



(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)



1-0029967

(51)⁷ A61K 47/12; A61P 7/08; A61K 9/08;
A61M 1/14; A61K 47/02; A61K 47/26

(13) B

(21) 1-2016-01586

(22) 02/10/2014

(86) PCT/JP2014/076372 02/10/2014

(87) WO 2015/050188 A1 09/04/2015

(30) 2013-207381 02/10/2013 JP

(45) 25/11/2021 404

(43) 25/08/2016 341A

(73) TOMITA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)

85-1, Aza-Maruyama, Akinokami, Seto-cho, Naruto-shi, Tokushima 771-0360 Japan

(72) MYOSE, Michiko (JP); NOGUCHI, Hiroshi (JP); KIKUISHI, Junya (JP);

AOYAMA, Hideyuki (JP); HASHIMOTO, Mina (JP); YOSHIMOTO, Yusuke (JP).

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) CHẾ PHẨM THẨM TÁCH DẠNG RẮN A CHỨA DIAXETAT KIM LOẠI KIỀM,
CHẾ PHẨM THẨM TÁCH KIỂU HAI PHẦN VÀ PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ
CHẤT LỎNG THẨM TÁCH BICARBONAT

(57) Sáng chế đề xuất chế phẩm thẩm tách dạng rắn A mà được sử dụng trong điều chế chất lỏng thẩm tách bicarbonat, trong đó: chế phẩm thẩm tách dạng rắn A chứa glucoza, axit axetic và muối axetat; ít nhất một phần của hỗn hợp gồm axit axetic với muối axetat là diaxetat kim loại kiềm; và tỷ lệ mol axit axetic/muối axetat được điều chỉnh đến 1/0,5 đến 1/2. Chế phẩm thẩm tách dạng rắn A này khiến cho có thể điều chế chất lỏng thẩm tách bicarbonat mà có tổng nồng độ ion axetat là 2 đến nhỏ hơn 6mEq/L. Hơn nữa, chế phẩm thẩm tách A thể hiện độ ổn định các thành phần vượt trội và mùi axit axetic được làm giảm. Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm thẩm tách loại hai phần bao gồm chế phẩm thẩm tách A và phương pháp điều chế chất lỏng thẩm tách bicarbonat.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm thẩm tách dạng rắn A chứa diaxetat kim loại kiềm, và chế phẩm thẩm tách ít axetat sử dụng chế phẩm thẩm tách dạng rắn A này. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến chế phẩm thẩm tách dạng rắn A mà được sử dụng để điều chế chất lỏng thẩm tách bicarbonat cùng với chế phẩm thẩm tách B chứa natri hydro cacbonat, và là chế phẩm mà có thể điều chế được chất lỏng thẩm tách bicarbonat có tổng nồng độ ion axetat là nhỏ hơn 6mEq/L, và có thể thể hiện độ ổn định glucoza và chất tương tự một cách vượt trội, và mùi axit axetic được làm giảm. Sáng chế còn đề cập đến chất lỏng thẩm tách chứa chế phẩm thẩm tách A.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Liệu pháp thẩm tách đã được dùng làm phương pháp điều trị bệnh cho người bệnh mắc chứng suy thận, và được thực hiện với mục đích kiểm soát nồng độ của các thành phần chất điện giải trong máu, loại bỏ ure trong máu, hiệu chỉnh sự cân bằng axit-bazơ, hoặc các mục đích tương tự. Chất lỏng thẩm tách được sử dụng trong điều trị thẩm tách bao gồm nhiều thành phần mà nên được kết hợp theo các nồng độ thích hợp để thỏa mãn các mục đích điều trị và ít gây hại đến cơ thể sống.

Trong những năm gần đây, các chất lỏng thẩm tách bicarbonat được tạo thành bằng cách sử dụng natri hydro cacbonat để hiệu chỉnh sự cân bằng axit-bazơ trở nên phổ biến, và cũng cần kết hợp axit để tạo ra tính trung hòa của chất lỏng thẩm tách. Nếu các chất này được phân bố trong cùng một đồ chứa mà trong đó chúng cùng có mặt thì các thành phần này tạo ra khí cacbon dioxit

trong đồ chứa và trở nên rất không bền, bởi vì nhìn chung hai chế phẩm là chế phẩm A và chế phẩm B được tạo ra để làm các chất lỏng thẩm tách được trộn vào lúc sử dụng để điều chế chất lỏng thẩm tách.

