



(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)



1-0031031

(51)⁸ A23L 33/105; A23D 9/007; A23L 33/115; C11B 5/00; A23L 33/175; C07C 279/02; C07C 279/26; C07C 57/03; A23D 7/005; A23L 33/12 (13) B

(21) 1-2017-02243

(22) 17/12/2015

(86) PCT/EP2015/080311 17/12/2015

(87) WO2016/102323 30/06/2016

(30) 14199989.6 23/12/2014 EP

(45) 25/02/2022 407

(43) 25/12/2017 357A

(73) Evonik Operations GmbH (DE)

Rellinghauser Straße 1-11 45128 Essen, Germany

(72) KNAUP, Günter (DE); LATINOVIC, Milan (BA); SCHWARM, Michael (DE).

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

(54) QUY TRÌNH LÀM TĂNG ĐỘ ỔN ĐỊNH CHỐNG LẠI SỰ OXY HÓA CỦA CHẾ PHẨM CHỨA AXIT BÉO OMEGA-3 ĐA BẤT BẢO HÒA VÀ CHẾ PHẨM THU ĐƯỢC BẰNG QUY TRÌNH NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến quy trình làm tăng độ ổn định chống lại sự oxy hóa của chế phẩm chứa axit béo omega-3 đa bất bão hòa. Quy trình này bao gồm các bước sau: (i) tạo ra chế phẩm ban đầu chứa ít nhất một thành phần axit béo omega-3 đa bất bão hòa; (ii) tạo ra chế phẩm lysin; (iii) trộn dung dịch trong nước, dung dịch nước-rượu hoặc dung dịch trong rượu của chế phẩm ban đầu với chế phẩm lysin, và tiếp theo, xử lý hỗn hợp tạo thành trong các điều kiện sấy phun, do đó, sẽ tạo ra sản phẩm rắn chứa ít nhất một muối của cation có nguồn gốc từ lysin với anion có nguồn gốc từ axit béo omega-3 đa bất bão hòa; sản phẩm có hàm lượng dung môi SC được chọn từ nhóm sau: SC < 5% trọng lượng, SC < 3% trọng lượng, SC < 1% trọng lượng, SC < 0,5% trọng lượng. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến chế phẩm thu được bằng quy trình sấy phun này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến quy trình làm tăng độ ổn định của chế phẩm chứa axit béo omega-3 đa bất bão hòa chống lại sự oxy hóa.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Nhiều lợi ích về mặt sức khỏe có liên quan đến việc hấp thu bổ sung các axit béo đa bất bão hòa (*axit béo đa bất bão hòa*: PUFA) bằng một loạt các chứng cứ thu thập được trong nhiều thập kỷ đã qua. Việc ngăn ngừa bệnh tim mạch và làm giảm các triệu chứng của các tình trạng viêm là những ví dụ dễ thấy nhất trong số này, tuy nhiên, việc ngăn ngừa các giai đoạn thúc đẩy và tiến triển của một số loại bệnh ung thư, làm giảm huyết áp và mức cholesterol huyết cũng như tác dụng tích cực trong việc điều trị bệnh trầm cảm và bệnh tâm thần phân liệt, bệnh Alzheimer, loạn năng đọc và rối loạn thiếu tập trung hoặc tăng động, không kể những bệnh khác, cũng được báo cáo. Ngoài ra, do một số PUFA được coi là cần thiết đối với sự phát triển của não, hệ thần kinh và mắt, ngày nay dinh dưỡng cho trẻ sơ sinh được bổ sung thêm PUFA đặc biệt.

Tuy nhiên, việc sản xuất các sản phẩm thực phẩm, dinh dưỡng và dược phẩm chứa PUFA bị cản trở bởi độ nhạy cao của chúng với sự hư hỏng do oxy hóa. Oxy hóa có kết quả tiêu cực về cả dinh dưỡng lẫn cảm quan, cụ thể là nó làm thay đổi giá trị dinh dưỡng như phá hủy các axit béo cần thiết; biến mùi, gây ra vị khó chịu và mùi mạnh; những thay đổi về màu sắc như sẫm màu chất béo và dầu, cũng như bị mất hương bị. Sự oxy hóa PUFA sẽ tạo ra phức hợp của các sản phẩm oxy hóa thứ cấp dễ bay hơi, và các sản phẩm này gây ra vị đặc biệt khó chịu.

Ba chiến lược khác nhau đã được mô tả trong lĩnh vực kỹ thuật này và được ứng dụng trong công nghiệp để làm ổn định PUFA chống lại sự hư hỏng do oxy hóa (Arab-Tehrany E. et al., Trends in Food Science & Technology 25 (2012) 24 – 33):

- thêm chất chống oxy hóa,
- bao vi nang, và
- biến đổi môi trường bao gói.

Mặc dù thực tế là các chiến lược này đề ra giải pháp đối với một số vấn đề liên quan đến sự oxy hóa, vẫn cần các phương pháp mới để đáp ứng được những thách thức còn tồn tại trong các trường hợp hiện nay và trong tương lai phải thiết lập các điều kiện biên về kỹ thuật và kinh tế cụ thể.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Hiện nay đã phát hiện ra rằng, chế phẩm chứa axit béo omega-3 đa bất bão hòa có thể được làm ổn định chống lại sự oxy hóa bằng quy trình bao gồm các bước sau đây:

- (i) tạo ra chế phẩm ban đầu chứa ít nhất một thành phần axit béo omega-3 đa bất bão hòa;
- (ii) tạo ra chế phẩm lysin;
- (iii) trộn dung dịch trong nước, dung dịch nước-rượu hoặc dung dịch trong rượu của chế phẩm ban đầu và chế phẩm lysin, và đưa hỗn hợp tạo thành vào các điều kiện sấy phun tiếp theo, do đó sẽ tạo ra sản phẩm rắn chứa ít nhất một muối của cation có nguồn gốc từ lysin với anion có nguồn gốc từ axit béo omega-3 đa bất bão hòa; sản phẩm có hàm lượng dung môi SC (*Solvent Content: Hàm lượng dung môi*) được chọn từ nhóm sau đây: SC < 5% trọng lượng, SC < 3% trọng lượng, SC < 1% trọng lượng, SC < 0,5% trọng lượng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong bản mô tả sáng chế này, thuật ngữ PUFA được sử dụng thay đổi với thuật ngữ axit béo đa bất bão hòa và được xác định như sau: Các axit béo được phân loại dựa trên chiều dài và đặc tính bão hòa của mạch cacbon. Axit béo mạch ngắn có từ 2 đến 6 và thường là bão hòa. Axit béo mạch trung bình có từ 6 đến 14 nguyên tử

cacbon và cũng thường bão hòa. Axit béo mạch dài có từ 16 đến 24 nguyên tử cacbon hoặc nhiều hơn và có thể được bão hòa hoặc không bão hòa. Trong các axit béo mạch dài hơn, có thể có một hoặc nhiều điểm không bão hòa, sinh ra thuật ngữ “đơn bất bão hòa” và “đa bất bão hòa” tương ứng. Trong bản mô tả sáng chế này, axit béo đa bất bão hòa mạch dài có 20 nguyên tử cacbon hoặc nhiều hơn dưới dạng axit béo đa bất bão hòa hoặc PUFA.

PUFA được phân loại theo số và vị trí của các liên kết đôi trong các axit béo theo danh pháp đã được thiết lập. Có hai loại hoặc nhóm LC-PUFA, tùy thuộc vào vị trí của liên kết đôi gần với nhóm methyl cuối của axit béo: Nhóm omega-3 chứa liên kết đôi ở nguyên tử cacbon thứ ba, trong khi nhóm omega-6 không có liên kết đôi nào cho đến tận nguyên tử cacbon thứ sáu. Do đó, axit docosahexaenoic ("DHA") có chiều dài mạch là 22 nguyên tử cacbon cùng với 6 liên kết đôi bắt đầu bằng nguyên tử cacbon thứ 3 từ nhóm methyl cuối và được ký hiệu là "22:6 n-3" (toàn bộ axit cis-4,7,10,13,16,19-axit docosahexaenoic). PUFA omega-3 quan trọng khác là axit eicosapentaenoic ("EPA") được ký hiệu là "20:5 n-3" (toàn bộ axit cis-5,8,11,14,17-eicosapentaenoic). PUFA omega-6 quan trọng khác là axit arachidonic ("ARA") được ký hiệu là "20:4 n-6" (toàn bộ axit cis-5,8,11,14-eicosatetraenoic).

