



(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)



1-0029527

(51)⁷ C07H 13/06; C30B 29/54; C30B 7/14; (13) B
C07H 7/027

-
- | | |
|---|--------------------------------|
| (21) 1-2017-00361 | (22) 29/07/2015 |
| (86) PCT/JP2015/071475 29/07/2015 | (87) WO/2016/017677 04/02/2016 |
| (30) 2014-154969 30/07/2014 JP | |
| (45) 25/09/2021 402 | (43) 25/05/2017 350A |
| (73) KYOWA HAKKO BIO CO., LTD. (JP) | |
| 1-6-1, Ohtemachi, Chiyoda-ku, Tokyo 1008185 (JP) | |
| (72) FUKUMOTO, Kazunari (JP); ABE, Masahiro (JP). | |
| (74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP) | |
-

(54) TINH THỂ KIM LOẠI KIỂM N-AXETYLNEURAMINAT KHAN VÀ QUY TRÌNH SẢN XUẤT TINH THỂ NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến tinh thể kim loại kiểm N-axetylneuraminat khan, và quy trình sản xuất tinh thể kim loại kiểm N-axetylneuraminat khan này. Quy trình này bao gồm việc bổ sung hoặc bổ sung nhỏ giọt dung môi được chọn từ nhóm chỉ bao gồm rượu và keton vào dung dịch axit N-axetylneuraminic trong nước chứa hợp chất có kim loại kiểm và có giá trị độ pH nằm trong khoảng từ 3,0 đến 9,0 để làm kết tủa tinh thể của kim loại kiểm N-axetylneuraminat khan, và thu lấy tinh thể kim loại kiểm N-axetylneuraminat khan từ dung dịch nước.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến tinh thể kim loại kiềm N-axetylneuraminat khan, mà hữu dụng, ví dụ, làm sản phẩm, nguyên liệu thô, hợp chất trung gian hoặc sản phẩm tương tự của đồ ăn có lợi cho sức khỏe, dược phẩm, mỹ phẩm, và tương tự, và quy trình sản xuất tinh thể này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Axit N-axetylneuraminic (dưới đây còn được gọi ngắn gọn là NeuAc) là một dạng của đường amin có tính axit thường được gọi là axit sialic và được sử dụng rộng rãi làm nguyên liệu thô của dược phẩm như là thuốc chống cúm, hoặc làm thành phần của đồ ăn, mỹ phẩm và môi trường cho vi khuẩn.

NeuAc có thể được tạo ra bằng phương pháp lên men, phương pháp enzym, phương pháp chiết từ các sản phẩm tự nhiên, phương pháp tổng hợp hóa học, hoặc phương pháp tương tự. Đối với tinh thể NeuAc đã được biết đến, các tinh thể của dihydrat (Tài liệu không phải là sáng chế 1) và anhydrat (Tài liệu không phải là sáng chế 2) đã được biết đến, nhưng dung dịch của các tinh thể này thể hiện độ axit mạnh, và mức độ hòa tan của nó là tương đối thấp bằng khoảng 100g/L ở nhiệt độ thường. Hơn nữa, có vấn đề với việc ổn định khi lưu trữ, ví dụ, tinh thể và dung dịch của nó mất màu dần dần thành màu nâu tối.

Mặt khác, như đối với tinh thể muối trung hòa của NeuAc, tinh thể muối natri NeuAc trihydrat là đã được biết đến (Tài liệu sáng chế 1). Tinh thể này thể hiện độ ổn định lưu trữ cao ở nhiệt độ thường nhưng có vấn đề về độ ổn định ở điều kiện nhiệt độ cao bởi vì điểm nóng chảy thấp của nó gần bằng 100°C.

Trong các bối cảnh này, có nhu cầu đối với tinh thể muối trung hòa của NeuAc, có độ ổn định lưu trữ cao ở điều kiện nhiệt độ thường cũng như ở điều kiện nhiệt độ cao.

Danh sách tài liệu viện dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: Công bố đơn sáng chế Nhật Bản số JP-A-H1-55388

Tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1: Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry (1973), 29, pp. 1881-1886

Tài liệu phi sáng chế 2: Chemistry Letters (1984), 6, pp. 1003-1006

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Mục đích của sáng chế là đề xuất tinh thể muối trung hòa của NeuAc, có độ ổn định lưu trữ cao ở điều kiện nhiệt độ thường cũng như ở điều kiện nhiệt độ cao, và đề xuất quy trình sản xuất tinh thể này.

Giải pháp cho vấn đề

Sáng chế đề cập đến các đối tượng được nêu trong các mục từ (1) đến (13) sau đây.

(1) Tinh thể muối kim loại kiềm khan.

(2) Tinh thể được mô tả trong mục (1) nêu trên, trong đó muối kim loại kiềm là muối natri hoặc muối kali.

(3) Tinh thể được mô tả trong mục (1) nêu trên, trong đó muối kim loại kiềm là muối natri.

(4) Tinh thể được mô tả trong mục (1) nêu trên, trong đó muối kim loại kiềm là muối kali.

(5) Tinh thể được mô tả trong mục (3) nêu trên, trong đó tinh thể có các đỉnh ở góc nhiễu xạ (2θ) bằng $11,30 \pm 0,20^\circ$, tốt hơn là $\pm 0,10^\circ$, $14,60 \pm 0,20^\circ$, tốt hơn là $\pm 0,10^\circ$, $19,80 \pm 0,20^\circ$, tốt hơn là $\pm 0,10^\circ$, $21,70 \pm 0,20^\circ$, tốt hơn là $\pm 0,10^\circ$, và $22,02 \pm 0,20^\circ$, tốt hơn là $\pm 0,10^\circ$ trong nhiễu xạ tia X bột.

(6) Tinh thể được mô tả trong mục (5) nêu trên, trong đó tinh thể còn có các đỉnh ở góc nhiễu xạ (2θ) bằng $11,12 \pm 0,20^\circ$, tốt hơn là $\pm 0,10^\circ$, $19,16 \pm 0,20^\circ$, tốt hơn là $\pm 0,10^\circ$, $24,62 \pm 0,20^\circ$, tốt hơn là $\pm 0,10^\circ$, $25,70 \pm 0,20^\circ$, tốt hơn là $\pm 0,10^\circ$, và $37,04 \pm 0,20^\circ$, tốt hơn là $\pm 0,10^\circ$ trong nhiễu xạ tia X bột.

(7) Tinh thể được mô tả trong mục (6) nêu trên, trong đó tinh thể còn có các đỉnh ở góc nhiễu xạ (2θ) bằng $19,46 \pm 0,20^\circ$, tốt hơn là $\pm 0,10^\circ$, $24,14 \pm 0,20^\circ$, tốt hơn là $\pm 0,10^\circ$, $25,56 \pm 0,20^\circ$, tốt hơn là $\pm 0,10^\circ$, $31,34 \pm 0,20^\circ$, tốt hơn là $\pm 0,10^\circ$, và $35,86 \pm 0,20^\circ$, tốt hơn là $\pm 0,10^\circ$ trong nhiễu xạ tia X bột.

(8) Tinh thể được mô tả trong mục (4) nêu trên, trong đó tinh thể có các đỉnh ở góc nhiễu xạ (2θ) bằng $10,76 \pm 0,20^\circ$, tốt hơn là $\pm 0,10^\circ$, $14,76 \pm 0,20^\circ$, tốt hơn là $\pm 0,10^\circ$, $21,24 \pm 0,20^\circ$, tốt hơn là $\pm 0,10^\circ$, $22,92 \pm 0,20^\circ$, tốt hơn là $\pm 0,10^\circ$, và $25,64 \pm 0,20^\circ$, tốt hơn là $\pm 0,10^\circ$ trong nhiễu xạ tia X bột.

(9) Tinh thể được mô tả trong mục (8) nêu trên, trong đó tinh thể còn có các đỉnh ở góc nhiễu xạ (2θ) bằng $17,86 \pm 0,20^\circ$, tốt hơn là $\pm 0,10^\circ$, $20,18 \pm 0,20^\circ$, tốt hơn là $\pm 0,10^\circ$, $23,20 \pm 0,20^\circ$, tốt hơn là $\pm 0,10^\circ$, $23,94 \pm 0,20^\circ$, tốt hơn là $\pm 0,10^\circ$, và $28,44 \pm 0,20^\circ$, tốt hơn là $\pm 0,10^\circ$ trong nhiễu xạ tia X bột.

(10) Tinh thể được mô tả trong mục (9) nêu trên, trong đó tinh thể còn có các đỉnh ở góc nhiễu xạ (2θ) bằng $17,48 \pm 0,20^\circ$, tốt hơn là $\pm 0,10^\circ$, $20,90 \pm 0,20^\circ$, tốt hơn là $\pm 0,10^\circ$, $21,66 \pm 0,20^\circ$, tốt hơn là $\pm 0,10^\circ$, $35,50 \pm 0,20^\circ$, tốt hơn là $\pm 0,10^\circ$, và $35,60 \pm 0,20^\circ$, tốt hơn là $\pm 0,10^\circ$ trong nhiễu xạ tia X bột.

(11) Phương pháp sản xuất tinh thể muối kim loại kiềm NeuAC khan, phương pháp này bao gồm việc bổ sung hoặc bổ sung nhỏ giọt dung môi được chọn từ nhóm chỉ bao gồm rượu và keton vào dung dịch axit N-axetylneuraminic trong nước chứa hợp chất có kim loại kiềm và có giá trị độ pH nằm trong khoảng từ 3,0 đến 9,0 để làm kết tủa tinh thể của muối kim loại kiềm NeuAC khan, và thu lấy tinh thể kim loại kiềm NeuAC khan từ dung dịch nước.

(12) Phương pháp sản xuất được mô tả trong mục (11) nêu trên, trong đó muối kim loại kiềm là muối natri hoặc muối kali.

(13) Phương pháp sản xuất được mô tả trong mục (11) hoặc (12) nêu trên, trong đó dung môi được chọn từ nhóm chỉ bao gồm rượu và keton là dung môi được chọn từ các rượu C1-C6, axeton, metyl etyl keton, và dietyl keton.

