



(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)



1-0023815

(51)⁷ **B01J 13/06; A61K 8/81; B01J 13/20; (13) B**
A61K 8/11; A61Q 13/00

- (21) 1-2015-01838 (22) 25/10/2013
(86) PCT/EP2013/072397 25/10/2013 (87) WO2014/064252A2 01/05/2014
(30) 12290369.3 25/10/2012 EP
(45) 25/05/2020 386 (43) 25/11/2015 332A
(73) 1. GIVAUDAN SA (CH)
Chemin de la Perfumerie 5, CH-1214 Vernier, Switzerland
2. L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE (FR)
place Jussieu, F-75252 Paris Cedex 05, France
3. LE CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (FR)
rue Michel Ange, F-75794 Paris Cedex 16, France
(72) BONE, Stephane (FR); GEFFROY, Cédric (FR); LE TIRILLY, Sandrine (FR);
PERRIN, Patrick (FR); VAUTRIN, Claire (FR); MONTEUX, Cécile (FR);
PANTOUSTIER, Nadège (FR)
(74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ Vàng (GINTASSET CO., LTD.)

(54) PHƯƠNG PHÁP BAO NANG CHẤT THƠM DẠNG LÔNG, CHẤT THƠM ĐƯỢC
BAO NANG VÀ SẢN PHẨM TẠO MÙI THƠM CHỨA CHẤT THƠM ĐƯỢC
BAO NANG

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp bao nang hoạt chất bao gồm các bước:

(a) phân tán hoạt chất trong môi trường nước có độ pH nhỏ hơn 6;

(b) tạo ra lớp vỏ polyme trên hoạt chất đã được phân tán này bằng cách lắng phủ lần lượt các lớp polyme, mỗi lớp polyme có khả năng liên kết hydro với lớp trước đó;

để thu được huyền phù đặc của các viên nang chứa hoạt chất trong nước;

khác biệt ở chỗ, một trong số hai lớp đầu tiên là axit polycarboxylic và hai đến bốn lớp đầu tiên cùng nhau có môđun giãn nở khi ép mặt phân cách lớn hơn 10mN/m.

Phương pháp theo sáng chế cho phép tạo ra các lớp vỏ polyme một cách chính xác để cho thành của viên nang trở nên mỏng hơn mà không bị giảm độ bền. Kỹ thuật này đặc biệt hữu hiệu để bao nang các chất thơm và chất tạo hương vị.

Sáng chế còn đề cập đến chất thơm được bao nang và sản phẩm tạo mùi thơm chứa chất thơm được bao nang này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp bao nang hoạt chất, và cụ thể là chất thơm. Sáng chế còn đề cập đến chất thơm được bao nang và sản phẩm chứa chất thơm được bao nang này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các vi nang dạng vỏ-nhân nghĩa là các vi nang trong đó lớp nhân là hoạt chất mong muốn được bao hoàn toàn bằng lớp vỏ polyme, là đã biết và đã được sử dụng trong một thời gian. Các hoạt chất thông thường để bao nang bao gồm hoạt chất của dược phẩm và thuốc, chất thơm và chất tạo hương vị, việc bao nang được dùng để bảo quản và giải phóng chúng sau đó. Ví dụ điển hình về các ứng dụng bao gồm trong lĩnh vực hương liệu, nước hoa, các sản phẩm tiêu dùng như sản phẩm giặt bao gồm sản phẩm làm mềm, nước giặt, và bột giặt; các sản phẩm trong lĩnh vực chăm sóc cơ thể và chăm sóc tóc bao gồm dầu gội đầu, dầu xả, kem chải tóc, kem dưỡng tóc, kem tạo kiểu tóc, xả phòng, kem dưỡng thể; các sản phẩm khử mùi và chống tiết mồ hôi; các sản phẩm chăm sóc miệng, sản phẩm dùng trong gia đình như sản phẩm làm sạch, và trong lĩnh vực tạo hương vị, tất cả các loại sản phẩm tiêu dùng (bao gồm cả thực phẩm, đồ uống và thuốc).

