



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

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

(11)



1-0033334

(51)⁸ C07C 67/08; C11C 3/08; C07C 69/533; (13) B
A61K 31/23; C07C 69/24

(21) 1-2018-00795

(22) 09/08/2016

(86) PCT/IB2016/054788 09/08/2016

(87) WO2017/029580 23/02/2017

(30) 102015000044822 14/08/2015 IT

(45) 25/09/2022 414

(43) 25/06/2018 363A

(73) PHARMANUTRA S.P.A. (IT)

Via delle Lenze 216/B, 56122 Pisa, Italy

(72) LACORTE, Andrea (IT); TARANTINO, Germano (IT); BONDIOLI, Paolo (IT).

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

(54) QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỖN HỢP CỦA AXIT BÉO ĐƯỢC XETYL HÓA

(57) Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hỗn hợp của axit béo xetyl hóa và hệ thống để thực hiện quy trình này. Ngoài ra, sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa, hoặc theo cách khác, bao gồm hỗn hợp của axit béo xetyl hóa nói trên. Cuối cùng, sáng chế đề cập đến chế phẩm nêu trên để sử dụng trong việc điều trị và/hoặc ngăn ngừa: (i) bệnh viêm đa khớp dạng thấp có nguồn gốc viêm và không viêm, cụ thể là bệnh viêm xương khớp; (ii) các tình trạng viêm khớp khác; (iii) bệnh vẩy nến, bệnh luput, bệnh nha chu hoặc các bệnh tim mạch hoặc bệnh tim; (iv) tất cả các bệnh lý xương-khớp sau chấn thương bao gồm các thương tổn do chơi thể thao; (v) tất cả các bệnh lý thoái hóa khớp (bệnh thoái hóa khớp, thoái hóa khớp gối, thoái hóa khớp háng, v.v.), và (vi) các tình trạng gân và cơ viêm do chấn thương. Ngoài ra, dự kiến là chế phẩm theo sáng chế được sử dụng trong việc điều trị và/hoặc ngăn ngừa các bệnh lý và rối loạn nêu trên (i)-(vi) kết hợp với liệu pháp phục hồi. Chế phẩm chứa hỗn hợp nêu trên được bào chế ở dạng dược phẩm để sử dụng qua đường miệng (thực phẩm mới, thực phẩm chức năng hoặc cơ cấu dùng thuốc), tức là ở dạng viên tròn, viên ngậm, viên nang, viên nén, viên cốt, bột để phân tán, xirô, dung dịch hoặc dung dịch khí dung; để sử dụng khu trú, tức là ở dạng kem, thuốc mỡ mềm, thuốc bôi dỏ, gel hoặc khí dung để được sử dụng cho cho áp vào da, hoặc còn để sử dụng qua biểu bì ở dạng miếng dán qua da.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hỗn hợp của axit béo xetyl hóa và hệ thống để thực hiện quy trình này. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến chế phẩm chứa hoặc, theo cách khác, bao gồm hỗn hợp của axit béo xetyl hóa nói trên. Cuối cùng, sáng chế đề cập đến chế phẩm nêu trên để sử dụng trong việc điều trị và/hoặc ngăn ngừa: (i) bệnh viêm đa khớp dạng thấp có nguồn gốc viêm và không viêm, cụ thể là bệnh viêm xương khớp; (ii) các tình trạng viêm khớp khác; (iii) bệnh vẩy nến, bệnh luput, bệnh nha chu hoặc các bệnh tim mạch hoặc bệnh tim; (iv) tất cả các bệnh lý xương-khớp sau chấn thương bao gồm các thương tổn do chơi thể thao; (v) tất cả các bệnh lý thoái hóa khớp (bệnh thoái hóa khớp, thoái hóa khớp gối, thoái hóa khớp háng, v.v.) và (vi) các tình trạng gân và cơ viêm do chấn thương. Ngoài ra, dự kiến là chế phẩm theo sáng chế được sử dụng trong việc điều trị và/hoặc ngăn ngừa các bệnh lý và rối loạn (i)-(vi) nêu trên kết hợp với liệu pháp phục hồi. Chế phẩm chứa hỗn hợp nêu trên được bào chế ở dạng dược phẩm để sử dụng qua đường miệng (thực phẩm mới, thực phẩm chức năng hoặc cơ cấu dùng thuốc), tức là ở dạng viên tròn, viên ngậm, viên nang, viên nén, viên cốm, bột để phân tán, xirô, dung dịch, dung dịch khí dung; để sử dụng khu trú (chế phẩm để dùng cho cơ cấu y tế), tức là ở dạng kem, thuốc mỡ mềm, thuốc bôi dẻo, gel hoặc khí dung để được sử dụng cho cho áp vào da, hoặc còn để sử dụng qua biểu bì ở dạng miếng dán qua da.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Đã biết rằng, phản ứng este hóa giữa axit béo và rượu mạch dài (dài hơn C12) hoặc rượu có trọng lượng phân tử cao (MW lớn hơn 200) có thể được thực hiện với sự có mặt của dung môi hóa học, như toluen, chất này giống như dung môi đẳng phí để loại bỏ nước este hóa. Chất xúc tác axit như axit sulphuric cũng được sử dụng trong phản ứng và quy trình được thực hiện trong bình phản ứng được trang bị thiết bị Marcusson. Khi quy

trình này được sử dụng, sản phẩm este cuối cùng, mà có tính sáp không thay đổi, sẽ xuất hiện màu đen do sự có mặt của axit sulphuric, chất này thúc đẩy cacbon hóa một phần sản phẩm este cuối cùng. Màu đen này có thể được loại bỏ bằng cách rửa bằng chất kiềm loãng, chất này sẽ làm trung hòa chất xúc tác, và natri clorua, chất này ưu ái cho việc tách các pha. Hơn nữa, nếu cần thiết, việc sử dụng quy trình loại này, sẽ loại bỏ hoàn toàn dung môi được sử dụng từ sản phẩm este cuối cùng. Việc loại bỏ hoàn toàn dung môi không phải lúc nào cũng dễ dàng thực hiện, và trong trường hợp bất kỳ nào cũng đắt đỏ và áp dụng công nghệ chính phức tạp. Kết quả về các bước bắt buộc tại thời điểm cuối cùng của phản ứng este hóa này, quy trình đã biết này là đắt đỏ và đòi hỏi công nghệ phức tạp. Ngoài ra, việc sử dụng dung môi trong suốt phản ứng este hóa không phải lúc nào cũng đảm bảo được mức độ loại bỏ hoàn toàn và triệt để nó ra khỏi sản phẩm cuối cùng và do đó luôn có nguy cơ có hàm lượng dung môi còn lại trong sản phẩm cuối cùng, có thể vượt quá giới hạn được quy định bởi các quy định thông thường đối với các ứng dụng y dược hoặc mỹ phẩm. Đó là lý do tại sao khi sử dụng sản phẩm cuối cùng thu được bằng cách sử dụng dung môi, thậm chí nếu nó trải qua việc khử khối lượng lớn, có thể va chạm với các trở ngại thông thường, nếu được sử dụng cho các sản phẩm dùng cho đường miệng hoặc dùng khu trú.

G. Bartoli et al. {Adv. Synth. Catal. 2005, 1, 33-38) mô tả phương pháp este hóa axit carboxylic bằng rượu với sự có mặt của kẽm perchlorat hexahydrat làm chất xúc tác và magie sulphat làm tác nhân loại nước.

Sự có mặt của tác nhân loại nước rắn đòi hỏi thêm các bước lọc và tinh chế bổ sung, điều này thực sự không được mong muốn đối với các phản ứng ở quy mô lớn.

Ngoài ra, quan trọng hơn cần nhấn mạnh là ion perchlorat là tác nhân oxy hóa mạnh, thậm chí ở nhiệt độ tương đối thấp, sẽ gây ra sự thoái biến hợp chất alkyl như là tác nhân và sản phẩm phản ứng mà sáng chế quan tâm đến. Điều này đúng trong trường hợp cụ thể của các cấu trúc chứa hệ không bão hòa. Ngoài ra, sự có mặt của perchlorat còn

có thể là mối nguy hiểm, do axit perchloric và muối của nó còn có thể gây nổ trong môi trường phản ứng.

Yếu tố quan trọng khác là axit perchloric này, giống axit sulphuric và axit p-toluensulphonic, làm xúc tác phản ứng ký sinh dẫn đến sự hình thành các estolit của axit béo chưa bão hòa, tức là của este của axit mạch dài được hình thành từ axit hydroxy bằng cách este hóa hai axit có cấu trúc giống nhau hoặc công thức khác nhau, các axit này là sản phẩm phụ không mong muốn, ví dụ nhờ sự hình thành epoxit trên liên kết đôi của axit béo chưa bão hòa. Như vậy, vẫn còn có nhu cầu để có thể có 1 quy trình (và hệ thống tương ứng) mà dễ dàng thực hiện, kinh tế và có khả năng điều chế, với hiệu suất cao, este dưới dạng thô để được sử dụng trong chế phẩm chứa sản phẩm hoàn thiện để sử dụng qua đường miệng hoặc sử dụng khu trú. Mong muốn là có thể có 1 quy trình (và hệ thống tương ứng) mà không đòi hỏi việc loại bỏ dung môi tại thời điểm cuối của phản ứng este hóa, mà lại có thể loại bỏ được cả nước được tạo ra trong suốt phản ứng este hóa để tạo thuận lợi cho tiến triển của phản ứng và các hợp chất không phản ứng tại thời điểm cuối của phản ứng. Ngoài ra, còn mong muốn có thể có 1 quy trình (và hệ thống tương ứng) mà không làm phát sinh các phản ứng thứ cấp hoặc các sản phẩm phụ của phản ứng, ví dụ, estolit.

Tuy nhiên, chỉ bằng cách áp dụng đơn giản chân không trong suốt phản ứng este hóa, không chỉ có tác dụng loại bỏ nước được tạo ra từ bình phản ứng, mà còn loại bỏ được các chất phản ứng ban đầu (tức là axit béo và rượu xetylic) mà không được phản ứng. Kết quả là, không chỉ hiệu suất phản ứng bị giảm đi, mà còn xuất hiện sự tắc trong bộ ngưng tụ định vị ở phía trước bơm chân không và phía sau bình phản ứng, thậm chí trong pha ban đầu của phản ứng. Do đó, cũng từ quan điểm về xây dựng nhà máy, cần đưa ra được những thay đổi/cải tiến cho những hệ thống đã tồn tại để khắc phục được những hạn chế và khiếm khuyết tồn tại trong hệ thống này.

Sau những nghiên cứu lâu dài và sâu rộng, Tác giả sáng chế bất ngờ phát hiện ra rằng, những bất lợi nêu trên đây có thể được khắc phục nhờ quy trình (và hệ thống tương

ứng của nó) như được mô tả dưới đây. Nhờ quy trình và hệ thống tương ứng của nó như được mô tả trong Bản mô tả và trong Yêu cầu bảo hộ, Người nộp đơn có thể điều chế được hỗn hợp của axit béo xetyl hóa một cách dễ dàng và chi phí hợp lý, với tốc độ phản ứng rất cao và hiệu suất rất cao, không cần dung môi, và theo cách thích hợp để điều chế điều chế được phẩm hoặc chế phẩm để dùng cho cơ cấu y tế hoặc thực phẩm bổ sung để sử dụng qua đường miệng ở dạng viên tròn, viên ngậm, viên nang, viên nén, viên cốm, bột để phân tán, xirô, dung dịch, dung dịch khí dung; hoặc để sử dụng khu trú ở dạng kem, thuốc mỡ mềm, thuốc bôi dẽo, gel hoặc khí dung để được sử dụng cho cho áp vào da, hoặc còn để sử dụng qua biểu bì ở dạng miếng dán qua da.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hỗn hợp của axit béo xetyl hóa, như được bảo hộ trong Yêu cầu bảo hộ.

