dầu hạt thông, dầu óc chó, dầu hạt gai dầu, dầu hạt nho, dầu ô-liu, dầu bơ, dầu dừa, dầu tía tô, dầu mè, dầu mầm lúa mì, dầu cám gạo và dầu mùi tây. Nếu các dầu chức năng dùng trong hàng gia dụng, chăm sóc cá nhân và thực phẩm etc. có thể được bao nang, thì những loại dầu này không bị giới hạn như trên. Các loại dầu này có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc dưới dạng hỗn hợp của ít nhất hai loại dầu.

Hiệu quả có lợi của giải pháp theo sáng chế

Trong viên nang mềm theo sáng chế, vi khuẩn chết có mặt trong lớp vỏ viên nang được phân bố đồng đều trên toàn lớp vỏ viên nang, và sự phân tách và lắng kết của vi khuẩn chết theo thời gian có thể được ngăn chặn để đảm bảo độ đồng đều của vi khuẩn chết trong thời gian dài.

Tiếp theo, viên nang mềm theo sáng chế chứa vi khuẩn chết trong lớp vỏ viên nang, và do vậy, độ đồng đều có thể được đảm bảo ngay cả với lượng nhỏ vi

khuẩn chết ở mật độ cao, điều khó đạt được khi có vi khuẩn chết trong phần lõi của viên nang mềm.

Ngoài ra, viên nang mềm theo sáng chế không cần phải có quy trình gia nhiệt để đồng đều hóa vi khuẩn chết vì vi khuẩn chết không được chứa trong dung dịch làm đầy, do đó có thể đảm bảo độ ổn định của các hợp phần chức năng có trong dung dịch làm đầy.

Hơn nữa, ngoài các ưu điểm do việc các hợp phần chức năng nằm trong dung dịch làm đầy và vi khuẩn chết nằm đồng đều trong lớp vỏ viên nang, viên nang mềm theo sáng chế có thể có được các tác dụng như chống viêm, điều hòa đường ruột, ức chế nhiễm trùng, chống bệnh ung thư hoặc điều hòa miễn dịch nhờ sự có mặt của các vi khuẩn chết này, và đồng thời có thể đảm bảo độ đồng đều của chế phẩm trong quá trình điều chế.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ kèm theo

Fig.1 là đồ thị minh họa sự phụ thuộc tuyến tính giữa kết quả đo độ hấp phụ theo EC-12 và nồng độ tế bào chết.

Fig.2 là đồ thị minh họa sự phụ thuộc tuyến tính giữa kết quả đo độ hấp phụ theo BR-108 và nồng độ tế bào chết.

Fig.3 là hình vẽ minh họa các vị trí phân tách để đánh giá độ đồng đều của vi khuẩn chết trong mẫu điều chế trong Ví dụ đối chứng.

Fig.4 là biểu minh họa độ lệch chuẩn tương đối (RSD) của độ đồng đều của vi khuẩn chết trong các Ví dụ 3, 6 và 9, và Ví dụ đối chứng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Dưới đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết bằng các ví dụ điều chế và các ví dụ. Tuy nhiên, các ví dụ này chỉ để minh họa, và phạm vi của sáng chế không bị giới hạn ở đó. Ngoài ra, các thuật ngữ không được định nghĩa cụ thể trong phần mô

tả của sáng chế cần được hiểu là có nghĩa như thường được sử dụng trong lĩnh vực kỹ thuật của sáng chế này.

Trong ví dụ của sáng chế, *Enterococcus faecalis* EC-12 (Metabolite Korea Co., Ltd.; dưới đây được gọi là EC-12), có nồng độ vi khuẩn chết $5 \times 10^{12}/g$, *Bifidobacterium longum* BR-108 (Metabolite Korea Co., Ltd.; dưới đây được gọi là BR-108), có nồng độ vi khuẩn chết $1 \times 10^{11}/g$, và *Enterococcus faecalis* EF-2001 (Korean Berm Co., Ltd.; dưới đây được gọi là EF-2001), là tế bào chết mật độ cao chứa $7,5 \times 1 \times 10^{12}/g$ vi khuẩn chết, được sử dụng làm vi khuẩn axit lactic chết.