Việc bao nang thường được thực hiện bằng cách nhũ hóa hoạt chất trong dung dịch chứa chất tạo lớp vỏ và tạo ra lớp vỏ polyme bao quanh hoạt chất dạng hạt hoặc giọt nhỏ đã được nhũ hóa. Có rất nhiều chất tạo vỏ đã được biết và sử dụng, ví dụ, gelatin, chất dẻo amino (ure- và melamin-formaldehyt), polyure, polyuretan và acrylic. Các chất này thường liên quan đến phản ứng hóa học trong quá trình tạo ra lớp vỏ hoặc trong quá trình hóa cứng sau đó của lớp vỏ, ví dụ, bằng cách tạo liên kết ngang.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Đã phát hiện được rằng có thể sử dụng thành công kỹ thuật khác để tạo ra hoạt chất được bao nang. Do đó, sáng chế đề xuất phương pháp bao nang hoạt chất bao gồm các bước:

- (a) phân tán hoạt chất trong môi trường nước có độ pH nhỏ hơn 6;
 - (b) tạo ra lớp vỏ polyme trên hoạt chất đã được phân tán này bằng cách lắng phủ lần lượt các lớp polyme, mỗi lớp này có khả năng liên kết hydro với lớp trước đó; để thu được huyền phù đặc của các viên nang chứa hoạt chất trong nước; khác biệt ở chỗ, một trong số hai lớp đầu tiên là axit polycarboxylic và hai đến bốn lớp đầu tiên cùng nhau có môđun giãn nở khi ép mặt phân cách lớn hơn 10mN/m.
- Sáng chế còn đề xuất hoạt chất được bao nang bao gồm lớp nhân là hoạt chất được bao hoàn toàn bằng lớp vỏ polyme, lớp vỏ này chứa ít nhất hai lớp polyme, mỗi lớp polyme được liên kết hydro với (các) lớp liền kề, và một trong số hai lớp đầu tiên là axit polycarboxylic, và hai đến bốn lớp đầu tiên cùng nhau có môđun giãn nở khi ép mặt phân cách lớn hơn 10mN/m.
- Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất sản phẩm tạo mùi thơm chứa lớp nền của sản phẩm này và hoạt chất được bao nang như đã mô tả trên đây.

Mô tả chi tiết sáng chế

- Sáng chế đề xuất phương pháp bao nang hoạt chất bao gồm các bước:
- (a) phân tán hoạt chất trong môi trường nước có độ pH nhỏ hơn 6;
 - (b) tạo ra lớp vỏ polyme trên hoạt chất đã được phân tán này bằng cách lắng phủ lần lượt các lớp polyme, mỗi lớp này có khả năng liên kết hydro với lớp trước đó; để thu được huyền phù đặc của các viên nang chứa hoạt chất trong nước; khác biệt ở chỗ, một trong số hai lớp đầu tiên là axit polycarboxylic và hai đến bốn lớp đầu tiên cùng nhau có môđun giãn nở khi ép mặt phân cách lớn hơn 10mN/m.
- Sáng chế còn đề xuất hoạt chất được bao nang bao gồm lớp nhân là hoạt chất được bao hoàn toàn bằng lớp vỏ polyme, lớp vỏ này chứa ít nhất hai lớp polyme, mỗi lớp polyme được liên kết hydro với (các) lớp liền kề, và một trong số hai lớp đầu tiên là axit polycarboxylic, và hai đến bốn lớp đầu tiên cùng nhau có môđun giãn nở khi ép mặt phân cách lớn hơn 10mN/m.
- Kỹ thuật được sử dụng ở đây còn được gọi là kỹ thuật bao nang từng lớp (layer-by-layer: LbL). Trước đây, kỹ thuật này liên quan đến việc phủ xen kẽ hai chất điện ly trùng hợp lên lớp nhân bằng khuôn chống ăn mòn (thường là silic oxit) để tạo ra các lớp được liên kết với nhau bởi lực hút tĩnh điện và/hoặc liên kết hydro. Khi đạt được số lớp mong muốn, lớp nhân này được hòa tan để tạo ra viên nang rỗng mà sau đó viên này có

thể được nạp hoạt chất mong muốn. Kỹ thuật này tạo ra khả năng kiểm soát mới đối với đặc tính giải phóng, và đã thu hút sự quan tâm lớn trong ngành dược phẩm (ví dụ, xem tài liệu của Kozlovskaya và các đồng tác giả), *Chem. Mater.* 2006, 18, 328-336).

Trong đơn sáng chế cụ thể này, đã phát hiện được rằng có thể tạo ra các viên nang theo phương pháp LbL chứa hoạt chất mà không cần loại khuôn bất kỳ. Để thực hiện điều này, hai đến bốn lớp đầu tiên phải đáp ứng thông số vật lý cụ thể. Điều này sẽ được bàn luận thêm dưới đây.

Phương pháp theo sáng chế có nhiều ưu điểm sau:

(1) Không cần sử dụng phản ứng hóa học bất kỳ mà có thể dẫn đến sự xuất hiện của hóa chất tồn dư. Lượng hóa chất tồn dư có thể là vấn đề trong một số ứng dụng tiềm năng, ví dụ, trong lĩnh vực mỹ phẩm và sản phẩm chăm sóc cơ thể. Ngoài ra, các polyme được sử dụng có thể được chọn từ các polyme ổn định và không bị khử polyme hóa để tạo ra các gốc không mong muốn.