Sáng chế đề cập đến hệ thống để điều chế hỗn hợp của axit béo xetyl hóa nói trên, theo quy trình của sáng chế như được bảo hộ trong Yêu cầu bảo hộ.

Sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa hỗn hợp của axit béo xetyl hóa nói trên,.

Sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa hỗn hợp của axit béo xetyl hóa nói trên để sử dụng trong việc điều trị và/hoặc ngăn ngừa: (i) bệnh viêm đa khớp dạng thấp có nguồn gốc viêm và không viêm, cụ thể là bệnh viêm xương khớp; (ii) các tình trạng viêm khớp khác; (iii) bệnh vẩy nến, bệnh luput, bệnh nha chu hoặc các bệnh tim mạch hoặc bệnh tim; (iv) tất cả các bệnh lý xương-khớp sau chấn thương bao gồm các thương tổn do chơi thể thao; (v) tất cả các bệnh lý thoái hóa khớp (bệnh thoái hóa khớp, thoái hóa khớp gối, thoái hóa khớp háng, v.v.) và (vi) các tình trạng gân và cơ viêm do chấn thương, như được bảo hộ trong Yêu cầu bảo hộ.

Sáng chế đề cập đến chế phẩm để sử dụng trong việc điều trị và/hoặc ngăn ngừa các bệnh lý và rối loạn nêu trên (i)-(vi) kết hợp với liệu pháp phục hồi.

Hỗn hợp của axit béo xetyl hóa nói trên và chế phẩm nêu trên chứa các chất giống nhau có khả năng điều biến và làm giảm cơ chế viêm nhanh chóng và hữu hiệu, như thế sẽ tạo ra hoạt tính chống viêm rất mạnh.

Các phương án ưu tiên của sáng chế sẽ được mô tả chi tiết dưới đây mà không nhằm làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 (phương pháp I): hệ 1 bao gồm bình phản ứng 2 được mô tả bằng thùng chứa 3 kèm theo thiết bị trộn 4, như, ví dụ, bộ khuấy cơ, thiết bị đun nóng 5, như, ví dụ lớp vỏ áo được bọc ra bên ngoài bề mặt của thùng chứa 3, mà dòng chất lỏng được đun nóng sẽ chảy qua bên trong nó, thiết bị 6 để kiểm soát nhiệt độ bên trong thùng chứa, thiết bị 7 để thổi khí trơ bên trong thùng chứa, cửa vào 8 được lắp ở phía trên của thùng chứa 3a sao cho để có thể đưa chất rắn hoặc chất phản ứng vào, cửa ra 9 được lắp ở phía dưới thấp của thùng chứa 3 sao cho để có thể thu gom mẫu phản ứng, và một van 10 để có thể tháo hỗn hợp phản ứng tại thời điểm cuối quá trình.

Fig. 2 (phương pháp II): hệ 1 bao gồm bình phản ứng 2 được mô tả bằng thùng chứa 3 kèm theo thiết bị trộn 4, ví dụ bộ khuấy cơ, thiết bị đun nóng 5, ví dụ lớp vỏ áo được bọc ra bên ngoài bề mặt của thùng chứa 3, mà dòng chất lỏng được đun nóng sẽ chảy qua bên trong nó, cơ cấu kiểm soát nhiệt độ 6 bên trong thùng chứa, thiết bị 7 để thổi khí trơ vào hỗn hợp phản ứng 15 được chứa trong thùng chứa 3, cửa vào 8 được lắp ở phía trên của thùng chứa 3a để có thể đưa chất rắn hoặc chất phản ứng vào, cửa ra 9 được lắp ở phía dưới thấp của thùng chứa 3 để có thể thu gom mẫu phản ứng, và một van 10 để có thể tháo hỗn hợp phản ứng tại thời điểm cuối của quy trình.

Fig. 3 thể hiện việc xử lý tinh lọc trong đó hỗn hợp phản ứng M1 thoát ra từ van 10 của bình phản ứng 2 được đưa vào, bằng ống 19, đi vào bộ phận trộn 20 ở đó đất tảo sẽ được thêm vào.

Fig. 4: Ví dụ về phép phân tích GC-FID để tổng hợp xetyl myristat) thể hiện biểu đồ GC (sắc ký khí) thông thường thu được trong trường hợp tổng hợp xetyl myristat như trong Ví dụ 1.

Fig. 5: Ví dụ về phép phân tích GC-FID để tổng hợp xetyl myristat/oleat.

Mô tả chi tiết sáng chế

Quy trình theo sáng chế bao gồm bước trong đó ít nhất một axit béo có nguồn gốc thực vật hoặc động vật (tác nhân phản ứng) được đưa vào tiếp xúc với rượu xetylic (tác nhân phản ứng) [1-hexadecanol, CAS 36653-82-4, EINECS 253-149-0] và chất xúc tác, với sự có mặt của dung môi (như, ví dụ, với sự có mặt của nước hoặc với sự có mặt của dung môi hữu cơ hoặc dung môi vô cơ bất kỳ). Hai tác nhân phản ứng được đưa vào tiếp xúc ở áp suất ban đầu là khoảng 1 atm (1 atm = 1,01 bar). Trong suốt toàn bộ quá trình của phản ứng este hóa, áp suất có thể không thay đổi ở khoảng 1 atm, hoặc còn có thể được khử, như được mô tả kỹ hơn dưới đây, bằng cách thiết lập chương trình chân không cho toàn bộ quá trình phản ứng.

Các axit béo có nguồn gốc thực vật hoặc động vật và được chọn từ nhóm bao gồm hoặc, theo cách khác, bao gồm axit myristic, ví dụ axit myristic thuộc nhóm [axit tetradecanoic, CAS 544-63-8, EINECS 208-875-2], axit oleic, ví dụ axit oleic thuộc nhóm [CAS 112-80-1, EINECS 204-007-1] và hỗn hợp của chúng. Axit myristic có thể là axit myristic có độ tinh khiết nằm trong khoảng từ 90% đến 99%, tốt hơn là từ 94% đến 98%. Axit oleic có thể là axit oleic có độ tinh khiết nằm trong khoảng từ 70% đến 95%, tốt hơn là từ 75% đến 90%, thậm chí tốt hơn nữa là từ 80% đến 85%.

Theo phương án được ưu tiên, hỗn hợp ban đầu của axit béo có thể chứa từ 50% đến 99% theo khối lượng axit myristic, ví dụ axit myristic thuộc nhóm [axit tetradecanoic, CAS 544-63-8, EINECS 208-875-2] và từ 1% đến 50% theo khối lượng axit oleic, ví dụ axit oleic thuộc nhóm [CAS 112-80-1, EINECS 204-007-1].

Theo phương án được ưu tiên khác, hỗn hợp ban đầu của axit béo có thể chứa từ 60% đến 90% theo khối lượng axit myristic, ví dụ axit myristic thuộc nhóm [axit tetradecanoic, CAS 544-63-8, EINECS 208-875-2] và từ 40% đến 10% theo khối lượng axit oleic, ví dụ axit oleic thuộc nhóm [CAS 112-80-1, EINECS 204-007-1].

Ví dụ, hỗn hợp ban đầu của axit béo chứa khoảng 65% theo khối lượng axit myristic, ví dụ axit myristic thuộc nhóm [axit tetradecanoic, CAS 544-63-8, EINECS 208-875-2] và khoảng 35% theo khối lượng axit oleic, ví dụ axit oleic thuộc nhóm [CAS 112-80-1, EINECS 204-007-1].

Chất xúc tác là chất xúc tác kim loại và tốt hơn có thể là bột kẽm. Theo một phương án, chất xúc tác được sử dụng là bột kim loại kẽm. Lượng chất xúc tác được thêm vào là nằm trong khoảng từ 0,05% đến 0,3% theo khối lượng tương ứng với tổng trọng lượng của tác nhân phản ứng (tức là axit béo hoặc hỗn hợp của axit béo + rượu xetylic). Tốt hơn là, lượng chất xúc tác được thêm vào là nằm trong khoảng từ 0,1% đến 0,25% theo khối lượng; thậm chí tốt hơn nữa là, nằm trong khoảng từ 0,15% đến 0,20% theo khối lượng.

Phát hiện ra rằng, việc sử dụng chất xúc tác bột kim loại như, ví dụ, bột kim loại kẽm, là đặc biệt có lợi, bởi vì ngoài việc đảm bảo cho hiệu suất tuyệt vời và độ tinh khiết của sản phẩm phản ứng cao, nó còn có thể được loại bỏ dễ dàng ra khỏi hỗn hợp cuối cùng bằng cách lọc. Ví dụ, hàm lượng của kẽm trong sản phẩm cuối cùng thu được nhờ quy trình theo sáng chế là bằng hoặc nhỏ hơn 20 ppm. Hàm lượng này thích hợp một cách hoàn hảo với việc sử dụng sản phẩm của phản ứng cho các mục đích dược phẩm hoặc mỹ phẩm, còn thấy rằng kẽm có khả năng dung nạp mà được coi là cao hơn khả năng này của các kim loại khác, ví dụ, thiếc và titan, các chất này có thể được sử dụng làm chất xúc tác trong phản ứng este hóa ở dạng muối, ví dụ clorua hoặc oxit.

Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 150°C đến 200°C, tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 160°C đến 190°C, thậm chí tốt hơn nữa là ở

khoảng 180°C. Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 10 giờ, tốt hơn là từ 1 giờ đến 8 giờ, tốt hơn là từ 4 giờ đến 7 giờ. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ biết rõ rằng thời gian phản ứng thực tế sẽ phụ thuộc vào các điều kiện phản ứng được sử dụng (nhiệt độ, áp suất, loại chất xúc tác và nồng độ chất phản ứng).

Việc loại bỏ nước của phản ứng mà được hình thành trong suốt phản ứng este hóa là bước cần thiết để đạt tới hiệu suất chuyển hóa/phản ứng tối ưu. Việc loại bỏ nước từ môi trường phản ứng có thể được thực hiện bằng cách cất chất không diễn ra trong toàn bộ phản ứng este hóa trong bình phản ứng, sử dụng chương trình chân không mà áp dụng cho bước khử ở áp suất phản ứng theo cách phi tuyến (xem phương pháp II và thiết bị II được mô tả dưới đây). Trong trường hợp này, chương trình chân không được áp dụng cho toàn bộ hệ thống và toàn bộ quy trình. Theo cách khác, việc loại bỏ nước từ môi trường phản ứng có thể được thực hiện ở áp suất không đổi là khoảng 1 atm bằng cách sử dụng dòng khí trơ được đưa vào môi trường phản ứng trong suốt phản ứng este hóa. Dòng khí trơ đóng vai trò vận chuyển/rút nước của phản ứng được tạo ra từ môi trường phản ứng (xem phương pháp I và thiết bị I được mô tả dưới đây).

Phát hiện ra rằng, việc sử dụng khí trơ, như, ví dụ nitơ, argon hoặc hỗn hợp của chúng, cũng có tác dụng bảo vệ chống lại sự oxy hóa các chất, đặc biệt là đối với các hệ chưa bão hòa như hệ chưa bão hòa của myristaxit oleic hoặc axit béo chưa bão hòa chưa bão hòa khác mà có thể có mặt (ví dụ axit palmitoleic, oleic, linoleic và linolenic).