Thông thường, chế phẩm A chứa natri clorua, kali clorua, canxi clorua, magie clorua, chất điều chỉnh độ pH (các thành phần axit và chất đệm làm các thành phần tùy ý), và glucoza, và chế phẩm B chứa natri hydro cacbonat. Hơn nữa, để ngăn sự kết tủa các muối không tan thì cấm dùng chế phẩm canxi clorua và magie clorua trong chế phẩm B.

Thông thường, các chế phẩm A và B này được sử dụng làm chất lỏng nạp trong đồ chứa làm từ polyetylen, tuy nhiên phát sinh các vấn đề liên quan đến các chi phí vận chuyển và khả năng xử lý kém trong các bệnh viện (trọng lượng, không gian bảo quản và phương pháp loại bỏ đồ chứa làm từ polyetylen). Kết quả là hiện nay chất lỏng thẩm tách ở dạng bột cần được trộn với nước trước khi sử dụng đã được đưa vào thực tiễn sử dụng.

Mặc dù các chế phẩm thẩm tách ban đầu ở dạng bột bao gồm ba chế phẩm gồm chế phẩm A-1 chứa chất điều chỉnh độ pH và chất điện giải, chế phẩm A-2 chỉ gồm glucoza, và chế phẩm B bao gồm natri hydro cacbonat, nhưng hiện tại các chế phẩm thẩm tách loại hai phần bao gồm chế phẩm A và chế phẩm B là phổ biến khi kết hợp chế phẩm A-1 và chế phẩm A-2.

Hiện nay, chế phẩm thẩm tách bicarbonat được pha chế để có thành phần và nồng độ sau đây khi được sử dụng trong lâm sàng làm chất lỏng thẩm tách.

Bảng 1

Na ⁺	: 130~150mEq/L
K ⁺	: 0~3,0mEq/L
Ca ²⁺	: 2,0~4,0mEq/L
Mg ²⁺	: 0~2,0mEq/L
Cl ⁻	: 90~120mEq/L

HCO_3^-	: 20~40mEq/L
Axit axetic	: 0~12mEq/L
Axit xitric	: 0~3mEq/L
Glucosa	: 0~250mg/dL

Vào thời điểm điều trị thẩm tách, chế phẩm dạng lỏng A, hoặc chế phẩm A thu được bằng cách hòa tan chế phẩm dạng bột A, hoặc chế phẩm A thu được bằng cách hòa tan các chế phẩm dạng bột A-1 và A-2, và chế phẩm dạng lỏng B hoặc chế phẩm B thu được bằng cách hòa tan chế phẩm dạng bột B, được pha loãng và trộn để được sử dụng làm chất lỏng thẩm tách. Tuy nhiên, như được đề cập ở trên, chất lỏng thẩm tách bicarbonat tạo ra khí cacbon dioxit là kết quả của sự có mặt đồng thời của axit và natri hydro cacbonat theo thời gian và độ pH tăng ở cùng thời điểm đó đến mức mà canxi cacbonat không tan và chất tương tự có thể được tạo ra. Hiện tượng này làm phát sinh vấn đề ở chỗ nồng độ canxi hiệu quả trong điều trị bị làm giảm và các tinh thể bám dính vào ống hoặc ống dẫn của thiết bị thẩm tách.

Mặt khác, axit axetic được sử dụng trong một thời gian dài làm chất điều chỉnh độ pH, nhưng trong những năm gần đây, tác động giãn mạch ngoại biên và tác động ức chế tim, sự kích thích các xytokin viêm, và sự gây khó khăn cho người bệnh không dung nạp axetat do axit axetic đã trở thành vấn đề. Đó là, dù axit axetic được chuyển hóa trong thời gian ngắn và không tích tụ trong cơ thể sống, nó có tác động ức chế tim, tác động giãn mạch ngoại biên, và kết quả là tác động làm giảm áp suất máu. Do việc điều trị thẩm tách cũng là việc điều trị loại bỏ hơi ẩm trong cơ thể nên sự giảm áp suất máu do sự loại bỏ hơi ẩm trong và sau khi thẩm tách chắc chắn sẽ xảy ra. Việc điều trị theo triệu chứng như sự loại bỏ hơi ẩm và việc sử dụng các thuốc làm tăng huyết áp thường được sử dụng kết hợp để ngăn sự giảm áp suất máu. Sự có mặt hoặc vắng mặt các triệu

chứng gây ra bởi các tác động này là khác nhau đối với mỗi người bệnh, và vì vậy được cho là các triệu chứng như vậy cũng có thể được cho là do nồng độ của axit axetic có trong chất lỏng thẩm tách. Hiện nay, phương pháp thẩm tách không có axit axetic (phương pháp thẩm tách không axit axetat) là phương pháp để khắc phục tình trạng này được đề xuất.