Hiệu quả có lợi của sáng chế

Sáng chế đề xuất tinh thể của muối kim loại kiềm NeuAc khan, có độ ổn định lưu trữ cao ở điều kiện nhiệt độ thường cũng như ở điều kiện nhiệt độ cao, và quy trình sản xuất tinh thể này.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 minh họa các kết quả của nhiễu xạ tia X bột của tinh thể muối natri NeuAc khan thu được trong Ví dụ 1.

Fig.2 minh họa các kết quả của nhiễu xạ tia X bột của tinh thể muối natri NeuAc khan thu được trong Ví dụ 2.

Fig.3 minh họa các kết quả của nhiễu xạ tia X bột của tinh thể muối natri NeuAc khan thu được trong Ví dụ 3.

Fig.4 minh họa các kết quả phân tích quang phổ hồng ngoại (infrared spectroscopic - IR) của tinh thể muối natri NeuAc khan thu được trong Ví dụ 2.

Fig.5 minh họa mức độ hòa tan của tinh thể muối natri NeuAc khan thu được trong Ví dụ 1 và tinh thể NeuAc dihydrat đã được biết đến; trục tung biểu thị nồng độ (g/L) của NeuAc xét theo chất khan và trục hoành biểu thị nhiệt độ ($^{\circ}\text{C}$).

Fig.6 minh họa các kết quả của nhiễu xạ tia X bột của tinh thể muối kali NeuAc khan thu được trong Ví dụ 4.

Fig.7 minh họa các kết quả của nhiễu xạ tia X bột của tinh thể muối kali NeuAc khan thu được trong Ví dụ 5.

Fig.8 minh họa các kết quả của nhiễu xạ tia X bột của tinh thể muối kali NeuAc khan thu được trong Ví dụ 6.

Fig.9 minh họa các kết quả phân tích quang phổ hồng ngoại (IR) của tinh thể muối kali NeuAc khan thu được trong Ví dụ 4.

Fig.10 minh họa mức độ hòa tan của tinh thể muối kali NeuAc khan thu được trong Ví dụ 4 và tinh thể NeuAc dihydrat đã được biết đến; trục tung biểu thị nồng độ (g/L) của NeuAc xét theo chất khan và trục hoành biểu thị nhiệt độ ($^{\circ}\text{C}$).

Mô tả chi tiết sáng chế

1. Tinh thể muối kim loại kiềm NeuAc khan theo sáng chế

Tinh thể muối kim loại kiềm NeuAc khan theo sáng chế tốt hơn là tinh thể muối natri hoặc muối kali khan của NeuAc.

Việc cân nhắc xem tinh thể NeuAc có phải là tinh thể khan hay không có thể được xác nhận từ thực tế là hàm lượng hơi ẩm khi được đo bằng cách sử dụng phương pháp Karl-Fisher được mô tả sau trong phần các ví dụ phân tích bằng 1,0% theo trọng lượng hoặc nhỏ hơn, tốt hơn là 0,95% theo trọng lượng hoặc nhỏ hơn, tốt nhất là 0,9% theo trọng lượng hoặc nhỏ hơn.

Việc cân nhắc xem tinh thể NeuAc khan có phải là tinh thể muối kim loại kiềm hay không có thể được xác nhận bằng cách sử dụng phương pháp hấp thụ nguyên tử hoặc phép đo phổ phát xạ ICP được mô tả sau trong phần các ví dụ phân tích.

Như đối với kim loại kiềm được xác nhận bằng phương pháp hấp thụ nguyên tử hoặc phép đo phổ phát xạ ICP, tinh thể có thể được xác nhận là tinh thể muối kim loại kiềm đơn của NeuAc khan bằng cách đo hàm lượng kim loại kiềm trong tinh thể.

Ví dụ, tinh thể NeuAc khan có thể được xác nhận là tinh thể muối natri đơn bởi thực tế là hàm lượng natri trong tinh thể bằng $6,9 \pm 1,0\%$ theo trọng lượng, tốt hơn là bằng $6,9 \pm 0,5\%$ theo trọng lượng, tốt nhất là bằng $6,9 \pm 0,3\%$ theo trọng lượng.

Tinh thể NeuAc khan có thể được xác nhận là tinh thể muối kali đơn bởi thực tế là hàm lượng kali trong tinh thể bằng $11,3 \pm 1,0\%$ theo trọng lượng, tốt hơn là bằng $11,3 \pm 0,5\%$ theo trọng lượng, tốt nhất là bằng $11,3 \pm 0,3\%$ theo trọng lượng.

Tinh thể theo sáng chế bao gồm tinh thể muối natri NeuAc khan, mẫu nhiễu xạ tia X bột của nó sử dụng $\text{CuK}\alpha$ làm nguồn tia X được xác định bởi các giá trị được thể hiện trên các hình vẽ từ Fig.1 đến Fig.3 và các Bảng 1, 4 và 6. Ở đây, các hình vẽ Fig.1, Fig.2 và Fig.3 tương ứng với các kết quả phân tích của các tinh thể muối natri NeuAc khan của các Bảng 1, 4 và 6, tương ứng.

Ngoài ra, tinh thể theo sáng chế bao gồm tinh thể muối kali NeuAc khan, mẫu nhiễu xạ tia X bột của nó sử dụng $\text{CuK}\alpha$ làm nguồn tia X được xác định bởi các giá trị được thể hiện trên các hình vẽ từ Fig.6 đến Fig.8 và các Bảng 8, 11 và 13. Ở đây, các hình vẽ Fig.6, Fig.7 và Fig.8 tương ứng với các kết quả phân tích của các tinh thể muối kali NeuAc khan của các Bảng 8, 11 và 13, tương ứng.

Hơn nữa, tinh thể theo sáng chế bao gồm tinh thể muối natri NeuAc khan thể hiện quang phổ hấp thụ hồng ngoại được minh họa trên Fig.4 khi được đưa vào phân tích quang phổ hồng ngoại (IR) được mô tả sau trong phần các ví dụ phân tích.

Ngoài ra, tinh thể thể hiện quang phổ hấp thụ hồng ngoại được minh họa trên Fig.9 khi được đưa vào phân tích IR theo cùng cách nêu trên có thể được coi là tinh thể muối kali NeuAc khan theo sáng chế.

2. Quy trình sản xuất tinh thể muối kim loại kiềm NeuAc khan theo sáng chế

Quy trình sản xuất tinh thể muối kim loại kiềm NeuAc khan theo sáng chế là quy trình bao gồm việc bổ sung hoặc bổ sung nhỏ giọt dung môi được chọn từ nhóm chỉ bao gồm rượu và keton vào dung dịch NeuAc trong nước chứa hợp chất có kim loại kiềm và có giá trị độ pH nằm trong khoảng từ 3,0 đến 9,0, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 4,5 đến 8,5, tốt nhất là nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,5, để làm kết tủa tinh thể của muối kim loại kiềm NeuAc khan, và thu lấy tinh thể muối kim loại kiềm NeuAc khan từ dung dịch nước.

NeuAc có mặt trong dung dịch NeuAc trong nước có thể được tạo ra bằng phương pháp bất kỳ trong số phương pháp lên men, phương pháp enzym, phương pháp chiết từ các sản phẩm tự nhiên, phương pháp tổng hợp hóa học và các phương pháp sản xuất khác.

Trong trường hợp mà vật liệu rắn mà gây cản trở quá trình kết tinh diễn ra trong dung dịch NeuAc trong nước, vật liệu rắn có thể được loại bỏ bằng cách sử dụng phương pháp tách ly tâm, lọc, lọc gôm, và tương tự. Trong trường hợp mà tạp chất hoặc muối tan được trong nước mà gây cản trở quá trình kết tinh diễn ra trong dung dịch NeuAc trong nước, tạp chất hoặc muối tan được trong nước có thể được loại bỏ bằng cách cho dung dịch nước đi qua cột được nhồi nhựa trao đổi ion, và tương tự.

Nồng độ NeuAc trong dung dịch nước là bằng 200g/L hoặc lớn hơn, tốt hơn là bằng 300g/L hoặc lớn hơn, tốt hơn nữa là bằng 400g/L hoặc lớn hơn, còn tốt hơn nữa là 500g/L hoặc lớn hơn, tốt nhất là bằng 600g/L hoặc lớn hơn. Để điều chỉnh nồng độ trong dung dịch nước đến nồng độ nêu trên, dung dịch nước có thể được cô đặc bằng phương pháp cô đặc thông thường như là phương pháp cô đặc gia nhiệt hoặc phương pháp cô đặc chân không.

Tốt hơn, kim loại kiềm có thể là natri hoặc kali.

Hợp chất có kim loại kiềm bao gồm hợp chất bazơ như là hydroxit kim loại kiềm, cacbonat kim loại kiềm và kim loại kiềm làm chất nền đơn giản, và muối trung hòa như là sulfat kim loại kiềm, nitrat kim loại kiềm và clorua kim loại kiềm.

Trong trường hợp mà kim loại kiềm là natri, hợp chất bazơ bao gồm, ví dụ, natri hydroxit, natri cacbonat, và natri làm chất nền đơn giản, và muối trung hòa bao gồm, ví dụ, sulfat natri, nitrat natri, và clorua natri.

Trong trường hợp mà kim loại kiềm là kali, hợp chất bazơ bao gồm, ví dụ, kali hydroxit, kali cacbonat, và kali làm chất nền đơn giản, và muối trung hòa bao gồm, ví dụ, kali sulfat, kali nitrat, và kali clorua.

Trong trường hợp sử dụng hợp chất bazơ làm hợp chất có kim loại kiềm, dung dịch NeuAc trong nước chứa hợp chất có kim loại kiềm và có giá trị độ pH nằm trong khoảng từ 3,0 đến 9,0, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 4,5 đến 8,5, tốt nhất là nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,5, có thể thu được bằng cách điều chỉnh độ pH của dung dịch NeuAc trong nước nhờ sử dụng hợp chất bazơ.