Thuận lợi là, phát hiện ra rằng, sản phẩm cuối cùng của quy trình theo sáng chế (được thể hiện là M1 trong các Fig. 1-4) có độ tinh khiết cao, ví dụ lớn hơn 95%. Thực tế, bằng cách sử dụng phương pháp phân tích thích hợp như sắc ký khí kết hợp với detector ion hóa ngọn lửa (GC-FID), không phát hiện thấy tạp chất, là sản phẩm phụ của quá trình oxy hóa hoặc estolit, thường thu được với lượng đáng kể trong các điều kiện este hóa theo các giải pháp đã biết trước đó.

Thông thường, hiệu suất phản ứng là lớn hơn 95%, và hỗn hợp phản ứng tại thời điểm cuối của phản ứng chứa không lớn hơn 3% rượu xetylic và không lớn hơn 1,4% hỗn hợp axit béo ban đầu (trọng lượng/tổng trọng lượng của hỗn hợp phản ứng MI). Sau khi lọc chất xúc tác và, tùy ý, xử lý khử mùi để thu được MF (Fig. 1-4), ví dụ ở 180°C và ở áp suất còn lại là 10 mbar, hàm lượng của rượu xetylic là nhỏ hơn 1,5% và hàm lượng của hỗn hợp axit béo là nhỏ hơn 0,9%. Thu được độ tinh khiết lớn hơn 97,5%. Người nộp đơn bất ngờ phát hiện ra rằng, bằng cách sử dụng chương trình chân không, được lựa chọn cẩn thận theo mức độ của tiến trình phản ứng, có thể ưu ái tiến trình phản ứng bằng cách chỉ loại bỏ nước mà không gây ra việc cất các chất phản ứng, tất cả các bước trên đều ở pha sớm của phản ứng, ví dụ trong vòng 2/3 giờ đầu tiên (xem phương pháp II, thiết bị II).

Theo một phương án, phản ứng được thực hiện bằng cách áp dụng chương trình chân không (làm giảm áp suất bên trong bình phản ứng và toàn bộ hệ thống theo cách phi tuyến - xem phương pháp II, thiết bị II) trong đó áp suất được sử dụng là, ví dụ, bằng 600 mbar và được giảm xuống, theo cách phi tuyến, đến 5 mbar, ví dụ sau 7 giờ. Tốt hơn là, áp suất phản ứng ban đầu là khoảng 1 atm và tiếp đó, mức giảm được áp dụng cho áp suất, như, ví dụ, bằng 600 mbar trong suốt giờ đầu tiên và tiếp theo giảm xuống, ví dụ, xuống 500 mbar sau khi bắt đầu 2 giờ, 300 mbar sau khi bắt đầu 3 giờ, 200 mbar sau khi bắt đầu 5 giờ và 5 mbar sau khi bắt đầu 7 giờ (tổng thời gian phản ứng là 7 giờ). Các chương trình chân không khác cũng có thể được sử dụng.

Người nộp đơn đã phát hiện ra nó là hữu hiệu và thuận tiện để trang bị cho bình phản ứng của hệ thống theo sáng chế bình ngưng tụ nằm dọc và bình ngưng tụ nằm ngang, được sắp xếp liên hoàn và nhiệt độ được kiểm soát (xem phương pháp II, thiết bị II) hoặc, theo cách khác, chỉ trang bị bình ngưng tụ nằm ngang (xem phương pháp I, thiết bị I). Bình ngưng tụ theo chiều dọc được duy trì ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70°C đến 90°C, tốt hơn là ở nhiệt độ là khoảng 80°C, trong khi đó bình ngưng tụ nằm ngang, trong cả hai trường hợp, đều được duy trì ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 40°C,

tốt hơn là ở nhiệt độ là khoảng 25°C. Bình ngưng tụ theo chiều dọc ưu tiên quá trình làm bay hơi nước và ngưng tụ đồng thời các chất phản ứng, các chất này vừa được tái tuần hoàn trong bình phản ứng. Hơn nữa, còn chứng minh được rằng, trong cả hai trường hợp, là đặc biệt có lợi nếu cho dòng khí trơ đi qua bình phản ứng trong toàn bộ phản ứng. Tốt hơn là, khí trơ này là khí nitơ.

Theo phương án thứ nhất nêu trên (phương pháp I, thiết bị I), khí trơ được đưa vào môi trường phản ứng, tốt hơn là dưới dạng dòng chảy liên tục, không phải vào khối phản ứng, mà vào thể tích ở phần phía trên (tại phần đầu của bình phản ứng) khối phản ứng nêu trên được chứa trong bình phản ứng.

Theo phương án thứ hai nêu trên (phương pháp II, thiết bị II), khí trơ được đưa vào môi trường phản ứng, tốt hơn là dưới dạng dòng chảy liên tục, đi vào khối phản ứng có mặt trong bình phản ứng (được thêm vào dưới dạng khối lượng) bằng một ống dẫn được lồng vào phía trong khối phản ứng.

Sáng chế đề cập đến hệ thống để thực hiện quy trình điều chế hỗn hợp của axit béo xetyl hóa chứa hoặc, theo cách khác, bao gồm xetyl myristat và/hoặc xetyl oleat.

Theo phương án thứ nhất được trình bày khái quát trong Fig. 1 (phương pháp I), hệ 1 bao gồm bình phản ứng 2 được mô tả bằng thùng chứa 3 kèm theo thiết bị trộn 4, như, ví dụ, bộ khuấy cơ, thiết bị đun nóng 5, như, ví dụ lớp vỏ áo được bọc ra bên ngoài bề mặt của thùng chứa 3, mà dòng chất lỏng được đun nóng sẽ chảy qua bên trong nó, thiết bị 6 để kiểm soát nhiệt độ bên trong thùng chứa, thiết bị 7 để thổi khí trơ bên trong thùng chứa, cửa vào 8 được lắp ở phía trên của thùng chứa 3a sao cho để có thể đưa chất rắn hoặc chất phản ứng vào, cửa ra 9 được lắp ở phía dưới thấp của thùng chứa 3 sao cho để có thể thu gom mẫu phản ứng, và một van 10 để có thể tháo hỗn hợp phản ứng tại thời điểm cuối quá trình.

Bình phản ứng 2, thông qua thùng chứa 3, được nối với bình ngưng tụ nằm ngang 11, có đầu cửa vào thứ nhất 11 a và đầu cửa ra thứ hai 11 b, bằng một ống dẫn 12. Trục

chính của bình ngưng tụ nằm ngang 11 được bố trí theo cách gần như song song với bề mặt nằm của bình phản ứng 2. Ống dẫn 12 được bố trí giữa phần phía trên của thùng chứa 3a và đầu cửa vào thứ nhất nói trên của bình ngưng tụ nằm ngang 11 a. Bình ngưng tụ nằm ngang 11 được nối với thùng chứa 13 để thu gom nước của phản ứng bằng một ống dẫn 14, ống dẫn 14 được bố trí giữa đầu cửa ra thứ hai nêu trên 11b và phần phía trên của thùng chứa 13a.

Theo phương án thứ nhất, quy trình (I), để điều chế hỗn hợp của axit béo xetyl hóa chứa hoặc, theo cách khác, bao gồm xetyl myristat và/hoặc xetyl oleat được thực hiện bằng cách sử dụng hệ trên Fig. 1. Quy trình bao gồm bước trong đó axit oleic và/hoặc myristic được đưa vào tiếp xúc để phản ứng với rượu xetylic với sự có mặt của chất xúc tác như kẽm kim loại, sao cho thu được hỗn hợp phản ứng 15. Đối với mục đích thực hiện bước này, axit béo, rượu xetylic này và, tại thời điểm sau đó, khi khối chất phản ứng là ở trạng thái đã nóng chảy, chất xúc tác (khi không có mặt dung môi) được nạp vào bình phản ứng 2 bằng cách đưa chúng qua cổng 8.

Hỗn hợp phản ứng được đưa đến nhiệt độ phản ứng bằng hoặc nhỏ hơn 100°C và áp suất là khoảng 1 atm. Đối với mục đích đun nóng, một dòng đã được đun nóng, như, ví dụ dầu hoặc hơi nước đã được đun nóng được đưa vào trong điều kiện có áp, ở nhiệt độ sao cho để đạt được nhiệt độ phản ứng mong muốn trong vỏ áo 5 của thùng chứa 3. Trong suốt bước đun nóng hỗn hợp phản ứng 15, xảy ra bên trong bình phản ứng 2, cơ cấu khuấy 4 và cơ cấu kiểm soát nhiệt độ 6 được kích hoạt và khí trơ, ví dụ nitơ, được thổi vào/được đưa vào thùng chứa 3 thông qua thiết bị thổi khí 7. Khí trơ, nitơ, không được thổi vào/được đưa vào hỗn hợp phản ứng 15, nhưng lại được đưa vào thùng chứa 3, với thể tích có mặt trên hỗn hợp phản ứng 15. Axit béo, rượu xetylic và chất xúc tác này (thuận lợi là khi không có mặt dung môi, áp suất bằng khoảng 1 atm và nhiệt độ nằm trong khoảng từ 150°C đến 200°C) làm phát sinh phản ứng este hóa cùng với hỗn hợp phản ứng 15, kèm theo sự hình thành este xetyl hóa và nước este hóa. Phản ứng este hóa được thực hiện mà không sử dụng chân không, nhưng ở áp suất là khoảng 1 atm. Nước

este hóa có mặt trong hỗn hợp phản ứng 15, trong các điều kiện nhiệt độ và áp suất của phản ứng, được chuyển hóa thành hơi nước, hơi này được loại ra khỏi thùng chứa 3. Hơi nước được loại bỏ ra khỏi thùng chứa 3 nhờ dòng chảy của nitơ được đưa vào/được thổi vào phần thể tích phía trên của hỗn hợp phản ứng 15 (thể tích trên hỗn hợp phản ứng). Hơi nước và nitơ vào đến bình ngưng tụ nằm ngang 11 qua ống dẫn 12. Dầu ra khí trơ từ thùng chứa 3 đi xuyên qua ống dẫn 12 và 14, được tái thu hồi và được đưa lại vào thùng chứa 3 (bằng hệ thống ống và van không được thể hiện trên Fig. 1) nhờ cơ cấu thổi 7.

Bình ngưng tụ nằm ngang 11 có mục đích ngưng tụ nước este hóa, loại bỏ nó ra khỏi hỗn hợp phản ứng 15 sao cho dẫn dắt phản ứng este hóa hướng đến hiệu suất cao nhất có thể. Nước este hóa được ngưng tụ thành trạng thái lỏng được thu gom trong thùng chứa 13 bằng ống dẫn 14. Để thực hiện việc ngưng tụ nước este hóa, bộ ngưng tụ 11 được duy trì ở nhiệt độ nhỏ hơn 100°C , ví dụ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 40°C , tốt hơn là từ 20°C đến 30°C , và áp suất là khoảng 1 atm. Tại thời điểm cuối của phản ứng este hóa (thực hiện mà không sử dụng dung môi, ở áp suất là khoảng 1 atm và không có chân không) hỗn hợp của axit béo xetyl hóa được làm lạnh và được tháo ra qua van 10.