Vì vậy, ngày nay, các chế phẩm thu được bằng cách pha chế axit xitric thay thế cho axit axetic làm chất điều chỉnh độ pH là có bán trên thị trường và đã được sử dụng lâm sàng (ví dụ, xem các tài liệu sáng chế từ 1 đến 4). Tuy nhiên, đã phát sinh vấn đề là do axit xitric có tác dụng chelat hóa mạnh, một phần của canxi trong chất lỏng thẩm tách bị chelat hóa, do đó làm giảm nồng độ canxi được ion hóa, và do axit xitric là axit mạnh hơn axit axetic, độ pH của dung dịch đậm đặc A giảm xuống gây ra nguy cơ ăn mòn các bộ phận của thiết bị hòa tan hoặc thiết bị thẩm tách. Nếu một lượng lớn các muối axit hữu cơ được pha chế để làm tăng độ pH của dung dịch A thì các tinh thể canxi xitrat tạo kết tủa gây ảnh hưởng đến chế phẩm cũng là một vấn đề. Nói cách khác, do axit xitric dễ tạo thành chelat với kim loại kiềm thổ, nó tạo thành chelat với canxi và magie trong thành phần chất lỏng thẩm tách. Tác động này đặc biệt là gây ảnh hưởng lớn đến canxi, và do sự kiểm soát lượng canxi là vô cùng quan trọng trong việc điều trị thẩm tách, có nhược điểm là sự giảm nồng độ canxi được ion hóa do chelat này ảnh hưởng đáng kể đến sự cân bằng canxi ở người bệnh. Ví dụ, nếu canxi và axit xitric được bao gồm hầu như ở mức cùng nồng độ (tỷ lệ đương lượng ion) trong chất lỏng thẩm tách, khoảng 35% canxi được chelat để làm giảm nồng độ canxi đã ion hóa trong chất lỏng thẩm tách bằng một lượng tương đương dẫn đến khó khăn để kiểm soát mức độ canxi trong máu. Ngoài ra, do axit xitric cũng đi vào cơ thể bằng cách thẩm tách nên có nguy cơ axit xitric liên kết với canxi trong máu tạo ra canxi xitrat tan kém, sau đó bị lắng trên mạch máu. Ngoài ra, có mối lo ngại là khó kiểm soát canxi trong cơ thể là việc mà

quan trọng đối với người bệnh thẩm tách do không có động lực học hiện của các thành phần như axit xitric và canxi sau khi đi vào máu cùng lúc. Hơn nữa, có vấn đề về các điểm sau đây trong đó sự giảm nồng độ canxi đã ion hóa do axit xitric kích thích sự giãn cơ tim và cơ trơn tim mạch, dẫn đến áp suất máu thấp, và axit xitric khó để sử dụng cho người bệnh có xu hướng chảy máu do nó có tác dụng chống đông máu.

Hơn nữa, axit xitric dễ dàng xử lý theo cách xử lý thông thường do nó là chất rắn, tuy nhiên thể đậm đặc của nó là axit mạnh nên khí hydro clorua dễ dàng được tạo ra khi hấp phụ một phần hơi ẩm ngay cả khi nó được bảo quản ở dạng bột, mà có thể gây sự ăn mòn kim loại một phần của thiết bị hòa tan, sự thoái biến nhựa và tương tự. Ví dụ, tài liệu sáng chế 1 mô tả thuốc thẩm tách loại bột không chứa axit axetic, thuốc thẩm tách này có thể ngăn sự tạo thành các hợp chất không tan, ngăn sự kết tủa của canxi cacbonat, và ức chế sự thoái biến glucoza bằng cách sử dụng axit xitric. Các tác dụng này có thể đạt được bằng cách sử dụng axit xitric trong khoảng độ pH giới hạn từ 2,2 đến 2,9. Với khoảng độ pH như vậy, có nguy cơ ăn mòn thiết bị hòa tan và thiết bị thẩm tách, và sự giảm nồng độ canxi đã ion hóa do tác dụng chelat hóa mạnh của axit xitric cũng có thể ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị như được đề cập nêu trên.