Ví dụ từ 1 tới 3: Điều chế các Mẫu từ 1 tới 3

Ví dụ 1. Điều chế Mẫu 1 chứa EC-12

(1) Điều chế chất tạo màng

Để điều chế chất tạo màng chứa EC-12, sử dụng các hợp phần và hàm lượng được nêu trong Bảng 1 dưới đây. Cụ thể, dung dịch gồm 6g EC-12, 706,3g gelatin (da lợn, 200 Bloom), 214,3g glyxerol và 79,4g sorbitol được cho vào bình thủy tinh có nắp giảm áp, và sau đó khoảng từ 500 tới 600g nước tinh khiết được bổ sung và khuấy trong khoảng 10 phút.

Sau đó, bình thủy tinh được đậy nắp để loại bỏ bọt khí và các chất trong bình được đun nóng trong bể nước có nhiệt độ không đổi ở 80°C trong 3 giờ, để thu được chất tạo màng.

(2) Điều chế Mẫu 1

Chất tạo màng thu được được dàn mỏng đến độ dày khoảng 1 mm trên tấm thép không gỉ phẳng và được chuyển đến buồng sấy có nhiệt độ từ 20 tới 25°C và độ ẩm tương đối từ 20 tới 25% để làm khô trong 1 ngày.

Sau đó, chất tạo màng khô này được cắt bằng kéo thành các mẫu hình vuông có cạnh khoảng 2 cm, để tạo ra Mẫu 1 theo Ví dụ 1 chứa khoảng 6g vi khuẩn chết mg trên 1g màng.

Ví dụ 2. Điều chế Mẫu 2 chứa BR-108

Điều chế chất tạo màng bằng cách sử dụng các hợp phần và hàm lượng được nêu trong Bảng 1 dưới đây, và Mẫu 2 theo Ví dụ 2 chứa khoảng 30 mg vi khuẩn chết trên 1g được điều chế theo cách về cơ bản là giống với cách điều chế Mẫu 1 trong Ví dụ 1, chỉ khác là 30g BR-108 được dùng làm vi khuẩn chết.

Ví dụ 3. Điều chế mẫu 3 chứa EF-2001

Điều chế chất tạo màng bằng cách sử dụng các hợp phần và hàm lượng được nêu trong Bảng 1 dưới đây, và Mẫu 3 theo Ví dụ 3 chứa khoảng 4 mg vi khuẩn chết trên 1g được điều chế theo cách về cơ bản là giống với cách điều chế Mẫu 1 trong Ví dụ 1, chỉ khác là 4g EF-2001 được dùng làm vi khuẩn chết.

Bảng 1: Thành phần chất tạo màng

	Mẫu 1	Mẫu 2	Mẫu 3
Vi khuẩn chết	6 g (EC-12)	30 g (BR-108)	4 g (EF-2001)
Gelatin	706,3 g	706,3 g	706,3 g
Glyxerol	214,3 g	214,3 g	214,3 g
Dung dịch sorbitol	79,4 g	79,4 g	79,4 g
Nước tinh khiết	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ
Tổng	1006 g	1030 g	1004 g

Ví dụ từ 4 tới 6: Điều chế các Mẫu từ 4 tới 6

Mỗi Mẫu 4, 5 và 6 được điều chế theo cách về cơ bản là giống với cách điều chế Mẫu 1 trong Ví dụ 1 bằng cách sử dụng các hợp phần và hàm lượng được nêu trong Bảng 2 dưới đây.

Bảng 2: : Thành phần chất tạo màng

	Mẫu 4	Mẫu 5	Mẫu 6
Vi khuẩn chết	3 g (EC-12)	15 g (BR-108)	0,4 g (EF-2001)
Gelatin	706,3 g	706,3 g	706,3 g
Glyxerol	214,3 g	214,3 g	214,3 g
Dung dịch sorbitol	79,4 g	79,4 g	79,4 g
Nước tinh khiết	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ
Tổng	1003 g	1015 g	1000,4 g

Ví dụ từ 7 tới 9: Điều chế các Mẫu từ 7 tới 9

Mỗi Mẫu 7, 8 và 9 được điều chế theo cách về cơ bản là giống với cách điều chế Mẫu 1 trong Ví dụ 1 bằng cách sử dụng các hợp phần và hàm lượng được nêu trong Bảng 3 dưới đây.