Các PUFA omega-3 khác bao gồm:

Axit eicosatrienoic (ETE) 20:3 (n-3) (toàn bộ axit cis-11,14,17-eicosatrienoic), axit eicosatetraenoic (ETA) 20:4 (n-3) (toàn bộ axit cis-8,11,14,17-eicosatetraenoic), axit heneicosapentaenoic (HPA) 21:5 (n-3) (toàn bộ axit cis-6,9,12,15,18-heneicosapentaenoic), axit docosapentaenoic (axit clupanodonic) (DPA) 22:5 (n-3) (toàn bộ axit cis-7,10,13,16,19-docosapentaenoic), axit tetracosapentaenoic 24:5 (n-3) (toàn bộ axit cis-9,12,15,18,21-tetracosapentaenoic), axit tetracosahexaenoic (axit nisinic) 24:6 (n-3) (toàn bộ axit cis-6,9,12,15,18,21-tetracosahexaenoic).

PUFA omega-6 khác bao gồm:

Axit eicosadienoic 20:2 (n-6) (toàn bộ axit cis-11,14-eicosadienoic), axit dihomogamma-linolenic (DGLA) 20:3 (n-6) (toàn bộ axit cis-8,11,14-axit eicosatrienoic), axit docosadienoic 22:2 (n-6) (toàn bộ axit cis-13,16-docosadienoic), axit adrenic 22:4 (n-6) (toàn bộ axit cis-7,10,13,16-docosatetraenoic), axit

docosapentaenoic (axit osbond) 22:5 (n-6) (toàn bộ axit cis-4,7,10,13,16-docosapentaenoic), axit tetracosatetraenoic 24:4 (n-6) (toàn bộ axit cis-9,12,15,18-tetracosatetraenoic), axit tetracosapentaenoic 24:5 (n-6) (toàn bộ axit cis-6,9,12,15,18-tetracosapentaenoic).

PUFA omega-3 được ưu tiên được sử dụng trong các phương án của sáng chế là axit docosahexaenoic ("DHA") và axit eicosapentaenoic ("EPA").

Không muốn bị giới hạn bởi lý thuyết, dường như là độ ổn định với sự oxy hóa gia tăng sẽ đạt được nhờ quy trình của sáng chế là do kết quả của sự hình thành muối giữa lysin và PUFA. Không quan sát được mức gia tăng về độ ổn định tương ứng đối với PUFA khi vẫn còn axit tự do, hoặc tạo ra một phần của este hoặc muối vô cơ, ví dụ với Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} .

Chế phẩm chứa axit béo omega-3 đa bất bão hòa mà có thể được làm ổn định chống lại sự oxy hóa bằng quy trình của sáng chế có thể là chế phẩm bất kỳ chứa lượng đáng kể axit béo omega-3 đa bất bão hòa tự do. Chế phẩm này còn có thể chứa các axit béo có nguồn gốc tự nhiên khác ở dạng tự do. Ngoài ra, chế phẩm này còn có thể chứa các thành phần mà tự bản thân chúng là ở trạng thái rắn, lỏng hoặc khí ở nhiệt độ môi trường và áp suất khí quyển tiêu chuẩn. Các thành phần lỏng tương ứng bao gồm các thành phần mà có thể được loại bỏ dễ dàng bằng cách làm bay hơi và do đó có thể được coi là các thành phần dễ bay hơi cũng như các thành phần mà khó khăn để loại bỏ được bằng cách làm bay hơi và do đó có thể được coi là các thành phần không bay hơi. Trong phần mô tả sáng chế này, các thành phần khí được coi là các thành phần dễ bay hơi. Các thành phần dễ bay hơi thông thường là nước, rượu và cacbon dioxide siêu tới hạn.

Chế phẩm chứa axit béo omega-3 đa bất bão hòa mà có thể được làm ổn định chống lại sự oxy hóa bằng quy trình của sáng chế có thể thu được từ nguồn nguyên liệu phù hợp bất kỳ mà, nó có thể được chế biến thêm bằng phương pháp thích hợp bất kỳ để chế biến nguồn nguyên liệu này. Nguồn nguyên liệu thường gặp bao gồm phần bất kỳ của phần thịt cá, rau và các thực vật khác cũng như nguyên liệu có nguồn gốc từ vi khuẩn và/hoặc từ sự lên men tảo. Các nguyên liệu thông thường này còn chứa lượng phù hợp các axit béo có nguồn gốc tự nhiên khác. Phương pháp thông thường để chế

biến nguồn nguyên liệu này có thể bao gồm các bước để đạt được dầu thô như chiết và tách nguồn nguyên liệu, cũng như các bước để tinh chế dầu thô như để lắng và khử kết dính, khử axit hóa, tẩy màu, và khử mùi (ví dụ, xem tài liệu EFSA Scientific Opinion on Fish oil for Human Consumption). Quy trình bất kỳ để chế biến nguồn nguyên liệu này có thể bao gồm các bước để ít nhất chuyển hóa được một phần este PUFA omega-3 thành PUFA omega-3 tự do tương ứng hoặc muối vô cơ của nó.

Chế phẩm được ưu tiên chứa axit béo omega-3 đa bất bão hòa mà có thể được làm ổn định chống lại sự oxy hóa bằng quy trình của sáng chế có thể thu được từ chế phẩm chủ yếu chứa este của PUFA omega-3 và các axit béo có nguồn gốc tự nhiên khác bằng cách phân cắt các liên kết este và tiếp theo loại bỏ rượu trước đó được liên kết dưới dạng este. Tốt hơn là, việc phân cắt este được thực hiện trong các điều kiện bazơ. Phương pháp để phân cắt este là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Trong bản mô tả sáng chế này, chế phẩm ổn định chống lại sự oxy hóa tức là độ ổn định của chế phẩm này chống lại sự oxy hóa được gia tăng. Một phép đo để xác định độ ổn định của chế phẩm chống lại sự oxy hóa là thời gian quy nạp trong thử nghiệm Rancimat. Phương pháp để thực hiện thử nghiệm Rancimat là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và/hoặc được cung cấp bởi nhà sản xuất thiết bị được sử dụng để thực hiện thử nghiệm Rancimat. Phương pháp khác để xác định độ ổn định của chế phẩm chống lại sự oxy hóa có thể thu được như dưới đây. Độ ổn định của hai hoặc nhiều mẫu chế phẩm hoặc hợp chất bất kỳ chống lại sự oxy hóa có thể được so sánh bằng cách (1) ban đầu xác định mức độ oxy hóa của mẫu, tiếp theo (2) đưa mẫu vào các điều kiện so sánh (oxy hóa) và (3) đo mức độ oxy hóa của các mẫu sau đó. Mẫu có sự gia tăng về mức độ oxy hóa nhỏ nhất sẽ có độ ổn định chống lại sự oxy hóa cao nhất trong các điều kiện đã cho, trong khi đó mẫu có sự gia tăng về mức độ oxy hóa lớn nhất sẽ có độ ổn định chống lại sự oxy hóa thấp nhất trong các điều kiện đã cho. Sự gia tăng về mức độ oxy hóa của mẫu có thể được biểu thị bằng một thuật ngữ tuyệt đối, tức là dưới dạng sự khác biệt giữa các giá trị thu được trước và sau khi đưa vào các điều kiện oxy hóa, hoặc, theo cách khác, sự gia tăng có thể được biểu thị bằng thuật ngữ tương đối, tức là dưới dạng tỷ lệ của các giá trị thu được trước và sau khi đưa vào các điều kiện oxy hóa. Rõ ràng là, sự giảm mức độ oxy hóa bắt nguồn từ việc

tiếp xúc với các điều kiện oxy hóa chỉ ra rằng, mức độ ổn định rất cao chống lại sự oxy hóa mà nên được làm sáng tỏ như là mức độ cao hơn mức độ ổn định của mẫu thu được từ mức độ oxy hóa không thay đổi là kết quả của việc tiếp xúc mẫu với các điều kiện oxy hóa có thể so sánh được.