Theo phương án thứ 2 được trình bày khái quát trong Fig. 2 (phương pháp II), hệ 1 bao gồm bình phản ứng 2 được mô tả bằng thùng chứa 3 kèm theo thiết bị trộn 4, ví dụ bộ khuấy cơ, thiết bị đun nóng 5, ví dụ lớp vỏ áo được bọc ra bên ngoài bề mặt của thùng chứa 3, mà dòng chất lỏng được đun nóng sẽ chảy qua bên trong nó, cơ cấu kiểm soát nhiệt độ 6 bên trong thùng chứa, thiết bị 7 để thổi khí trơ vào hỗn hợp phản ứng 15 được chứa trong thùng chứa 3, cửa vào 8 được lắp ở phía trên của thùng chứa 3a để có thể đưa chất rắn hoặc chất phản ứng vào, cửa ra 9 được lắp ở phía dưới thấp của thùng chứa 3 để có thể thu gom mẫu phản ứng, và một van 10 để có thể tháo hỗn hợp phản ứng tại thời điểm cuối của quy trình.

Bình phản ứng 2, thông qua thùng chứa 3, được nối với bình ngưng tụ nằm dọc 16 có đầu cửa vào thứ nhất 16a và đầu cửa ra thứ hai 16b, bằng một ống dẫn 12. Trục

chính của bình ngưng tụ theo chiều dọc 16 được bố trí gần như vuông góc với bề mặt nằm của bình phản ứng 2. Ống dẫn 12 được bố trí giữa phần phía trên của thùng chứa 3a và đầu cửa vào thứ nhất nói trên của bình ngưng tụ theo chiều dọc 16a. Bình ngưng tụ theo chiều dọc 16 được nối với bình ngưng tụ nằm ngang 11, có đầu cửa vào thứ nhất 11 a và đầu cửa ra thứ hai 11 b, bằng một ống dẫn 17. Trục chính của bình ngưng tụ nằm ngang 11 được bố trí gần như song song với bề mặt nằm của bình phản ứng 2. Ống dẫn 17 được bố trí giữa phần cuối của bình ngưng tụ theo chiều dọc 16b và đầu cửa vào thứ nhất nói trên của bình ngưng tụ nằm ngang 11 a. Bình ngưng tụ nằm ngang 11 được nối với thùng chứa 13 để thu gom nước của phản ứng bằng một ống dẫn 14, ống dẫn 14 được bố trí giữa đầu cửa ra thứ hai nêu trên 11 b và phần phía trên của thùng chứa 13a. Ống dẫn 14 bao gồm cửa ra 18 đối với bơm hoặc cơ cấu (không được thể hiện trên Fig. 2) có khả năng tạo ra chân không (áp suất thấp hơn 1 atm) hoặc, chương trình chân không kèm theo mức độ giảm phi tuyến của áp suất. Theo phương án thứ 2, quy trình (II), để điều chế hỗn hợp của axit béo xetyl hóa chứa hoặc, theo cách khác, bao gồm xetyl myristat và/hoặc xetyl oleat được thực hiện bằng cách sử dụng hệ trên Fig. 2. Quy trình bao gồm bước trong đó axit oleic và/hoặc myristic được đưa vào tiếp xúc để phản ứng với rượu xetylic với sự có mặt của chất xúc tác như kẽm kim loại, sao cho thu được hỗn hợp phản ứng 15. Để thực hiện bước này, axit béo, rượu xetylic và chất xúc tác nói trên (khi không có mặt dung môi) được nạp vào bình phản ứng 2 bằng cách đưa chúng qua cổng 8.

Hỗn hợp phản ứng được đưa đến nhiệt độ phản ứng bằng hoặc nhỏ hơn 100°C và áp suất là khoảng 1 atm hoặc là nhiệt độ phản ứng lớn hơn 100°C , ví dụ nhiệt độ nằm trong khoảng từ 150°C đến 200°C . Đối với mục đích đun nóng, một dòng đã được đun nóng, như, ví dụ dầu hoặc hơi nước đã được đun nóng được đưa vào trong điều kiện có áp, ở nhiệt độ sao cho để đạt được nhiệt độ phản ứng mong muốn trong vỏ áo 5 của thùng chứa 3. Trong suốt bước đun nóng hỗn hợp phản ứng 15, ở bên trong bình phản ứng 2, cơ cấu khuấy 4 và cơ cấu kiểm soát nhiệt độ 6 được kích hoạt và khí trơ, ví dụ nitơ, được thổi vào/được đưa vào thùng chứa 3 thông qua thiết bị thổi khí 7. Khí trơ, nitơ, được thổi vào/được đưa vào hỗn hợp phản ứng 15. Axit béo, rượu xetylic và chất xúc tác nói trên (thuận

lợi là với sự có mặt của dung môi và ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 150°C đến 200°C) làm phát sinh phản ứng este hóa trong hỗn hợp phản ứng 15, kèm theo sự hình thành este xetyl hóa và nước este hóa. Nước este hóa có mặt trong hỗn hợp phản ứng 15, trong các điều kiện nhiệt độ và áp suất của phản ứng, được chuyển hóa thành hơi nước, chất này bắt buộc phải được loại bỏ ra khỏi thùng chứa 3 để làm tăng hiệu suất phản ứng. Hơi nước được loại bỏ ra khỏi thùng chứa 3 bằng chương trình chân không kèm theo sự giảm áp suất phi tuyến mà sẽ xảy ra sau bộ ngưng tụ 11. Hơi nước và nitơ tiến đến bình ngưng tụ nằm ngang 11 bằng ống dẫn 12. Dầu ra khí trơ từ thùng chứa 3 đi xuyên qua ống dẫn 12, 17 và 14, được tái thu hồi và được đưa lại vào thùng chứa 3 (bằng hệ thống ống và van không được thể hiện trên Fig. 2) nhờ cơ cấu thổi 7. Bình ngưng tụ theo chiều dọc 16 (nóng) có mục đích tạo thuận lợi cho việc bay hơi nước của phản ứng và ngưng tụ đồng thời các chất phản ứng, chất này được tái tuần hoàn giống thế trong thùng chứa 3 qua ống dẫn 12. Nước mà bay hơi sẽ tiến tới bộ ngưng tụ 11 qua ống dẫn 17, trong khi đó việc ngưng tụ các chất phản ứng và việc đưa chúng trở lại vào thùng chứa 3 sẽ ngăn chặn tình trạng tắc của ống dẫn và tình trạng ngừng hoạt động của bình phản ứng 2.

Bình ngưng tụ nằm ngang 11 (lạnh) có mục đích ngưng tụ nước este hóa, loại bỏ nó ra khỏi hỗn hợp phản ứng 15 theo cách sao cho dẫn dắt phản ứng este hóa hướng đến hiệu suất cao nhất có thể. Nước este hóa được ngưng tụ thành trạng thái lỏng được thu gom trong thùng chứa 13 qua ống dẫn 14, bước này bao gồm ống dẫn 18 dẫn đến bơm hoặc cơ cấu (không được thể hiện trên Fig. 2) để thực hiện chương trình chân không kèm theo sự giảm áp suất phi tuyến để tạo thuận lợi cho việc loại bỏ nước este hóa. Để thực hiện việc ngưng tụ nước este hóa, bộ ngưng tụ 11 được duy trì ở nhiệt độ nhỏ hơn 100°C, ví dụ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 40°C, tốt hơn là từ 20°C đến 25°C, và áp suất là khoảng 1 atm.

Tại thời điểm cuối của phản ứng este hóa (thực hiện mà không sử dụng dung môi) hỗn hợp của axit béo xetyl hóa được làm lạnh và được tháo ra từ van 10.

Axit myristic (axit tetradecanoic) được sử dụng có thể là, ví dụ, các axit được chọn từ các axit ở nồng độ 99% CAS 544-63-8 (EINECS 208-875-2) có thành phần % là (GLC): axit lauric C12:0 nhỏ hơn hoặc bằng 1%; axit myristic C14:0 lớn hơn hoặc bằng 99%; axit palmitic C16:0 nhỏ hơn hoặc bằng 1%, axit oleic được sử dụng có thể là, ví dụ, được chọn từ các chất có ít nhất 78% axit oleic CAS 112-80-1 (EINECS 204-007-1) với thành phần % (GLC) là ví dụ: [axit lauric + axit myristic] C12:0+C14:0 nhỏ hơn hoặc bằng 0,5%; axit oleic C18:1 lớn hơn hoặc bằng 78%; linaxit oleic C18:2 nhỏ hơn hoặc bằng 15% và C18:3 còn lại nhỏ hơn hoặc bằng 1%.

Rượu xetylic (1-hexadecanol) được sử dụng có thể là, ví dụ, được chọn từ các chất được xác định là CAS 36653-82-4 (EINECS 253-149-0).

Hỗn hợp phản ứng M1 (Fig. 3) của axit béo xetyl hóa thoát ra từ van 10 của bình phản ứng 2 (Fig. 1 và 2), thu được bằng quy trình được mô tả trên đây (phương pháp I, thiết bị I, hoặc phương pháp II, thiết bị II) bao gồm hoặc, theo cách khác, bao gồm xetyl myristat và/hoặc xetyl oleat, và chất xúc tác.

Hỗn hợp M1 “ban đầu” này có thể được đưa vào bước xử lý tinh lọc tiếp theo to (i) reduce lượng chất xúc tác được chứa trong đó, (ii) khử mùi hỗn hợp phản ứng và (iii) loại bỏ các chất phản ứng có mặt trong đó mà không phản ứng. Đối với mục đích này, hỗn hợp phản ứng M1 sẽ trải qua lọc đất tảo trong máy nén lọc sao cho thu được hỗn hợp lọc Mf trong đó chất xúc tác đã được loại bỏ hoặc được khử hoàn toàn về lượng. Hỗn hợp Mf đã được lọc thu được được đưa vào thiết bị khử mùi để được xử lý ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 150°C đến 200°C, ví dụ 180°C, ở áp suất còn lại nằm trong khoảng từ 5 mbar đến 15 mbar, ví dụ 10 mbar, với sự có mặt của hơi nước trực tiếp trong thời gian nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 5 giờ, tốt hơn là từ 2 giờ đến 4 giờ, ví dụ 3 giờ, sao cho thu được hỗn hợp MF “cuối cùng”. Về việc loại bỏ chất xúc tác, phép phân tích ICP-IES được thực hiện trên hỗn hợp MF “cuối cùng” sẽ cho thấy nồng độ kẽm còn lại là 19,6mg/Kg trong hỗn hợp phản ứng, với mức khử là khoảng 98% hàm lượng ban đầu của bột kim loại kẽm được đưa vào, lượng này bằng 1000mg/Kg của hỗn hợp phản ứng.

Fig. 3 thể hiện việc xử lý tinh lọc trong đó hỗn hợp phản ứng M1 thoát ra từ van 10 của bình phản ứng 2 được đưa vào, bằng ống 19, đi vào bộ phận trộn 20 ở đó đất tảo sẽ được thêm vào. Qua ống dẫn 21 và 21 a, hỗn hợp phản ứng M1 được đưa vào thùng chứa 22 bằng bơm 26 được định vị trên ống dẫn 21, để được đưa vào một loạt các bước bên trong máy nén lọc 23 qua ống 24 và bơm 25, để thu được hỗn hợp lọc Mf, trong đó chất xúc tác đã được loại bỏ hoặc được khử hoàn toàn về lượng. Hỗn hợp lọc Mf thoát ra từ máy nén lọc 23 được đưa vào thùng chứa 27 bằng thành phần van 27a. Thùng chứa 27 được kèm theo thiết bị đun nóng 28, cơ cấu khuấy 29 và cơ cấu thổi hơi nước 30. Việc khử mùi và loại bỏ các chất phản ứng từ hỗn hợp phản ứng Mf được thực hiện, ví dụ, ở 180°C và ở áp suất 10 mbar. Bộ ngưng tụ 32 được đặt trên phía cửa ra của thùng chứa 27; nó được nối với, qua ống 31, cơ cấu để tạo ra chân không (không được thể hiện trên hình vẽ). Tại thời điểm cuối của việc tinh lọc, sẽ thu được hỗn hợp MF đã được tinh lọc cuối cùng chứa hoặc, theo cách khác, bao gồm xetyl myristat và/hoặc xetyl oleat và chất xúc tác với vết nhỏ nhất.

