



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

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

(11) 
1-0020366

(51)⁷ **A61K 9/52, 47/10, 47/36, 47/42**

(13) **B**

(21) 1-2017-01262

(22) 06.10.2015

(86) PCT/JP2015/005083 06.10.2015

(87) WO2016/056230 14.04.2016

(30) 2014-205991 06.10.2014 JP

(45) 25.01.2019 370

(43) 26.06.2017 351

(73) FUJI CAPSULE CO., LTD. (JP)

4242-1, Kitayama, Fujinomiya-shi, Shizuoka 4180112, Japan

(72) WATANABE, Kazuhiko (JP), HASEGAWA, Hiroaki (JP), INABA, Nahonori (JP), SHIMOKAWA, Yoshiyuki (JP), KATO, Kenji (JP)

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

(54) **PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT VIÊN NANG MỀM TAN TRONG RUỘT**

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp sản xuất viên nang mềm có đặc tính tan trong ruột và đặc tính tạo hình vượt trội. Viên nang mềm tan trong ruột được sản xuất bằng phương pháp bao gồm các bước (a) và (b) sau đây: (a) điều chế chất lỏng tạo vỏ viên nang tan trong ruột chứa gelatin và pectin có chỉ số metoxyl hóa thấp có mức độ amit hóa nằm trong khoảng từ 5% đến 25%, và (b) bao nang các chất nạp trong viên nang bằng cách sử dụng chất lỏng tạo vỏ viên nang tan trong ruột được điều chế trong bước (a) bằng cách đập. Tốt hơn là, độ bền gel của gelatin nằm trong khoảng từ 160 đến 300 Bloom, mức độ este hóa của pectin có chỉ số metoxy hóa thấp nằm trong khoảng từ 20% đến 40%, và chất lỏng tạo vỏ viên nang tan trong ruột chứa pectin có chỉ số metoxy hóa thấp với lượng nằm trong khoảng từ 30 đến 35 phần khối lượng tính theo 100 phần khối lượng gelatin.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp sản xuất viên nang mềm tan trong ruột, và cụ thể hơn là phương pháp sản xuất viên nang mềm tan trong ruột bao gồm các bước (a) và (b) sau đây: (a) điều chế chất lỏng tạo vỏ viên nang tan trong ruột chứa gelatin và pectin có chỉ số metoxy hóa thấp có mức độ amit hóa nằm trong khoảng từ 5% đến 25%, và (b) bao nang các chất nạp trong viên nang bằng cách sử dụng chất lỏng tạo vỏ viên nang tan trong ruột điều chế được trong bước (a) bằng cách đập.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Nhiều loại viên nang thông thường chứa các thành phần hoạt tính khác nhau đã được báo cáo. Các nguyên liệu được sử dụng rộng rãi để sản xuất các vỏ của các viên nang này chứa gelatin và aga. Do các vỏ viên nang được sản xuất từ các nguyên liệu như gelatin và aga tan rã trong môi trường axit của dạ dày, nên không thể sử dụng các chất không bền trong axit làm các thành phần hoạt tính.

Vì lý do này, các bao nang tan trong ruột đã được cải tiến gần đây. Các viên nang tan trong ruột là các bao nang có vỏ viên nang chịu được môi trường axit, vì thế nó không bị tan rã trong dạ dày, nhưng sẽ tan rã trong ruột để giải phóng các chất nạp trong viên nang. Các viên nang tan trong ruột này được sử dụng không chỉ để bao nang các chất không bền trong axit làm thành phần hoạt tính, mà còn để bao nang các chất cần giải phóng chậm để có tác dụng được duy trì trong thời gian dài và để bao nang các chất làm cho hơi thở có mùi khó chịu và biến đổi mùi khi được tiêu hóa trong dạ dày, như tỏi và dầu cá.

Các phương pháp sản xuất các viên nang tan trong ruột được đề xuất từ trước đến nay bao gồm phương pháp bao gồm các bước: (a) điều chế dung dịch chứa polyme tạo màng, tan trong nước và polyme không tan trong axit và trộn với chất đẻo hóa thích hợp để tạo ra khối gel; (b) đúc khối gel này thành màng hoặc dải mỏng bằng cách sử dụng

dụng các trống hoặc các bề mặt được kiểm soát nhiệt; và (c) tạo ra viên nang mềm bằng cách sử dụng công nghệ tạo viên nang kiểu khuôn quay (xem tài liệu sáng chế 1).