(2) Cho phép tạo ra chính xác tính chất của lớp vỏ viên nang, và do đó độ cứng vững và tính dễ vỡ của chúng và theo đó là khả năng phá vỡ đúng thời điểm có thể được đảm bảo.

(3) Cho phép có thể tạo ra viên nang cứng có lớp vỏ mỏng hơn đáng kể so với lớp vỏ được tạo ra bằng các kỹ thuật khác. Lớp vỏ viên nang được tạo ra bằng các phương pháp thông thường có độ dày nằm trong khoảng từ 100 đến 150nm. Các lớp vỏ cứng có độ dày nhỏ tới mức 5nm có thể được tạo ra. Độ dày thông thường nằm trong khoảng từ 5 đến 100nm, cụ thể là nằm trong khoảng từ 5 đến 70nm, cụ thể hơn nữa là nằm trong khoảng từ 5 đến 50nm.

(4) Trong trường hợp bao nang chất thơm cụ thể, phương pháp theo sáng chế cho phép tạo ra viên nang có tác động tối thiểu đối với chất thơm. Đã biết rõ rằng một số thành phần chất thơm, đặc biệt là aldehyt, có xu hướng phản ứng với một số chất bao nang. Điều này có thể làm cho lượng chất thơm được giải phóng từ sản phẩm có mùi thơm sẽ nhỏ hơn lượng chất thơm được nạp vào ban đầu.

Trong số hai lớp đầu tiên của lớp vỏ, một lớp phải là axit polycarboxylic. Thuật ngữ “axit polycarboxylic” có nghĩa là hợp chất polyme bất kỳ có nhiều nhóm axit carboxylic làm nhóm biên (thuật ngữ này bao gồm cả các anhydrit axit trở thành axit trong các điều kiện của quy trình).

Hai lớp được kết hợp bằng liên kết hydro. Hiện tượng liên kết hydro và các tiêu

chuẩn cần được đáp ứng sao cho một chất được liên kết hydro với chất còn lại, là đã được biết rõ trong lĩnh vực này. Trong trường hợp cụ thể này, cần đáp ứng thêm thông số bổ sung như được mô tả dưới đây. Hỗn hợp điển hình bao gồm poly(axit metacrylic)/poly(vinyl pyrrolidon), poly(axit acrylic)/poly(vinyl pyrrolidon), copolyme poly(vinyl axetat)/etylen-anhydrit maleic và copolyme poly(rượu vinylic)/etylen-anhydrit maleic.

Khi hai lớp đầu tiên đã được phủ, các lớp tiếp theo không cần được chọn từ các chất giống như chất trong hai lớp đầu tiên này. Yêu cầu duy nhất chỉ là mỗi lớp liên kết liên kết hydro với lớp trước đó. Điều này cho phép tính linh hoạt đáng kể trong việc tạo ra lớp vỏ có các đặc tính mong muốn.

Lớp vỏ phải là lớp có hai đến bốn lớp đầu tiên có môđun giãn nở khi ép mặt phân cách lớn hơn 10 mN/m, tốt hơn là lớn hơn 15mN/m, tốt hơn nữa là lớn hơn 20mN/m. Điều này đạt được khi chọn polyme cho trước bất kỳ bằng cách thử nghiệm thông thường mà không cần sự sáng tạo.

Môđun giãn nở khi ép mặt phân cách E được tính theo công thức:

$$E = A_0 \frac{d\gamma}{dA} = \frac{d\gamma}{d \ln A}$$

trong đó A_0 là diện tích ban đầu của giọt nhỏ, A là diện tích của giọt nhỏ và γ là sức căng bề mặt.

Thiết bị được sử dụng để đo môđun giãn nở khi ép mặt phân cách là đã được biết rõ trong lĩnh vực này. Ví dụ cụ thể về dụng cụ thích hợp là dụng cụ đo sức căng kiểu giọt treo/pêđan đã được Cao và các đồng tác giả mô tả trong tài liệu: *Journal of Colloid and Interface Science* (2004) 270:295–298.

Ví dụ về thiết bị và phương pháp đo thích hợp được mô tả chi tiết hơn trong các ví dụ sau đây.

Phương pháp tạo ra viên nang bao gồm bước phủ lần lượt các dung dịch polyme lên hoạt chất đã được phân tán trong dung dịch nước. Trong mỗi công đoạn tạo lớp, polyme được sử dụng với lượng dư và phần còn dư được rửa sạch trước khi phủ lớp tiếp theo. Phương pháp này có ưu điểm là không cần sử dụng tỷ lệ polyme cụ thể nên không cần quan sát giới hạn về thành phần chính xác.