Hỗn hợp MF đã được tinh lọc cuối cùng, thu được như được mô tả trên đây, có dầu thực vật được thêm vào đó, như như dầu oliu đã được tinh lọc, với tỷ lệ theo khối lượng 3:1 để thu được chế phẩm theo sáng chế; tùy ý chế phẩm này còn có thể chứa chất phụ gia hoặc tá dược được dụng hoặc loại dùng cho thực phẩm. Dầu oliu đã được tinh lọc sẽ được thêm vào hỗn hợp MF đã được tinh lọc cuối cùng, làm nguội đến khoảng 100°C trước khi rắn hóa.

Theo phương án được ưu tiên, chế phẩm nêu trên theo sáng chế bao gồm hỗn hợp của axit béo xetyl hóa và hỗn hợp của axit béo có nguồn gốc thực vật có hàm lượng axit oleic cao, từ dầu oliu, dầu cọ và dầu hướng dương (HOSO) v.v.; hỗn hợp của axit béo xetyl hóa nói trên (thu được như được mô tả trên đây) và hỗn hợp nêu trên của axit béo có nguồn gốc thực vật tốt hơn là được thêm vào với tỷ lệ theo khối lượng 5:1, 4:1, 3: 1 hoặc 2: 1. Thuận lợi là với tỷ lệ theo khối lượng 3: 1.

Chế phẩm theo sáng chế còn có thể chứa hỗn hợp của tocopherol và lexithin. Hỗn hợp của tocopherol có thể có mặt với lượng theo khối lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 5%, tốt hơn là từ 2% đến 3%, tương ứng với tổng trọng lượng của chế phẩm. Lexithin có thể có mặt với lượng theo khối lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 10%, tốt hơn là với lượng từ 1% đến 5%, tương ứng với tổng trọng lượng của chế phẩm.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên, chế phẩm theo sáng chế bao gồm 5% theo khối lượng lexithin, 20% theo khối lượng như dầu oliu đã được tinh lọc, 74% theo khối lượng axit béo xetyl hóa và 1% theo khối lượng hỗn hợp của tocopherol tương ứng với tổng trọng lượng của chế phẩm.

Người nộp đơn bất ngờ phát hiện ra rằng, chế phẩm theo sáng chế là đặc biệt hữu hiệu trong việc điều trị và ngăn ngừa (i) bệnh viêm đa khớp dạng thấp có nguồn gốc viêm và không viêm, cụ thể là bệnh viêm xương khớp; (ii) các tình trạng viêm khớp khác; (iii) bệnh vẩy nến, bệnh luput, bệnh nha chu hoặc các bệnh tim mạch hoặc bệnh tim; (iv) tất cả các bệnh lý xương-khớp sau chấn thương bao gồm tổn thương do chơi thể thao; (v) tất cả các bệnh lý thoái hóa khớp (bệnh thoái hóa khớp, thoái hóa khớp gối, thoái hóa khớp háng, v.v.) và (vi) các tình trạng gân và cơ viêm do chấn thương. Ngoài ra, dự kiến là chế phẩm theo sáng chế còn được sử dụng trong việc điều trị và/hoặc ngăn ngừa các bệnh lý và rối loạn nêu trên (i)-(vi) kết hợp với liệu pháp phục hồi.

Chế phẩm theo sáng chế không có bất cứ tác dụng phụ nào, như loạn chức năng thận hoặc loạn chức năng tim, ngược lại với những tác dụng điều trị đã biết.

Bệnh viêm khớp, hoặc các tình trạng viêm khớp khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh viêm xương khớp, viêm đốt sống dạng thấp, bệnh viêm khớp đốt sống cổ, chứng đau xơ cơ, hoại tử xương, bệnh Paget, viêm túi thanh mạc, bệnh vẩy nến, bệnh gút, hội chứng ống cổ tay, bệnh viêm đa khớp dạng thấp tuổi thanh niên, bệnh viêm khớp thất lưng-cùng, bệnh viêm khớp vẩy nến và bệnh viêm đa khớp dạng thấp.

Chế phẩm chứa hỗn hợp nêu trên được bào chế ở dạng dược phẩm để sử dụng qua đường miệng (thực phẩm mới, thực phẩm chức năng hoặc cơ cấu dùng thuốc), tức là ở dạng viên tròn, viên ngậm, viên nang, viên nén, viên cốt, bột để phân tán, xirô, dung dịch, dung dịch khí dung; để sử dụng khu trú (chế phẩm để dùng cho cơ cấu y tế), tức là ở dạng kem, thuốc mỡ mềm, thuốc bôi dẻo, gel hoặc khí dung để được sử dụng cho cho áp vào da, hoặc còn để sử dụng qua biểu bì ở dạng miếng dán qua da.

Thuật ngữ "miếng dán" để chỉ môi trường sợi dệt hoặc môi trường tổng hợp mà có khả năng làm giải phóng ra thuốc dạng kem vào vùng da được dùng miếng dán này. Khi được dùng khu trú, lượng chế phẩm được dùng nằm trong khoảng từ 1 đến 15mg/kg thể trọng mỗi ngày. Tốt hơn nữa là, lượng chế phẩm được dùng là nằm trong khoảng từ 3 đến 10mg/kg thể trọng mỗi ngày. Tốt hơn nữa là, lượng chế phẩm được dùng là nằm trong khoảng từ 5 đến 8mg/kg thể trọng mỗi ngày.

Chế phẩm theo sáng chế còn có thể chứa hoạt chất khác và/hoặc tá dược được dụng, như chất điều vị, chất làm ổn định và chất chống oxy hóa.

Phương pháp phân tích:

Phản ứng để tổng hợp axit béo xetyl hóa, được thực hiện bằng phương pháp II, thiết bị II (Fig. 2), được kiểm soát bằng hệ GC-FID (sắc ký khí kết hợp với detector ion hóa ngọn lửa) bao gồm:

- Thiết bị truyền trên cột lạnh;
- Loại cột mao dẫn SE-54 (DB-5, HP-5, v.v.), dài 15 mét, đường kính trong 0,32 mm, độ dày của màng 0,1 micron;
- Detector ion hóa ngọn lửa (Flame ionisation detector: FID), được thiết lập ở nhiệt độ 370°C;
- Khí mang: heli 1ml/phút (kiểu dòng chảy không thay đổi);

- Chương trình nhiệt độ lò: bắt đầu từ 50°C (1 phút)→ 180°C (15°C/phút)→ 230°C (7°C/phút)→ 360°C (10°C/phút) với đẳng nhiệt cuối cùng trong 15 phút.

Mẫu tương ứng được lấy với lượng là khoảng 5mg được xử lý sơ bộ bằng diazometan trong dung dịch ete để dẫn xuất nhóm -COOH tự do, tiếp đó pha loãng bằng heptan (8ml) và được truyền vào.

Fig. 4 (Ví dụ về phép phân tích GC-FID để tổng hợp xetyl myristat) thể hiện biểu đồ GC (sắc ký khí) thông thường thu được trong trường hợp tổng hợp xetyl myristat như trong Ví dụ 1. Khi axit oleic được sử dụng làm chất ban đầu cùng với axit myristic (Ví dụ 2 và 4), sắc ký đồ thu được là hình được thể hiện trên Fig. 5 (Ví dụ về phép phân tích GC-FID để tổng hợp xetyl myristat/oleat).

Thời gian duy trì (retention time: RT) tính theo phút là:

- 8,025 đối với axit myristic;
- 9,044 đối với rượu xetylic;
- 10,550 đối với axit oleic + C18 khác;
- 21,167 đối với xetyl myristat;
- 22,416 đối với xetyl palmitat;
- 23,608 đối với xetyl oleat + xetyl C18 khác,

Sự có mặt của xetyl palmitat được điều chỉnh bằng chế phẩm chứa hỗn hợp của axit oleic được sử dụng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ về các phương án thực hiện mà không có dung môi trong bình phản ứng được trang bị bình ngưng tụ nằm dọc được đun nóng đến 80°C và bình ngưng tụ nằm ngang đến 20°C (phương pháp II và thiết bị II):

Ví dụ 1

Axit myristic (trọng lượng phân tử 228), 50,0g (0,219mol). Rượu xetylic (trọng lượng phân tử 242), 53,0g (0,219mol). Chất xúc tác: Bột kim loại kẽm (Zn), 0,1% (0,1g). Nhiệt độ 180°C. Tại thời điểm cuối của phản ứng, mẫu được lọc ra. Bảng 1.

Thời gian duy trì (giờ)	% axit	% rượu	% sáp	Áp suất còn lại, mbar
1	16,2	16,3	67,4	600
2	9,8	9,6	80,5	500
3	5,9	6,2	87,9	300
5	2,3	2,0	95,7	200
7	1,7	1,5	96,9	5

Ví dụ 2

Axit myristic (trọng lượng phân tử 228), 65,0g (0,285mol). Axit oleic 80% (trọng lượng phân tử 274), 35,0g (0,128mol) [độ axit 204,7 NS 200,5mg KOH/gj. Tổng mol axit: 0,413. Rượu xetylic (trọng lượng phân tử 242), 100,0g (0,413mol). Chất xúc tác: Bột Zn, 0,1 % (0,2g). Nhiệt độ 180°C. Tại thời điểm cuối của phản ứng mẫu được lọc ra. Việc tắc bộ ngưng tụ không xảy ra trong pha ban đầu của phản ứng. Bảng 2.

Thời gian duy trì (giờ)	% axit	% rượu	% sáp	Áp suất còn lại, mbar
1	17,9	18,3	67,9	600
2	10,4	10,8	78,7	500
3	6,6	7,2	86,2	300
5	4,2	4,9	90,9	200
7	2,4	2,5	95,1	5

Ví dụ 3

Rượu xetylic (trọng lượng phân tử 242), 100,0g (0,413mol). Axit oleic 80% (trọng lượng phân tử 274), 112,0g (0,409mol). Chất xúc tác: Bột Zn, 0,1% (0,2g). Nhiệt độ 180°C. Tại thời điểm cuối của phản ứng mẫu được lọc ra. Việc tắc bộ ngưng tụ không xảy ra trong pha ban đầu của phản ứng. Bảng 3.

Thời gian duy trì (giờ)	% axit	% rượu	% sáp	Áp suất còn lại, mbar
1	19,1	19,3	61,6	600
2	10,6	12,0	77,4	500
3	6,7	8,2	85,1	300
5	3,5	5,3	91,2	200
7	1,4	3,1	95,5	5

Ví dụ 4

Axit myristic (trọng lượng phân tử 228), 160,0g (0,701mol). Axit oleic 80% (trọng lượng phân tử 274), 88,0g (0,321mol) [độ axit 204,7 NS 200,5mg KOH/g]. Tổng mol axit: 1,022. Rượu xetylic (trọng lượng phân tử 242), 250,0g (1,033mol). Chất xúc tác: Bột Zn, 0,1% (0,2g). Nhiệt độ 180°C. Dòng nitơ nhẹ trong bình phản ứng. Tại thời

điểm cuối của phản ứng mẫu được lọc ra. Việc tắc bộ ngưng tụ không xảy ra trong pha ban đầu của phản ứng. Bảng 4.