Bảng 3: : Thành phần chất tạo màng

	Mẫu 7	Mẫu 8	Mẫu 9
Vi khuẩn chết	0,6 g (EC-12)	3 g (BR-108)	0,04 g (EF-2001)
Gelatin	706,3 g	706,3 g	706,3 g
Glyxerol	214,3 g	214,3 g	214,3 g
Dung dịch sorbitol	79,4 g	79,4 g	79,4 g
Nước tinh khiết	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ
Tổng	1000,6 g	1003 g	1000,04 g

Ví dụ đối chứng: Điều chế mẫu chứa vi khuẩn chết trong dung dịch làm đầy

Để điều chế dung dịch làm đầy chứa vi khuẩn chết, sử dụng các hợp phần và hàm lượng được nêu trong Bảng 4 dưới đây. Cụ thể, 4g EF-2001, 870g dầu đậu nành, 70g dầu cọ, 30g lecithin và 30g sáp trắng được cho vào cốc có mỏ dung tích 1L, và đun nóng và khuấy ở nhiệt độ khoảng 75°C trong 10 phút để thu được dung dịch làm đầy chứa khoảng 4 mg vi khuẩn chết trên 1g dung dịch làm đầy này.

Bảng 4: Thành phần dung dịch làm đầy

Chất liệu	Ví dụ đối chứng
Vi khuẩn chết	0,04 g (EF-2001)
Dầu đậu nành	870 g
Dầu cọ	70 g
Sáp trắng	30 g
Lecithin	30 g
Tổng	1000,04 g

Ví dụ Thử nghiệm 1: Đánh giá độ đồng đều bằng cách đo độ hấp phụ

Trong Ví dụ Thử nghiệm này, quang phổ kế UV được sử dụng để đánh giá xem liệu vi khuẩn chết có phân bố đồng đều hay không trong lớp màng.

Cụ thể, 10 mẫu được lấy ngẫu nhiên trong số nhiều mẫu trong Mẫu 1 được chuẩn bị theo Ví dụ 1 nêu trên, và 5g màng khô thu được cùng 5g nước tinh khiết được đun nóng, nấu chảy và trộn ở khoảng 70°C để chuẩn bị mẫu thử nghiệm, và độ hấp phụ được đo ở bước sóng 660 nm bằng phổ kế UV. Dung dịch thử đối chứng được chuẩn bị theo cùng cách như cách chuẩn bị mẫu thử nghiệm bằng cách sử dụng màng khô không chứa vi khuẩn chết. Để dùng làm chỉ số của độ đồng đều, độ lệch chuẩn tương đối (RSD) và giá trị chấp nhận (AV) đối với độ đồng nhất của các đơn vị liều lượng USP cho 10 mẫu được tính. Đối với mỗi mẫu trong số các Mẫu từ 2 tới 9 được chuẩn bị theo các Ví dụ từ 2 tới 9, các mẫu thử nghiệm được

chuẩn bị theo cùng quy trình như được mô tả trên đây để đo độ hấp phụ và tính toán giá trị xác định.

Kết quả đo độ hấp phụ được trình bày trong Bảng 5 dưới đây, và sự phụ thuộc tuyến tính của kết quả đo độ hấp phụ và nồng độ của vi khuẩn chết được thể hiện trên các Fig.1 và Fig.2.

Bảng 5: Kết quả đo độ hấp phụ

	Mẫu 1	Mẫu 4	Mẫu 7	Mẫu 2	Mẫu 5	Mẫu 8
1	0,924	0,428	0,144	1,635	0,824	0,265
2	0,961	0,436	0,152	1,628	0,861	0,274
3	0,950	0,447	0,147	1,611	0,850	0,271
4	0,944	0,442	0,144	1,681	0,844	0,266
5	0,956	0,461	0,152	1,637	0,856	0,278
6	0,964	0,469	0,143	1,665	0,864	0,261
7	0,941	0,435	0,149	1,625	0,842	0,248
8	0,934	0,475	0,148	1,636	0,834	0,251
9	0,919	0,461	0,155	1,649	0,819	0,259
10	0,925	0,473	0,141	1,644	0,825	0,268
Trung bình	0,9418	0,453	0,148	1,641	0,842	0,264
RSD (%)	1,70	3,80	3,09	1,23	1,90	3,63
AV (%)	4,09	9,12	7,41	2,95	4,57	8,70

* Giá trị xác định được tính bằng cách nhân giá trị độ lệch chuẩn với hệ số xác định (2,4 tại n=10).