Vì vậy, không phải là tối ưu để sử dụng axit xitric làm axit ngoài axit axetic. Mặc dù các axit hữu cơ khác ngoài axit xitric mà an toàn cho cơ thể sống như axit malic, axit lactic, axit fumaric, axit gluconic, v.v. có thể được sử dụng thì không rõ về tập tính của chúng trong cơ thể sau khi thẩm tách trong quá trình sử dụng lâu dài và vì vậy lượng các axit này nên được làm giảm càng nhiều càng tốt, và cũng quan trọng xem xét ảnh hưởng của các thành phần axit này đối với thiết bị điều chế chất lỏng thẩm tách và thiết bị thẩm tách.

Mặt khác, như được đề cập nêu trên, cần quan tâm là axit xitric v.v. sẽ làm giảm nồng độ canxi đã ion hóa do tác dụng chelat hóa mạnh của nó, nhưng

nói một cách chặt chẽ hơn thì axit axetic cũng làm giảm nồng độ canxi đã ion hóa. Vấn đề lâm sàng của axit axetic đã không được chú ý có lẽ bởi vì axit axetic được chuyển hóa nhanh, tuy nhiên trên thực tế chất lỏng thẩm tách tạo thành cùng với sự dụng axit axetic có nồng độ canxi đã ion hóa thấp hơn so với chất lỏng thẩm tách được tạo thành cùng với sử dụng axit clohydric làm chất điều chỉnh độ pH, và nồng độ canxi đã ion hóa giảm thêm khi hàm lượng axit axetic tăng. Mặc dù về tổng quan là chưa được biết đến, chắc chắn là hàm lượng lớn axit axetic là yếu tố làm giảm nồng độ canxi đã ion hóa, tuy nhiên không nhiều như axit xitric. Từ quan điểm này, rõ ràng là có mong muốn là ít hàm lượng axit axetic hơn.

Tất cả các chế phẩm thẩm tách A chứa axit axetic mà đã được bán ở Nhật trong thời gian qua có tổng hàm lượng axit axetic là 8mEq/L hoặc lớn hơn và tỷ lệ natri axetat so với axit axetic là 2,2 hoặc lớn hơn, bất kể là chế phẩm thẩm tách A là chất lỏng hay rắn. Do độ pH của chất lỏng A là 4,6 hoặc lớn hơn trong điều kiện này, có sự thuận lợi là thiết bị điều chế chất lỏng thẩm tách khó bị ăn mòn và chất lỏng thẩm tách dễ được xử lý trên cơ sở xem xét sự sản xuất chế phẩm lỏng.

Nguyên nhân chế phẩm này ở Nhật chứa tổng hàm lượng axetat là 8mEq/L hoặc lớn hơn là vì chế phẩm thẩm tách axetat trong quá khứ (mà trong đó natri axetat được pha chế trong 30mEq/L hoặc lớn hơn mà không sử dụng natri bicarbonat) được thay đổi thành chế phẩm thẩm tách bicarbonat vì vậy mà có thể đem lại sự kết hợp các lợi ích của bicarbonat và các lợi ích của axetat, tức là các ion bicarbonat máu có thể được sửa chữa trực tiếp trong khi thì các ion bicarbonat có thể được sửa chữa một cách dần dần qua quá trình chuyển hóa axetat.

Mặt khác, các chế phẩm lỏng (chất lỏng A) lần đầu được bán bên ngoài Nhật Bản. Natri axetat được sử dụng làm một phần của chế phẩm kiềm hóa ở

Nhật Bản trong khi thì chỉ có natri hydro cacbonat của chế phẩm B được sử dụng làm chế phẩm kiềm hóa bên ngoài Nhật Bản và natri axetat không được sử dụng. Vì vậy, đối với thành phần axetat, chỉ axit axetic với lượng 4mEq/L hoặc nhỏ hơn được sử dụng chủ yếu làm chất điều chỉnh độ pH.