Thời gian duy trì (giờ)	% axit	% rượu	% sáp	Áp suất còn lại, mbar
1	15,6	12,6	71,8	600
2	10,0	6,7	83,3	500
3	6,8	3,7	89,5	300
5	4,7	1,6	93,6	200
7	3,5	0,8	95,7	5

Xác định điểm nóng chảy của chế phẩm thu được theo NGD C27-1976

Khi được cho các đặc trưng của các chất béo, điểm nóng chảy sẽ được xác định bằng phép xác định điểm nóng chảy trượt và trong suốt. Các nhiệt độ này tương ứng với các nhiệt độ mà tại đó phân đoạn chứa chất này tiếp xúc với thành của ống mao dẫn bắt đầu nóng chảy (điểm trượt) và tiếp theo trượt và chạy bên trong bản thân ống mao dẫn (điểm nóng chảy trong suốt). Để xác định chúng, các chất đang được quan tâm được đưa vào ống có hình chữ U đặc biệt có kích thước được xác định trước (đối với việc khuấy có nhiệt của mẫu đã nóng chảy ở nhiệt độ là khoảng 10°C trên điểm nóng chảy) và để rắn hóa trong thời gian ít nhất 16 giờ và tiếp theo thùng nước chứa nó được nhúng để được gia nhiệt rất chậm. Hỗn hợp bao gồm xetyl myristat (75% theo khối lượng) từ Ví dụ 1 và dầu oliu đã được tinh lọc (25% theo khối lượng) có: điểm nóng chảy trượt 44,9°C và điểm nóng chảy trong suốt là 47,1°C. Hỗn hợp bao gồm xetyl myristat và xetyl oleat (75% theo khối lượng) từ Ví dụ 2 và dầu oliu đã được tinh lọc (25% theo khối lượng) có điểm nóng chảy trượt là 44,4°C và điểm nóng chảy trong suốt là 45,1°C. Hỗn hợp bao gồm xetyl myristat và xetyl oleat (75% theo khối lượng) từ Ví dụ 4 và dầu oliu đã được tinh lọc (25% theo khối lượng) có điểm nóng chảy trượt 44,2°C và điểm nóng chảy trong suốt là 45,2°C.

Ví dụ thử nghiệm

Nghiên cứu in vitro về độ hiệu quả - đánh giá in vitro về hoạt tính chống viêm của mẫu chứa hỗn hợp của axit béo xetyl hóa thu được bằng phương pháp I của sáng chế dựa trên nuôi cấy tế bào. Mục đích của nghiên cứu này là để xác định, trong hệ in vitro, khả năng của mẫu nói trên làm điều biến cơ chế viêm được gây ra khi nuôi cấy tế bào hoạt dịch của người (tế bào bao hoạt dịch giống nguyên bào sợi) (ATCC-HTB-93). Nghiên cứu về hoạt tính chống viêm được thực hiện bằng thử nghiệm, sử dụng phương pháp ELISA, nhiều dấu hiệu viêm, đặc biệt là 3 xytokin tiền viêm: TNFalpha, IL1 alpha và IL6.

Điều chế mẫu và phương pháp tiếp xúc:

Trước khi được thử nghiệm về độ hữu hiệu, mẫu được đun nóng đến 50°C trong thùng kiểm soát nhiệt độ được giữ trong điều kiện ks để thu được dung dịch đồng nhất. Tiếp theo, mẫu được nhũ hóa bằng dầu ngô (37°C) và môi trường nuôi cấy được thêm vào đó như sau: 0,1g được nhũ hóa bằng 100µl dầu ngô, đưa đến thể tích 1ml bằng môi trường nuôi cấy (37°C). Tiếp theo, việc pha loãng liên tục được thực hiện trong môi trường nuôi cấy. Mẫu được đưa vào thử nghiệm độc tố tế bào sơ bộ nhằm mục đích lựa chọn nồng độ thích hợp nhất cho mẫu thử nghiệm cuối cùng. Đến cuối quá trình này, nồng độ nằm trong khoảng từ 10,00% đến 0,08% được thử nghiệm (pha loãng theo bậc 1:2). Trên cơ sở đánh giá các kết quả thử nghiệm này, 1,00% mẫu được chọn để thực hiện nghiên cứu về hoạt tính chống viêm. Đối với mục đích thực hiện thử nghiệm này, việc nuôi cấy tế bào hoạt dịch của người (tế bào bao hoạt dịch giống nguyên bào sợi) (ATCC-HTB-93) được xử lý trong 24 giờ bằng LPS (lipopolysaccarit từ Escherichia coli, 1g/ml), tác nhân kích thích đã biết có bản chất vi khuẩn, để gây ra ứng suất viêm cấp và đồng thời được xử lý bằng mẫu đã được thử nghiệm ở nồng độ 1% được chọn dựa trên cơ sở thử nghiệm độc tố tế bào sơ bộ. Tại thời điểm cuối của giai đoạn thử nghiệm được theo dõi, mức xytokin đang được quan tâm được xác định trong môi trường nuôi cấy bằng thử nghiệm ELISA. Các kết quả được so sánh với mẫu nuôi cấy đối chứng âm

(không được xử lý, CTR-) và mẫu nuôi cấy đối chứng dương (chỉ được xử lý bằng LPS, CTR+). Kết luận, phương pháp thử nghiệm được cho đối với thử nghiệm cho 3 dấu hiệu tiền viêm này (TNFalpha, IL1 alpha và IL6) là:

Mẫu nuôi cấy tế bào không được xử lý (đối chứng âm, CTR-);

Mẫu nuôi cấy tế bào, trong đó tình trạng viêm cấp được gây ra trong thử nghiệm (đối chứng dương, CTR+);

Mẫu nuôi cấy tế bào, trong đó tình trạng viêm cấp được gây ra trong thử nghiệm và nó được xử lý đồng thời bằng mẫu thử nghiệm ở mức 1,00%.

Thử nghiệm về các dấu hiệu viêm (TNFalpha, IL1alpha và IL6)

Môi trường nuôi cấy các mẫu đối chứng và tế bào được xử lý bằng mẫu thử nghiệm được sử dụng để thử nghiệm các xytokin tiền viêm TNFalpha, IL1 alpha và IL6 bằng cách sử dụng phương pháp ELISA. Đối với mục đích này, sử dụng bộ kit có bán sẵn ở quy mô công nghiệp, bộ kit này sử dụng gắn kết kháng nguyên cạnh tranh (trong trường hợp này, xytokin được quan tâm) bằng kháng thể bậc nhất. Phức miễn dịch (kháng nguyên-kháng thể) được nhận dạng trở lại bằng kháng thể bậc hai liên hợp với peroxidaza. Việc thêm cơ chất peroxidaza sẽ tạo ra phản ứng đo màu có cường độ tỷ lệ với lượng phức miễn dịch có mặt và như thế tỷ lệ với lượng xytokin được gắn kết. Việc xác định định lượng dựa vào đường cong tiêu chuẩn (đường cong được định trước) được xây dựng theo nồng độ xytokin tiêu chuẩn đã biết dựa trên thang tăng dần.

Kết quả và đồ thị

Các bảng sau đây thể hiện các kết quả thu được trong nghiên cứu trên. Các kết quả này được báo cáo dưới dạng lượng xytokin được giải phóng ra trong môi trường nuôi cấy trong suốt giai đoạn thử nghiệm (giá trị trung bình $\pm$ SD) và dưới dạng biến đổi % trung bình so với đối chứng.

Hoạt tính chống viêm – Thử nghiệm về TNFalpha

Bảng 5: Thử nghiệm về TNFalpha trong môi trường nuôi cấy tế bào CTR-, CTR+ và được xử lý bằng mẫu chứa hỗn hợp của axit béo xetyl hóa thu được bằng phương pháp I (mẫu R8P). Các kết quả được biểu thị dưới dạng hàm lượng trung bình $\pm$ SD (được biểu thị bằng ng/l) và biến đổi % trung bình so với đối chứng. Bảng 5.

	TNF alph (ng/l)	biến đổi % so với CTR-	biến đổi % so với CTR+
CTR-	145,7 $\pm$ 6,4		
CTR+	185,7 $\pm$ 12,3	+ 27,5%	-
R8P 1,00%	156,7 $\pm$ 6,4	+ 7,5%	-15,6%

Hoạt tính chống viêm – Thử nghiệm về IL1 alpha

Bảng 6: Thử nghiệm về IL1 alpha trong môi trường nuôi cấy tế bào CTR-, CTR+ và được xử lý bằng mẫu R8P. Các kết quả được biểu thị dưới dạng hàm lượng trung bình $\pm$ SD (được biểu thị bằng ng/l) và biến đổi % trung bình so với đối chứng. Bảng 6.

	IL1 alph (ng/l)	biến đổi % so với CTR-	biến đổi % so với CTR+
CTR-	115,6 $\pm$ 7,6	-	
CTR+	144,1 $\pm$ 5,9	+ 24,7%	-
R8P 1,00%	110,1 $\pm$ 8,3	- 4,7%	-23,6%

Hoạt tính chống viêm – Thử nghiệm về IL6

Bảng 7: Thử nghiệm về IL6 trong môi trường nuôi cấy tế bào CTR-, CTR+ và được xử lý bằng mẫu R8P. Các kết quả được biểu thị dưới dạng hàm lượng trung bình $\pm$ SD (được biểu thị bằng ng/l) và biến đổi % trung bình so với đối chứng. Bảng 7.

	IL6 (ng/l)	biến đổi % so với CTR-	biến đổi % so với CTR+
CTR-	89,5 ± 9,1	-	
CTR+	105,6 ± 5,9	+ 18,1%	-
R8P 1,00%	73,7 ± 4,5	- 17,6%	-30,2%

Các phương án của sáng chế được chỉ ra dưới đây bằng FRn:

FR1. Quy trình điều chế hỗn hợp của axit béo xetyl hóa (MI), quy trình này bao gồm các bước:

- cho tiếp xúc, trong thùng chứa (3) của bình phản ứng (2), ít nhất một axit béo được chọn từ nhóm bao gồm hoặc, theo cách khác, bao gồm axit myristic, axit oleic hoặc hỗn hợp của chúng, với rượu xetylic và chất xúc tác kim loại, với sự có mặt của dung môi, sao cho thu được hỗn hợp phản ứng (15);

- đun nóng hỗn hợp phản ứng này (15) đến nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 150°C đến 200°C và áp suất phản ứng là khoảng 1 atm, sao cho làm phát sinh phản ứng este hóa kèm theo sự hình thành ban đầu của este của axit béo xetyl hóa và nước este hóa;

- để hỗn hợp phản ứng này (15) phản ứng trong thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 8 giờ cho đến khi hoàn thành phản ứng este hóa này sao cho thu được sự hình thành hoàn toàn hỗn hợp của axit béo xetyl hóa (MI) và loại bỏ hoàn toàn nước este hóa nói trên, bước sau được thực hiện bằng cách đưa dòng khí ga trơ vào thùng chứa (3) của bình phản ứng nêu trên (2) trong toàn bộ thời gian phản ứng.

FR2. Quy trình theo FR1, trong đó việc loại bỏ hoàn toàn nước este hóa nêu trên được thực hiện bằng cách duy trì áp suất phản ứng không thay đổi ở khoảng 1 atm và đưa dòng khí trơ nêu trên vào nhờ thiết bị thổi gió (7), vào phần thể tích bên trên hỗn hợp phản ứng (15), như thế để nước este hóa được rút ra khỏi thùng chứa (3).