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp sản xuất viên nang mềm tan trong ruột, giải phóng duy trì liên tục, bao gồm các bước: tạo ra hỗn hợp nguyên liệu tạo viên nang mềm thu được bằng cách trộn và nhào đồng nhất gelatin, chất dẻo hóa là rượu polyhydric, muối kim loại kiềm, nước, và polysacarit như carrageenan, aga, hoặc gôm đậu châu chấu ở nồng độ nằm trong khoảng từ 6% đến 40% khối lượng; và bao nang ít nhất một nguyên liệu được chọn từ tỏi, dầu cá, keo ong, vi khuẩn đường ruột, và protein với hỗn hợp nguyên liệu viên nang mềm (xem tài liệu sáng chế 2). Tuy nhiên, do cần sử dụng hai hoặc nhiều polysacarit và muối kim loại kiềm tại thời điểm trộn và nhào, nên việc gelatin hóa bằng hai polysacarit sẽ được tăng cường tại thời điểm tạo thành viên nang sẽ khiến cho khả năng tạo hình rất kém (độ bám dính rất kém).

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp sản xuất viên nang mềm tan trong ruột, bao gồm các bước: điều chế chất lỏng tạo vỏ viên nang chứa gelatin, nước, chất dẻo hóa, và từ 10 đến 30 phần trọng lượng pectin có chỉ số metoxyl hóa thấp có mức độ este hóa nằm trong khoảng từ 20% đến 40% tính theo 100 phần trọng lượng gelatin; và tạo ra viên nang mềm trong đó các nguyên liệu nạp vào viên nang được bao gói bên trong vỏ viên nang được tạo ra từ chất lỏng tạo vỏ viên nang bằng thiết bị tạo viên nang kiểu khuôn quay; trong đó chất lỏng tạo vỏ viên nang không chứa muối được tạo thành từ ion kim loại đa hóa trị mà gel hóa pectin có chỉ số metoxyl hóa thấp và phương pháp này không bao gồm bước nhúng viên nang mềm đã tạo thành vào trong dung dịch gelatin hóa chứa ion kim loại đa hóa trị (xem tài liệu sáng chế 3).

Tài liệu kỹ thuật đã biết

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: Công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản chưa xét nghiệm (bản dịch của đơn PCT) số 2006-505542.

Tài liệu sáng chế 2: Công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản chưa xét nghiệm số 2009-185022.

Tài liệu sáng chế 3: Công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản chưa xét nghiệm số 2010-047548.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề cần được giải quyết bởi sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất phương pháp sản xuất viên nang mềm có đặc tính tan trong ruột và đặc tính tạo hình vượt trội.

Phương tiện để giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế tập trung vào mức độ amit hóa của pectin được sử dụng trong vỏ viên nang được dùng để sản xuất viên nang mềm tan trong ruột. Các tác giả sáng chế đã thử nhiều loại pectin có mức độ amit hóa khác nhau làm nguyên liệu vỏ viên nang và đã phát hiện ra rằng viên nang mềm có đặc tính tan trong ruột và đặc tính tạo hình vượt trội có thể được sản xuất bằng cách sử dụng pectin có chỉ số metoxy hóa thấp có mức độ amit hóa nằm trong khoảng từ 5% đến 25%, do đó hoàn thành sáng chế.

Do đó, sáng chế đề xuất các giải pháp sau.

(1) Phương pháp sản xuất viên nang mềm tan trong ruột, bao gồm các bước (a) và (b) sau đây: (a) điều chế chất lỏng tạo vỏ viên nang tan trong ruột chứa gelatin và pectin có chỉ số metoxy hóa thấp có mức độ amit hóa nằm trong khoảng từ 5% đến 25%, và (b) bao nang các chất nạp trong viên nang bằng cách sử dụng chất lỏng tạo vỏ viên nang tan trong ruột được điều chế trong bước (a) bằng cách dập.

(2) Phương pháp sản xuất viên nang mềm tan trong ruột theo mục (1) nêu trên, trong đó độ bền gel của gelatin nằm trong khoảng từ 160 đến 300 Bloom.

(3) Phương pháp sản xuất viên nang mềm tan trong ruột theo mục (1) hoặc (2) nêu trên, trong đó mức độ este hóa của pectin có chỉ số metoxy hóa thấp nằm trong khoảng từ 20% đến 40%.

(4) Phương pháp sản xuất viên nang mềm tan trong ruột theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (3) nêu trên, trong đó chất lỏng tạo vỏ viên nang tan trong ruột chứa pectin có chỉ số metoxy hóa thấp với lượng nằm trong khoảng từ 30 đến 35 phần khối lượng tính theo 100 phần khối lượng gelatin.