Nhiều phép đo là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này để xác định mức độ oxy hóa của mẫu. Theo nghĩa rộng nhất của sáng chế, phép đo bất kỳ có thể được sử dụng. Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, một hoặc nhiều phép đo sau đây sẽ được sử dụng để xác định mức độ oxy hóa: Giá trị peroxit (*Peroxide Value*: PV), Giá trị anisidin (*Anisidine Value*: AV), Giá trị totox (*Totox Value*: TV). PV là phép đo cho các sản phẩm oxy hóa sơ cấp (hình thành hydroperoxit ở các liên kết đôi) và AV là phép đo cho các sản phẩm thoái biến thứ cấp (hợp chất carbonyl). Giá trị Totox được tính là $\text{Totox} = 2 \cdot \text{PV} + \text{AV}$ (trong đó PV được ghi rõ đến mili đương lượng O_2 trên mỗi kg mẫu). Các quy trình để xác định giá trị peroxit (PV) và giá trị anisidin (AV) được mô tả trong tài liệu chuyên ngành (ví dụ, xem *Official Methods and Recommended Practices of the AOCS*, 6th Edition 2013, Edited by David Firestone, ISBN 978-1-893997-74-5; hoặc, ví dụ PV có thể được xác định theo Ph. Eur. 2,5,5 (01/2008:20505), AV có thể được xác định theo Ph. Eur. 2,5,36 (01/2008:20536)).

Quy trình tiêu biểu để xác định giá trị peroxit (PV) của mẫu được thực hiện như sau:

Chất phản ứng và dung dịch:

1. Dung dịch axit axetic - cloroform (7,2ml axit axetic và 4,8ml cloroform).
2. Dung dịch kali iodua bão hòa. Được bảo quản trong tối.
3. Dung dịch natri thiosulfat, 0,1N. Có bán sẵn trên thị trường.
4. Dung dịch tinh bột 1%. Có bán sẵn trên thị trường.
5. Nước cất hoặc nước được khử ion.

Quy trình:

Thực hiện việc xác định mẫu trống của các chất phản ứng.

1. Cân 2,00g ($\pm 0,02$) mẫu vào bình thủy tinh Erlenmeyer có nút đậy dung tích 100ml. Ghi trọng lượng chính xác đến 0,01g.
2. Bằng xy-lanh có chia vạch, thêm 12ml dung dịch axit axetic - cloroform.
3. Lắc bình cho đến khi mẫu được hòa tan hoàn toàn (làm ấm cẩn thận trên một đĩa nóng có thể là cần thiết).
4. Bằng cách sử dụng pipet Mohr 1ml, thêm 0,2ml dung dịch kali iodua bão hòa.
5. Đậy bình lại và lắc dung dịch bên trong bình trong đúng 1 phút.
6. Ngay lập tức thêm bằng xy-lanh có chia vạch, 12ml nước cất hoặc nước được khử ion, đậy bình lại và lắc mạnh để giải phóng iod ra khỏi lớp cloroform.
7. Nạp đầy buret bằng dung dịch natri thiosulfat 0,1N.
8. Nếu màu ban đầu của dung dịch là màu cam đỏ đậm, chuẩn độ từ từ bằng cách trộn cho đến khi màu sáng dần lên. Nếu dung dịch lúc ban đầu có màu hồ phách sáng, quay trở lại bước 9.
9. Bằng cách sử dụng cơ cấu phân tán, thêm 1ml dung dịch tinh bột làm chất chỉ thị.
10. Chuẩn độ cho đến khi màu xanh xám biến mất ở lớp nước (lớp phía trên).
11. Ghi lại chính xác số ml của chất chuẩn độ được sử dụng đến hai số thập phân.

Tính toán:

S = chuẩn độ mẫu

B = chuẩn độ mẫu trống

Giá trị peroxit = $(S - B) \times N \text{ thiosulfat} \times 1000 / \text{trọng lượng mẫu}$

Quy trình tiêu biểu để xác định Giá trị anisidin (AV) của mẫu được thực hiện như sau:

Giá trị anisidin được xác định là 100 lần mật độ quang đo được trong 1cm tế bào của dung dịch chứa 1g chất được đưa vào xét nghiệm trong 100ml hỗn hợp của dung môi và các chất phản ứng theo phương pháp sau đây. Thực hiện các bước càng nhanh càng tốt, tránh để tiếp xúc với ánh sáng quang hóa.

Dung dịch thử nghiệm (a): Hòa tan 0,500g chất được đưa vào thử nghiệm trong trimethylpentan và pha loãng đến 25,0ml bằng dung môi tương tự.

Dung dịch thử nghiệm (b): (a) thêm 1,0ml dung dịch 2,5g/l chứa p-anisidin trong axit axetic băng vào 5,0ml dung dịch thử nghiệm, lắc và bảo quản tránh ánh sáng.

Dung dịch đối chứng: thêm 1,0ml dung dịch 2,5g/l chứa p-anisidin trong axit axetic băng vào 5,0ml trimethylpentan, lắc và bảo quản tránh ánh sáng. Xác định hệ số hấp thụ của dung dịch thử nghiệm (a) ở bước sóng tối đa 350nm bằng cách sử dụng trimethylpentan làm dịch lỏng bù. Xác định hệ số hấp thụ của dung dịch thử nghiệm (b) ở bước sóng 350nm trong đúng 10 phút sau khi nó được điều chế, bằng cách sử dụng dung dịch đối chứng làm dịch lỏng bù. Tính toán giá trị anisidin (AV) từ công thức sau:

$$AV = (25 \cdot (1,2 \cdot A1 - A2)) / m$$

A1 = hệ số hấp thụ của dung dịch thử nghiệm (b) ở bước sóng 350nm,

A2 = hệ số hấp thụ của dung dịch thử nghiệm (a) ở bước sóng 350nm,

m = khối lượng của chất được đưa vào thử nghiệm trong dung dịch thử nghiệm (a), tính theo gam.

Khi so sánh độ ổn định của mẫu chống lại sự oxy hóa bằng cách (1) xác định mức độ oxy hóa, (2) đưa vào các điều kiện oxy hóa, và (3) xác định mức độ oxy hóa lại 1 lần nữa, trong bản mô tả sáng chế này, tốt hơn là, mức độ oxy hóa trong các bước (1) và (3) được đánh giá bằng cách xác định Giá trị peroxit (*Peroxide Value*: PV) và/hoặc Giá trị anisidin (*Anisidine Value*: AV); hơn nữa, tốt hơn là, các điều kiện oxy hóa trong bước (2) được chọn từ một trong số các điều kiện sau đây: bảo quản trong đồ chứa mở được tiếp xúc với không khí ở nhiệt độ môi trường trong khoảng thời gian xác định trước là ít nhất 10 ngày; bảo quản trong đồ chứa mở tiếp xúc với không khí ở 50°C trong khoảng thời gian xác định trước là ít nhất 3 ngày.

Trong bản mô tả sáng chế này, việc làm tăng độ ổn định của chế phẩm chống lại sự oxy hóa bằng một quy trình tức là ít nhất một biện pháp mô tả độ ổn định của

chế phẩm chống lại sự oxy hóa, ví dụ ít nhất một biện pháp như được mô tả trên đây, sẽ được gia tăng sau khi chế phẩm được đưa vào quy trình.

Trong bản mô tả sáng chế này, chế phẩm ban đầu chứa ít nhất một thành phần axit béo omega-3 đa bất bão hòa có thể là chế phẩm bất kỳ chứa lượng đáng kể ít nhất một thành phần axit béo omega-3 đa bất bão hòa, trong đó mỗi loại (tức là loại phân tử) của PUFA omega-3 tự do (với thuật ngữ “tự do” thể hiện sự có mặt của chức axit carboxylic tự do) cấu thành nên thành phần axit béo omega-3 đa bất bão hòa khác. Chế phẩm này còn có thể chứa các axit béo có nguồn gốc tự nhiên khác ở dạng tự do. Ngoài ra, chế phẩm này còn có thể chứa các thành phần mà tự bản thân chúng là ở trạng thái rắn, lỏng hoặc khí ở nhiệt độ môi trường và áp suất khí quyển tiêu chuẩn. Các thành phần lỏng tương ứng bao gồm các thành phần mà có thể được loại bỏ dễ dàng bằng cách làm bay hơi và do đó có thể được coi là các thành phần dễ bay hơi cũng như các thành phần mà khó khăn để loại bỏ được bằng cách làm bay hơi và do đó có thể được coi là các thành phần không bay hơi. Trong phần mô tả sáng chế này, các thành phần khí được coi là các thành phần dễ bay hơi. Các thành phần dễ bay hơi thông thường là nước, rượu và cacbon dioxit siêu tới hạn.