Như có thể thấy trong Bảng 5 nêu trên, trong trường hợp các Mẫu 1, 4 và 7 (các Mẫu chứa vi khuẩn chết EC-12), trị số RSD lần lượt bằng khoảng 1,70%, 3,80% và 3,09%, và trong trường hợp các Mẫu 2, 5 và 8 (các Mẫu chứa vi khuẩn chết BR-108), trị số RSD lần lượt bằng khoảng 1,23%, 1,90% và 3,63%. Ngoài ra, các giá trị AV của mỗi mẫu có 15 hoặc ít hơn giá trị xác định, có thể được xác nhận để đảm bảo độ đồng đều của mẫu. Kết quả trên cho thấy có sự khác biệt không lớn về số lượng vi khuẩn chết chứa trong màng của các mẫu được chọn ngẫu nhiên, và do đó có thể khẳng định rằng vi khuẩn chết được phân bố đồng đều trên toàn bộ màng chứa vi khuẩn chết được điều chế trong các ví dụ theo sáng chế.

Ngoài ra, như có thể thấy từ các Fig.1 và Fig.2, khi nồng độ tế bào chất tăng lên, thì độ hấp phụ cũng tăng, và theo kết quả tính toán hệ số xác định (R^2) qua việc phân tích hồi quy tuyến tính bằng phương pháp bình phương nhỏ nhất, có thể khẳng định rằng các giá trị R^2 của các công thức trên lần lượt là 0,9953 và 0,9992, cho thấy có sự phụ thuộc tuyến tính tốt, mức tương quan chặt chẽ giữa độ hấp phụ và nồng độ của vi khuẩn chết. Điều này có nghĩa là phương pháp đo hàm lượng vi khuẩn chết bằng quang phổ kế UV là hợp lý, và theo các trị số RSD nêu trong Bảng 5 có thể khẳng định rằng vi khuẩn chết được phân bố đồng đều trên toàn bộ màng thu được theo sáng chế.

Ví dụ Thử nghiệm 2: Đánh giá độ đồng đều bằng cách đo số lượng vi khuẩn chết

Trong Ví dụ Thử nghiệm này, phương pháp phản ứng chuỗi polymeraza thời gian thực (Real-Time PCR) được sử dụng để đo số lượng vi khuẩn chết một cách chính xác.

10 Mẫu được lấy ngẫu nhiên trong số các mẫu được chuẩn bị theo các Ví dụ 3, 6 và 9, và số lượng vi khuẩn chết chứa trên 1g màng được đo.

Kết quả đo số lượng vi khuẩn chết được biểu thị dưới dạng giá trị quy đổi logarit, và độ lệch chuẩn tương đối (RSD) và giá trị chấp nhận (AV) đối với độ đồng nhất của các đơn vị liều lượng cho 10 mẫu được tính và được dùng làm chỉ số của độ đồng đều.

Kết quả đo số lượng vi khuẩn chết trong các Mẫu 3, 6 và 9 được trình bày trong Bảng 6 dưới đây.

Bảng 6: Kết quả đo số lượng vi khuẩn chết

	Mẫu 3	Mẫu 6	Mẫu 9
1	10,214	9,602	8,693
2	10,487	9,874	8,425
3	10,516	9,325	8,389
4	10,347	9,661	8,214
5	10,697	9,547	8,887
6	10,344	9,424	8,932
7	10,195	9,235	8,479
8	10,288	9,825	8,556
9	10,549	9,962	8,632
10	10,399	9,522	8,543
Trung bình	10,404	9,598	8,575
RSD (%)	1,62	2,61	2,73
AV (%)	3,88	6,27	6,56

Ngoài ra, ngay sau khi điều chế dung dịch làm đầy theo ví dụ đối chứng nêu trên, các Mẫu được thu gom từ 9 điểm trong dung dịch làm đầy, như được thể hiện trong Fig.3, để đo số lượng vi khuẩn chết chứa trong 1g dung dịch làm đầy này.