Ưu điểm khác của phương pháp này là ở chỗ mô đun bề mặt được tạo bởi sự kết

hợp của polyme là cao nên cho phép tạo ra vi nang bằng nhiều phương pháp khác nhau như nhũ hóa, vi lỏng hoặc tạo hạt.

Phương pháp này đơn giản và nhanh chóng để cho phép thu được viên nang mang hoạt chất mà lớp thành không được tạo liên kết ngang với độ mỏng chưa từng thu được từ trước đến nay. Độ dày của thành điển hình của viên nang melamin-formaldehyt là 150nm; độ dày ở đây có thể nhỏ tới mức 5nm. Ngoài ra, phương pháp này cho phép tạo ra chính xác các đặc tính của viên nang để thu được sự cân bằng tối ưu giữa độ xốp, độ cứng vững (để chịu được các điều kiện khắc nghiệt của quá trình sản xuất, trộn lẫn, vận chuyển và bảo quản) và tính dễ vỡ (để cho phép viên nang phân hủy ở thời điểm thích hợp và giải phóng hoạt chất của nó). Ngoài ra, các vi nang không được tạo liên kết ngang và có thành mỏng này không còn tồn dư các chất độc hoặc gây mẫn cảm bất kỳ khi sử dụng trên da.

Lớp vỏ polyme có thể tùy ý được tạo liên kết ngang hoặc được cố định. Điều này có thể đạt được bằng phương pháp thuận tiện bất kỳ. Ví dụ, các polyme có nhóm amino hoặc hydroxyl có thể được tạo liên kết ngang bằng cách bổ sung các chất như amin, glutaraldehyt, isoxyanat, epoxit hoặc các chất liên kết silicat có khả năng phản ứng này. Theo cách khác, lớp vỏ này có thể được tạo lớp cuối là silicat. Lớp này được tạo ra bằng cách thủy phân hợp chất $(R)_nSi(ROH)_{4-n}$ trong đó R là C_1 - C_3 alkyl và n nằm trong khoảng từ 1 đến 4, và bổ sung sản phẩm thủy phân vào huyền phù đặc chứa các viên nang loại LbL.

Lớp vỏ polyme có thể được sử dụng tùy ý làm lớp nền cho ngành hóa học khác để thu được chất dẻo amino, polyure, polyuretan, polyacrylic hoặc vi nang vô cơ, bằng cách lắng phủ các chất này lên lớp vỏ.

Các viên nang thu được theo phương pháp đã mô tả trên đây có thể được sử dụng trong nhiều lĩnh vực khác nhau. Ví dụ điển hình là các sản phẩm thương mại (nghĩa là sản phẩm được bán cho người tiêu dùng cụ thể hoặc dùng cho mục đích sử dụng trong công nghiệp) bao gồm:

(i) trong lĩnh vực hương liệu, nước hoa, các sản phẩm tiêu dùng như sản phẩm giặt bao gồm sản phẩm làm mềm, nước giặt, và bột giặt; các sản phẩm chăm sóc cơ thể và chăm sóc tóc bao gồm dầu gội đầu, dầu xả, kem chải tóc, kem dưỡng tóc, kem tạo kiểu tóc, xả phòng, kem dưỡng thể; các sản phẩm khử mùi và chống tiết mồ hôi; các sản phẩm chăm sóc miệng như kem đánh răng và nước súc miệng, các sản phẩm dùng trong

gia đình như sản phẩm làm sạch, sản phẩm thuốc;

(ii) trong lĩnh vực tạo hương vị, tất cả các loại sản phẩm tiêu dùng như súp đóng hộp và súp ăn liền, đồ ăn đóng gói sẵn, thực phẩm đông lạnh, đồ tráng miệng đông lạnh, đồ nướng, đồ uống, các sản phẩm từ sữa;

(iii) trong lĩnh vực y học, tất cả các hoạt chất của dược phẩm và thuốc.

Tất nhiên là viên nang theo sáng chế có thể chứa nhiều hơn một hoạt chất.

Do đó, sáng chế đề xuất sản phẩm chứa lớp nền của sản phẩm này và hoạt chất được bao nang, hoạt chất này được chứa trong viên nang thu được theo phương pháp như đã mô tả trên đây. Thuật ngữ “lớp nền của sản phẩm” có nghĩa là tất cả các thành phần đã được thừa nhận trong lĩnh vực này thường được sử dụng trong sản phẩm cụ thể. Tính chất và tỷ lệ của chúng sẽ thay đổi theo tính chất của sản phẩm mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết các dạng sản phẩm này.

Lượng viên nang được thêm vào sẽ hoàn toàn phụ thuộc vào mục đích cuối và tính chất của sản phẩm. Với mục đích sử dụng cuối và các thành phần đa dạng này, tỷ lệ liên quan có thể nằm trong khoảng rộng nhưng tỷ lệ thích hợp có thể thường được xác định bằng cách thử nghiệm thông thường mà không cần sự sáng tạo.