(5) Phương pháp sản xuất viên nang mềm tan trong ruột theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (4) nêu trên, trong đó pectin có chỉ số metoxy hóa thấp được phân tán trong glyxerin, tiếp theo được hòa tan trong nước nóng, sau đó gelatin được bổ sung và hòa tan, và hỗn hợp được lọc và khử khí trong điều kiện áp suất giảm.

(6) Phương pháp sản xuất viên nang mềm tan trong ruột theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (5) nêu trên, trong đó bước bao nang được thực hiện sao cho độ dày của vỏ viên nang tan trong ruột nằm trong khoảng từ 0,3 đến 1,2mm.

Hiệu quả của sáng chế

Viên nang mềm tan trong ruột được sản xuất bằng phương pháp sản xuất viên nang mềm tan trong ruột theo sáng chế có đặc tính tan trong ruột và có đặc tính tạo hình vượt trội. Vì thế, chúng có thể được bảo quản trong khoảng thời gian dài và bao nang các nguyên liệu nạp vào viên nang chứa chất không bền trong axit. Ngoài ra, chúng có thể ngăn ngừa được hơi thở có mùi khó chịu và biến đổi mùi sau khi dùng các nguyên liệu nạp vào viên nang bao gồm các chất làm cho hơi thở có mùi khó chịu hoặc biến đổi mùi khi được tiêu hóa trong dạ dày, như mùi tỏi và mùi dầu cá, được bao nang trong viên nang.

Mô tả chi tiết sáng chế

Phương pháp sản xuất viên nang mềm tan trong ruột theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể miễn là phương pháp này là phương pháp sản xuất viên nang mềm tan trong ruột, bao gồm các bước (a) và (b) sau đây: (a) điều chế chất lỏng tạo vỏ viên nang tan

trong ruột chứa gelatin và pectin có chỉ số metoxy hóa thấp có mức độ amit hóa nằm trong khoảng từ 5% đến 25%, và (b) bao nang các chất nạp trong viên nang bằng chất lỏng tạo vỏ viên nang tan trong ruột được điều chế trong bước (a) bằng cách đập. Thuật ngữ “tan trong ruột” để chỉ đặc tính hòa tan được trong ruột, nhưng không tan trong dạ dày.

Gelatin trong sáng chế không bị giới hạn cụ thể, nhưng các ví dụ bao gồm gelatin có độ bền gel nằm trong khoảng từ 160 đến 300 Bloom, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 200 đến 300 Bloom. Ngoài ra, có thể sử dụng hỗn hợp của hai hoặc nhiều gelatin khác nhau về độ bền gel. Ví dụ, hai gelatin có độ bền gel tương ứng bằng 200 Bloom và 300 Bloom có thể được trộn với nhau để điều chỉnh độ bền gel.

Trong sáng chế, pectin có chỉ số metoxy hóa thấp (low methoxy pectin - LM pectin) dùng để chỉ pectin có mức độ este hóa (degree of esterification - DE) nhỏ hơn 50% và mức độ este hóa này tốt hơn nằm trong khoảng từ 20% đến 40%, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 22% đến 38%, và còn tốt hơn là nằm trong khoảng từ 22% đến 32%. Mức độ este hóa có nghĩa là tỷ lệ phần trăm của axit galacturonic được este hóa methyl trên tổng số axit galacturonic và là giá trị (%) được tính bằng cách lấy số axit galacturonic được este hóa methyl chia cho tổng số axit galacturonic và nhân giá trị thu được với 100.

Trong sáng chế, mức độ amit hóa (degree of amidation - DA) là tỷ lệ phần trăm của axit galacturonic đã được amit hóa trên tổng số axit galacturonic và là giá trị (%) được tính bằng cách lấy số axit galacturonic đã được amit hóa chia cho tổng số axit galacturonic và nhân giá trị thu được với 100. Ví dụ về mức độ amit hóa của pectin có chỉ số metoxy hóa thấp nêu trên là nằm trong khoảng từ 5% đến 25%, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 6% đến 23%, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 12% đến 23%.

