



(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)



1-0023725

(51)⁷ A23K 1/00; A23L 1/22; A61K 9/50; (13) B
A23L 1/00

(21) 1-2012-02452

(22) 21/04/2011

(86) PCT/EP2011/056420 21/04/2011

(87) WO2011/134887 03/11/2011

(30) 607/10 26/04/2010 CH

(45) 25/05/2020 386

(43) 25/03/2013 300A

(73) DSM IP Assets B. V. (NL)

Het Overloon 1, NL- 6411 TE Heerlen, The Netherlands

(72) DIGUET, Sylvain (FR); LEUENBERGER, Bruno (CH); LABOULFIE, Fabien (FR);
HÉMATI, Mehdi (FR); LAMURE, Alain (FR)

(74) Công ty TNHH T&T INVENMARK Sở hữu trí tuệ Quốc tế (T&T INVENMARK
CO., LTD.)

(54) HỆ BAO VÀ CHẾ PHẨM CHỨA HỆ BAO NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hệ bao, chế phẩm được bao bằng hệ bao này cũng như là sử dụng chế phẩm này để sản xuất sản phẩm thực phẩm, sản phẩm thức ăn chăn nuôi, chất bổ sung vào chế độ ăn và/hoặc sản phẩm dược phẩm, cũng như là sản phẩm thực phẩm, sản phẩm thức ăn chăn nuôi, chất bổ sung vào chế độ ăn và/hoặc sản phẩm dược phẩm chứa chế phẩm này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hệ bao mới, trong đó hệ bao này chứa ít nhất một hợp chất lipit và ít nhất một hợp chất tạo màng và ít nhất một chất làm dẻo và/hoặc ít nhất một chất nhũ hóa, khác biệt ở chỗ hợp chất lipit có đường kính trung bình theo khối lượng (mass median diameter-MMD) là nhỏ hơn 1 μm . Hơn thế nữa, sáng chế đề cập đến chế phẩm được bao bằng hệ bao này và sử dụng chế phẩm này để sản xuất sản phẩm thực phẩm, sản phẩm thức ăn chăn nuôi, các chất bổ sung vào chế độ ăn và/hoặc sản phẩm dược phẩm.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là tìm ra hệ bao, mà cải thiện độ ổn định của (các) hoạt chất được bao bằng hệ bao này.

Ngạc nhiên là, đã phát hiện ra rằng bằng cách sử dụng hệ bao chứa:

- (i) ít nhất một hợp chất lipit và
- (ii) ít nhất một hợp chất tạo màng và/hoặc ít nhất một chất nhũ hóa và
- (iii) ít nhất một chất làm dẻo,

khác biệt ở chỗ, đường kính trung bình theo khối lượng của hợp chất lipit là nhỏ hơn 1 μm , thu được chế phẩm được bao tốt hơn.

Chế phẩm được bao bằng hệ bao theo sáng chế được cải thiện về:

- (a) độ ổn định khi bảo quản;
- (b) cảm quan (mùi); (đây là tiêu chuẩn chủ yếu khi sử dụng hoạt chất có vị mạnh);
- (c) giải phóng có kiểm soát hoạt chất.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, sáng chế đề cập đến hệ bao chứa:

- (i) ít nhất một hợp chất lipid và
- (ii) ít nhất một hợp chất tạo màng và/hoặc ít nhất một chất nhũ hóa và
- (iii) ít nhất một chất làm dẻo,

khác biệt ở chỗ, đường kính trung bình theo khối lượng của hợp chất lipid này nhỏ hơn $1\mu\text{m}$.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Fig.1 là ảnh thể hiện thiết bị thử nghiệm hệ bao

Mô tả chi tiết sáng chế

Đường kính trung bình theo khối lượng hoặc "MMD" là số đo mức phân bố cỡ hạt trung bình. Các số đo được thể hiện dưới dạng đường kính của tổng mức phân bố thể tích ở 50% tổng dòng thông. Đường kính trung bình theo khối lượng (MMD) được nêu trong sáng chế thường được đo bằng thiết bị Malvern Mastersizer 2000. Được cho rằng tất cả cỡ hạt nêu trong sáng chế là cỡ hạt trung bình. Tính đơn phân tán của các hạt không phải là một tiêu chí chủ yếu của sáng chế.