Rượu có thể là rượu C1-C6, tốt hơn là rượu C1-C3, tốt hơn nữa là rượu được chọn từ nhóm chỉ bao gồm metanol, etanol, n-propanol và isopropyl rượu, tốt nhất là rượu được chọn từ nhóm chỉ bao gồm metanol và etanol.

Keton có thể là keton được chọn từ axeton, metyl etyl keton và dietyl keton, tốt hơn là axeton.

Nhiệt độ của dung dịch nước ở thời điểm bổ sung hoặc bổ sung nhỏ giọt dung môi được chọn từ nhóm chỉ bao gồm rượu và keton có thể là nhiệt độ bất kỳ miễn là NeuAc không bị phân huỷ, nhưng để giảm mức độ hòa tan và do đó tăng cường tỷ lệ quá trình kết tinh của tinh thể muối natri NeuAc khan, nhiệt độ có thể là 80°C hoặc nhỏ hơn, tốt hơn là 70°C hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa là 60°C hoặc nhỏ hơn, còn tốt hơn nữa là 50°C hoặc nhỏ hơn, tốt nhất là bằng 40°C hoặc nhỏ hơn.

Lượng dung môi được chọn từ nhóm chỉ bao gồm rượu và keton được bổ sung hoặc được bổ sung nhỏ giọt có thể là từ 1 đến 8 lần, tốt hơn là từ 2 đến 6 lần, tốt nhất là từ 3 đến 5 lần, xét theo lượng dung dịch nước.

Thời gian để dung môi được chọn từ rượu và keton được bổ sung hoặc được bổ sung nhỏ giọt có thể nằm trong khoảng từ 1 đến 48 giờ, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 3 đến 30 giờ, tốt nhất là nằm trong khoảng từ 5 đến 20 giờ.

Trong bước bổ sung hoặc bổ sung nhỏ giọt dung môi được chọn từ rượu và keton, trước khi kết tủa tinh thể muối kim loại kiềm NeuAc khan, tinh thể của muối kim loại kiềm NeuAc khan có thể được bổ sung ở dạng tinh thể hạt sao cho nồng độ trong dung dịch nước có thể nằm trong khoảng từ 0,2 đến 25g/L, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10g/L, tốt nhất là nằm trong khoảng từ 2 đến 5g/L.

Thời gian mà dạng tinh thể hạt được bổ sung có thể nằm trong khoảng từ 1 đến 5 giờ, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 4 giờ, tốt nhất là nằm trong khoảng từ 1 đến 3 giờ, sau khi việc bổ sung nhỏ giọt hoặc bổ sung dung môi được chọn từ rượu và keton được bắt đầu.

Sau khi tinh thể của muối kim loại kiềm NeuAc khan được kết tủa như trên, tinh thể được kết tủa có thể được già hóa tiếp trong từ 1 đến 48 giờ, tốt hơn nữa là trong từ 1 đến 24 giờ, tốt nhất là trong từ 1 đến 12 giờ.

“Già hóa” biểu thị việc tăng trưởng tinh thể một khi dừng bước bổ sung hoặc bổ sung nhỏ giọt dung môi được chọn từ nhóm chỉ bao gồm rượu và keton.

Sau khi tinh thể được già hóa, bước bổ sung hoặc bổ sung nhỏ giọt dung môi được chọn từ nhóm chỉ bao gồm rượu và keton có thể được bắt đầu lại.

Phương pháp dùng để thu lấy tinh thể muối kim loại kiềm NeuAc khan không bị giới hạn cụ thể, nhưng có thể bao gồm lọc áp lực, lọc hút, tách ly tâm, và tương tự. Hơn nữa, để làm giảm sự bám dính của chất lỏng mẹ và do đó cải thiện chất lượng của tinh thể, tinh thể có thể được rửa một cách thích hợp. Dung dịch được sử dụng để rửa tinh thể không bị giới hạn cụ thể, nhưng nước, rượu metanol, etanol, axeton, n-propanol, isopropyl, và dung dịch được điều chế bằng cách trộn ở tỷ lệ tùy ý một dạng hoặc nhiều dạng của các thành phần được chọn từ các dung dịch này có thể được sử dụng.

Tinh thể ướt thu được sau đó được làm khô, nhờ đó có thể thu được thành phẩm cuối cùng. Như đối với các điều kiện làm khô, phương pháp bất kỳ có thể được sử dụng miễn là dạng của muối kim loại kiềm NeuAc khan có thể được duy trì, và

phương pháp làm khô dưới áp suất giảm, làm khô tầng sôi, làm khô bang khí cưỡng bức và phương pháp làm khô tương tự có thể được áp dụng. Nhiệt độ làm khô có thể nằm trong khoảng từ nhiệt độ bất kỳ miễn là nước dính vào có thể được loại bỏ, nhưng nhiệt độ có thể tốt hơn là 80°C hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa là 60°C hoặc nhỏ hơn.

Bằng cách dùng các điều kiện quá trình kết tinh được mô tả trên đây, có thể thu được tinh thể có độ tinh khiết cao của muối kim loại kiềm NeuAc khan. Độ tinh khiết của tinh thể muối kim loại kiềm NeuAc khan có thể là 97% hoặc lớn hơn, tốt hơn là 98% hoặc lớn hơn, tốt hơn nữa là 99% hoặc lớn hơn, tốt nhất là 99,5% hoặc lớn hơn.

Tinh thể muối kim loại kiềm NeuAc khan, mà có thể được tạo ra bởi quy trình sản xuất nêu trên đây, bao gồm, ví dụ, tinh thể muối natri NeuAc khan, mẫu nhiễu xạ tia X bột trong đó có sử dụng $\text{CuK}\alpha$ làm nguồn tia X được xác định bởi các giá trị được thể hiện trên các hình vẽ từ Fig.1 đến Fig.3 và các Bảng 1, 4 và 6, và tinh thể muối kali NeuAc khan, được xác định bởi các giá trị được thể hiện trên các hình vẽ từ Fig.6 đến Fig.8 và các Bảng 8, 11 và 13.

Các ví dụ phân tích

(1) Nhiễu xạ tia X bột

Tiến hành việc đo bằng cách sử dụng thiết bị nhiễu xạ tia X bột (X-ray diffraction - XRD), Ultima IV (được sản xuất bởi Rigaku Corporation), theo sách hướng dẫn sử dụng.

(2) Đo mức độ hòa tan

Bổ sung tinh thể muối natri NeuAc khan, tinh thể muối kali NeuAc khan, hoặc tinh thể NeuAc dihydrat đã được biết đến vào nước được điều chỉnh đến nhiệt độ tương ứng cho đến khi từng tinh thể không hòa tan được nữa và sau khi giữ dung dịch trong thời gian đủ dài kèm theo khuấy, gom dịch nổi bề mặt không chứa tinh thể và đo nồng độ bằng cách sử dụng các điều kiện phân tích HPLC sau.

Cột bảo vệ: Shodex SUGAR SH-G $\phi 6.0 \times 50\text{mm}$

Cột: SUGAR SH1011 $\phi 8.0 \times 300\text{mm} \times 2$ cột nối tiếp

Nhiệt độ cột: 60°C

Chất đệm: dung dịch axit sulfuric 0,005mol/L trong nước

Vận tốc chảy: 0,6mL/phút

Đầu dò: đầu dò tia tử ngoại (bước sóng: 210nm)

(3) Đo hàm lượng hơi ẩm của tinh thể bằng Phương pháp Karl-Fisher

Tiến hành việc đo bằng cách sử dụng thiết bị MKA-510N/MKS-510N (được sản xuất bởi Kyoto Electronics Manufacturing Co., Ltd.) theo sách hướng dẫn sử dụng.

(4) Đo hàm lượng của natri hoặc kali

Tiến hành việc đo bằng cách sử dụng phép đo phổ phát xạ ICP, Model ICPS-8100 (được sản xuất bởi Shimadzu Corporation), theo sách hướng dẫn sử dụng.

(5) Đo nhiệt độ nóng chảy

Tiến hành việc đo bằng cách sử dụng thiết bị Melting Point M-565 (được sản xuất bởi BUCHI) theo sách hướng dẫn sử dụng.

(6) Phân tích quang phổ hồng ngoại (IR)

Tiến hành việc đo bằng cách sử dụng thiết bị Model FTIR-8400 (được sản xuất bởi Shimadzu Corporation) theo sách hướng dẫn sử dụng.

Ví dụ tham khảo 1

Tạo ra dạng vô định hình phi tinh thể của muối natri NeuAc:

Tinh thể NeuAc khan (1,472,3g) được hòa tan trong nước, và điều chỉnh độ pH đến 6,74 bằng cách sử dụng natri hydroxit để tạo ra 4.400mL dung dịch nước chứa muối natri NeuAc. Đông khô một phần của dung dịch nước này để thu được bột màu trắng. Đo nhiễu xạ tia X bột của bột này, kết quả là, đỉnh nhiễu xạ tia X không được xác nhận. Do đó bột được phát hiện ra là có dạng vô định hình phi tinh thể.

Ví dụ tham khảo 2

Tạo ra dạng vô định hình phi tinh thể của muối kali NeuAc:

Hòa tan tinh thể NeuAc dihydrat (89,6g) trong nước, và điều chỉnh độ pH đến 6,88 bằng cách sử dụng kali hydroxit để tạo ra 800mL dung dịch nước chứa muối kali NeuAc. Đông khô dung dịch nước này để thu được bột màu trắng. Đo nhiễu xạ tia X bột của bột này, kết quả là, đỉnh nhiễu xạ tia X không được xác nhận. Do đó bột được phát hiện ra là có dạng vô định hình phi tinh thể.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Dưới đây là phần mô tả sáng chế thông qua các ví dụ, nhưng sáng chế không chỉ giới hạn ở các ví dụ này.