Kết quả đo số lượng vi khuẩn chết được biểu thị dưới dạng giá trị quy đổi logarit, và độ lệch chuẩn tương đối (RSD) và giá trị chấp nhận (AV) đối với độ đồng nhất của các đơn vị liều lượng cho 10 mẫu được tính và được dùng làm chỉ số của độ đồng đều.

Kết quả đo số lượng vi khuẩn chết trong ví dụ đối chứng được trình bày trong Bảng 7 dưới đây, và biểu đồ thể hiện trị số RSD của Ví dụ đối chứng được trình bày trên Fig.4 cùng với trị số RSD của các Mẫu 3, 6 và 9.

Bảng 7: Kết quả đo số lượng vi khuẩn chết

Mẫu	Ví dụ đối chứng
A	9,897
B	9,315
C	4,880
D	5,119
E	8,326
F	8,424
G	10,447
H	8,833
I	11,665
Trung bình	8,545
RSD (%)	26,52
Giá trị chấp nhận (AV)	63,55

Như có thể thấy trong các Bảng 6 và 7, và Fig.4, trong trường hợp các Mẫu 3, 6 và 9, có thể khẳng định rằng trị số RSD lần lượt bằng khoảng 1,62%, 2,61% và 2,73%, cho thấy rằng vi khuẩn chết được phân bố đồng đều trên toàn bộ màng và mỗi mẫu đều có độ đồng đều cao so với Ví dụ đối chứng trong đó vi khuẩn chết được chứa trong dung dịch làm đầy. Cụ thể, trong trường hợp Mẫu 9 và Ví dụ đối chứng được điều chế để chứa 0,04g vi khuẩn chết trên 1g lớp vỏ viên nang hoặc

dung dịch làm đầy, có thể khẳng định rằng do RSD của Mẫu 9 bằng 2,73% và RSD của Ví dụ đối chứng bằng 26,52%, Mẫu 9 cực kỳ khác với Ví dụ đối chứng về mặt RSD, điều đó có nghĩa là ngay cả khi viên nang mềm chứa vi khuẩn chết trong lớp vỏ viên nang theo sáng chế chứa hàm lượng tương đối nhỏ vi khuẩn chết ở mức 0,04g trên 1g lớp vỏ viên nang, thì nó vẫn có thể đảm bảo độ đồng đều tuyệt vời. Do đó, có thể khẳng định rằng viên nang mềm theo sáng chế chứa vi khuẩn chết trong lớp vỏ viên nang có thể làm tăng độ đồng đều của vi khuẩn chết trong lớp vỏ viên nang.

Hơn nữa, khi vi khuẩn chết được chứa trong dung dịch làm đầy, điều rất quan trọng là sự phân tách và lắng kết của vi khuẩn chết có thể xảy ra theo thời gian, dẫn đến làm giảm độ đồng đều.

Nói cách khác, giải pháp theo sáng chế có thể tạo ra viên nang mềm đảm bảo được độ đồng đều của vi khuẩn chết trong lớp vỏ viên nang ngay cả với lượng nhỏ vi khuẩn chết, và do viên nang mềm theo sáng chế có thể cung cấp các hợp phần chức năng và vi khuẩn chết cùng một lúc, nó có thể đồng thời có các ưu điểm thu được bởi các hợp phần chức năng và các ưu điểm thu được bởi vi khuẩn chết. Hơn nữa, có thể đảm bảo độ đồng đều giữa các chế phẩm viên nang mềm theo sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Viên nang mềm, bao gồm:
 - . phần lõi của viên nang mềm chứa dung dịch làm đầy; và
 - . lớp vỏ viên nang bao quanh phần lõi của viên nang mềm và chứa vi khuẩn chết.
2. Viên nang mềm theo điểm 1, trong đó lớp vỏ viên nang có vi khuẩn chết được phân tán đồng đều trên toàn bộ bề mặt của vỏ viên nang.
3. Viên nang mềm theo điểm 1, trong đó độ lệch chuẩn tương đối (RSD) của số lượng vi khuẩn chết chứa trên 1g lớp vỏ viên nang nằm trong khoảng từ 0% đến 5%.
4. Viên nang mềm theo điểm 1, trong đó lớp vỏ viên nang chứa từ 0,001 mg đến 100 mg vi khuẩn chết trên 1g lớp vỏ viên nang.
5. Viên nang mềm theo điểm 1, trong đó lớp vỏ viên nang chứa từ 0,001 mg đến 0,1 mg vi khuẩn chết trên 1g lớp vỏ viên nang.
6. Viên nang mềm theo điểm 1, trong đó lớp vỏ viên nang chứa gelatin.
7. Viên nang mềm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó vi khuẩn chết là vi khuẩn axit lactic chết.
8. Viên nang mềm theo điểm 7, trong đó vi khuẩn axit lactic là một hoặc nhiều vi khuẩn được chọn từ nhóm chỉ bao gồm *Lactobacillus sp.*, *Bifidobacterium sp.*, *Streptococcus sp.* và *Enterococcus sp.*