MMD của hợp chất lipid sử dụng để bao chế phẩm theo sáng chế là nhỏ hơn $1\mu\text{m}$. Tốt hơn nếu MMD nhỏ hơn $0,95\mu\text{m}$, tốt hơn nữa nếu nhỏ hơn $0,8\mu\text{m}$.

Các hợp chất lipid được ưu tiên theo sáng chế là các axit béo no cũng như là muối của chúng, axit stearic hoặc axit palmitic được ưu tiên hơn, cũng như là muối của chúng. Rõ ràng là một hợp chất lipid đơn có thể được sử dụng cũng như là hỗn hợp gồm hai hoặc nhiều hợp chất lipid.

Các hợp chất tạo màng được ưu tiên theo sáng chế là hydrocoloit. Hydrocoloit có thể là hoặc polysacarit hoặc protein. Thuật ngữ polysacarit bao gồm gồm (alginat, pectin, gồm arabic (gồm Accacia)¹, gua, caroube, xanthan), tinh bột và tinh bột đã cải biến, xenluloza và dẫn xuất xenluloza như

carboxymethylxenluloza hoặc hydroxypropylmethylxenluloza. Rõ ràng là một hợp chất tạo màng đơn có thể được sử dụng cũng như là hỗn hợp gồm hai hoặc nhiều hợp chất tạo màng.

Chất nhũ hóa được ưu tiên theo sáng chế là sucroza este, ascorbyl palmitat, este polyoxyetylen-sorbitan-axit béo (sẵn có dưới tên thương mại Tween). Rõ ràng là một chất nhũ hóa đơn có thể được sử dụng cũng như là hỗn hợp gồm hai hoặc nhiều chất nhũ hóa.

Chất làm dẻo được ưu tiên theo sáng chế là đường như sucroza hoặc dẫn xuất của đường (manitol, sorbitol), glyxerol, mono- và diglyxerit, monoglyxerit được axetyl hóa, polyetylen glycol (PEG), polypropylen glycol. Tốt hơn là, PEG có khối lượng phân tử nằm trong khoảng từ 200 đến 6000. Rõ ràng là một chất làm dẻo đơn có thể được sử dụng cũng như là hỗn hợp gồm hai hoặc nhiều chất làm dẻo.

Hệ bao có thể tùy ý chứa các thành phần khác. Các thành phần này có thể hữu dụng để sản xuất hệ bao, sản xuất chế phẩm được bao, sản xuất thực phẩm, thức ăn chăn nuôi, chất bổ sung vào chế độ ăn hoặc sản phẩm dược phẩm, hoặc có thể được bổ sung vì các lý do khác. Các thành phần này có thể là chất nhuộm, chất chống oxy hóa, v.v..

Tốt hơn là, hệ bao theo sáng chế chứa ít nhất một lipit với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 30% trọng lượng, tốt hơn là, với lượng nằm trong khoảng từ 15 đến 25% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng của hệ bao.

Tốt hơn là, hệ bao theo sáng chế chứa ít nhất một hợp chất tạo màng và/hoặc ít nhất một chất nhũ hóa với lượng nằm trong khoảng từ 55 đến 80% trọng lượng, tốt hơn là với lượng nằm trong khoảng từ 60 đến 75% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng của hệ bao.

Tốt hơn là, hệ bao theo sáng chế chứa ít nhất một chất làm dẻo với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 25% trọng lượng, tốt hơn là với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 15% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng của hệ bao.

Rõ ràng là tổng phần trăm nêu trên của hệ bao luôn luôn chiếm 100.

Hệ bao theo sáng chế được sử dụng để bao hoạt chất (hoặc chế phẩm chứa ít nhất một hoạt chất). Hệ được bao này bao gồm nhân (chứa hoạt chất) và hệ bao. Hoạt chất mà được bao là hợp chất hòa tan trong chất béo.

Do đó, sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa:

(a) nhân, trong đó nhân này chứa ít nhất một hợp chất hòa tan trong chất béo và

(b) hệ bao, chứa:

(i) ít nhất một hợp chất lipid và

(ii) ít nhất một hợp chất tạo màng và/hoặc ít nhất một chất nhũ hóa và

(iii) ít nhất một chất làm dẻo,

khác biệt ở chỗ đường kính trung bình theo khối lượng của lipid là nhỏ hơn $1\mu\text{m}$.