Theo đó, chế phẩm ban đầu thông thường, không kể đến các thành phần dễ bay hơi, có hàm lượng PUFA là PC (tức là tổng hàm lượng của một hoặc nhiều axit béo omega-3 đa bất bão hòa tự do) ít nhất là 25% trọng lượng, tối đa là 75% trọng lượng các axit béo có nguồn gốc tự nhiên khác ở dạng tự do, và tối đa là 5% trọng lượng của các thành phần khác mà tự bản thân chúng là ở trạng thái rắn hoặc lỏng ở nhiệt độ môi trường và áp suất khí quyển tiêu chuẩn. Tuy nhiên, mức độ cao hơn của axit béo omega-3 đa bất bão hòa có thể thu được bằng cách tinh chế nguyên liệu ban đầu tương ứng. Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, chế phẩm ban đầu, không kể đến các thành phần dễ bay hơi, có hàm lượng PUFA là PC (tức là tổng hàm lượng của một hoặc nhiều axit béo omega-3 đa bất bão hòa tự do) là ít nhất 50% trọng lượng, tối đa là 50% trọng lượng các axit béo có nguồn gốc tự nhiên khác ở dạng tự do, và tối đa là 5% trọng lượng của các thành phần khác mà tự bản thân chúng là ở trạng thái rắn hoặc lỏng ở nhiệt độ môi trường và áp suất khí quyển tiêu chuẩn. Theo phương án được ưu tiên khác của sáng chế, chế phẩm ban đầu, không kể đến các thành phần dễ bay hơi, có

hàm lượng PUFA là PC (tức là tổng hàm lượng của một hoặc nhiều axit béo omega-3 đa bất bão hòa tự do) là ít nhất 75% trọng lượng, tối đa là 25% trọng lượng các axit béo có nguồn gốc tự nhiên khác ở dạng tự do, và tối đa là 5% trọng lượng của các thành phần khác mà tự bản thân chúng là ở trạng thái rắn hoặc lỏng ở nhiệt độ môi trường và áp suất khí quyển tiêu chuẩn. Theo phương án được ưu tiên khác của sáng chế, chế phẩm ban đầu, không kể đến các thành phần dễ bay hơi, có hàm lượng PUFA là PC (tức là tổng hàm lượng của một hoặc nhiều axit béo omega-3 đa bất bão hòa tự do) là ít nhất 90% trọng lượng, tối đa là 10% trọng lượng các axit béo có nguồn gốc tự nhiên khác ở dạng tự do, và tối đa là 5% trọng lượng của các thành phần khác mà tự bản thân chúng là ở trạng thái rắn hoặc lỏng ở nhiệt độ môi trường và áp suất khí quyển tiêu chuẩn. Theo phương án được ưu tiên khác của sáng chế, chế phẩm ban đầu, không kể đến các thành phần dễ bay hơi, có hàm lượng PUFA là PC (tức là tổng hàm lượng của một hoặc nhiều axit béo omega-3 đa bất bão hòa tự do) là ít nhất 90% trọng lượng, tối đa là 10% trọng lượng các axit béo có nguồn gốc tự nhiên khác ở dạng tự do, và tối đa là 1% trọng lượng của các thành phần khác mà tự bản thân chúng là ở trạng thái rắn hoặc lỏng ở nhiệt độ môi trường và áp suất khí quyển tiêu chuẩn.

Chế phẩm lysin được cho trong bước (ii) của quy trình theo sáng chế là chế phẩm chứa lượng đáng kể lysin tự do (Lys). Chế phẩm lysin còn có thể chứa các thành phần mà tự bản thân chúng là ở trạng thái rắn, lỏng hoặc khí ở nhiệt độ môi trường và áp suất khí quyển tiêu chuẩn. Các thành phần lỏng tương ứng bao gồm các thành phần mà có thể được loại bỏ dễ dàng bằng cách làm bay hơi và do đó có thể được coi là các thành phần dễ bay hơi cũng như các thành phần mà khó khăn để loại bỏ được bằng cách làm bay hơi và do đó có thể được coi là các thành phần không bay hơi. Trong phần mô tả sáng chế này, các thành phần khí được coi là các thành phần dễ bay hơi. Các thành phần dễ bay hơi thông thường là nước, rượu và cacbon dioxit siêu tới hạn. Chế phẩm lysin thông thường chứa ít nhất 95% trọng lượng, 97% trọng lượng, 98% trọng lượng, or 99% trọng lượng lysin tự do, không kể đến các thành phần dễ bay hơi. Chế phẩm lysin được ưu tiên chứa ít nhất 98% trọng lượng lysin tự do, không kể đến các thành phần dễ bay hơi.

Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, không kể đến các thành phần dễ bay hơi, chế phẩm ban đầu chứa chủ yếu là PUFA tự do và các axit béo có nguồn gốc tự nhiên khác ở dạng tự do và chế phẩm lysin chứa chủ yếu là lysin tự do, do đó sẽ tạo ra thành phẩm chủ yếu là chứa muối của lysin với PUFA và các axit béo có nguồn gốc tự nhiên khác.

Theo đó, trong phương án được ưu tiên của sáng chế, chế phẩm ban đầu trong bước (i) và chế phẩm lysin trong bước (ii) được tạo ra theo cách mà ít nhất sp% trọng lượng của sản phẩm chứa một hoặc nhiều muối của các cation có nguồn gốc từ lysin với các anion có nguồn gốc từ một hoặc nhiều axit béo omega-3 đa bất bão hòa và các axit béo có nguồn gốc tự nhiên khác, trong đó sp được chọn từ 90, 95, 97, 98, 99, 100.

Trong bước (iii) của quy trình theo sáng chế, chế phẩm ban đầu và chế phẩm lysin được kết hợp với nhau. Bước kết hợp này có thể được thực hiện bằng phương pháp bất kỳ cho phép hình thành chế phẩm sản phẩm chứa ít nhất một muối của cation có nguồn gốc từ lysin với anion có nguồn gốc từ axit béo omega-3 đa bất bão hòa. Theo đó, cách thông thường để kết hợp chế phẩm ban đầu và chế phẩm lysin có thể là trộn dung dịch trong nước, dung dịch nước-rượu hoặc dung dịch trong rượu của mỗi loại và tiếp theo loại bỏ dung môi. Theo cách khác, tùy thuộc vào các thành phần còn lại của chế phẩm ban đầu và chế phẩm lysin, có thể không cần thiết để thêm dung môi nhưng có thể là thích hợp để kết hợp trực tiếp chế phẩm ban đầu và chế phẩm lysin. Trong bản mô tả sáng chế này, cách thức được ưu tiên để kết hợp chế phẩm ban đầu và chế phẩm lysin là trộn dung dịch trong nước, dung dịch nước-rượu hoặc dung dịch trong rượu của mỗi loại và tiếp theo loại bỏ dung môi.

Trong bản mô tả sáng chế này, cation có nguồn gốc từ lysin là cation thu được bằng cách proton hóa lysin.

Trong bản mô tả sáng chế này, anion có nguồn gốc từ axit béo omega-3 đa bất bão hòa là anion thu được bằng cách khử proton hóa axit béo omega-3 đa bất bão hòa.

Cần lưu ý rằng, muối của lysin với axit béo đa bất bão hòa bản thân nó đã được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này (xem EP 0734373 B1), tuy nhiên, không biết được rằng, muối này có độ ổn định với sự thoái biến do oxy hóa lớn hơn so với PUFA tự do hoặc PUFA-este.