9. Viên nang mềm theo điểm 7, trong đó vi khuẩn axit lactic là một hoặc nhiều vi khuẩn được chọn từ nhóm chỉ bao gồm *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium animalis*, *Streptococcus thermophilus*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Lactococcus lactis*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus gasseri* và *Lactobacillus fermentum*.
10. Viên nang mềm theo điểm 1, trong đó dung dịch làm đầy chứa dầu chức năng.
11. Viên nang mềm theo điểm 10, trong đó dầu chức năng có mặt với lượng chiếm 50% đến 100% khối lượng dung dịch làm đầy.
12. Viên nang mềm theo điểm 10, trong đó dầu chức năng này là một hoặc nhiều dầu được chọn từ nhóm chỉ bao gồm dầu vitamin, dầu chứa axit gamma-linolenic, dầu lecithin, dầu gan cá mập, dầu chứa octacosanol, axit linoleic liên hợp, dầu lutein, dầu cọ lùn (saw palmetto), dầu chứa phosphatidylserin, dầu astaxanthin, dầu gan cá tuyết, dầu vẹm xanh (green lipped mussel), dầu cá hồi, dầu cá ngừ, dầu nhuyễn thể, dầu cá chứa DHA và EPA, dầu tảo, dầu hải cẩu (harp seal), dầu lươn, dầu hạt lanh, dầu nho đen, dầu hắc mai biển (sea buckthorn), dầu hạt cây rum, dầu hạt hướng dương, dầu hạt bí ngô, dầu tỏi, dầu lá thông, dầu hạt thông, dầu óc chó, dầu hạt gai dầu, dầu hạt nho, dầu ô-liu, dầu bơ, dầu dừa, dầu tía tô, dầu mè, dầu mầm lúa mì, dầu cám gạo và dầu mùi tây.