Phương pháp điều chế chất lỏng tạo vỏ viên nang tan trong ruột theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể và các ví dụ về phương pháp bao gồm bước hòa tan pectin có chỉ số metoxy hóa thấp có mức độ amit hóa nằm trong khoảng từ 5% đến 25% trong nước, sau đó bổ sung gelatin vào hỗn hợp và hòa tan gelatin. Về khía cạnh kiểm soát

chất lượng như đảm bảo độ đồng nhất của dung dịch tạo vỏ viên nang, tránh việc yếu đi của vỏ viên nang, và tránh sự biến dạng và độ bám dính kém của viên nang, ưu tiên là hòa tan pectin có chỉ số metoxy hóa thấp nêu trên trong nước nóng sau khi phân tán pectin này trong chất dẻo hóa như glyxerin; lọc chất lỏng tạo vỏ viên nang tan trong ruột điều chế được qua sàng có kích cỡ mắt sàng nhỏ hơn hoặc bằng 0,5mm, và tốt hơn là nhỏ hơn hoặc bằng 0,3mm để loại bỏ các nguyên liệu không hòa tan như các cục bột không hòa tan và chất lạ; và ngoài ra khử khí chất lỏng tạo vỏ viên nang dưới điều kiện chân không khi dung dịch tạo vỏ viên nang ở dạng lỏng.

Trong sáng chế, phương pháp bao nang các chất nạp trong viên nang bằng cách dập không bị giới hạn cụ thể miễn là phương pháp này bao gồm bước: cấp 2 tấm gelatin được tạo ra bằng cách dàn chất lỏng tạo vỏ viên nang lên một cặp khuôn để tạo thành viên nang, phun nguyên liệu nạp lỏng vào giữa 2 tấm này, và tạo viên nang trong khi nạp đầy các nguyên liệu nạp vào viên nang bằng cách dập. Các ví dụ về phương pháp bao gồm bước bao nang các chất nạp trong viên nang là quy trình khuôn quay, trong đó khuôn có dạng hình trụ, hoặc quy trình khuôn phẳng, trong đó các khuôn là các khuôn phẳng. Các vật liệu chế tạo khuôn nêu trên không bị giới hạn cụ thể, nhưng các vật liệu ví dụ được ưu tiên bao gồm “khuôn” kim loại. Quy trình khuôn quay và quy trình khuôn phẳng nêu trên có thể được thực hiện tương ứng bằng cách sử dụng thiết bị sản xuất viên nang mềm kiểu khuôn quay và thiết bị sản xuất viên nang mềm dạng khuôn phẳng có bán trên thị trường. Khi dập, đường nối được tạo ra trong khi ép để tạo viên. Nếu độ bám dính (đóng kín và kết dính) của đường nối này thấp, thì bao nang sẽ dễ dàng phân rã. Tuy nhiên, viên nang mềm tan trong ruột được sản xuất theo sáng chế có độ bám dính cao ở đường nối, do vỏ viên nang theo sáng chế chứa pectin có chỉ số metoxy hóa thấp có mức độ amit hóa nằm trong khoảng từ 5% đến 25% được chứa trong các vỏ viên nang của chúng, và kết quả là viên nang theo sáng chế có thể được bảo quản một cách ổn định trong khoảng thời gian dài.

Theo sáng chế, các chất nạp trong viên nang không bị giới hạn cụ thể và có thể là chất rắn hoặc chất lỏng và các ví dụ bao gồm dược chất, thực phẩm bổ sung chế độ

ăn, và nguyên liệu bổ dưỡng. Các ví dụ cụ thể bao gồm nguyên liệu làm cho hơi thở có mùi khó chịu hoặc biến đổi mùi khi được tiêu hóa trong dạ dày như dầu cá, tỏi, vitamin B1, hoặc dầu của lòng đỏ trứng (nguyên liệu bổ dưỡng truyền thống là chất lỏng có màu từ nâu đến đen thu được bằng cách đun nhỏ lửa kèm theo khuấy lòng đỏ trứng trong chảo bằng sắt hoặc dụng cụ tương tự trong thời gian dài); vi khuẩn đường ruột dễ bị phân hủy trong axit điển hình là các vi khuẩn axit lactic như *Streptococcus faecium*, *Lactobacillus lactis subsp. lactis*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus acidophilus*, hoặc *Lactobacillus casei*; vi khuẩn bifidus như *Bifidobacterium longum* và *Bifidobacterium bifidum*; thành phần kích thích dạ dày như ớt đỏ hoặc capsaixin; nước chứa sắt như sắt (II) fumarat hoặc sắt (II) sulfat khô; và hợp chất cần được giải phóng chậm để có hiệu quả duy trì trong khoảng thời gian dài như thuốc hạ sốt, thuốc giảm đau, chất chống viêm, chất kháng u, hoặc chất kháng khuẩn.