Ví dụ 1: Tạo ra tinh thể muối natri NeuAc khan (1)

Tinh thể NeuAc khan (1.472,3g) được hòa tan trong nước, và điều chỉnh độ pH đến 6,74 bằng cách sử dụng natri hydroxit để tạo ra 4.400 mL dung dịch. Cô đặc dung dịch nước này đến 2,0 L, và sử dụng phần 50mL của chất cô đặc thu được cho bước tiếp theo.

Trong khi duy trì 50mL dung dịch được cô đặc ở 40°C, bổ sung nhỏ giọt 200mL (lượng gấp 4 lần) metanol trong 8 giờ để làm kết tủa tinh thể. Bùn tinh thể được làm mát xuống 10°C, và sau đó thu lấy tinh thể bằng cách lọc, rửa với dung dịch 80% metanol trong nước và làm khô dưới điều kiện áp suất giảm ở 25°C để thu được 33,6g tinh thể.

Các kết quả của nhiễu xạ tia X bột của tinh thể được thể hiện trong Bảng 1. Trong Bảng này, "2 θ " biểu thị góc nhiễu xạ (2 θ°), và "Cường độ tương đối" biểu thị tỷ lệ cường độ tương đối (I/I_0). Các kết quả khi tỷ lệ cường độ tương đối bằng 5 hoặc lớn hơn được thể hiện trong bảng.

Bảng 1

2θ	Cường độ tương đối	2θ	Cường độ tương đối	2θ	Cường độ tương đối
11,14	42	29,44	11	43,84	10
11,32	49	29,76	15	44,88	7
13,46	5	30,78	12	45,48	13
14,62	100	31,40	22	46,04	7
17,60	8	32,38	15	46,54	12
19,18	40	32,60	8	47,10	5
19,48	22	33,46	6	49,52	13
19,82	55	34,88	12	50,42	8
21,30	9	35,10	13		
21,72	96	35,28	14		
22,04	50	35,90	21		
22,70	6	37,06	32		
24,16	24	38,12	6		
24,64	42	38,92	9		
25,58	26	39,32	8		
25,72	31	40,10	10		
26,48	6	40,52	13		
27,10	13	41,56	7		
27,44	13	41,96	11		
27,70	7	43,48	10		

Hàm lượng natri của tinh thể như được đo bởi phép đo phổ phát xạ ICP bằng 7,1% theo trọng lượng và về cơ bản là trùng với giá trị lý thuyết (6,9% theo trọng lượng) của muối natri đơn. Ngoài ra, lượng nước có mặt trong tinh thể bằng 1,0% theo trọng lượng hoặc nhỏ hơn.

Từ các kết quả này, tinh thể được phát hiện ra là tinh thể muối natri NeuAc khan.

Các đặc tính vật lý khác nhau của tinh thể được thể hiện trong Bảng 2. Đối với giá trị độ pH, dung dịch nước ở nồng độ 100g/L xét theo muối natri NeuAc được đo.

Bảng 2

Nước	Hàm lượng natri	Điểm nóng chảy	pH
%	%	°C	
0,71	7,1	187,5	6,74

Mức độ hòa tan trong nước của tinh thể muối natri NeuAc khan thu được ở trên và tinh thể NeuAc dihydrat được minh họa trên Fig.5.

Điều được phát hiện ra là tinh thể muối natri NeuAc khan có mức độ hòa tan lớn so với mức độ hòa tan của tinh thể NeuAc dihydrat đã được biết đến và có độ hòa tan rất tốt.

Đối với tinh thể muối natri NeuAc khan và dạng vô định hình phi tinh thể của natri NeuAc có được trong Ví dụ Tham khảo 1, sự thay đổi trọng lượng trong môi trường khí quyển ở 25°C và độ ẩm 66% được so sánh, và các kết quả được thể hiện trong Bảng 3.

Bảng 3

Thời gian trôi qua [giờ]	0	3	7	24
Tinh thể muối natri	0,00	-0,04	-0,02	-0,04
Dạng vô định hình phi tinh thể của	0,00	9,47	12,2	15,9

(Tỷ lệ thay đổi trọng lượng [%])

Dạng vô định hình phi tinh thể của muối natri NeuAc đã thể hiện sự gia tăng trọng lượng rõ rệt do hấp thụ ẩm và bị chảy rữa khi để trôi qua 24 giờ. Mặt khác, với tinh thể muối natri NeuAc khan, không nhận thấy có tăng trọng lượng, và điều này cho thấy rằng có thể ngăn chặn được việc hấp thụ ẩm bởi quá trình kết tinh.

Ngoài ra, điểm nóng chảy của tinh thể muối natri NeuAc khan bằng 187,5°C và cao hơn so với điểm nóng chảy khoảng 100°C của natri NeuAc trihydrat đã được biết đến. Do đó, điều phát hiện ra là tinh thể muối natri NeuAc khan ổn định ngay cả ở điều kiện nhiệt độ cao.

Ví dụ 2: Tạo ra tinh thể muối natri NeuAc khan (2)

Bổ sung nhỏ giọt 12,5mL etanol trong khi duy trì 50mL dung dịch đậm đặc được điều chế trong Ví dụ 1 ở 25°C, trong 2 giờ. Bổ sung tinh thể có được trong Ví dụ 1 ở dạng tinh thể hạt để làm kết tủa tinh thể. Sau khi để tinh thể già hóa trong 4 giờ, nâng nhiệt độ đến 40°C, và bổ sung nhỏ giọt 137,5mL (lượng bổ sung cuối: lượng gấp 3 lần) của etanol trong 13 giờ. Bùn tinh thể được làm mát xuống 10°C và được già hóa trong 3 giờ, và sau đó thu lấy tinh thể bằng cách lọc, rửa với dung dịch etanol 80% trong nước và làm khô dưới điều kiện áp suất giảm ở 25°C để thu được 36,0g tinh thể.

Các kết quả của nhiễu xạ tia X bột của tinh thể được thể hiện trong Bảng 4. Trong Bảng này, " 2θ " biểu thị góc nhiễu xạ ($2\theta^\circ$), và "Cường độ tương đối" biểu thị tỷ lệ cường độ tương đối (I/I_0). Các kết quả khi tỷ lệ cường độ tương đối bằng 5 hoặc lớn hơn được thể hiện trong bảng.

Bảng 4

2θ	Cường độ tương đối	2θ	Cường độ tương đối	2θ	Cường độ tương đối
11,12	46	29,44	10	43,80	9
11,30	53	29,72	15	44,86	7
13,46	5	30,76	12	45,46	12
14,60	100	31,36	21	46,00	7
17,60	8	32,34	14	46,52	11
19,16	33	32,58	7	47,08	5
19,46	22	33,42	6	49,50	12
19,80	55	34,82	12	50,40	7
21,28	9	35,06	12		
21,70	95	35,26	13		
22,02	52	35,86	19		
22,68	6	37,04	30		
24,14	23	38,10	6		
24,62	42	38,90	8		
25,56	25	39,30	8		
25,70	31	40,08	8		
26,44	6	40,50	12		
27,08	13	41,50	7		
27,42	12	41,90	11		
27,66	7	43,46	10		

Mẫu nhiễu xạ tia X bột và các đặc tính vật lý của tinh thể về cơ bản là giống như của tinh thể muối natri NeuAc khan thu được trong Ví dụ 1, và do đó có thể hiểu rằng, tinh thể này cũng là tinh thể muối natri NeuAc khan.

Các đặc tính vật lý khác nhau của tinh thể được thể hiện trong Bảng 5. Đối với giá trị độ pH, dung dịch nước ở nồng độ 100g/L xét theo muối natri NeuAc được đo.

Bảng 5

Nước	Hàm lượng natri	Điểm nóng chảy	pH
%	%	$^\circ\text{C}$	
0,82	7,1	188,1	6,8

Ví dụ 3: Tạo ra tinh thể muối natri NeuAc khan (3)

Trong khi duy trì 50mL dung dịch đậm đặc được điều chế trong Ví dụ 1 ở 25°C, bổ sung nhỏ giọt 200mL (lượng gấp 4 lần) metanol trong 8 giờ để làm kết tủa tinh thể. Bùn tinh thể được làm mát xuống 10°C, và sau đó thu lấy tinh thể bằng cách lọc, rửa với dung dịch 80% metanol trong nước và làm khô dưới điều kiện áp suất giảm ở 25°C để thu được 32,7g tinh thể.

Các kết quả của nhiễu xạ tia X bột của tinh thể được thể hiện trong Bảng 6. Trong Bảng này, "2 θ " biểu thị góc nhiễu xạ (2 θ°), và "Cường độ tương đối" biểu thị tỷ lệ cường độ tương đối (I/I_0). Các kết quả khi tỷ lệ cường độ tương đối bằng 5 hoặc lớn hơn được thể hiện trong bảng.

Bảng 6

2 θ	Cường độ tương đối	2 θ	Cường độ tương đối	2 θ	Cường độ tương đối
11,02	32	29,42	9	43,86	8
11,28	49	29,68	15	44,80	7
13,44	5	30,72	13	45,42	9
14,58	100	31,34	19	46,00	7
17,58	8	32,30	16	46,50	9
19,16	22	32,58	7	49,50	11
19,42	23	33,38	7	50,42	7
19,76	63	34,80	12		
21,24	10	35,28	12		
21,68	92	35,84	19		
22,00	55	37,02	22		
22,66	6	38,08	6		
24,12	24	38,82	8		
24,60	45	39,32	6		
25,54	23	39,62	5		
25,68	23	40,06	7		
26,44	7	40,58	10		
27,06	13	41,50	7		
27,40	11	41,92	11		
27,66	7	43,40	10		

Mẫu nhiễu xạ tia X bột của tinh thể về cơ bản là giống như các loại của các tinh thể muối natri NeuAc khan thu được trong các ví dụ 1 và 2, và do đó có thể hiểu rằng, tinh thể này cũng là tinh thể muối natri NeuAc khan.