Tuy nhiên, nếu natri axetat không được bao gồm trong chất lỏng thẩm tách như được đề cập ở trên thì độ pH của chất lỏng A là 3 hoặc nhỏ hơn, dẫn đến các tác dụng phụ như sự ăn mòn thành phần kim loại của thiết bị sản xuất chất lỏng thẩm tách và thiết bị thẩm tách, và sự kích ứng mạnh đối với da. Trong những năm gần đây, chất lỏng A (bao gồm các loại được điều chế bằng cách hòa tan bột chế phẩm A) có độ pH là 3 hoặc nhỏ hơn được bán sẵn trên thị trường và các nhà sản xuất thiết bị sản xuất chất lỏng thẩm tách cũng đã giải quyết chất lỏng A này bằng cách sử dụng các bộ phận mà làm bằng thành phần chịu axit ngăn chặn đáng kể sự ăn mòn. Tuy nhiên, các thành phần này là không được ưa thích về mặt kinh tế do chúng đắt tiền.

Ngoài ra, chất lỏng thẩm tách chứa axit axetic có mùi axit axetic rất mạnh và gây không thoải mái và vì vậy trong các thiết bị thẩm tách mà một lượng lớn chất lỏng thẩm tách được xử lý, càng chú ý chế phẩm thẩm tách không được đặt trong hệ thống mở trong việc sản xuất hoặc xử lý ngay cả khi nó là chất lỏng càng tốt.

Tiếp theo, ở Nhật Bản, các chế phẩm bột của các chế phẩm thẩm tách phổ biến là kết quả của xu hướng bột hóa các chế phẩm thẩm tách, và một số lượng lớn sáng chế liên quan đến các chế phẩm thẩm tách bicarbonat mà có thể được sử dụng ở dạng bột đã được bộc lộ. Ví dụ, tài liệu sáng chế 5 mô tả việc sản xuất chế phẩm bột trở nên dễ dàng hơn, nếu natri axetat được kết hợp với axit axetic theo tỷ lệ (tỷ lệ mol) là từ 1,56 đến 3,29, tốt hơn là từ 2,49 đến 3,29, trong chế phẩm thẩm tách A dạng bột bởi vì natri axetat dễ dàng hấp phụ axit axetic và khó để làm bay hơi. Tuy nhiên, ngay cả trong kỹ thuật được bộc lộ

trong tài liệu sáng chế 5, tổng nồng độ ion axetat của chất lỏng thẩm tách được điều chế cuối cùng được dự tính là 8mEq/L hoặc lớn hơn.

Ngoài ra, cụ thể là natri axetat được kết hợp với lượng từ hơn hai lần đến năm lần so với axit axetic, và ví dụ như tỷ lệ kết hợp của natri axetat là 2,2 lần (axit axetic 2,5mEq/L : natri axetat 5,5mEq/L) của LYMPACK TA-1 có bán trên thị trường Nhật, ba lần (axit axetic 2mEq/L : natri axetat 6mEq/L) của KINDALY 2E, 4,5 lần (axit axetic 2mEq/L : natri axetat 9mEq/L) của HI-SOLV F, và 5 lần (axit axetic 2mEq/L : natri axetat 10mEq/L) của HI-SOLV D. Thậm chí ngoài sự chuyển hóa chế phẩm trong quá khứ, nguyên nhân tại sao tỷ lệ hai lần hoặc nhỏ hơn natri axetat so với axit axetic vẫn chưa được công bố là do vấn đề về mùi của axit axetic. Theo cách khác, với tỷ lệ của natri axetat được tăng lên đến ba lần, bốn lần v.v. thì mùi axit axetic trong chế phẩm bột được làm giảm. Ngược lại, khi tỷ lệ của natri axetat so với axit axetic trở nên gần gấp đôi hoặc trở nên gấp đôi hoặc ít hơn thì mùi gây nhức nhối của axit axetic phát tán ra, bởi vì như vậy mà thực tế sử dụng nó là không thể.

Như có thể thấy nhận thấy từ trên, ngay cả ở Nhật Bản và nước ngoài, chỉ có các chất lỏng thẩm tách chứa axit axetic và có tổng nồng độ ion axetat là 4mEq/L hoặc nhỏ hơn, hoặc 8mEq/L hoặc lớn hơn, và không có chế phẩm thẩm tách được sử dụng trong thực tế, trong đó độ pH của chất lỏng A (thể cô) thu được bằng cách hòa tan chế phẩm rắn A trong nước được thiết lập là khoảng 4 và tổng nồng độ ion axetat trong chất lỏng thẩm tách được thiết lập từ 4 đến 8mEq/L.