Hệ bao được ưu tiên sử dụng cho các chế phẩm nêu trên.

Ít nhất một hợp chất hòa tan trong chất béo được bao bởi hệ bao theo sáng chế. Tốt hơn là, hợp chất hòa tan trong chất béo là vitamin hòa tan trong chất béo hoặc PUFA (Poly Unsaturated Fatty Acid). Hợp chất hòa tan trong chất béo được ưu tiên nhất là vitamin.

Ngoài ra, nhân có thể chứa các thành phần khác, thông thường là các chất phụ gia, được sử dụng để tổng hợp các hợp chất này hoặc các chất phụ gia mà hữu dụng cho các sản phẩm trong đó, chế phẩm theo sáng chế được kết hợp. Nhân của chế phẩm có thể ở dạng bất kỳ. Ví dụ nhân này có thể ở dạng hạt nhỏ chứa hoạt chất. Hạt nhỏ thích hợp, mà có thể được bao bằng hệ bao theo sáng chế có thể được tìm hiểu trong WO 2007/045488.

Hơn thế nữa, chế phẩm theo sáng chế chứa:

(i) nhân với lượng nằm trong khoảng từ 50 đến 90% trọng lượng, tính

theo tổng trọng lượng của chế phẩm và

- (ii) hệ bao với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 50% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm.

Chế phẩm được bao theo sáng chế có thể được sử dụng trong loại chế phẩm bất kỳ, trong đó sử dụng các thành phần hòa tan trong chất béo này là hữu dụng. Thông thường, các chế phẩm này có thể được sử dụng trong sản phẩm thực phẩm. Sản phẩm thực phẩm có thể ở dạng bất kỳ.

Chế phẩm được bao theo sáng chế cũng có thể được sử dụng trong các sản phẩm thức ăn chăn nuôi cho động vật như gia cầm, lợn, động vật nhai lại, v.v.. Sản phẩm thức ăn chăn nuôi có thể ở dạng bất kỳ.

Chế phẩm theo sáng chế cũng có thể được sử dụng làm hoặc được sử dụng trong chất bổ sung vào chế độ ăn. Chất bổ sung vào chế độ ăn có thể ở dạng bất kỳ.

Chế phẩm được bao theo sáng chế cũng có thể được sử dụng trong sản phẩm dược phẩm. Sản phẩm dược phẩm có thể ở dạng thảo dược, thường ở dạng viên nén.

Một phương án khác theo sáng chế đề cập đến sản phẩm thực phẩm, sản phẩm thức ăn chăn nuôi, chất bổ sung vào chế độ ăn và/hoặc sản phẩm dược phẩm, chứa ít nhất một chế phẩm được bao như nêu trên.

Sáng chế còn được minh họa bởi các ví dụ dưới đây. Tất cả các nhiệt độ được thể hiện ở dạng °C và tất cả các phần và phần trăm đều có liên quan đến trọng lượng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Bước 1: chế phẩm bao

450g nước khử ion được đun nóng đến 80°C. 33,5g hydroxypropylmethylxenluloza (HPMC) loại metoxel E19 được bổ sung và để

ở nhiệt độ 80°C trong 1 giờ. Sau đó, dung dịch này được để ở nhiệt độ trong phòng qua đêm để loại khí. Sau đó, bổ sung 6,5g polyetylen glycol (PEG 400). Tiếp đó, 10g axit stearic được phân tán trước trong dung dịch HPMC/PEG. Quá trình micro hóa axit stearic được đảm bảo bằng loại đĩa hòa tan (ESCO-Labor, bình có dung tích 1,5l, đĩa có đường kính 60mm). Để quá trình micro hóa axit stearic tốt, cần nhiệt độ cao hơn nhiệt độ nóng chảy (70-80°C), và đưa năng lượng đủ vào hệ này (2000-4000 vòng/phút). Quá trình làm nguội hỗn dịch này phải nhanh (trong khoảng một vài phút) và trong điều kiện khuấy mạnh để tránh kết tụ axit stearic.

Sau đó, bổ sung 40g nước khử ion vào 210g hỗn dịch để điều chỉnh độ nhớt đến 400mPas. MMD của axit stearic trong hỗn dịch này được đo bằng thiết bị Malvern Mastersizer 2000 ở $d_{3,2} = 0,26\mu\text{m}$, $d_{10} = 0,15\mu\text{m}$, $d_{50} = 0,30\mu\text{m}$, $d_{90} = 0,59\mu\text{m}$.