Sáng chế sẽ được mô tả thêm cùng với các ví dụ không làm giới hạn sau đây, các ví dụ này thể hiện các phương án cụ thể của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Phương pháp đo môđun giãn nở khi ép mặt phân cách

Môđun giãn nở khi ép mặt phân cách được xác định bằng cách sử dụng dụng cụ đo sức căng bề mặt kiểu giọt treo/pêđan như đã được Cao và các đồng tác giả mô tả trong tài liệu: *Journal of Colloid and Interface Science* (2004) 270:295–298.

1. Điều chế dung dịch polyme 1% trọng lượng trong nước

a. Polyme được hòa tan trong nước lọc qua hệ thống Milli-Q với lượng 2% trọng lượng. Nước lọc qua hệ thống Millipore (hệ thống Milli-Q) có điện trở suất 18,2 MΩ được sử dụng.

b. Dung dịch này được khuấy trong ít nhất 12 giờ.

c. Dung dịch polyme được điều chỉnh đến độ pH = 3 bằng NaOH 1M hoặc HCl 1M.

d. Nước được thêm vào cho đến khi thu được dung dịch polyme 1% trọng lượng.

2. Điều chế dung dịch rửa: nước lọc qua hệ thống Millipore được điều chỉnh đến độ pH = 3 bằng HCl 1M.

3. Cấu trúc lớp ở bề mặt phân cách dầu/nước.

a. 5ml dung dịch polyme thứ nhất (Polyme A) được đưa vào ngăn chứa.

b. Giọt chất thơm được tạo ra trong ngăn chứa ở phần đầu kim (thể tích giọt phụ thuộc vào hệ thống).

c. Thời gian chờ từ 1 đến 12 giờ để cho phép quá trình hấp phụ polyme ở bề mặt phân cách dầu/nước.

d. Pha nước trong ngăn chứa được rửa bằng dung dịch rửa để loại bỏ lượng polyme dư. Quá trình rửa được thực hiện với sự trao đổi pha lớn. Tốc độ dòng bằng 10ml/phút trong 15 phút.

e. Thời gian chờ 15 phút.

f. Sau đó, pha nước trong ngăn chứa được rửa bằng dung dịch polyme thứ hai (Polyme B). Quá trình rửa được thực hiện với sự trao đổi pha lớn. Tốc độ dòng bằng 10ml/phút trong 5 phút.

g. Thời gian chờ từ 25 phút đến 1 giờ để cho phép quá trình hấp phụ dung dịch polyme thứ hai ở bề mặt phân cách dầu – nước.

h. Phương pháp này được lặp lại cho đến khi thu được số lượng lớp mong muốn ở bề mặt phân cách dầu – nước.

4. Xác định môđun giãn nở khi ép bề mặt phân cách.

a. Khi các lớp đã được hấp phụ, tiến hành việc đo.

b. Tiến hành tạo dao động bề mặt với tần số 0,1Hz để làm biến dạng bề mặt với tỷ lệ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10%.

c. Giá trị của môđun giãn nở khi ép mặt phân cách được tính theo công thức đã được đưa ra trên đây.

Ví dụ 2: Điều chế các viên nang chứa chất thơm

Các polyme được sử dụng trong ví dụ này là poly(axit metacrylic) và poly(vinyl pyrrolidon). Khi hai lớp được tạo ra, chúng được đo bằng phương pháp đã được nêu trên đây và có môđun giãn nở khi ép mặt phân cách bằng 150mN/m.

5ml dung dịch PMAA 1% (trọng lượng) trong nước được điều chỉnh để độ pH = 3. Dung dịch này được cho thêm 5ml chất thơm có bán trên thị trường. Hai dung dịch này được cho tiếp xúc với nhau trong 24 giờ, và sau đó được nhũ hóa bằng cách sử

dụng máy trộn Ultra-turraxTM với tốc độ 24000 vòng/phút trong 2 phút. Nhũ tương được cho vào phễu tách và được rửa bằng nước ở độ pH = 3 (HCl 10^{-3} M) để thu được dung dịch chất thơm 10%.

Dung dịch này được khuấy từ từ và sau đó được để sa lắng trong 24 giờ.