Đối với tinh thể muối natri NeuAc khan và tinh thể NeuAc dihydrat đã được biết đến, mức độ biến màu khi bảo quản trong hệ đóng ở 60°C được so sánh, và các kết quả được thể hiện trong Bảng 7. Mức độ biến màu được biểu thị bởi độ truyền qua T % 430nm = 100×10^{-A} (A=Abs: 430nm, 1cm).

Bảng 7

Thời gian trôi qua [ngày]	0	3	6
Tinh thể muối natri	99,98	100,0	100,0
Tinh thể của dihydrat	100,1	73,26	50,46

(Độ truyền qua T % 430nm)

Điều được phát hiện ra là sự biến màu của tinh thể muối natri NeuAc khan trong quá trình lưu trữ là cực thấp so với tinh thể NeuAc dihydrat đã được biết đến.

Ví dụ 4: Tạo ra tinh thể muối kali NeuAc khan (1)

Hòa tan tinh thể NeuAc dihydrat (1,451g) trong nước, và điều chỉnh độ pH đến 6,87 bằng cách sử dụng kali hydroxit để tạo ra 2,9 L dung dịch. Cô đặc dung dịch nước này đến 1,9 L, và sử dụng phần 250mL của chất cô đặc thu được cho bước tiếp theo.

Trong khi duy trì 250mL dung dịch được cô đặc ở 20°C, bổ sung nhỏ giọt 750mL (lượng gấp 3 lần) metanol trong 1 giờ để làm kết tủa tinh thể. Thu lấy tinh thể bằng cách lọc, rửa với dung dịch metanol 75% trong nước và sau đó làm khô dưới điều kiện áp suất giảm ở 25°C để thu được 144,7g tinh thể.

Các kết quả của nhiễu xạ tia X bột của tinh thể được thể hiện trong Bảng 8. Trong Bảng này, "2 θ " biểu thị góc nhiễu xạ (2 θ°), và "Cường độ tương đối" biểu thị tỷ lệ cường độ tương đối (I/I_0). Các kết quả khi tỷ lệ cường độ tương đối bằng 5 hoặc lớn hơn được thể hiện trong bảng.

Bảng 8

2θ	Cường độ tương đối	2θ	Cường độ tương đối	2θ	Cường độ tương đối
10,08	15	27,12	11	36,60	10
10,76	50	27,66	13	37,12	5
12,08	11	27,90	10	37,56	13
13,78	10	28,46	45	37,66	11
14,78	100	29,18	5	38,62	8
15,26	12	29,72	5	38,74	7
17,48	18	29,96	12	39,08	7
17,88	27	30,44	15	39,20	6
20,18	27	31,94	11	39,54	16
20,92	18	32,38	10	39,84	15
21,26	50	33,74	16	40,76	13
21,68	19	33,96	16	41,42	11
22,34	10	34,36	10	41,90	7
22,94	70	34,56	11	42,44	8
23,20	36	34,88	7	43,52	10
23,54	6	35,34	14	44,34	12
23,94	27	35,50	25	45,72	7
24,26	5	35,64	23	47,94	7
25,66	53	35,98	14		
26,24	5	36,06	9		

Hàm lượng kali của tinh thể như được đo bởi phép đo phổ phát xạ ICP bằng 11,5% theo trọng lượng và về cơ bản là trùng với giá trị lý thuyết (11,3% theo trọng lượng) của muối kali đơn. Ngoài ra, lượng nước có mặt trong tinh thể bằng 1,0% theo trọng lượng hoặc nhỏ hơn.

Từ các kết quả này, tinh thể được phát hiện ra là tinh thể muối kali NeuAc khan.

Các đặc tính vật lý khác nhau của tinh thể được thể hiện trong Bảng 9. Đối với giá trị độ pH, dung dịch nước ở nồng độ 100g/L xét theo muối kali NeuAc được đo.

Bảng 9

Nước	Hàm lượng kali	Điểm nóng chảy	pH
%	%	°C	
0,58	11,5	174,6	6,6

Mức độ hòa tan trong nước của tinh thể muối kali NeuAc khan thu được trên đây và tinh thể NeuAc dihydrat được minh họa trên Fig.10.

Điều được phát hiện ra là tinh thể muối kali NeuAc khan có mức độ hòa tan lớn so với mức độ hòa tan của tinh thể NeuAc dihydrat đã được biết đến và có độ hòa tan rất tốt.

Đối với tinh thể muối kali NeuAc khan và dạng vô định hình phi tinh thể của muối kali NeuAc có được trong Ví dụ Tham khảo 2, so sánh sự thay đổi trọng lượng trong môi trường khí quyển ở 25°C và độ ẩm 66%, và các kết quả được thể hiện trong Bảng 10.

Bảng 10

Thời gian trôi qua [giờ]	0	3	7	24
Tinh thể muối kali	0,00	0,06	0,00	-0,06
Dạng vô định hình phi tinh thể của	0,00	1,49	4,36	7,71

(Tỷ lệ thay đổi trọng lượng [%])

Dạng vô định hình phi tinh thể của muối kali NeuAc đã thể hiện sự gia tăng trọng lượng rõ rệt do hấp thụ ẩm và bị chảy rữa khi để trôi qua 24 giờ. Mặt khác, với tinh thể muối kali NeuAc khan, không nhận thấy có tăng trọng lượng và điều được phát hiện ra là có thể ngăn chặn được việc hấp thụ ẩm bởi quá trình kết tinh.

Ngoài ra, điểm nóng chảy của tinh thể muối kali NeuAc khan bằng 174,6°C và cao hơn so với điểm nóng chảy khoảng 100°C của natri NeuAc trihydrat đã được biết đến. Do đó, điều được phát hiện ra là tinh thể muối kali NeuAc khan ổn định ngay cả ở điều kiện nhiệt độ cao.

Ví dụ 5: Tạo ra tinh thể muối kali NeuAc khan (2)

Tinh thể NeuAc dihydrat (1,145g) được hòa tan trong nước, và điều chỉnh độ pH đến 6,95 bằng cách sử dụng kali hydroxit. Dung dịch được cô đặc đến 1,5 L, bổ sung 20mL nước vào 40mL dung dịch được cô đặc thu được, và sau đó phân 50mL dung dịch thu được khi đó được sử dụng cho bước tiếp theo.

Trong khi duy trì 50mL dung dịch ở 40°C, bổ sung nhỏ giọt 60mL etanol trong 2 giờ. Bổ sung ở dạng tinh thể hạt tinh thể có được trong Ví dụ 4 để làm kết tủa tinh thể. Sau khi để tinh thể già hóa trong 6 giờ, bổ sung nhỏ giọt thêm 140mL (lượng bổ

sung cuối: lượng gấp 4 lần) của etanol trong 12 giờ. Bùn tinh thể được làm mát xuống 10°C và được giã hóa trong 3 giờ, và sau đó thu lấy tinh thể bằng cách lọc, rửa với dung dịch etanol 80% trong nước và làm khô dưới điều kiện áp suất giảm ở 25°C để thu được 25,9g tinh thể.

Các kết quả của nhiễu xạ tia X bột của tinh thể được thể hiện trong Bảng 11. Trong Bảng này, "2 θ " biểu thị góc nhiễu xạ (2 θ°), và "Cường độ tương đối" biểu thị tỷ lệ cường độ tương đối (I/I_0). Các kết quả khi tỷ lệ cường độ tương đối bằng 5 hoặc lớn hơn được thể hiện trong bảng.

Bảng 11

2 θ	Cường độ tương đối	2 θ	Cường độ tương đối	2 θ	Cường độ tương đối
10,06	41	28,42	22	40,76	12
10,76	100	29,94	10	41,90	13
12,06	5	30,44	24	41,40	7
14,76	32	31,94	5	42,02	9
15,24	5	32,38	9	42,50	7
17,46	9	33,74	40	43,38	6
17,86	63	33,84	22	43,50	7
20,18	58	33,96	14	43,88	5
20,90	10	34,40	6	44,32	12
21,24	26	34,86	7	45,72	8
21,56	9	35,34	8	47,94	7
22,92	46	35,50	20	48,96	6
23,20	57	35,60	13		
23,54	11	35,98	7		
23,94	7	36,58	10		
25,64	31	37,54	5		
26,22	7	38,62	7		
27,12	5	39,22	5		
27,60	29	39,52	6		
27,88	12	39,82	14		

Mẫu nhiễu xạ tia X bột và các đặc tính vật lý của tinh thể về cơ bản là giống như của tinh thể muối kali NeuAc khan thu được trong Ví dụ 4, và do đó có thể hiểu rằng, tinh thể này cũng là tinh thể muối kali NeuAc khan.

Các đặc tính vật lý khác nhau của tinh thể được thể hiện trong Bảng 12. Đối với giá trị độ pH, dung dịch nước ở nồng độ 100g/L xét theo kali NeuAc được đo.

Bảng 12

Nước	Hàm lượng kali	Điểm nóng chảy	pH
%	%	°C	
0,85	11,3	184,1	6,5

Ví dụ 6: Tạo ra tinh thể muối kali NeuAc khan (3)

Trong khi duy trì 50mL dung dịch đậm đặc được điều chế trong Ví dụ 5 ở 50°C, bổ sung nhỏ giọt 150mL metanol trong 1 giờ. Tinh thể có được trong Ví dụ 4 được bổ sung ở dạng tinh thể hạt để làm kết tủa tinh thể. Sau khi già hóa tinh thể trong 1 giờ, bổ sung nhỏ giọt thêm 50mL (lượng bổ sung cuối: lượng gấp 4 lần) của metanol trong 10 giờ. Bùn tinh thể được làm mát xuống 10°C và được già hóa trong 3 giờ, và sau đó thu lấy tinh thể bằng cách lọc, rửa với dung dịch 80% metanol trong nước và làm khô dưới điều kiện áp suất giảm ở 25°C để thu được 34,3g tinh thể.

Các kết quả của nhiễu xạ tia X bột của tinh thể được thể hiện trong Bảng 13. Trong Bảng này, "2 θ " biểu thị góc nhiễu xạ (2 θ°), và "Cường độ tương đối" biểu thị tỷ lệ cường độ tương đối (I/I_0). Các kết quả khi tỷ lệ cường độ tương đối bằng 5 hoặc lớn hơn được thể hiện trong bảng.