Xét về độ ổn định thực chất của muối của lysin với PUFA omega-3, không cần thiết phải thêm lượng đáng kể chất chống oxy hóa vào các muối này. Theo đó, trong phương án được ưu tiên của sáng chế, sản phẩm thu được trong bước (iii) chứa lượng không đáng kể các chất chống oxy hóa, trong đó lượng không đáng kể tức là chế phẩm này chứa ít hơn 5% trọng lượng, 3% trọng lượng, 1% trọng lượng, hoặc 0,1% trọng lượng chất chống oxy hóa. Theo phương án được ưu tiên hơn, sản phẩm không hề chứa chất chống oxy hóa. Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, sản phẩm chứa lượng không đáng kể chất chống oxy hóa, trong đó lượng không đáng kể tức là sản phẩm chứa ít hơn 5% trọng lượng, 3% trọng lượng, 1% trọng lượng, hoặc 0,1% trọng lượng chất chống oxy hóa và trong đó chất chống oxy hóa được chọn từ vitamin C và este của nó, axit erythorbic và este của nó, vitamin E và este của nó, polyphenol và este của nó, carotinoit, galat và este của nó, hydroxyanisol được butylat hóa và este của nó, hydroxytoluen được butylat hóa và este của nó, dầu hương thảo, hexylresorcinol và este của nó. Theo phương án được ưu tiên hơn, sản phẩm không hề chứa chất chống oxy hóa, trong đó chất chống oxy hóa được chọn từ vitamin C và este của nó, axit erythorbic và este của nó, vitamin E và este của nó, polyphenol và este của nó, carotinoit, galat và este của nó, hydroxyanisol được butylat hóa và este của nó, hydroxytoluen được butylat hóa và este của nó, dầu hương thảo, hexylresorcinol và este của nó.

Theo sáng chế, sản phẩm có độ ổn định chống lại sự oxy hóa cao hơn so với độ ổn định của chế phẩm ban đầu. Tức là, ít nhất một biện pháp mô tả độ ổn định của chế phẩm chống lại sự oxy hóa, ví dụ ít nhất một biện pháp như được mô tả trên đây, chỉ ra rằng độ ổn định chống lại sự oxy hóa của sản phẩm là lớn hơn so với độ ổn định của chế phẩm ban đầu.

Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, nhóm chức axit carboxylic tự do và lysin được cho với lượng đương lượng mol thông thường để tạo điều kiện thuận lợi cho sự hình thành muối định lượng. Theo đó, theo phương án được ưu tiên về quy trình theo sáng chế, chế phẩm lysin trong bước (ii) được tạo ra theo cách mà tỷ lệ $R = n(\text{ca})/n(\text{lys})$ của lượng nhóm chức axit carboxylic $n(\text{ca})$ trong chế phẩm ban đầu được cho trong bước (i) và tổng lượng lysin tự do $n(\text{lys})$ trong chế phẩm lysin được cho

trong bước (ii) nằm trong khoảng được chọn từ $0,9 < R < 1,1$, $0,95 < R < 1,05$, $0,98 < R < 1,02$. Theo phương án được đặc biệt ưu tiên, R nằm trong khoảng $0,98 < R < 1,02$. Lượng nhóm chức axit carboxylic $n(\text{ca})$ trong chế phẩm ban đầu được cho trong bước (i) có thể được xác định bằng quy trình phân tích tiêu chuẩn đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ chuẩn độ bazơ axit.

Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, chế phẩm ban đầu được cho trong bước (i), không chứa lượng đáng kể este của axit béo, do đó sẽ tạo ra sản phẩm không chứa lượng đáng kể este của axit béo. Theo đó, trong phương án được ưu tiên của sáng chế, chế phẩm ban đầu được cho trong bước (i) không chứa nhiều hơn $x(\text{fe})\%$ trọng lượng este của axit béo, do đó sẽ tạo ra sản phẩm chứa tối đa là $x(\text{fe})\%$ trọng lượng este của axit béo, trong đó $x(\text{fe})$ được chọn từ 5, 3, 1, 0,3, 0. Theo phương án được đặc biệt ưu tiên, $x(\text{fe})$ là 1.

Như được nêu trên đây, muối của lysin với axit béo đa bất bão hòa tự bản thân nó đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này (xem EP 0734373 B1), tuy nhiên, không biết rằng, các muối này có độ ổn định chống lại sự thoái biến do oxy hóa lớn hơn khi so với độ ổn định của PUFA tự do hoặc PUFA-este. Ngoài ra, quan trọng là, muối lysin-PUFA được mô tả là “dầu trong suốt rất đặc, dầu này sẽ chuyển hóa thành dạng biểu hiện sáp rắn và ổn định ở trạng thái này ở nhiệt độ thấp” (xem EP 0734373 B1, page 1, lines 47 to 48). Kết quả là, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này không hề mong đợi rằng muối của lysin với PUFA omega-3 có thể thu được bằng quy trình sấy phun. Thay vào đó, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ mong đợi rằng muối sẽ hư hỏng trong các điều kiện sấy phun do sự hư hỏng vì oxy hóa ở nhiệt độ gia tăng khi không có mặt lượng đáng kể dung môi, chất chống oxy hóa và chất bao bảo vệ, và (b) kết tụ thành đám về mặt cơ học ngăn cản được quá trình sấy phun dựa trên sự xuất hiện ước đoán của các muối này dưới dạng sáp rắn. Do đó, hiện nay, đáng chú ý là đã phát hiện ra rằng, trên thực tế muối của lysin với PUFA omega-3 có thể thu được nhờ quá trình sấy phun theo cách dễ dàng, Các điều kiện sấy phun luôn được điều chỉnh theo thiết bị sấy phun cụ thể được sử dụng. Tuy nhiên, tốt hơn là trong phạm vi thực hiện ở phòng thí nghiệm thông thường,

người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ thực hiện việc điều chỉnh này trong từng trường hợp cụ thể

Để thực hiện bước sấy phun theo quy trình theo sáng chế, dung dịch trong nước, dung dịch nước-rượu hoặc dung dịch trong rượu được sử dụng. Thấy rằng, muối Lys của PUFA hòa tan kém trong dung môi rượu tinh khiết. Ngoài ra, còn phát hiện ra rằng các muối này có biểu hiện giống gel khi được hòa tan ở nồng độ cao trong nước nguyên chất. Do đó, hệ dung môi trong nước-rượu có thể được sử dụng để tránh các vấn đề này. Theo đó, trong phương án được ưu tiên của sáng chế, dung môi của hỗn hợp được đưa vào các điều kiện sấy phun là hệ dung môi trong nước-rượu chứa 20% trọng lượng đến 90% trọng lượng nước và 80% trọng lượng đến 10% trọng lượng dung môi rượu.

Hàm lượng dung môi của sản phẩm rắn sẽ thay đổi tùy thuộc vào các điều kiện sấy phun và chất nền được sử dụng, tuy nhiên hiện nay phát hiện ra rằng, thậm chí ở hàm lượng dung môi rất thấp trong sản phẩm rắn, sự hư hỏng do oxy hóa cũng không xảy ra. Như đã được chỉ ra trên đây, điều này không được mong đợi. Do đó, tốt hơn là, theo sáng chế sẽ thu được sản phẩm rắn có hàm lượng dung môi thấp. Do đó, theo sáng chế, trong bước (iii), dung dịch trong nước, dung dịch nước-rượu hoặc dung dịch trong rượu của chế phẩm ban đầu và chế phẩm lysin trước hết được trộn với nhau, đưa vào các điều kiện sấy phun tiếp theo, do đó sẽ tạo ra sản phẩm rắn chứa ít nhất một muối của cation có nguồn gốc từ lysin với anion có nguồn gốc từ axit béo omega-3 đa bất bão hòa, với hàm lượng dung môi SC được chọn từ nhóm sau đây: $SC < 5\%$ trọng lượng, $SC < 3\%$ trọng lượng, $SC < 1\%$ trọng lượng, $SC < 0,5\%$ trọng lượng. Theo phương án được đặc biệt ưu tiên của sáng chế, SC được chọn là $SC < 1\%$ trọng lượng.

Ngoài ra, sáng chế còn bao gồm chế phẩm có thể thu được bằng quy trình bất kỳ của sáng chế.

Ngoài ra, sáng chế còn bao gồm việc sử dụng chế phẩm thu được bằng quy trình bất kỳ của sáng chế, để sản xuất các sản phẩm thực phẩm chứa axit béo omega-3 đa bất bão hòa.