FR3. Quy trình theo FR2, trong đó nước este hóa được rút ra khỏi thùng chứa (3) trong suốt phản ứng este hóa ở áp suất phản ứng không đổi được ngưng tụ trong bình ngưng tụ nằm ngang (11) và được thu gom trong thùng chứa (13); tốt hơn là, bình ngưng tụ (11) này được duy trì ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 40°C và được nối với bình chứa (3) này, trong phần cao hơn (3a) của nó, qua ống dẫn (12).

FR4. Quy trình theo FR1, trong đó việc loại bỏ hoàn toàn nước este hóa nêu trên được thực hiện bằng cách sử dụng chương trình chân không mà áp dụng cho bước khử ở áp suất phản ứng theo cách phi tuyến và đưa dòng khí trơ nêu trên vào, thông qua thiết bị thổi khí (7), vào hỗn hợp phản ứng (15), như thế để nước este hóa được rút ra khỏi thùng chứa (3).

FR5. Quy trình theo FR4, trong đó chương trình chân không tốt hơn là áp dụng cho bước khử ở áp suất phản ứng to 600 mbar sau giờ phản ứng đầu tiên theo cách phi tuyến, tốt hơn là đạt mức 5 mbar sau thời gian phản ứng 7 giờ.

FR6. Quy trình theo FR5, trong đó nước este hóa, được rút ra khỏi thùng chứa (3) trong suốt phản ứng este hóa bằng chương trình chân không, được ngưng tụ trong bình ngưng tụ nằm ngang (11) và được thu gom trong thùng chứa (13) sau khi đi qua bình ngưng tụ nằm dọc (16).

FR7. Quy trình theo FR6, trong đó bình ngưng tụ (11) này được duy trì ở nhiệt độ tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10°C đến 40°C và được nối với bình chứa (3) này qua bình ngưng tụ nằm dọc (16), được duy trì ở nhiệt độ tốt hơn là nằm trong khoảng từ 70°C đến 90°C.

FR8. Quy trình theo mục bất kỳ về các phương án FR1-7, trong đó hỗn hợp của axit béo xetyl hóa nói trên (MI) được đưa vào bước xử lý tinh lọc tiếp theo, bước này bao gồm lọc đất tảo trong máy nén lọc (23), sao cho thu được hỗn hợp lọc Mf trong đó chất xúc tác kim loại có mặt trong đó được loại bỏ hoặc được khử hoàn toàn về lượng.

FR9. Quy trình theo FR8, trong đó hỗn hợp lọc Mf được xử lý trong bình phản ứng (27), ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 150°C đến 200°C và áp suất nằm trong khoảng từ 5 mbar to 15 mbar với sự có mặt của hơi nước trong thời gian nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 5 giờ, sao cho thu được hỗn hợp tinh lọc cuối cùng (MF) trên cơ sở axit béo xetyl hóa.

FR10. Chế phẩm chứa hỗn hợp tinh lọc cuối cùng (MF) trên cơ sở axit béo xetyl hóa thu được theo FR9, và dầu thực vật ở tỷ lệ 3:1 theo khối lượng; chế phẩm nêu trên being để sử dụng trong việc điều trị và ngăn ngừa (i) bệnh viêm đa khớp dạng thấp có nguồn gốc viêm và không viêm, cụ thể là bệnh viêm xương khớp; (ii) các tình trạng viêm khớp khác; (iii) bệnh vẩy nến, bệnh luput, bệnh nha chu hoặc các bệnh tim mạch hoặc bệnh tim; (iv) tất cả các bệnh lý xương-khớp sau chấn thương bao gồm các thương tổn do chơi thể thao; (v) tất cả các bệnh lý thoái hóa khớp (bệnh thoái hóa khớp, thoái hóa khớp gối, thoái hóa khớp háng, v.v.) và (vi) các tình trạng gân và cơ viêm do chấn thương.

Yêu cầu bảo hộ

1. Quy trình điều chế hỗn hợp của axit béo xetyl hóa (MI), quy trình này bao gồm các bước:

- cho tiếp xúc, trong thùng chứa (3) của bình phản ứng (2), ít nhất một axit béo được chọn từ nhóm bao gồm hoặc, theo cách khác, bao gồm axit myristic, axit oleic hoặc hỗn hợp của chúng, với rượu xetylic và chất xúc tác kim loại, với sự có mặt của dung môi, sao cho thu được hỗn hợp phản ứng (15);

- đun nóng hỗn hợp phản ứng (15) này đến nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 150°C đến 200°C và áp suất phản ứng là 101,325 Pa (1 atm), sao cho làm phát sinh phản ứng este hóa kèm theo sự hình thành ban đầu của este của axit béo xetyl hóa và nước este hóa;

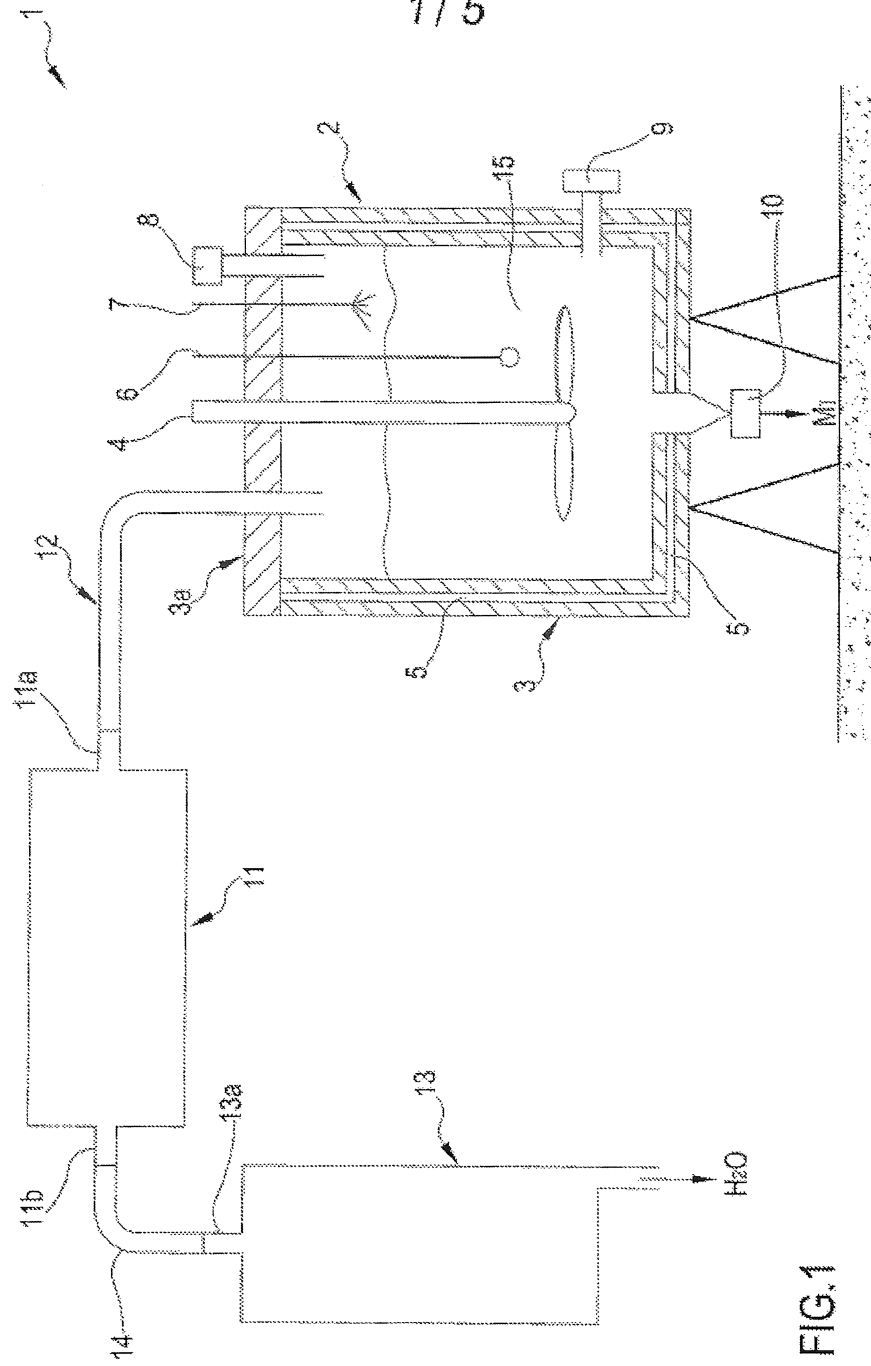
- để hỗn hợp phản ứng (15) này phản ứng trong thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 8 giờ cho đến khi hoàn thành phản ứng este hóa này sao cho thu được sự hình thành hoàn toàn hỗn hợp của axit béo xetyl hóa (MI) và loại bỏ hoàn toàn nước este hóa nói trên, bước sau được thực hiện bằng cách đưa dòng khí ga trơ vào thùng chứa (3) của bình phản ứng (2) nêu trên trong toàn bộ thời gian phản ứng.

2. Quy trình theo điểm 1, trong đó chất xúc tác kim loại nêu trên là chất xúc tác bột kim loại, tốt hơn là chất xúc tác bột kim loại kẽm.

3. Quy trình theo điểm 1 hoặc 2, trong đó việc loại bỏ hoàn toàn nước este hóa nêu trên được thực hiện bằng cách duy trì áp suất phản ứng không thay đổi ở 101,325 Pa (1 atm) và đưa dòng khí trơ nêu trên vào, nhờ thiết bị thổi gió (7), vào phần thể tích bên trên hỗn hợp phản ứng (15), do đó cho phép nước este hóa được rút ra khỏi thùng chứa (3).

4. Quy trình theo điểm 3, trong đó nước este hóa được rút ra khỏi thùng chứa (3) trong suốt phản ứng este hóa ở áp suất phản ứng không đổi được ngưng tụ trong bình ngưng tụ nằm ngang (11) và được thu gom trong thùng chứa (13); tốt hơn là, bình ngưng tụ (11) này được duy trì ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 40°C và được nối với bình chứa (3) này, trong phần cao hơn (3a) của nó, qua ống dẫn (12).

5. Quy trình theo điểm 1 hoặc 2, trong đó việc loại bỏ hoàn toàn nước este hóa nêu trên được thực hiện bằng cách sử dụng chương trình chân không mà áp dụng cho bước khử ở áp suất phản ứng theo cách phi tuyến và đưa dòng khí trơ nêu trên vào, thông qua thiết bị thổi khí (7), vào hỗn hợp phản ứng (15), như thế để nước este hóa được rút ra khỏi thùng chứa (3).
6. Quy trình theo điểm 5, trong đó chương trình chân không tốt hơn là áp dụng cho bước khử ở áp suất phản ứng đến 60000 Pa (600 mbar) sau giờ phản ứng đầu tiên theo cách phi tuyến, tốt hơn là đạt mức 500 Pa (5 mbar) sau thời gian phản ứng 7 giờ.
7. Quy trình theo điểm 6, trong đó nước este hóa, được rút ra khỏi thùng chứa (3) trong suốt phản ứng este hóa cùng với chương trình chân không, được ngưng tụ trong bình ngưng tụ nằm ngang (11) và được thu gom trong thùng chứa (13) sau khi đi qua bình ngưng tụ nằm dọc (16).
8. Quy trình theo điểm 7, trong đó bình ngưng tụ (11) này được duy trì ở nhiệt độ tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10°C đến 40°C và được nối với bình chứa (3) này qua bình ngưng tụ nằm dọc (16), bình này được duy trì ở nhiệt độ tốt hơn là nằm trong khoảng từ 70°C đến 90°C.
9. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó hỗn hợp của axit béo xetyl hóa nói trên (M1) được đưa vào bước xử lý tinh lọc tiếp theo, bước này bao gồm lọc đất tảo trong máy nén lọc (23), sao cho thu được hỗn hợp lọc Mf trong đó chất xúc tác kim loại có mặt trong đó được loại bỏ hoặc được khử hoàn toàn về lượng.
10. Quy trình theo điểm 9, trong đó hỗn hợp lọc Mf được xử lý trong bình phản ứng (27), ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 150°C đến 200°C và áp suất nằm trong khoảng từ 500 Pa đến 1500 Pa (5 mbar đến 15 mbar) với sự có mặt của hơi nước trong thời gian nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 5 giờ, sao cho thu được hỗn hợp tinh lọc cuối cùng (MF) trên cơ sở axit béo xetyl hóa.