Bảng 13

2θ	Cường độ tương đối	2θ	Cường độ tương đối	2θ	Cường độ tương đối	2θ	Cường độ tương đối
10,06	20	26,22	5	36,58	10	45,70	9
10,76	69	27,10	10	37,12	5	46,48	6
12,06	11	27,58	16	37,52	13	47,26	6
13,76	9	27,88	12	37,62	12	47,92	9
14,76	100	28,44	48	38,62	9	48,96	7
15,26	11	29,18	5	38,72	8	49,52	5
17,48	20	29,70	5	39,06	7	49,80	5
17,86	36	29,96	14	39,18	7		
18,24	5	30,44	18	39,50	15		
20,18	34	31,94	12	39,80	17		
20,90	21	32,36	12	40,76	14		
21,24	55	33,72	18	41,40	12		
21,66	17	33,96	18	41,88	8		
22,34	9	34,38	10	42,46	9		
22,92	82	34,52	10	43,24	9		
23,20	47	34,88	8	43,34	10		
23,54	8	35,34	15	43,50	11		
23,92	24	35,50	29	43,82	9		
24,22	5	35,60	26	44,30	13		
25,64	59	35,96	15	45,22	6		

Mẫu nhiễu xạ tia X bột của tinh thể về cơ bản là giống như mẫu nhiễu xạ tia X bột của các tinh thể muối kali NeuAc khan thu được trong các ví dụ 4 và 5, và do đó có thể hiểu rằng, tinh thể này cũng là tinh thể muối kali NeuAc khan.

Đối với tinh thể muối kali NeuAc khan và tinh thể NeuAc dihydrat đã được biết đến, mức độ biến màu khi bảo quản trong hệ đóng ở 60°C được so sánh, và các kết quả được thể hiện trong Bảng 14. Mức độ biến màu được biểu thị bởi độ truyền qua T % $430\text{nm} = 100 \times 10^{-A}$ ($A = \text{Abs: } 430\text{nm}, 1\text{cm}$).

Bảng 14

Thời gian trôi qua [ngày]	0	3	6
Tinh thể của muối kalo	99,90	99,73	99,63
Tinh thể dihydrat	100,1	73,26	50,46

(Độ truyền qua T % 430nm)

Điều được phát hiện ra là sự biến màu của tinh thể muối kali NeuAc khan trong quá trình lưu trữ là cực thấp so với tinh thể NeuAc dihydrat đã được biết đến.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Sáng chế đề xuất tinh thể kim loại kiềm NeuAc khan, mà là hữu dụng, ví dụ, làm sản phẩm, vật liệu thô hoặc chất trung gian của đồ ăn có lợi cho sức khỏe, dược phẩm, mỹ phẩm và tương tự, và quy trình sản xuất tinh thể này.

Chú giải các số chỉ dẫn

Trên Fig.5, hình thoi đen biểu thị tinh thể muối natri NeuAc khan, và hình thoi trắng biểu thị tinh thể NeuAc dihydrat.

Trên Fig.10, hình thoi đen biểu thị tinh thể muối kali NeuAc khan, và hình thoi trắng biểu thị tinh thể NeuAc dihydrat.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Tinh thể kim loại kiềm N-axetylneuraminat khan.
2. Tinh thể theo điểm 1, trong đó muối kim loại kiềm là muối natri hoặc muối kali.
3. Tinh thể theo điểm 1, trong đó muối kim loại kiềm là muối natri.
4. Tinh thể theo điểm 1, trong đó muối kim loại kiềm là muối kali.
5. Tinh thể theo điểm 3, trong đó tinh thể có các đỉnh ở góc nhiễu xạ (2θ) bằng $11,30\pm 0,20^\circ$, $14,60\pm 0,20^\circ$, $19,80\pm 0,20^\circ$, $21,70\pm 0,20^\circ$, và $22,02\pm 0,20^\circ$ trong nhiễu xạ tia X bột.
6. Tinh thể theo điểm 5, trong đó tinh thể còn có các đỉnh ở góc nhiễu xạ (2θ) bằng $11,12\pm 0,20^\circ$, $19,16\pm 0,20^\circ$, $24,62\pm 0,20^\circ$, $25,70\pm 0,20^\circ$, và $37,04\pm 0,20^\circ$ trong nhiễu xạ tia X bột.
7. Tinh thể theo điểm 6, trong đó tinh thể còn có các đỉnh ở góc nhiễu xạ (2θ) bằng $19,46\pm 0,20^\circ$, $24,14\pm 0,20^\circ$, $25,56\pm 0,20^\circ$, $31,34\pm 0,20^\circ$, và $35,86\pm 0,20$ trong nhiễu xạ tia X bột.
8. Tinh thể theo điểm 4, trong đó tinh thể có các đỉnh ở góc nhiễu xạ (2θ) bằng $10,76\pm 0,20^\circ$, $14,76\pm 0,20^\circ$, $21,24\pm 0,20^\circ$, $22,92\pm 0,20^\circ$, và $25,64\pm 0,20^\circ$ trong nhiễu xạ tia X bột.
9. Tinh thể theo điểm 8, trong đó tinh thể còn có các đỉnh ở góc nhiễu xạ (2θ) bằng $17,86\pm 0,20^\circ$, $20,18\pm 0,20^\circ$, $23,20\pm 0,20^\circ$, $23,94\pm 0,20^\circ$, và $28,44\pm 0,20^\circ$ trong nhiễu xạ tia X bột.
10. Tinh thể theo điểm 9, trong đó tinh thể còn có các đỉnh ở góc nhiễu xạ (2θ) bằng $17,48\pm 0,20^\circ$, $20,90\pm 0,20^\circ$, $21,66\pm 0,20^\circ$, $35,50\pm 0,20^\circ$, và $35,60\pm 0,20^\circ$ trong nhiễu xạ tia X bột.
11. Quy trình sản xuất tinh thể kim loại kiềm N-axetylneuraminat khan, quy trình này bao gồm việc bổ sung hoặc bổ sung nhỏ giọt dung môi được chọn từ nhóm chỉ bao gồm rượu và keton vào dung dịch axit N-axetylneuraminic trong nước chứa hợp chất có kim loại kiềm và có giá trị độ pH nằm trong khoảng từ 3,0 đến 9,0 để làm kết tủa

tinh thể kim loại kiềm N-axetylneuraminat khan, và thu lấy tinh thể kim loại kiềm N-axetylneuraminat khan từ dung dịch nước.

12. Quy trình sản xuất theo điểm 11, trong đó muối kim loại kiềm là muối natri hoặc muối kali.

13. Quy trình sản xuất theo điểm 11 hoặc điểm 12, trong đó dung môi được chọn từ nhóm chỉ bao gồm rượu và keton là dung môi được chọn từ các rượu C1-C6, axeton, metyl etyl keton, và dietyl keton.