Trong bản mô tả sáng chế này, sản phẩm thực phẩm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sản phẩm nướng, sản phẩm bổ sung vitamin, sản phẩm ăn kiêng, đồ uống

tăng lực, bánh từ bột nhào, sản phẩm bánh phủ bột, sản phẩm thực phẩm được nướng bao gồm, ví dụ, bánh ngọt, bánh phomat, bánh nướng loại nhỏ, bánh quy, bánh dạng thanh, bánh mỳ, bánh cuộn, bánh nướng xốp, bánh nướng mềm, bánh mì nướng nhỏ kiểu Anh; sản phẩm thực phẩm lỏng ví dụ, đồ uống, đồ uống tăng năng lượng, đồ uống công thức cho trẻ sơ sinh, bữa ăn dạng lỏng, nước chiết hoa quả, xi-rô đa vitamin, bữa ăn thay thế, thực phẩm làm thuốc, và xi-rô; sản phẩm thực phẩm dạng bán rắn như thực phẩm cho trẻ em, sữa chua, kem; đồ tráng miệng lạnh; sữa chua lạnh; bánh quế hỗn hợp; nước sốt salad; và hỗn hợp thay thế trứng; và các loại bánh quy, bánh quy giòn, đồ ăn ngọt, phần ăn nhỏ, bánh nướng được phủ, đồ ăn dạng hạt/snack, và bánh nướng mềm khác; đồ ăn snack tẩm muối như miếng khoai tây chiên, miếng ngô chiên, bánh tráng ngô chiên, snack tạo hình, bỏng ngô, bánh quy mặn hình xoắn, khoai tây lát mỏng, và các loại hạt; các loại snack đặc biệt như dips, snack hoa quả sấy khô, snack thịt, tóp mỡ, thanh thực phẩm tốt cho sức khỏe và các loại vẩy gạo/ngô; snack bánh kẹo như kẹo; sản phẩm thực phẩm ăn liền như mỳ ăn liền, viên súp ăn liền hoặc thực phẩm dạng viên cơm ăn liền.

Ngoài ra, sáng chế còn bao gồm việc sử dụng chế phẩm, thu được bằng quy trình bất kỳ của sáng chế, để sản xuất các sản phẩm dinh dưỡng chứa axit béo omega-3 đa bất bão hòa.

Trong bản mô tả sáng chế này, các sản phẩm dinh dưỡng bao gồm loại bất kỳ trong số các loại được phẩm dạng đồ ăn, chất dinh dưỡng hoặc thức ăn bổ sung ăn kiêng, ví dụ để bổ sung vitamin, khoáng chất, chất xơ, các axit béo, hoặc axit amin.

Ngoài ra, sáng chế còn bao gồm việc sử dụng chế phẩm, thu được bằng quy trình bất kỳ của sáng chế, để sản xuất được phẩm chứa axit béo omega-3 đa bất bão hòa.

Trong bản mô tả sáng chế này, được phẩm có thể còn chứa tá dược được dụng cũng như tác nhân có tác dụng dược tính khác, bao gồm, ví dụ, tác nhân làm hạ mức cholesterol như statin, tác nhân chống tăng huyết áp, tác nhân chống đái tháo đường, tác nhân chống mất trí nhớ, tác nhân chống trầm cảm, tác nhân chống béo phì, chất ức chế sự thèm ăn và tác nhân làm tăng trí nhớ và/hoặc chức năng nhận thức.

Quy trình được ưu tiên theo sáng chế được đặc trưng bởi một trong số các lựa chọn sau đây:

- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 5$; $\text{PC} = 25$; $\text{SC} < 1\%$ trọng lượng
- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 3$; $\text{PC} = 25$; $\text{SC} < 1\%$ trọng lượng
- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 2$; $\text{PC} = 25$; $\text{SC} < 1\%$ trọng lượng
- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 1$; $\text{PC} = 25$; $\text{SC} < 1\%$ trọng lượng
- $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 5$; $\text{PC} = 25$; $\text{SC} < 1\%$ trọng lượng
- $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 3$; $\text{PC} = 25$; $\text{SC} < 1\%$ trọng lượng
- $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 2$; $\text{PC} = 25$; $\text{SC} < 1\%$ trọng lượng
- $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 1$; $\text{PC} = 25$; $\text{SC} < 1\%$ trọng lượng
- $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 5$; $\text{PC} = 25$; $\text{SC} < 1\%$ trọng lượng
- $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 3$; $\text{PC} = 25$; $\text{SC} < 1\%$ trọng lượng
- $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 2$; $\text{PC} = 25$; $\text{SC} < 1\%$ trọng lượng
- $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 1$; $\text{PC} = 25$; $\text{SC} < 1\%$ trọng lượng

- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 5$; $\text{PC} = 50$; $\text{SC} < 1\%$ trọng lượng
- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 3$; $\text{PC} = 50$; $\text{SC} < 1\%$ trọng lượng
- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 2$; $\text{PC} = 50$; $\text{SC} < 1\%$ trọng lượng
- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 1$; $\text{PC} = 50$; $\text{SC} < 1\%$ trọng lượng
- $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 5$; $\text{PC} = 50$; $\text{SC} < 1\%$ trọng lượng
- $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 3$; $\text{PC} = 50$; $\text{SC} < 1\%$ trọng lượng
- $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 2$; $\text{PC} = 50$; $\text{SC} < 1\%$ trọng lượng
- $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 1$; $\text{PC} = 50$; $\text{SC} < 1\%$ trọng lượng
- $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 5$; $\text{PC} = 50$; $\text{SC} < 1\%$ trọng lượng
- $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 3$; $\text{PC} = 50$; $\text{SC} < 1\%$ trọng lượng

- $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 2$; PC = 50; SC < 1% trọng lượng
- $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 1$; PC = 50; SC < 1% trọng lượng
- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 5$; PC = 75; SC < 1% trọng lượng
- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 3$; PC = 75; SC < 1% trọng lượng
- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 2$; PC = 75; SC < 1% trọng lượng
- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 1$; PC = 75; SC < 1% trọng lượng
- $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 5$; PC = 75; SC < 1% trọng lượng
- $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 3$; PC = 75; SC < 1% trọng lượng
- $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 2$; PC = 75; SC < 1% trọng lượng
- $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 1$; PC = 75; SC < 1% trọng lượng
- $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 5$; PC = 75; SC < 1% trọng lượng
- $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 3$; PC = 75; SC < 1% trọng lượng
- $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 2$; PC = 75; SC < 1% trọng lượng
- $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 1$; PC = 75; SC < 1% trọng lượng
- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 5$; PC = 90; SC < 1% trọng lượng
- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 3$; PC = 90; SC < 1% trọng lượng
- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 2$; PC = 90; SC < 1% trọng lượng
- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 1$; PC = 90; SC < 1% trọng lượng
- $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 5$; PC = 90; SC < 1% trọng lượng
- $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 3$; PC = 90; SC < 1% trọng lượng
- $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 2$; PC = 90; SC < 1% trọng lượng
- $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 1$; PC = 90; SC < 1% trọng lượng
- $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 5$; PC = 90; SC < 1% trọng lượng

- $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 3$; $\text{PC} = 90$; $\text{SC} < 1\%$ trọng lượng
- $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 2$; $\text{PC} = 90$; $\text{SC} < 1\%$ trọng lượng
- $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 1$; $\text{PC} = 90$; $\text{SC} < 1\%$ trọng lượng

Chế phẩm được ưu tiên thu được bằng quy trình của sáng chế bằng cách sử dụng phương pháp sấy phun trong bước (iii) được bộc lộ trong phần mô tả được đặc trưng bởi một trong số các lựa chọn sau đây:

- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 1$, $\text{SC} < 3\%$ trọng lượng, $\text{sp} = 90$
- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 1$, $\text{SC} < 3\%$ trọng lượng, $\text{sp} = 95$
- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 3$, $\text{SC} < 3\%$ trọng lượng, $\text{sp} = 90$
- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 3$, $\text{SC} < 3\%$ trọng lượng, $\text{sp} = 95$
- $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 1$, $\text{SC} < 3\%$ trọng lượng, $\text{sp} = 90$
- $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 1$, $\text{SC} < 3\%$ trọng lượng, $\text{sp} = 95$
- $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 3$, $\text{SC} < 3\%$ trọng lượng, $\text{sp} = 90$
- $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 3$, $\text{SC} < 3\%$ trọng lượng, $\text{sp} = 95$
- $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 1$, $\text{SC} < 3\%$ trọng lượng, $\text{sp} = 95$
- $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 1$, $\text{SC} < 3\%$ trọng lượng, $\text{sp} = 97$
- $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 3$, $\text{SC} < 3\%$ trọng lượng, $\text{sp} = 95$
- $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 3$, $\text{SC} < 3\%$ trọng lượng, $\text{sp} = 97$
- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 1$, $\text{SC} < 1\%$ trọng lượng, $\text{sp} = 90$
- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 1$, $\text{SC} < 1\%$ trọng lượng, $\text{sp} = 95$
- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 3$, $\text{SC} < 1\%$ trọng lượng, $\text{sp} = 90$
- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 3$, $\text{SC} < 1\%$ trọng lượng, $\text{sp} = 95$
- $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 1$, $\text{SC} < 1\%$ trọng lượng, $\text{sp} = 90$
- $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 1$, $\text{SC} < 1\%$ trọng lượng, $\text{sp} = 95$

- $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 3$, $\text{SC} < 1\%$ trọng lượng, $\text{sp} = 90$
- $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 3$, $\text{SC} < 1\%$ trọng lượng, $\text{sp} = 95$
- $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 1$, $\text{SC} < 1\%$ trọng lượng, $\text{sp} = 95$
- $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 1$, $\text{SC} < 1\%$ trọng lượng, $\text{sp} = 97$
- $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 3$, $\text{SC} < 1\%$ trọng lượng, $\text{sp} = 95$
- $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 3$, $\text{SC} < 1\%$ trọng lượng, $\text{sp} = 97$

- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 1$, $\text{SC} < 0,5\%$ trọng lượng, $\text{sp} = 90$
- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 1$, $\text{SC} < 0,5\%$ trọng lượng, $\text{sp} = 95$
- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 3$, $\text{SC} < 0,5\%$ trọng lượng, $\text{sp} = 90$
- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 3$, $\text{SC} < 0,5\%$ trọng lượng, $\text{sp} = 95$
- $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 1$, $\text{SC} < 0,5\%$ trọng lượng, $\text{sp} = 90$
- $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 1$, $\text{SC} < 0,5\%$ trọng lượng, $\text{sp} = 95$
- $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 3$, $\text{SC} < 0,5\%$ trọng lượng, $\text{sp} = 90$
- $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 3$, $\text{SC} < 0,5\%$ trọng lượng, $\text{sp} = 95$
- $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 1$, $\text{SC} < 0,5\%$ trọng lượng, $\text{sp} = 95$
- $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 1$, $\text{SC} < 0,5\%$ trọng lượng, $\text{sp} = 97$
- $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 3$, $\text{SC} < 0,5\%$ trọng lượng, $\text{sp} = 95$
- $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 3$, $\text{SC} < 0,5\%$ trọng lượng, $\text{sp} = 97$

Ví dụ thực hiện sáng chế

Phương pháp phân tích:

Sản phẩm oxy hóa chính (hydroperoxit ở liên kết đôi) được định lượng bằng cách xác định Giá trị peroxit (PV) theo Ph. Eur. 2,5,5 (01/2008:20505). Sản phẩm oxy hóa thứ hai (hợp chất carbonyl) được định lượng bằng cách xác định Giá trị anisidin (AV) theo Ph. Eur. 2,5,36 (01/2008:20536).

Các thành phần oligomeic PUFA cũng như dẫn xuất của chúng (dùng để chỉ chung thành phần oligome) được định lượng bằng phương pháp sắc ký gen (GPC, pha styroldivinylbenzen với tetrahydrofuran chứa axit triflo axetic được sử dụng làm dung môi rửa giải). Detector chỉ số khúc xạ (*refractive index*: RI) được sử dụng để phát hiện. Do thực tế là, các hệ số đáp ứng cụ thể của các thành phần mẫu là không được biết, tỷ lệ sẽ được tính dựa trên tỷ lệ dạng phân số của tổng diện tích sắc ký đồ.

Hàm lượng nước được xác định bằng phép chuẩn độ Karl-Fischer.

Hàm lượng etanol được xác định bằng quang phổ ¹H-NMR.

Giá trị axit được xác định bằng phép chuẩn độ bằng kali hydroxit.

Ví dụ thử nghiệm 1: Axit eicosapentaenoic (EPA) từ etyl este của axit eicosapentaenoic (EPA-OEt)

5,00kg etyl este của axit eicosapentaenoic (EPA-OEt) (có bán sẵn trên thị trường, chất lượng tiêu chuẩn) có hàm lượng EPA theo tính toán là 92,0% (92,0% trọng lượng EPA tự do trong tổng trọng lượng), Giá trị anisidin là 5,0A/g, Giá trị peroxit là 6,5mmol/kg và hàm lượng oligome là 0,2% diện tích (sắc ký gel, detector RI) được đưa vào bình hai lớp dung tích 30 lít (được làm trơ bên trong bằng nitơ) và được pha loãng bằng 5,0 lít etanol. 1,6kg Dung dịch NaOH (50%) được thêm vào và dung dịch tạo thành được khuấy trong 30 phút ở 30°C – 50°C. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng 15 lít nước và 1,4 lít axit phosphoric (85%) được thêm vào sau đó. Các pha được tách ra sau 10 phút khuấy liên tục và pha chứa sản phẩm được rửa bằng 5 lít nước. Thu được 4,639kg axit eicosapentaenoic dưới dạng dầu có Giá trị anisidin là 3,1A/g và Giá trị peroxit là 8,6mmol/kg. Hàm lượng oligome không được xác định.

Ví dụ thử nghiệm 2: Axit docosahexaenoic (DHA) từ etyl este của axit docosahexaenoic (DHA-OEt)

5,00kg etyl este của axit docosahexaenoic (có bán sẵn trên thị trường, chất lượng tiêu chuẩn) có hàm lượng DHA theo tính toán là 82,8% (82,8% trọng lượng DHA tự do trong tổng trọng lượng) và hàm lượng tổng PUFA omega-3 là 92,8% (92,8% trọng lượng omega-3PUFA tự do trong tổng trọng lượng), Giá trị anisidin là 16,0A/g, Giá trị peroxit là 26,1mmol/kg và hàm lượng oligome là 0,4% diện tích (sắc

ký gel, detector RI) được đưa vào bình hai lớp dung tích 30 lít (được làm trơ bên trong bằng nito) và được pha loãng bằng 5,0 lít etanol. 1,6kg Dung dịch NaOH (50%) được thêm vào và dung dịch tạo thành được khuấy trong 30 phút ở 30°C – 50°C. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng 15 lít nước và 1,4 lít axit phosphoric (85%) được thêm vào sau đó. Các pha được tách ra sau 10 phút khuấy liên tục và pha chứa sản phẩm được rửa bằng 5 lít nước. Thu được 4,622kg axit docosahexaenoic dưới dạng dầu có Giá trị anisidin là 1,7A/g và Giá trị peroxit là 7,9mmol/kg. Hàm lượng oligome không được xác định.

Ví dụ thử nghiệm 3: Muối L-Lysin của axit eicosapentaenoic– (EPA-Lys) từ axit eicosapentaenoic (EPA) và L-lysin (L-Lys)

2,00kg axit eicosapentaenoic từ Ví dụ thử nghiệm 1, có giá trị axit là 177,8mg KOH/g sau khi chuẩn độ, được hòa tan trong 2kg etanol và được kết hợp với 1,69kg dung dịch L-lysin trong nước (51,3% trọng lượng). Dung dịch đồng nhất thu được được sấy phun bằng máy sấy phun được thiết kế thông thường được trang bị vòi hai thực thể và khoang sấy có kích thước 300mm x 900mm với nhiệt độ cửa vào là 170°C và nhiệt độ cửa ra là 80°C. Thu được 1,798kg bột màu be có hàm lượng nước là 0,24% và hàm lượng etanol là < 0,1%. Muối này có Giá trị anisidin là 2,1A/g và Giá trị peroxit là 1,3mmol/kg. Hàm lượng oligome không được xác định.