Bước 2: sử dụng chế phẩm bao trên bề mặt nhân

80g vitamin A dạng hạt nhỏ (loại Vitamin A axetat khan 325 CWS/S) được hóa lỏng trong thiết bị tăng sôi loại nhỏ dùng trong phòng thí nghiệm (DMR, WFP mini) và được sử dụng làm các hạt nhân. 241g chế phẩm bao thu được trong bước 1 được phun lên bề mặt của các hạt nhỏ bằng vòi phun hai chất lỏng (áp suất không khí: 2bar) trong cấu hình phun từ dưới lên. Thời gian phun là khoảng 3 giờ với nhiệt độ không khí đầu vào là 60°C. Chế phẩm cuối cùng của sản phẩm thu được là:

Bảng 1: Hợp chất nêu trong ví dụ 1

Thành phần	% trọng lượng
Vitamin A axetat khan 325 CWS/S	80
HPMC	13,4
PEG 400	2,6
Axit stearic	4

Ví dụ 2

Tương tự với ví dụ 1, một chế phẩm được sử dụng thay vì sử dụng dầu cá chứa vitamin A axetat.

Bước 1: Chế phẩm bao giống như trong ví dụ 1

Bước 2: Sử dụng chế phẩm bao trên bề mặt nhân

85g bột ROPUFA® '10' n-3 INF dạng hạt nhỏ được hóa lỏng trong thiết bị tầng sôi loại nhỏ sử dụng trong phòng thí nghiệm (DMR, WFP mini) và được sử dụng làm hạt nhân. 181g chế phẩm bao thu được trong bước 1 được phun lên trên bề mặt của hạt nhỏ bằng vòi phun hai chất lỏng (áp suất không khí: 2,5 bar) trong cấu hình phun từ dưới lên. Thời gian phun là 2,5 giờ với nhiệt độ không khí đầu vào là 60°C. Chế phẩm cuối cùng của sản phẩm thu được là:

Thành phần của sản phẩm thu được là như sau:

Bảng 2: hợp chất nêu trong ví dụ 2

Thành phần	% trọng lượng
Bột ROPUFA® '10' n-3 INF	85
HPMC	10,1
PEG 600	1,9
Axit stearic	3

Thử nghiệm độ ổn định của hệ bao

Độ thấm nước của hệ bao

Các hệ bao được thử nghiệm bằng cách trải dung dịch lên đĩa thủy tinh bằng thiết bị bao bằng tay CAMAG. Sau đó, hệ bao lỏng được làm khô trong lò được thông gió ở nhiệt độ 40°C trong 24 giờ.

Các điều kiện thử nghiệm thuận lợi cho phép tạo ra hai không khí có độ ẩm nước khác nhau nhờ silicagel (RH=0) trong đĩa cân kín và natri hydroxit (RH=0,75) trong môi trường kín quanh đĩa cân (Fig.1). Gradient tạo ra sự khuếch tán nước qua hệ bao. Khối lượng của đĩa cân đo được dưới dạng hàm thời gian (hấp thu nước) cho biết dòng hơi nước qua màng.

Độ thấm hơi nước (water vapour permeability-WVP) được xác định là:

$$WVP = \frac{\Delta m \cdot \delta}{A \cdot \Delta P \cdot \Delta t} \quad \text{đơn vị: g.mm/(ngày.m}^2\text{.kPa)}$$

Trong đó, Δm (g) là khối lượng của nước còn lại trong đĩa cân trong suốt Δt (ngày), δ là độ dày của hệ bao (mm), A là bề mặt trao đổi (m^2) và ΔP là mức chênh lệch áp suất riêng phần của nước (kPa) khi đạt tới tình trạng ổn định. WVP càng thấp, hệ bao bảo vệ hoạt chất chống lại độ ẩm càng tốt.

Thành phần của hệ bao là giống như trong ví dụ 1 và 2.

Hệ bao 1 chứa axit stearic, mà có MMD nằm trong khoảng từ 10 đến $20\mu\text{m}$ (ví dụ so sánh) và hệ bao 2 chứa axit stearic có MMD nhỏ hơn $1\mu\text{m}$ (sáng chế).