Fig.1

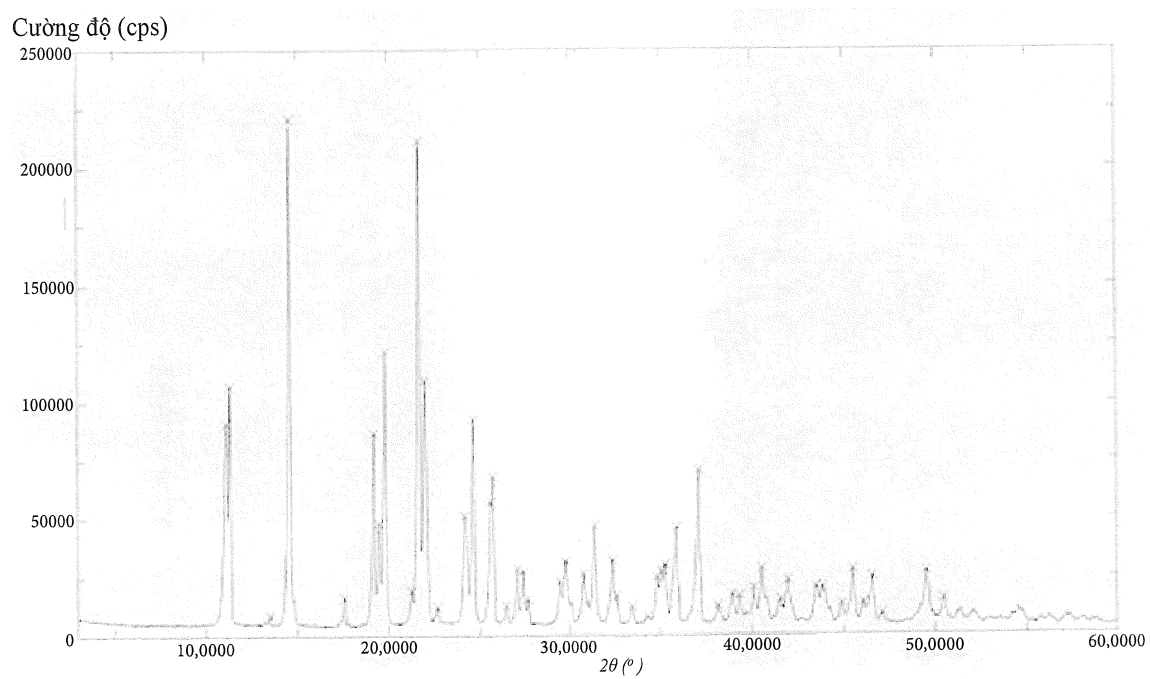


Fig.2

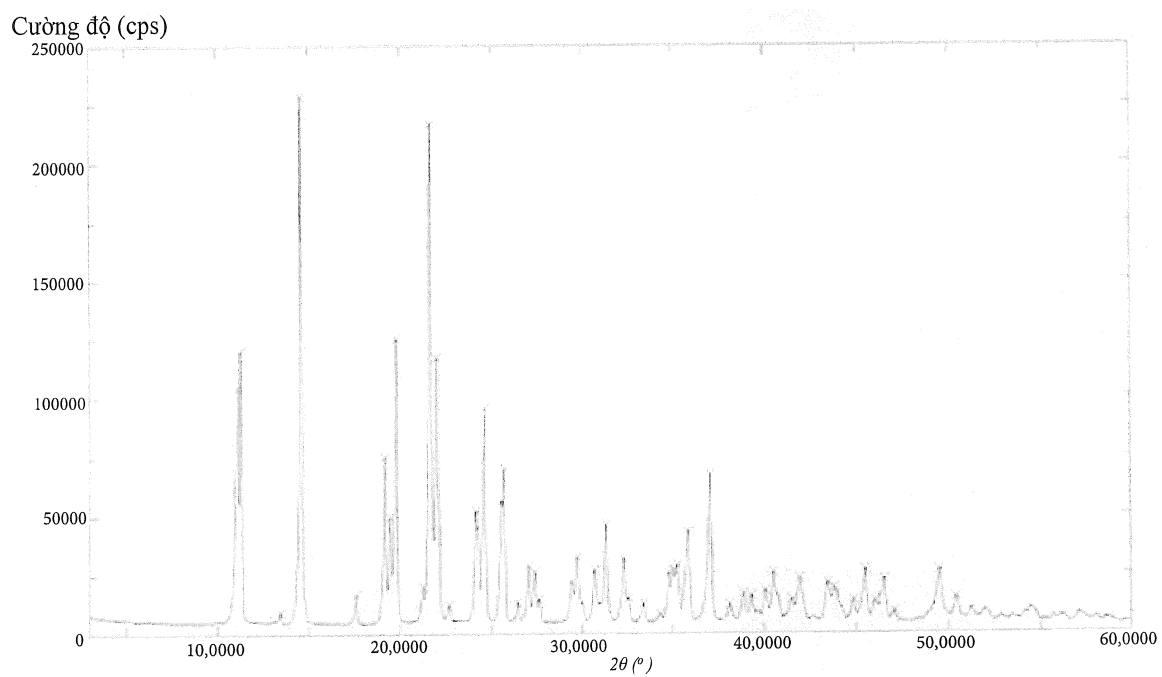


Fig.3

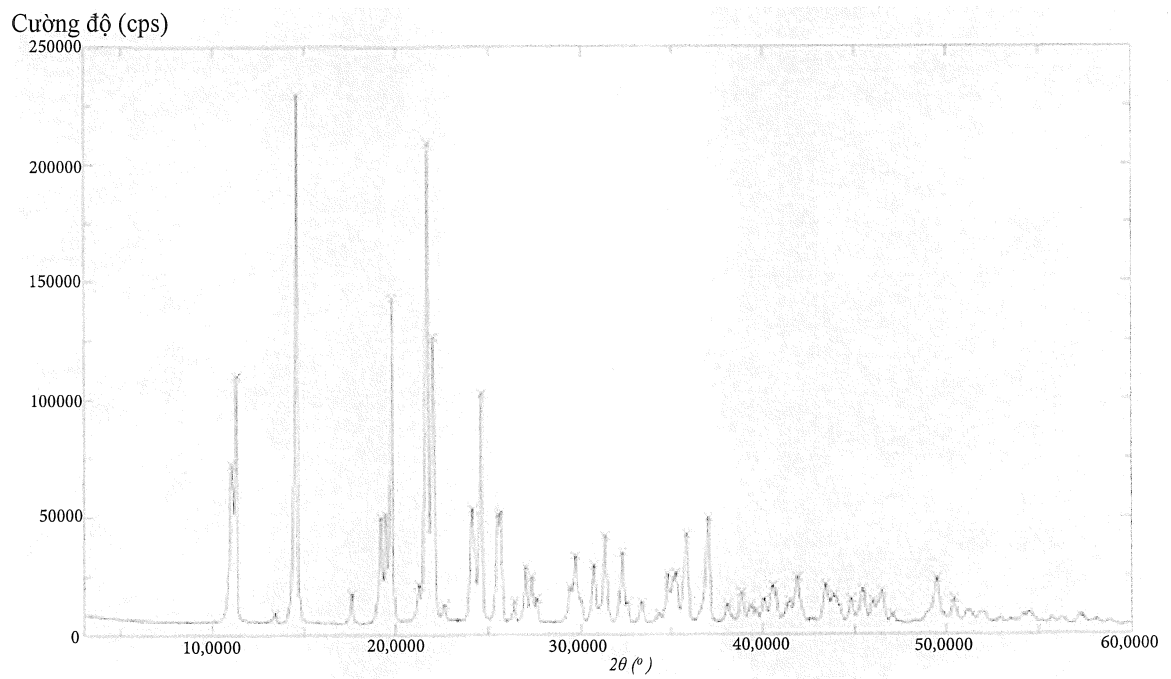


Fig.4

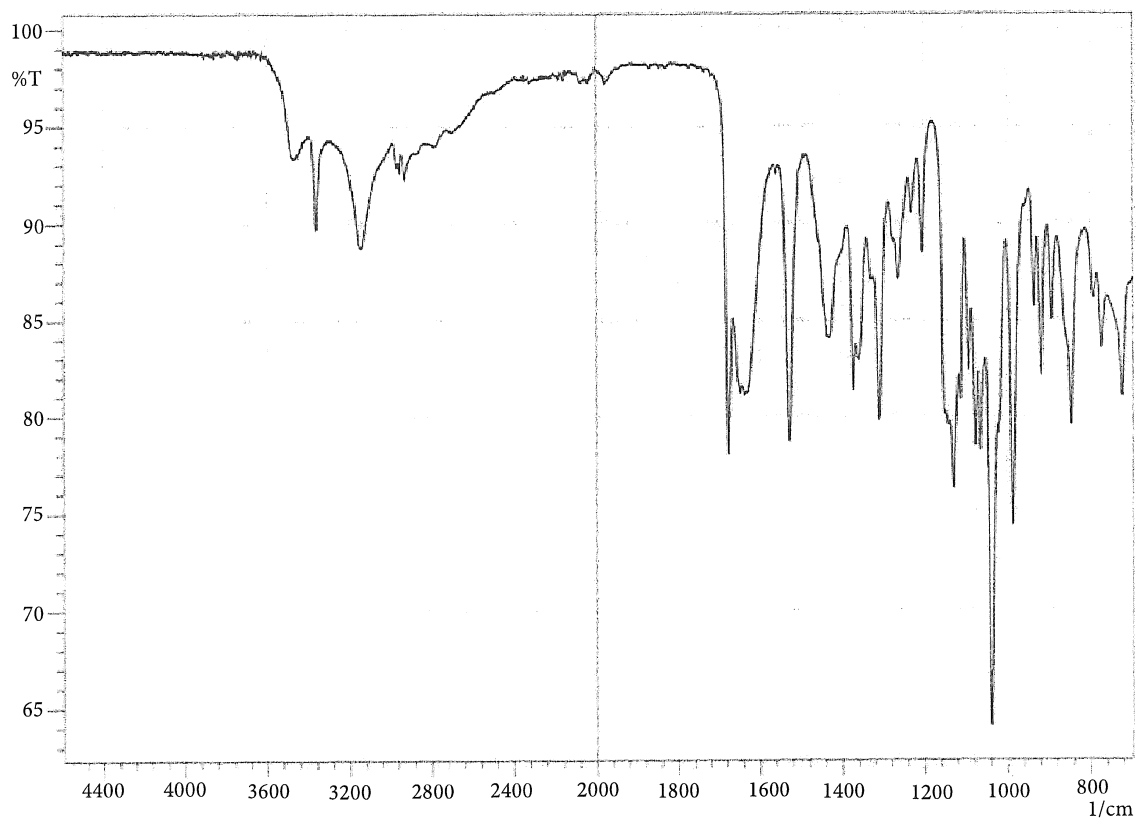


Fig.5

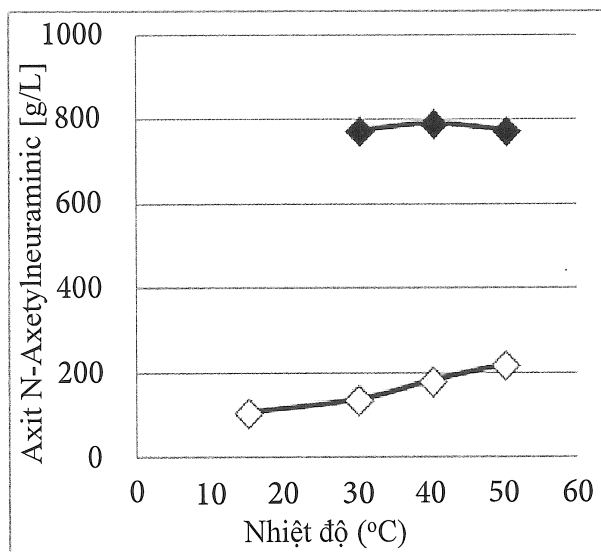