Ngoài các thành phần nêu trên, các chất nạp trong viên nang nêu trên có thể bao gồm, nếu cần, dầu hoặc chất béo như dầu được hydro hóa, triglyxerit có chiều dài mạch trung bình (medium chain triglyceride - MCT), EPA (axit eicosapentaenoic), DHA (axit docosahexaenoic), dầu gan cá mập, hoặc dầu gan cá tuyết; các chất phụ trợ có thể được sử dụng để điều chỉnh hoạt tính bề mặt như lexitin, este polyglyxerol của axit béo, hoặc rượu; chất đệm; nước; chất gel hóa như gelatin hoặc carrageenan; chất điều chỉnh độ pH; bột hạt mịn xốp như silic oxit xử lý pha khí; chất tạo vị như chất tạo ngọt; hương liệu; chất hòa tan; chất điều chỉnh độ nhớt; chất chống oxy hóa điển hình như vitamin E, BHT (hydroxytoluen butylat), BHA (hydroxyanisol butylat).

Lượng pectin có chỉ số metoxy hóa thấp so với lượng gelatin trong chất lỏng tạo vỏ viên nang tan trong ruột theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể, nhưng lượng pectin có chỉ số metoxy hóa thấp tốt hơn là nằm trong khoảng từ 20 đến 40 phần khối lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 30 đến 35 phần khối lượng, và còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 31 đến 33 phần khối lượng tính theo 100 phần khối lượng gelatin.

Theo sáng chế, việc bao nang các chất nạp trong viên nang tốt hơn là được thực hiện sao cho độ dày của vỏ viên nang nằm trong khoảng từ 0,3mm đến 1,2mm và tốt hơn nữa là được thực hiện sao cho độ dày nằm trong khoảng từ 0,4mm đến 1,0mm.

Chất lỏng tạo vỏ viên nang tan trong ruột theo sáng chế có thể chứa, nếu cần, chất dẻo hóa như glycerin, chất điều chỉnh độ pH như natri phosphat, chất chelat hóa như trinatri xitrat hoặc natri metaphosphat, chất tăng cường gel hóa như canxi lactat hoặc kali clorua, chất hoạt động bề mặt như este polyglyxerol của axit béo hoặc lexitin, chất tạo ngọt, hương liệu, chất bảo quản, hoặc chất tạo màu. Tuy nhiên, tốt hơn là chất tăng cường gel hóa không được trộn vào trong chất lỏng tạo vỏ viên nang để tạo ra khả năng tạo hình và độ bám dính cho viên nang. Chất tăng cường gel hóa có thể được kết hợp tại thời điểm bất kỳ (trước, trong, hoặc sau khi làm khô) sau khi tạo thành viên nang bằng phương pháp như xử lý ngâm hoặc phủ phun.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ

Thử nghiệm tan rã

Sản xuất viên nang mềm

24 phần khối lượng pectin (DE30, DA17) được phân tán trong 30 phần khối lượng glycerin và được hòa tan trong nước nóng (80°C). 60 phần khối lượng gelatin (300 Bloom) và 16 phần khối lượng gelatin (200 Bloom) được bổ sung thêm vào dung dịch và được hòa tan ở nhiệt độ 70°C. Dung dịch này được lọc qua sàng 100 mắt (kích cỡ mắt sàng là 0,15mm), và sau đó được khử khí trong điều kiện áp suất giảm để điều chế chất lỏng tạo vỏ viên nang theo sáng chế. Chất lỏng tạo vỏ viên nang đối chứng cũng được điều chế bằng cách hòa tan 30 phần khối lượng glycerin trong nước nóng ở nhiệt độ 80°C, bổ sung 100 phần khối lượng gelatin (200 Bloom), hòa tan gelatin ở nhiệt độ 70°C, lọc dung dịch qua sàng 100 mắt (kích cỡ mắt sàng là 0,15mm), và sau đó khử khí phân lọc trong điều kiện áp suất giảm. Mỗi chất lỏng tạo vỏ viên nang là

dạng lỏng ở nhiệt độ 60°C và ở điều kiện không xảy ra vấn đề gì khi sử dụng trong thiết bị quay.