Ví dụ thử nghiệm 4: Muối L-Lysin của axit docosahexaenoic (DHA-Lys) từ axit docosahexaenoic (DHA) và L-lysin (L-Lys)

2,00kg axit docosahexaenoic từ Ví dụ thử nghiệm 2, có giá trị axit là 166,3mg KOH/g sau khi chuẩn độ, được hòa tan trong 2,0kg etanol và được kết hợp với 1,81kg dung dịch L-lysin trong nước (51,3% trọng lượng). Dung dịch đồng nhất thu được được sấy phun bằng máy sấy phun được thiết kế thông thường được trang bị vòi hai thực thể và khoang sấy có kích thước 300mm x 900mm với nhiệt độ cửa vào là 170°C và nhiệt độ cửa ra là 80°C. Thu được 1,892kg bột màu be có hàm lượng nước là 0,27% và hàm lượng etanol là < 0,1%. Muối này có Giá trị anisidin là 3,1A/g và Giá trị peroxit là 1,7mmol/kg. Hàm lượng oligome không được xác định.

Ví dụ thử nghiệm 5: Muối natri của axit eicosapentaenoic (EPA-Na) từ axit eicosapentaenoic (EPA) và NaOH

Thu được 50g axit eicosapentaenoic theo cách tương tự với Ví dụ thử nghiệm 1, có giá trị axit là 183,3mg KOH/g sau khi chuẩn độ, được hòa tan trong 50ml etanol và được kết hợp với 6,54g natri hydroxit trong 30ml nước trong điều kiện khuấy. Dung dịch đồng nhất thu được được sấy phun bằng máy sấy phun ở quy mô phòng thí nghiệm Büchi B190 với nhiệt độ cửa vào là 140°C và nhiệt độ cửa ra là khoảng 80°C. Thu được 28,6g bột màu be nhạt. Sau khi bảo quản trong 3 tháng ở nhiệt độ môi trường, muối này sẽ có vẻ bên ngoài màu xám và tại thời điểm này nó có Giá trị anisidin là 41,1A/g và Giá trị peroxit là 5,0mmol/kg. Hàm lượng oligome được xác định là 2,4% diện tích (sắc ký gel, detector RI).

Ví dụ thử nghiệm 6: Muối natri của axit docosahexaenoic (DHA-Na) từ axit docosahexaenoic (DHA) và NaOH

Thu được 50g axit docosahexaenoic theo cách tương tự với Ví dụ thử nghiệm 2, có giá trị axit là 169,5mg KOH/g sau khi chuẩn độ, được hòa tan trong 50ml etanol và được kết hợp với trong điều kiện khuấy 6,04g natri hydroxit trong 30ml nước. Dung dịch đồng nhất thu được được sấy phun bằng máy sấy phun ở quy mô phòng thí nghiệm Büchi B190 với nhiệt độ cửa vào là 140°C và nhiệt độ cửa ra là khoảng 80°C. Thu được 27,5g bột màu be nhạt. Sau khi bảo quản trong 3 tháng ở nhiệt độ môi trường, muối này sẽ có vẻ bên ngoài màu xám và tại thời điểm này nó có Giá trị anisidin là 77,9A/g và Giá trị peroxit là 6,9mmol/kg. Hàm lượng oligome được xác định là 3,4% diện tích (sắc ký gel, detector RI).

Ví dụ thử nghiệm 7: Đánh giá về độ ổn định của PUFA và dẫn xuất của nó sau khi bảo quản ở nhiệt độ gia tăng (50°C) và tiếp xúc với không khí

Khoảng 50g mỗi loại etyl este lỏng EPA-OEt và DHA-OEt được sử dụng trong Thử nghiệm 1 và 2 cũng như các axit béo lỏng EPA và DHA thu được trong Thử nghiệm 1 và 2 được nạp vào chai Schott Duran dung tích 250ml với đường kính trong là khoảng 60mm (độ cao nạp vào là khoảng 20mm).

Khoảng 50g mỗi loại muối lysin rắn EPA-Lys và DHA-Lys thu được trong Thử nghiệm 3 và 4 được nạp vào chai cổ rộng bằng polyetylen có dung tích 250ml (55mm * 55mm * 80mm) (độ cao nạp vào là khoảng 60mm – 70mm).

Tất cả các chai được đưa cùng nhau vào nồi mở trong lò sấy có van thông hơi mở ở 50°C và được giữ trong các điều kiện này trong 26 ngày. Kết quả về các phân

tích được thực hiện sau đó cũng như các kết quả thu được đối với muối natri mà được bảo quản ở nhiệt độ môi trường (xem Thử nghiệm 5 và 6) được tổng hợp trong Bảng sau đây (Bảng 1).

Bảng 1							
	Thử nghiệm	Giá trị anisidin (AV) [A/g]		Giá trị peroxit (PV) [mmol/kg]		Hàm lượng oligome [% Diện tích]*	
		t = 0	t = 26 ngày	t = 0	t = 26 ngày	t = 0	t = 26 ngày
EPA-OEt	Chất ban đầu 1	5,0	1843	6,5	267,7	0,2	37,0
DHA-OEt	Chất ban đầu 2	16,0	1732	26,1	282,0	0,4	32,6
EPA-OH	1	3,1	424	8,6	14,7	n.d.	20,6
DHA-OH	2	1,7	894	7,9	20,6	n.d.	34,7
EPA-Lys	3	2,1	< 1,0	1,3	< 1,0	n.d.	0,6
DHA-Lys	4	3,1	< 1,0	1,7	< 1,0	n.d.	0,9
EPA-Na	5	n.d.	41,1 **	n.d.	5,0 **	n.d.	2,4 **
DHA-Na	6	n.d.	77,9 **	n.d.	6,9 **	n.d.	3,4 **
* sắc ký gel, detector RI ** sau 3 tháng ở nhiệt độ môi trường n.d. (not determined) = không xác định							

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Quy trình làm tăng độ ổn định chống lại sự oxy hóa của chế phẩm chứa axit béo omega-3 đa bất bão hòa, quy trình này bao gồm các bước sau:

(i) tạo ra chế phẩm ban đầu chứa ít nhất một thành phần axit béo omega-3 đa bất bão hòa;

(ii) tạo ra chế phẩm lysin; và

(iii) trộn dung dịch trong nước, dung dịch nước-rượu hoặc dung dịch trong rượu của chế phẩm ban đầu với chế phẩm lysin, và tiếp theo, xử lý hỗn hợp tạo thành trong các điều kiện sấy phun, do đó, sẽ tạo ra sản phẩm rắn chứa ít nhất một muối của cation có nguồn gốc từ lysin với anion có nguồn gốc từ axit béo omega-3 đa bất bão hòa; sản phẩm có hàm lượng dung môi SC được chọn từ nhóm sau đây: $SC < 5\%$ trọng lượng, $SC < 3\%$ trọng lượng, $SC < 1\%$ trọng lượng, $SC < 0,5\%$ trọng lượng,

trong đó, chế phẩm ban đầu ở bước (i) và chế phẩm lysin ở bước (ii) được tạo ra theo cách sao cho ít nhất 90% trọng lượng của chế phẩm sản phẩm chứa một hoặc nhiều muối của cation có nguồn gốc từ lysin với các anion có nguồn gốc từ một hoặc nhiều axit béo omega-3 đa bất bão hòa và các axit béo có nguồn gốc tự nhiên khác.

2. Quy trình theo điểm 1, trong đó chế phẩm ban đầu được tạo ra trong bước (i) không chứa nhiều hơn $x(fe)\%$ trọng lượng este của axit béo, trong đó $x(fe)$ được chọn từ 5, 3, 2, 1, 0,3, 0.

3. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 2, trong đó chế phẩm ban đầu trong bước (i) và chế phẩm lysin trong bước (ii) được tạo ra theo cách mà ít nhất % trọng lượng sp của sản phẩm chứa một hoặc nhiều muối của các cation có nguồn gốc từ lysin với các anion có nguồn gốc từ một hoặc nhiều axit béo omega-3 đa bất bão hòa và các axit béo có nguồn gốc tự nhiên khác, trong đó sp được chọn từ 95, 97, 98, 99, 100.

4. Chế phẩm thu được bằng quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3.