Fig.1

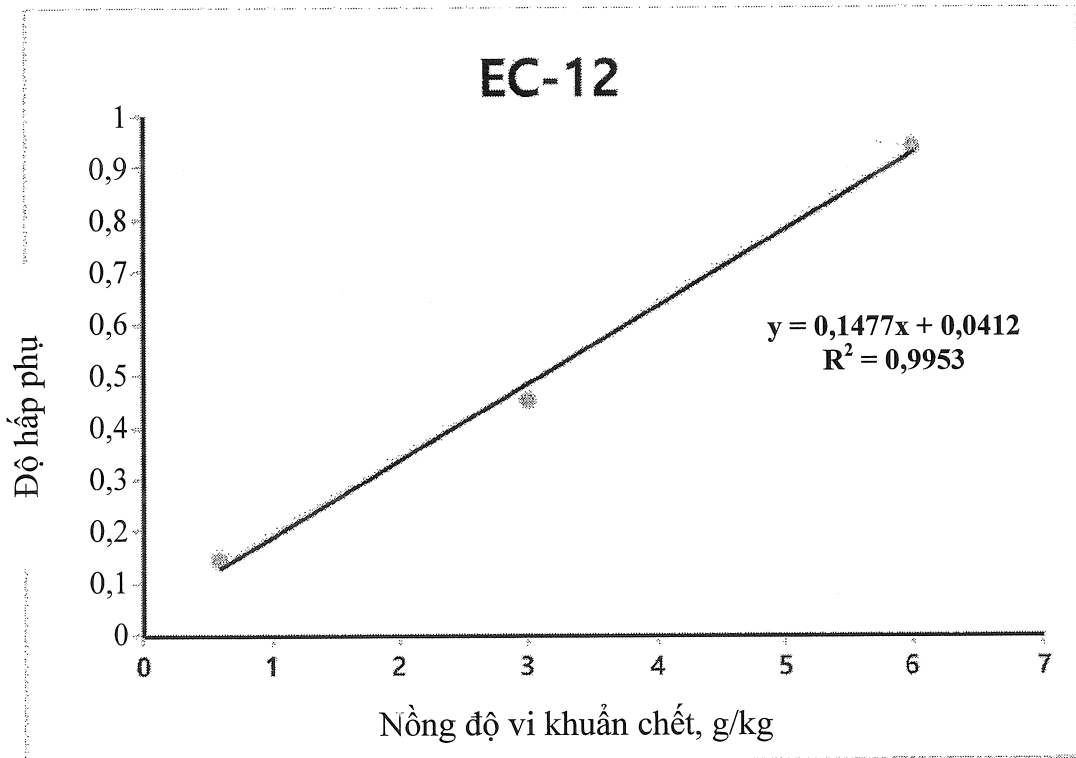


Fig.2

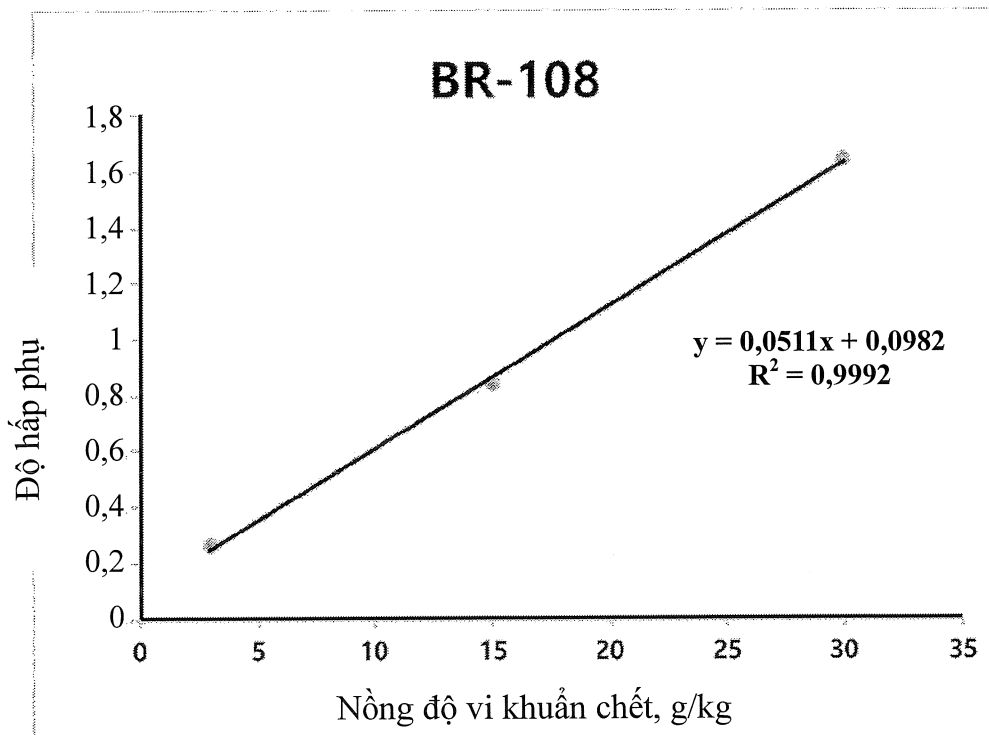


Fig.3

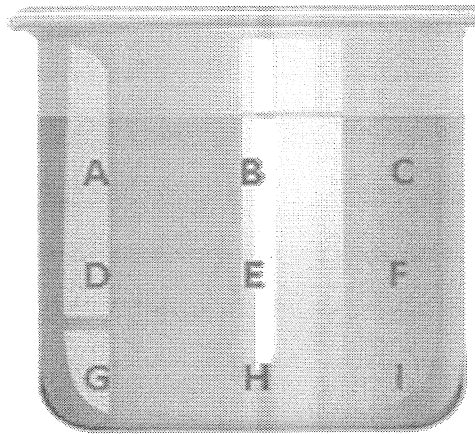


Fig.4