2/5

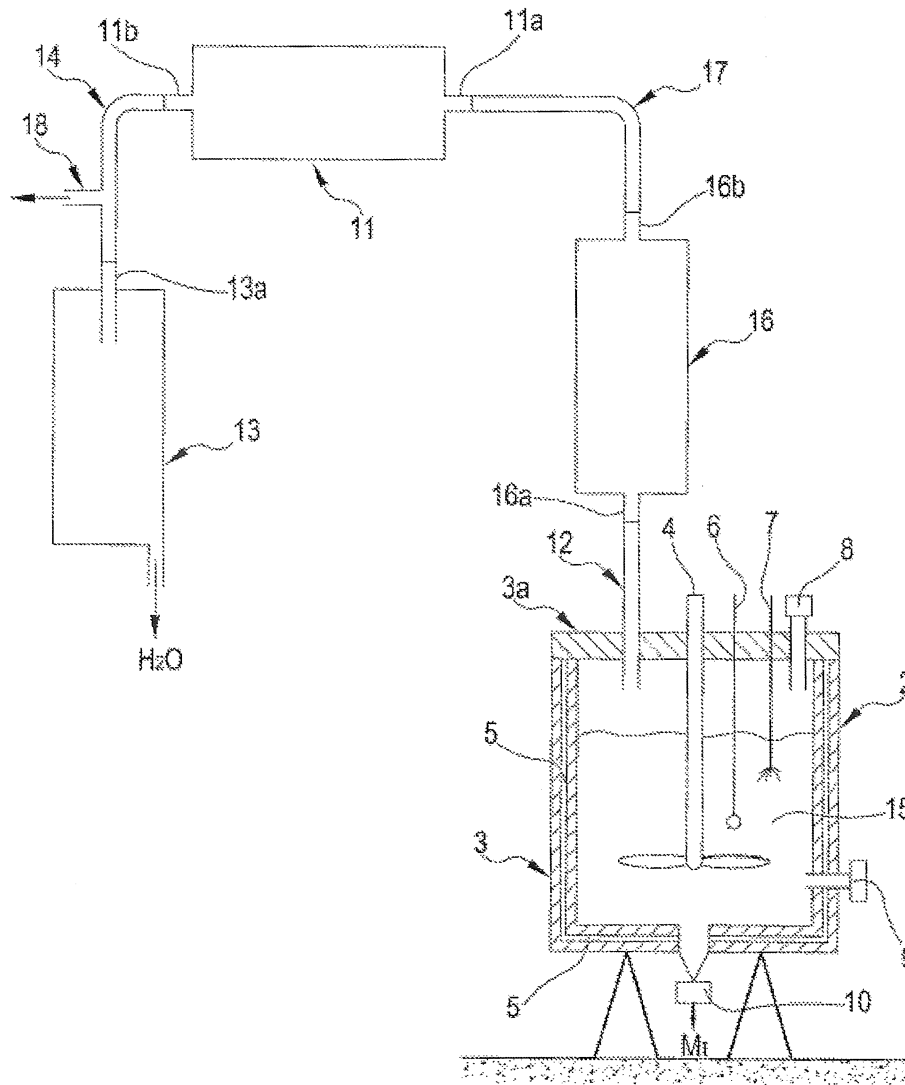


FIG.2

36

4/5

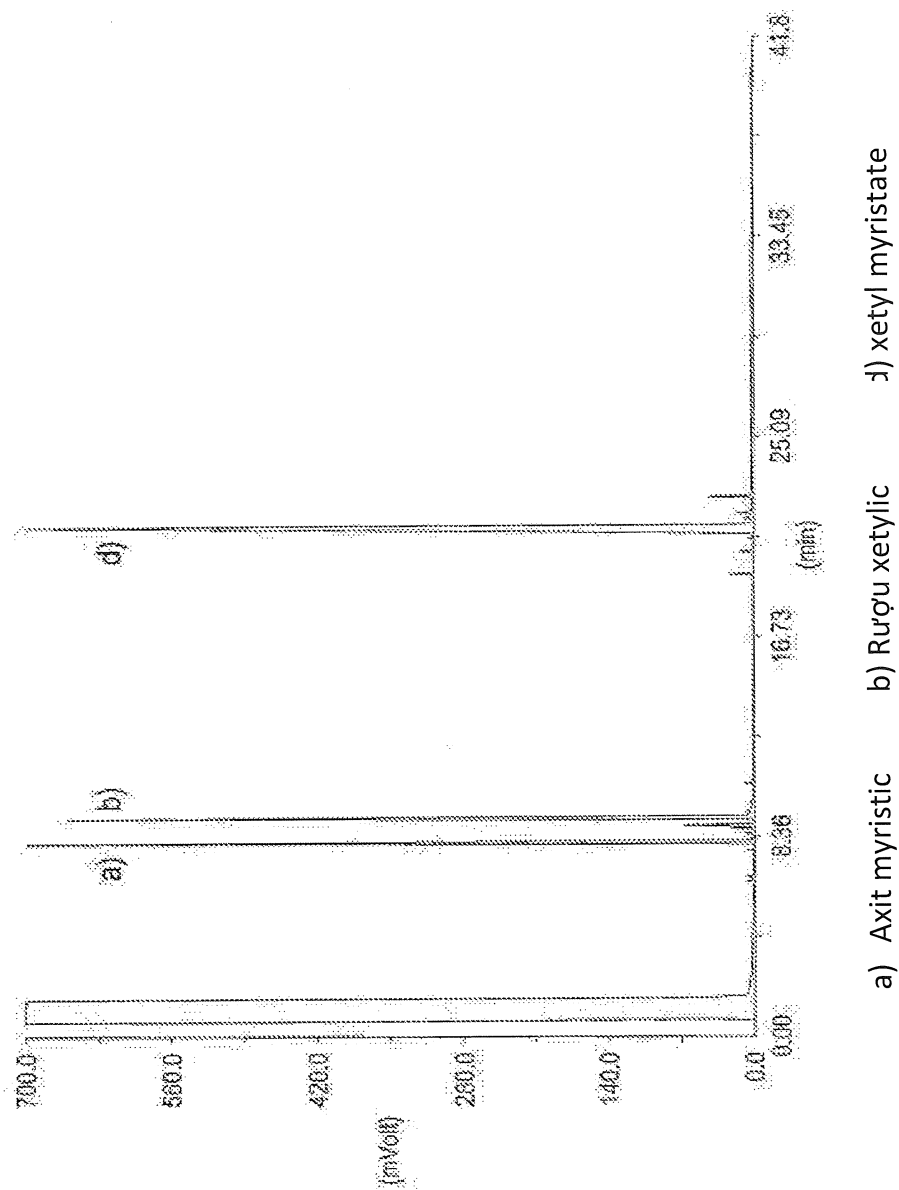


FIG.4

5 / 5

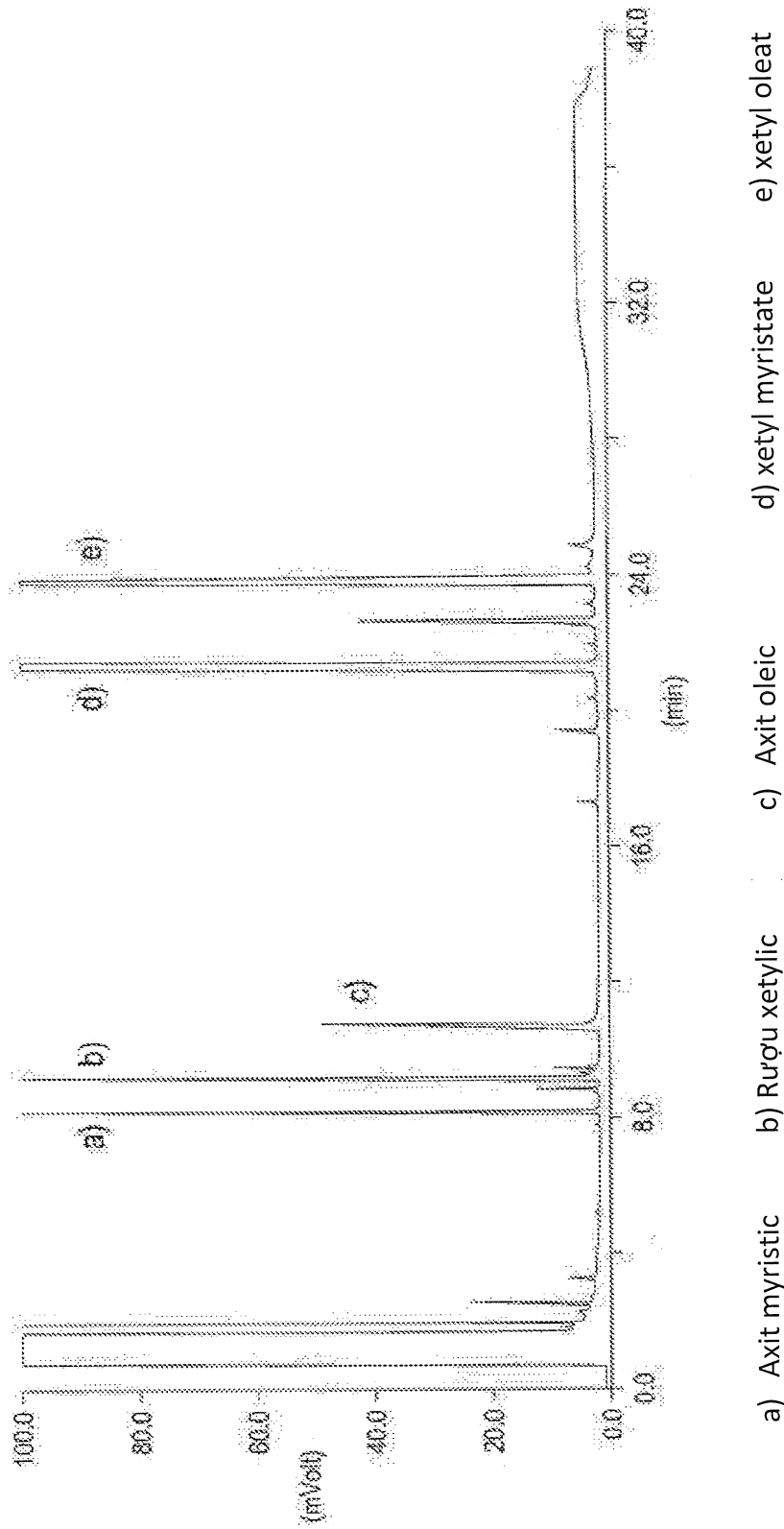


FIG.5