Fig.6

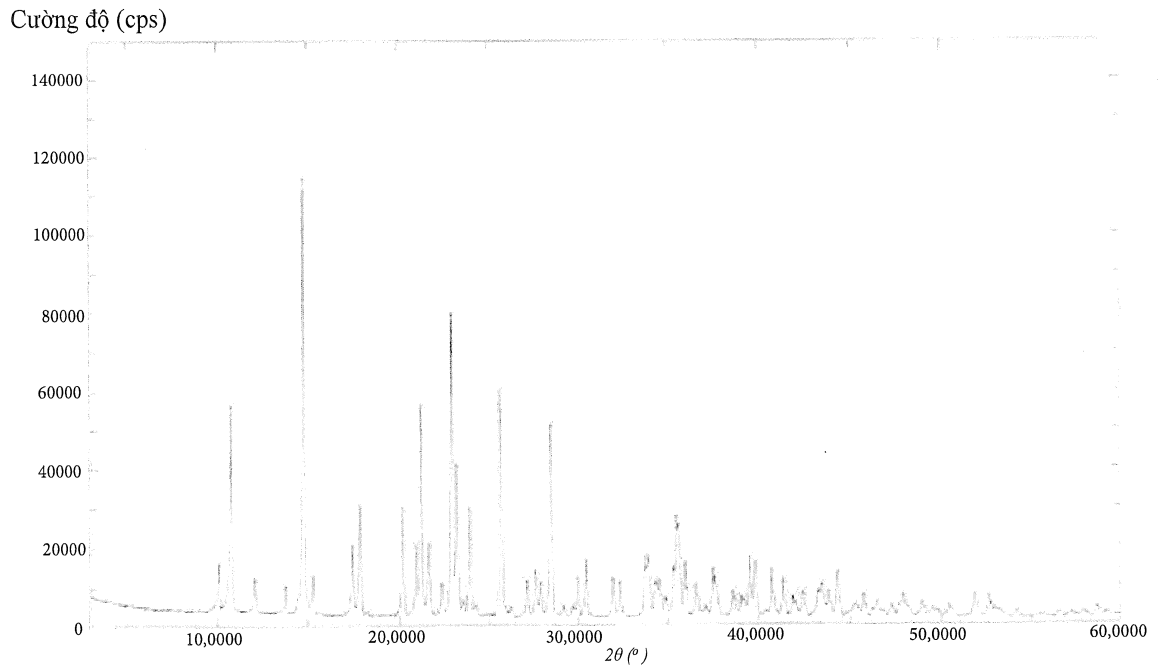


Fig.7

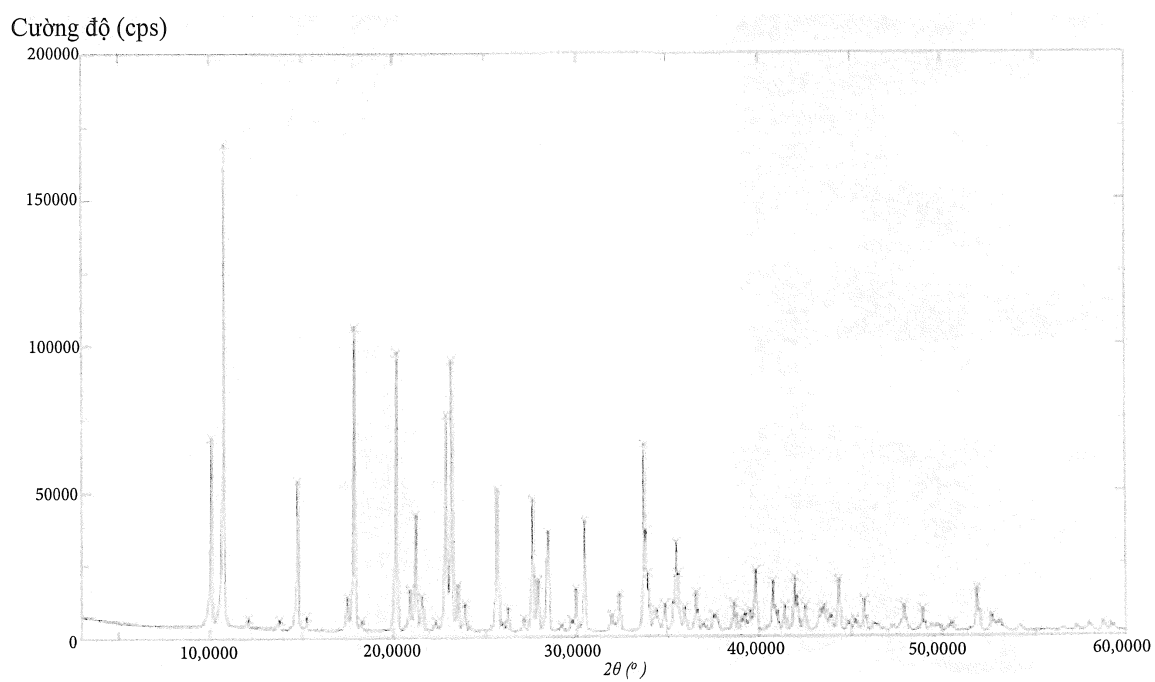


Fig.8

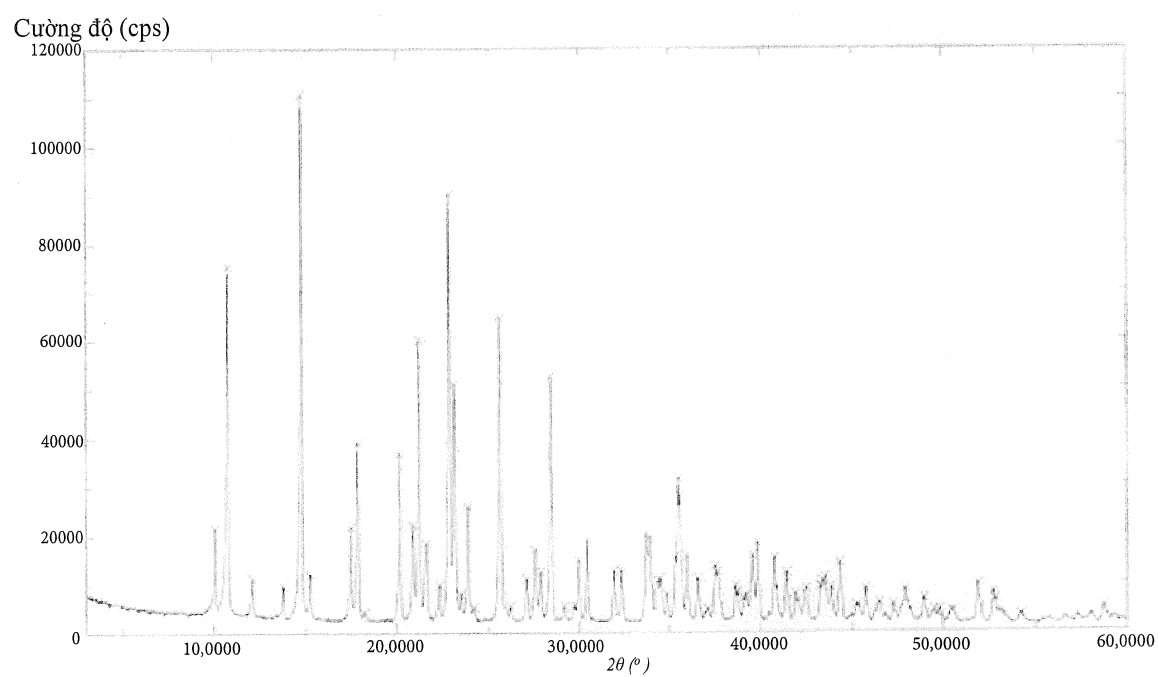


Fig.9

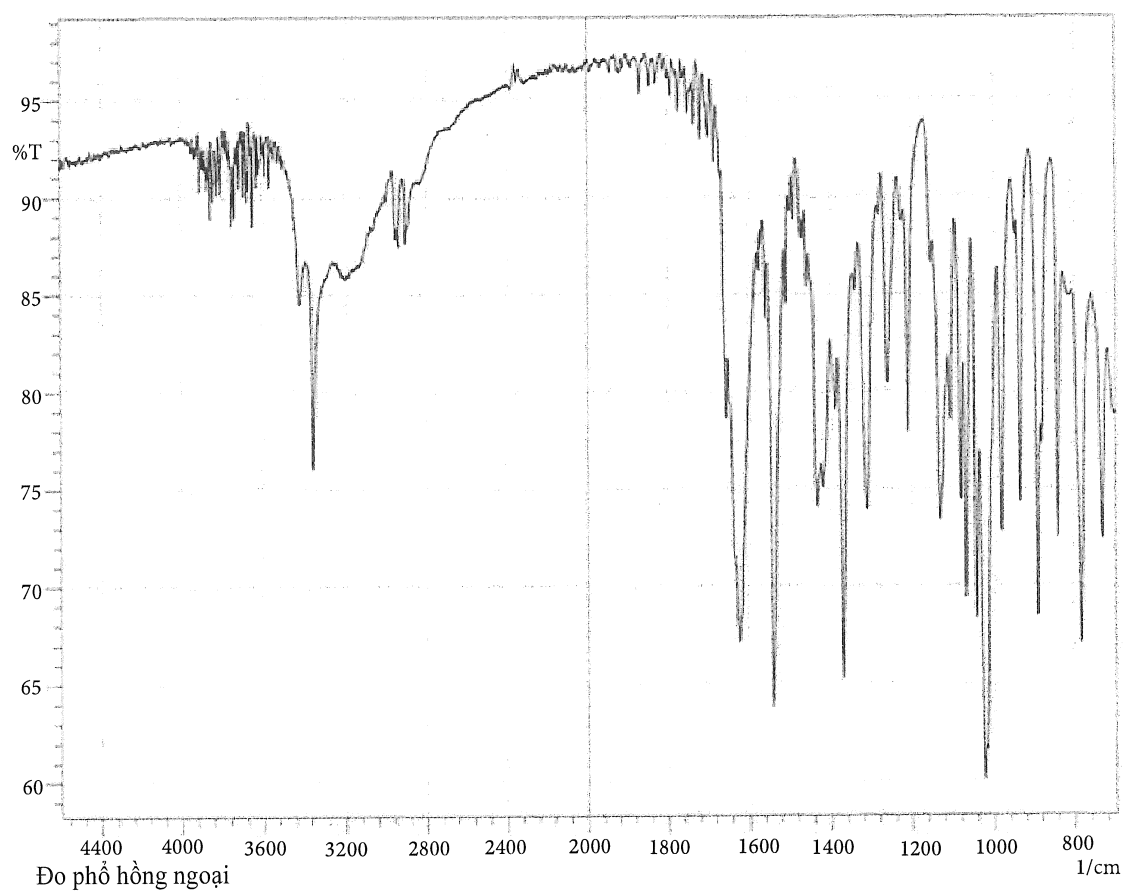


Fig.10