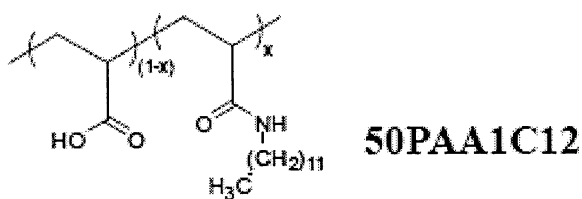
Pha nước bên dưới được loại bỏ và được rửa bốn lần để chiết lượng polyme dư. Pha đã rửa này được cho vào dung dịch PVP 1% trọng lượng trong nước ở độ pH = 3 trong khi khuấy nhẹ. Pha này được để sa lắng trong 24 giờ và sau đó được rửa bằng nước ở độ pH = 3 như được mô tả trong bước trước đó. Bước loại bỏ lớp sa lắng bên dưới và rửa được lặp lại.

Bước trước đó được lặp lại với dung dịch PMAA, và sau đó lặp lại với dung dịch PVP. Sự thay đổi luân phiên này được tiếp tục cho đến khi thu được 5 lớp lắng phủ. Sau khi tạo 2 lớp, vi nang được quan sát dưới kính hiển vi và thấy rằng chúng có đủ độ bền để duy trì tính toàn vẹn.

Các viên nang chứa chất thơm thu được có đường kính trung bình $31\mu\text{m}$ và độ dày của thành là 14nm .

Ví dụ 3: Tạo ra các viên nang chứa chất thơm

Các polyme được sử dụng trong ví dụ này là 50PAA1C12 và poly(vinyl pyrrolidon). 50PAA1C12 là axit polyacrylic cùng với một số thành phần kỵ nước: khung chính có trọng lượng phân tử khoảng 50000 g/mol. Phần được ghép có 12 nguyên tử cacbon và phần này được ghép với lượng 1% mol (1 phần kỵ nước cho 100 đơn vị).



Khi được lắng phủ thành 4 lớp, môđun giãn nở khi ép mặt phân cách bằng 40mN/m.

5ml dung dịch 50PAA1C12 1% (trọng lượng) trong nước được điều chỉnh để độ pH = 3. Dung dịch này được cho thêm 5ml chất thơm có bán trên thị trường. Hai dung dịch này được cho tiếp xúc với nhau trong 24 giờ, và sau đó được nhũ hóa bằng cách sử dụng máy trộn Ultra-turraxTM với tốc độ 24000 vòng/phút trong 2 phút. Nhũ tương này được cho vào phễu tách và được rửa bằng nước ở độ pH = 3 (HCl 10^{-3} M) để thu được

dung dịch chất thơm 10%.

Dung dịch này được khuấy từ từ và sau đó được để sa lắng trong 24 giờ.

Pha nước thấp hơn được loại bỏ và được rửa bốn lần để chiết lượng polyme dư. Pha đã rửa này được cho vào dung dịch PVP 1% trọng lượng trong nước ở độ pH = 3 trong khi khuấy nhẹ. Pha này được để sa lắng trong 24 giờ và sau đó được rửa bằng nước ở độ pH = 3 như được mô tả trong bước trước đó. Bước loại bỏ lớp sa lắng bên dưới và bước rửa được lặp lại.

Bước trước đó được lặp lại với dung dịch PAA, và sau đó lặp lại với dung dịch PVP. Sự thay đổi luân phiên này được tiếp tục cho đến khi thu được số lượng lớp mong muốn, trong trường hợp này là cho đến khi thu được 5 lớp lắng phủ. Sau khi 2 lớp được lắng phủ, các vi nang có thể được quan sát qua kính hiển vi và được xử lý.

Các viên nang chứa chất thơm thu được có đường kính trung bình 31 μ m và độ dày của thành là 18nm.

Ví dụ 4: Thử nghiệm vi nang

Các vi nang PMAA/PVP thuộc loại đã được mô tả trong Ví dụ 2 nhưng có 10 lớp, được lắng phủ trên giấy thấm. Giấy thấm khác được cho thêm chất thơm có bán trên thị trường thuộc loại trong viên nang sao cho lượng chất thơm được thêm vào là giống nhau.

Các giấy thấm được để yên trong 24 giờ ở nhiệt độ 25°C và áp suất khí quyển bình thường, và chúng được đánh giá bởi nhóm gồm 8 người đã qua đào tạo.

Những người tham gia đánh giá đã phát hiện được rằng mức độ mùi thơm trong cả hai trường hợp là giống nhau và đều ít thơm. Tuy nhiên, khi chà sát viên nang vào giấy thấm tạo ra mùi thơm đáng kể.

Ví dụ 5: Tạo ra kem dưỡng thể chứa các vi nang PMAA/PVP có 10 lớp thuộc loại như được mô tả trong Ví dụ 2

Sản phẩm kem dưỡng thể được tạo ra bằng cách trộn lẫn các thành phần được liệt kê trong bảng sau.