Sau đó, bằng cách sử dụng thiết bị sản xuất viên nang mềm kiểu khuôn quay (do Fuji Capsule Co., Ltd. sản xuất), 250mg các chất nạp trong viên nang (dầu cá chứa DHA và EPA) được bao nang bằng tấm vỏ viên nang có độ dày bằng khoảng 0,8mm được tạo ra bằng cách dàn chất lỏng tạo vỏ viên nang theo sáng chế nêu trên hoặc chất lỏng tạo vỏ viên nang đối chứng. Sau đó, viên nang thu được được làm khô bằng cách quay trong môi trường được khử ẩm ở nhiệt độ 30°C và độ ẩm 35% trong thời gian 12 giờ để tạo ra viên nang mềm Oval-5. Sau khi làm khô, viên nang thu được có độ dày vỏ viên nang bằng 0,5mm và tỷ lệ dính vượt trội (độ dày của phần mỏng nhất của mặt dính/độ dày trung bình của vỏ viên nang, xác định bằng cách quan sát) là 85%.

Kết quả

Viên nang mềm được sản xuất từ chất lỏng tạo vỏ viên nang theo sáng chế và viên nang mềm được sản xuất từ chất lỏng tạo vỏ viên nang đối chứng được sử dụng và mùi của hơi thở được kiểm tra sau 60 phút. Kết quả là, không thấy có mùi tanh khi sử dụng viên nang mềm được tạo ra từ chất lỏng tạo vỏ viên nang theo sáng chế, nhưng có mùi tanh khi sử dụng viên nang mềm được sản xuất từ dung dịch tạo vỏ viên nang đối chứng.

Ví dụ 2

Phối chế và thử nghiệm đặc tính tan trong ruột 1

Sản xuất viên nang mềm

31,5 phần khối lượng mỗi loại pectin được nêu trong bảng 1 dưới đây được phân tán trong 40 phần khối lượng glyxerin và được hòa tan trong nước nóng (80°C). 79 phần khối lượng gelatin (300 Bloom) và 21 phần khối lượng gelatin (200 Bloom) được bổ sung thêm và được hòa tan ở nhiệt độ 70°C. Hỗn hợp này được lọc qua sàng 60 mắt (kích cỡ mắt sàng là 0,25mm) và sau đó được khử khí trong điều kiện áp suất giảm để

điều chế chất lỏng tạo vỏ viên nang. Trong bảng này, DE chỉ mức độ este hóa (%) của mỗi loại pectin và DA chỉ mức độ amit hóa (%) của mỗi loại pectin.

Bảng 1

Loại pectin	DE	DA
Pectin-1	31-38	12-18
Pectin-2	26-34	16-19
Pectin-3	30-35	6-12
Pectin-4	22-27	20-23
Pectin-5	33-38	0

Sau đó, bằng cách sử dụng thiết bị sản xuất viên nang mềm loại khuôn phẳng (do Fuji Capsule Co., Ltd. sản xuất), triglyxerit có chiều dài mạch trung bình (MCT: COCONARD MT: do Kao Corporation sản xuất) làm các chất nạp trong viên nang được bao nang bằng tấm vỏ viên nang có độ dày khoảng 0,8mm thu được bằng cách dàn chất lỏng tạo vỏ viên nang nêu trên với thể tích trung bình là 0,45ml mỗi viên nang. Sau đó, viên nang thu được để nguyên để làm khô ở nhiệt độ 25°C mà không cần kiểm soát độ ẩm trong 18 giờ để tạo ra viên nang mềm Oval-5. Viên nang mềm được sản xuất bằng chất lỏng tạo vỏ viên nang chứa Pectin-1 đến Pectin-4 được đặt tên lần lượt là các sản phẩm ví dụ từ 1 đến 4 và viên nang mềm được sản xuất bằng Pectin 5 được đặt tên là sản phẩm so sánh. Sau khi làm khô, các viên nang mềm thu được có độ dày vỏ viên nang là 0,5mm và tỷ lệ dính (độ dày của phần mỏng nhất của mặt dính/độ dày trung bình của vỏ viên nang, xác định bằng cách quan sát) là 60%, vượt trội so với viên nang được sản xuất bằng quy trình khuôn phẳng.

Viên nang mềm thu được được đánh giá khả năng tạo hình và tan trong ruột của chúng. Để đánh giá đặc tính tạo hình, độ chảy của chất lỏng tạo vỏ viên nang (nếu có vấn đề trong khi phun dung dịch vào trong thiết bị) được kiểm tra và được đánh giá là ☉ khi hoàn toàn không có vấn đề, ○ khi hầu như không có vấn đề, △ khi có vấn đề nhỏ, và × khi có vấn đề không thể chấp nhận được. Độ bám dính (tình trạng bám dính tại phần nối giữa các tấm) tại thời điểm tạo thành viên nang cũng được kiểm tra và

được đánh giá là ⊙ khi độ bám dính rất tốt, ○ khi độ bám dính tốt, △ khi độ bám dính hơi kém, và × khi độ bám dính kém.