	Hệ bao 1	Hệ bao 2
Thành phần		
HPMC	67% trọng lượng	67% trọng lượng
PEG 600d	13% trọng lượng	13% trọng lượng
Axit stearic	20% trọng lượng	20% trọng lượng
MMD của axit stearic	10 đến $20\mu\text{m}$	$< 1\mu\text{m}$
WVP	1,42	0,18

WVP được làm giảm hệ số 7 đến 8 bằng cách micro hóa axit stearic.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hệ bao chứa:

(i) hợp chất lipid, trong đó hợp chất này là ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm axit stearic, axit palmitic và muối của chúng,

(ii) ít nhất một hợp chất tạo màng và/hoặc ít nhất một chất nhũ hóa và (ii) ít nhất một chất dẻo hóa,

trong đó hợp chất lipid có đường kính trung bình theo khối lượng nhỏ hơn $1\mu\text{m}$.

2. Hệ bao theo điểm 1, trong đó đường kính trung bình theo khối lượng của ít nhất một hợp chất lipid nhỏ hơn $0,95\mu\text{m}$.

3. Hệ bao theo điểm 1, trong đó đường kính trung bình theo khối lượng của ít nhất một hợp chất lipid nhỏ hơn $0,8\mu\text{m}$.

4. Hệ bao theo điểm 1, trong đó ít nhất một hợp chất tạo màng là hydrocoloit.

5. Hệ bao theo điểm 1, trong đó hệ bao này chứa ít nhất một chất nhũ hóa được chọn từ nhóm bao gồm este sucroza, ascorbyl palmitat hoặc este polyoxyetylen-sorbitan-axit béo.

6. Hệ bao theo điểm 1, trong đó chất dẻo hóa là ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm đường, glyxerol, mono và diglyxerit, monoglyxerit được axetyl hóa, polyetylen glycol, polypropylen glycol.

7. Hệ bao theo điểm 1, trong đó hệ bao này chứa ít nhất một thành phần khác.

8. Hệ bao theo điểm 1, trong đó hệ bao này chứa ít nhất một hợp chất lipid với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 30% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng của hệ bao.

9. Hệ bao theo điểm 1, trong đó hệ bao này chứa ít nhất một hợp chất tạo màng và/hoặc ít nhất một chất nhũ hóa với lượng nằm trong khoảng từ 55 đến 80% trọng lượng tính theo tổng trọng lượng của hệ bao.

10. Hệ bao theo điểm 1, trong đó hệ bao này chứa ít nhất một chất dẻo hóa với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 25% trọng lượng tính theo tổng trọng lượng của hệ bao.

11. Chế phẩm chứa:

(a) nhân, trong đó nhân này chứa ít nhất một hợp chất hòa tan trong chất béo và

(b) hệ bao theo điểm 1

12. Chế phẩm theo điểm 11, trong đó chế phẩm này chứa:

nhân với lượng nằm trong khoảng từ 50 đến 90% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm, và

hệ bao với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 50% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm.

13. Chế phẩm theo điểm 11, trong đó hợp chất hòa tan trong chất béo là vitamin hòa tan trong chất béo hoặc axit béo không no nhiều lần (PUFA: polyunsaturated fatty acid)

14. Chế phẩm theo điểm 11, trong đó chế phẩm này chứa ít nhất một thành phần khác.

15. Sản phẩm thực phẩm, sản phẩm thức ăn chăn nuôi, chất bổ sung vào chế độ ăn và/hoặc sản phẩm dược phẩm chứa chế phẩm theo điểm 11.

16. Hệ bao theo điểm 4, trong đó hydrocoloit là ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm polysacarit và protein.

17. Hệ bao theo điểm 8, trong đó hệ bao này chứa ít nhất một hợp chất lipit với lượng nằm trong khoảng từ 15 đến 25% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng của hệ bao.

18. Hệ bao theo điểm 9, trong đó hệ bao này chứa ít nhất một hợp chất tạo màng và/hoặc ít nhất một hợp chất nhũ hóa với lượng nằm trong khoảng từ 60 đến 75% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng của hệ bao.

19. Hệ bao theo điểm 10, trong đó hệ bao này chứa ít nhất một chất dẻo hóa với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 15% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng của hệ bao.

Fig.1: Thiết bị thử nghiệm hệ bao