Thành phần	Lượng [%] theo trọng lượng
Dầu vazolin	5
Rượu xetylic	0,5
Xetearyl Octonoat	1

Axit stearic	0,5
Isopropyl palmitat	3
Isopropyl myristat	2
Steareth 2 (chất hoạt động bề mặt)	2,9
Steareth 21 (chất hoạt động bề mặt)	2,1
Metyl Paraben (chất bảo quản)	0,2
Propyl Paraben (chất bảo quản)	0,1
Carbome 980 (chất làm đặc)	0,2
Natri hydroxit (10%)	đến độ pH=5,7
Nước đã khử ion	82,5

Kem dưỡng thể được tạo ra bằng cách trộn lẫn các vi nang với lượng 2% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của kem dưỡng thể, vào sản phẩm kem dưỡng thể được thể hiện trong bảng. Kem dưỡng thể tương tự được cho thêm chất thơm có bán trên thị trường thuộc loại trong các viên nang sao cho lượng chất thơm được thêm vào là giống nhau.

Các kem dưỡng thể được phủ lên cẳng tay người với lượng 0,5g bằng vi pipet, và cẳng tay được xoa nhẹ bằng ngón tay trên toàn bộ bề mặt trong 10 giây.

Mức độ mùi thơm được đánh giá trên cơ sở ngẫu nhiên sau 4 giờ bởi nhóm chuyên gia gồm 8 người đã qua đào tạo. Những người tham gia đã phát hiện được rằng mức độ mùi thơm trong cả hai trường hợp là giống nhau và đều ít thơm. Tuy nhiên, khi chà sát viên nang lên cẳng tay tạo ra mùi thơm rất mạnh.

Ví dụ 6: Tạo ra kem có hương vị thay đổi chứa các vi nang PMAA/PVP có 10 lớp thu được từ Ví dụ 2

Kem được tạo ra bằng cách trộn lẫn các vi nang chứa hương vị anh đào vào sản phẩm kem ở độ pH = 5 chứa hương vị vani.

Hương vị ban đầu cảm nhận được là vị vani, sau đó nhanh chóng chuyển thành vị anh đào sau khi hòa tan viên nang ở độ pH = 7 trong miệng.

Ví dụ 7: Tạo ra sản phẩm kem dưỡng tóc chứa các vi nang PMAA/PVP có 10 lớp thu được từ Ví dụ 2

Sản phẩm kem dưỡng tóc không cần rửa sạch sau khi sử dụng được tạo ra bằng cách trộn lẫn các thành phần được liệt kê trong bảng sau:

Thành phần	Lượng [%] theo trọng lượng
Dimethicon ¹	42
Xyclomethicon ²	30
Xyclopentasiloxan và Dimethiconol ³	25
Phenyl trimethicon ⁴	2
Quaternium TM 80	1

¹dung dịch DC 200 (sản phẩm của công ty Univar)

²dung dịch DC 345 (sản phẩm của công ty Univar)

³ABILTM OSW 5 (sản phẩm của công ty Goldschmidt)

⁴dung dịch DC 556 (sản phẩm của công ty Univar)

Sản phẩm không cần rửa sạch sau khi sử dụng được tạo ra bằng cách trộn lẫn các vi nang với lượng 2% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của kem dưỡng tóc, vào sản phẩm được tạo ra trên đây. Mẫu khác của sản phẩm dùng để tắm gội được cho thêm chất thơm có bán trên thị trường thuộc loại trong các viên nang sao cho lượng chất thơm được thêm vào là giống nhau.

Hai sản phẩm được phủ lên các mẫu tóc với lượng 0,5g bằng vi pipet, và tóc được xoa bằng cách sử dụng ngón trên toàn bộ bề mặt trong 10 giây.

Mức độ mùi thơm được đánh giá trên cơ sở ngẫu nhiên sau 4 giờ bởi nhóm chuyên gia gồm 8 người đã qua đào tạo. Những người tham gia đã phát hiện được rằng mức độ mùi thơm trong cả hai trường hợp là giống nhau và đều ít thơm. Tuy nhiên, khi chà sát các viên nang vào mẫu tóc tạo ra mùi thơm mạnh.

Ví dụ 8: Tạo ra sản phẩm vệ sinh treo ở vành bệ xí chứa các vi nang PMAA/PVP có 10 lớp thu được từ Ví dụ 2

Sản phẩm vệ sinh treo ở vành bệ xí dạng gel dùng trong nhà vệ sinh được tạo ra bằng cách trộn lẫn các thành phần được liệt kê dưới đây:

Thành phần	Lượng [%] theo trọng lượng
Natrosol TM 250 MR	1
1,2 – Propylen glycol	4
Emulgin TM HF 70	16,7
Kathon TM CG	0,05
Chất thơm 1	3,5

Nước	74,75
------	-------

Sản phẩm vệ sinh treo ở vành bệ xí dạng gel được tạo ra bằng cách trộn lẫn các vi nang chứa chất thơm 2 có bán trên thị trường (khác với chất thơm 1 trong sản phẩm nêu trên) với lượng 2% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của sản phẩm vệ sinh treo ở vành bệ xí, vào sản phẩm vệ sinh treo ở vành bệ xí được tạo ra trên đây. Sản phẩm vệ sinh treo ở vành bệ xí khác có cùng thành phần (cũng chứa thơm 1) được cho thêm chất thơm có bán trên thị trường 2 (chất này khác với chất thơm tự nhiên) thuộc loại trong các viên nang sao cho lượng chất thơm được thêm vào là giống nhau.