Để đánh giá đặc tính tan trong ruột, thử nghiệm tan đã được mô tả dưới đây được thực hiện và các kết quả quan sát sau 120 phút của thử nghiệm tan trong dịch lỏng thứ nhất (37°C) được đánh giá là ○ khi không tan và × khi có tan; và các kết quả quan sát sau 30 phút của thử nghiệm tan trong dịch lỏng thứ hai được đánh giá là ○ khi tất cả các viên nang được tan và × khi không phải tất cả các viên nang được tan.

Các thử nghiệm tan đối với các viên nang mềm thu được được thực hiện bằng các phương pháp được cải tiến từ các phương pháp được mô tả trong tài liệu (Guidebook to The Japanese Pharmacopoeia 16th edition, Tokyo Hirokawa Shoten, publication B589 (2011)). Máy đo độ tan NT-40H (do Toyama Sangyo Co., Ltd. sản xuất) được sử dụng. Thử nghiệm sử dụng thuốc thử “dịch lỏng thứ nhất đối với thử nghiệm tan/dịch lỏng thứ nhất đối với thử nghiệm hòa tan” (độ pH=1,2) do Kanto Chemical Co., Inc. sản xuất và thử nghiệm sử dụng thuốc thử “dịch lỏng thứ hai đối với thử nghiệm tan” (độ pH=6,8) do Kanto Chemical Co., Inc. sản xuất được thực hiện với 18 viên nang, mỗi viên nang không sử dụng đĩa (các sản phẩm ví dụ từ 1 đến 4) và sử dụng đĩa (chỉ sản phẩm ví dụ 2). Các viên nang được coi là bị tan khi chúng bị vỡ hoặc các vỏ viên nang của chúng bị rách hoặc bị hỏng.

Kết quả

Các kết quả thử nghiệm về các đặc tính tạo hình và đặc tính tan trong ruột được thể hiện trong bảng 2. Như được thể hiện trong bảng 2, tất cả các sản phẩm ví dụ từ 1 đến 4 có đặc tính tạo hình tốt. Như đặc tính tan trong ruột, các sản phẩm ví dụ từ 1 đến 4 (không sử dụng đĩa) đã thể hiện là không tan đối với tất cả 18 viên nang mềm sau 120 phút của thử nghiệm tan trong dịch lỏng thứ nhất và bị tan từ sau 5 phút thử nghiệm trong dịch lỏng thứ hai đối với thử nghiệm tan bằng cách sử dụng viên nang mới và tất cả 18 viên nang mềm đã tan sau 30 phút thử nghiệm. Sản phẩm ví dụ 2 (sử dụng đĩa) đã thể hiện là không tan đối với tất cả 18 viên nang mềm sau 120 phút

của thử nghiệm tan rã trong dịch lỏng thứ nhất và đã thể hiện là vỏ viên nang bị mở ra sau 3 phút thử nghiệm bằng cách sử dụng dịch lỏng thứ hai đối với thử nghiệm tan rã bằng cách sử dụng các bao nang mới và tất cả 18 viên nang mềm đều được tan rã sau 30 phút thử nghiệm.

Vì thế, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng viên nang mềm có đặc tính tạo hình và đặc tính tan trong ruột vượt trội có thể được tạo ra bằng phương pháp sản xuất viên nang mềm bằng cách đập sử dụng dung dịch tạo vỏ viên nang tan trong ruột chứa gelatin và pectin có chỉ số metoxy hóa thấp có mức độ amit hóa nằm trong khoảng từ 5% đến 25%.

Bảng 2

	Loại pectin	Đánh giá đặc tính tạo hình		Đánh giá đặc tính tan trong ruột	
		Độ chảy của chất lỏng tạo vỏ viên nang	Độ bám dính	Dịch lỏng thứ nhất	Dịch lỏng thứ hai
Sản phẩm ví dụ 1	Pectin-1	⊙	○	○	○
Sản phẩm ví dụ 2	Pectin-2	⊙	○	○	○
Sản phẩm ví dụ 3	Pectin-3	○	○	○	○
Sản phẩm ví dụ 4	Pectin-4	⊙	⊙	○	○
Sản phẩm so sánh	Pectin-5	Δ	Δ	×	-

Ví dụ 3

Phối chế và thử nghiệm đặc tính tan trong ruột 2

Sản xuất viên nang mềm

20 phần khối lượng mỗi loại Pectin-1, Pectin-2, và Pectin-4 được nêu trong bảng 1 nêu trên được phân tán trong 40 phần khối lượng glyxerin và được hòa tan trong nước nóng (80°C). 79 phần khối lượng gelatin (300 Bloom) và 21 phần khối lượng gelatin (200 Bloom) được bổ sung thêm và được hòa tan ở nhiệt độ 70°C. Dung dịch được lọc qua sàng 60 mắt (kích cỡ mắt sàng là 0,25mm) và sau đó được khử khí trong điều kiện áp suất giảm để điều chế chất lỏng tạo vỏ viên nang.

Sau đó, sử dụng thiết bị sản xuất viên nang mềm dạng khuôn phẳng (do Fuji Capsule Co., Ltd. sản xuất), viên nang mềm Oval-5 bao nang có hàm lượng MCT được sản xuất trong cùng phương pháp tương tự như được mô tả ở trên. Các viên nang mềm được sản xuất bằng cách sử dụng Pectin-1, Pectin-2, và Pectin-4 lần lượt được gọi là các sản phẩm ví dụ từ 5 đến 7.

Các viên nang mềm thu được được đánh giá về các đặc tính tạo hình và tan trong ruột như được mô tả ở trên. Các kết quả được thể hiện trong bảng 3.

Bảng 3

	Loại pectin	Đánh giá đặc tính tạo hình		Đánh giá đặc tính tan trong ruột	
		Độ chảy của chất lỏng tạo vỏ viên nang	Độ bám dính	Dịch lỏng thứ nhất	Dịch lỏng thứ hai
Sản phẩm ví dụ 5	Pectin-1	○	Δ	○	○
Sản phẩm ví dụ 6	Pectin-2	○	Δ	○	○
Sản phẩm ví dụ 7	Pectin-4	○	Δ	○	○

Kết quả

Các sản phẩm ví dụ từ 5 đến 7 có độ chảy của vỏ viên nang liên quan đến đặc tính tạo hình hơi kém hơn so với các sản phẩm ví dụ 1, 2 và 4, nhưng hầu như không có vấn đề và có độ bám dính hơi kém hơn các sản phẩm ví dụ từ 1 đến 4. Như các đặc tính tan trong ruột, các sản phẩm ví dụ từ 5 đến 7 là tốt như các sản phẩm ví dụ từ 1 đến 4.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Các viên nang mềm tan trong ruột theo sáng chế có đặc tính tan trong ruột và đặc tính tạo hình vượt trội và có thể được ứng dụng trong các lĩnh vực dược phẩm, thực phẩm bổ sung chế độ ăn và thực phẩm bổ dưỡng.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp sản xuất viên nang mềm tan trong ruột, bao gồm các bước (a) và (b) sau đây:

(a) điều chế chất lỏng tạo vỏ viên nang tan trong ruột chứa gelatin và pectin có chỉ số metoxy hóa thấp có mức độ amit hóa nằm trong khoảng từ 5% đến 25%, và

(b) bao nang các chất nạp trong viên nang bằng cách sử dụng chất lỏng tạo vỏ viên nang tan trong ruột được điều chế trong bước (a) bằng cách đập.

2. Phương pháp sản xuất viên nang mềm tan trong ruột theo điểm 1, trong đó độ bền gel của gelatin nêu trên nằm trong khoảng từ 160 đến 300 Bloom.

3. Phương pháp sản xuất viên nang mềm tan trong ruột theo điểm 1 hoặc 2, trong đó mức độ este hóa của pectin có chỉ số metoxy hóa thấp nằm trong khoảng từ 20% đến 40%.

4. Phương pháp sản xuất viên nang mềm tan trong ruột theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó chất lỏng tạo vỏ viên nang tan trong ruột chứa pectin có chỉ số metoxy hóa thấp với lượng nằm trong khoảng từ 30 đến 35 phần khối lượng tính theo 100 phần khối lượng gelatin.

5. Phương pháp sản xuất viên nang mềm tan trong ruột theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó pectin có chỉ số metoxy hóa thấp được phân tán trong glyxerin, và sau đó được hòa tan trong nước nóng, sau đó gelatin được bổ sung và được hòa tan, và hỗn hợp được lọc và khử khí trong điều kiện áp suất giảm.

6. Phương pháp sản xuất viên nang mềm tan trong ruột theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó việc bao nang được thực hiện sao cho độ dày của vỏ viên nang tan trong ruột nằm trong khoảng từ 0,3 đến 1,2mm.