Sản phẩm vệ sinh treo ở vành bệ xí dạng gel được phủ lên các nhà vệ sinh riêng biệt.

Mùi thơm được đánh giá bởi nhóm chuyên gia gồm 8 người đã qua đào tạo trên cơ sở ngẫu nhiên trước và sau khi cho sản phẩm vệ sinh này tiếp xúc với nước (độ pH = 7).

Trong trường hợp sản phẩm vệ sinh treo ở vành bệ xí không chứa các viên nang, nhóm chuyên gia phát hiện thấy rằng mùi thơm trước và sau khi cho sản phẩm vệ sinh này tiếp xúc với nước là giống khi không có mặt các vi nang.

Trong trường hợp sản phẩm vệ sinh treo ở vành bệ xí chứa các vi nang, xuất hiện mùi thơm khác biệt đáng kể giữa trước và sau khi cho sản phẩm này tiếp xúc với nước do sự phá vỡ các viên nang khi độ pH của nước trong bệ xí tăng lên (độ pH = 7).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp bao nang chất thơm dạng lỏng bao gồm các bước:

(a) phân tán chất thơm trong môi trường nước có độ pH nhỏ hơn 6;

(b) tạo ra lớp vỏ polyme trên chất thơm đã được phân tán này bằng cách lắng phủ lần lượt các lớp polyme, mỗi lớp này có khả năng liên kết hydro với lớp trước đó;

để thu được huyền phù đặc của các viên nang chứa chất thơm trong nước;

khác biệt ở chỗ, hai lớp đầu tiên bao gồm sự kết hợp của các polyme được chọn từ poly(axit metacrylic)/poly(vinyl pyrrolidon), poly(axit acrylic)/poly(vinyl pyrrolidon), copolyme poly(vinyl axetat)/etylen-anhydrit maleic và copolyme poly(rượu vinylic)/etylen-anhydrit maleic, và khác biệt ở chỗ, hai đến bốn lớp đầu tiên cùng nhau có môđun giãn nở khi ép mặt phân cách lớn hơn 10 mN/m.

2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó hai đến bốn lớp đầu tiên cùng nhau có môđun giãn nở khi ép mặt phân cách lớn hơn 20 mN/m.

3. Phương pháp theo điểm 1, trong đó phương pháp này bao gồm các công đoạn tạo lớp riêng biệt, trong đó các dung dịch polyme trong nước nối tiếp được phủ lần lượt với lượng dư và phần còn dư được rửa sạch trước khi phủ lớp tiếp theo.

4. Phương pháp theo điểm 1, trong đó lớp vỏ polyme được tạo liên kết ngang.

5. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó các polyme chứa nhóm amino hoặc nhóm hydroxyl, và việc tạo liên ngang đạt được bằng cách bổ sung chất tạo liên kết ngang.

6. Phương pháp theo điểm 1, trong đó lớp vỏ polyme có lớp cuối là silicat.

7. Phương pháp theo điểm 6, trong đó lớp silicat được tạo ra bằng cách thủy phân hợp chất $(R)_nSi(ROH)_{4-n}$ trong đó R là C_1 - C_3 alkyl và n nằm trong khoảng từ 1 đến 4, và bổ sung sản phẩm thủy phân vào huyền phù đặc của các viên nang trong nước.

8. Phương pháp theo điểm 1, trong đó các chất khác có thể được lắng phủ trên lớp vỏ polyme.
9. Phương pháp theo điểm 8, trong đó các chất khác được chọn từ chất dẻo amino, polyure, polyuretan, polyacrylic và chất vô cơ.
10. Chất thơm được bao nang thu được bằng phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8.
11. Chất thơm được bao nang theo điểm 10, trong đó lớp vỏ polyme có độ dày ít nhất là 5nm.
12. Chất thơm được bao nang theo điểm 10, trong đó lớp vỏ polyme có độ dày nằm trong khoảng từ 5 đến 100nm.
13. Sản phẩm tạo mùi thơm chứa lớp nền của sản phẩm này và chất thơm được bao nang theo điểm 10.