Chỉ tài liệu sáng chế 6 bộc lộ là tổng nồng độ ion axetat tốt hơn là lên đến 5mEq/L trong chất lỏng thẩm tách chứa axit axetic và natri axetat. Tuy nhiên, tài liệu sáng chế 6 bộc lộ thể cô sơ cấp (natri hydro cacbonat, natri clorua, và natri axetat) và thể cô riêng (natri, kali, canxi, magie, axit clohydric/hoặc axit axetic, glucoza), và mô tả tỷ lệ mol của axetat/natri trong

chất lỏng thẩm tách cuối cùng thu được bằng cách kết hợp thể cô sơ cấp với thể cô riêng là 0,03 hoặc nhỏ hơn. Đó là, nếu lượng natri trong chất lỏng thẩm tách được thiết lập đến 140mEq/L trong các trường hợp cụ thể thì tổng hàm lượng ion axetat trong chất lỏng thẩm tách tương ứng với 4,2mEq/L hoặc nhỏ hơn. Hơn nữa, tài liệu sáng chế 6 mô tả là natri axetat để được kết hợp với thể cô sơ cấp là trong tỷ lệ axetat/natri nhỏ hơn 0,03, điều này chỉ dẫn rằng hàm lượng ion axetat trong chất lỏng thẩm tách là nhỏ hơn khoảng 4mEq/L. Tức là, tài liệu sáng chế 6 bộc lộ phương án chế phẩm thẩm tách chỉ hữu ích trong việc sản xuất chất lỏng thẩm tách có tổng nồng độ ion axetat là nhỏ hơn khoảng 4mEq/L.

Ngoài ra, theo tài liệu sáng chế 6, chế phẩm thẩm tách của tài liệu sáng chế 6 có thể cho phép cá nhân người bệnh chọn các thể cô riêng khác nhau có thể được đề xuất, và mục đích của việc kết hợp natri axetat là để cải thiện độ ổn định và lưu giữ các đặc tính của thể cô sơ cấp ở các nhiệt độ thấp. Theo cách khác, lượng nhỏ natri axetat trong thể cô sơ cấp làm tăng độ ổn định của natri hydro cacbonat và ngăn sự tạo thành các kết tủa.

Tức là, do chế phẩm thẩm tách của tài liệu sáng chế 6 có khả năng thực hiện quy trình thẩm tách với các chế phẩm khác nhau tùy thuộc vào mỗi người bệnh (canxi, magie, kali, v.v.) và đòi hỏi hệ thống tương đối phức tạp để axit axetic và muối axetat được thiết kế để được kết hợp vào trong các chế phẩm khác nhau, khác so với chế phẩm thẩm tách loại hai phần thường bao gồm chế phẩm A và chế phẩm B ở dạng liều lượng của nó và phương pháp bào chế chất lỏng thẩm tách. Ngoài ra, các phương tiện kỹ thuật để làm giảm mùi của axit axetic trong chế phẩm thẩm tách chưa được nghiên cứu trong tài liệu sáng chế 6 này. Ngoài ra, trong chế phẩm thẩm tách của tài liệu sáng chế 6, do thể cô riêng chứa axit clohydric hoặc axit axetic và không chứa thành phần bazơ, do đó nó sẽ tiếp xúc với điều kiện axit mạnh có độ pH 3 hoặc thấp hơn, chế phẩm thẩm tách của tài liệu sáng chế 6 không đủ là chế phẩm tốt khi xem xét đến các vấn đề gây

ăn mòn hệ thống sản xuất chất lỏng thẩm tách, độ ổn định của glucoza, và các vấn đề tương tự.

Như được đề cập ở trên, trong số các chế phẩm thẩm tách loại hai phần thông thường mà được sử dụng rộng rãi và chứa hỗn hợp chế phẩm A (chất điện giải, axit, glucoza, v.v.) và chế phẩm B (natri hydro cacbonat), chế phẩm thẩm tách có tổng nồng độ ion axetat là từ 4 đến 8mEq/L không tồn tại, khiến cho không có chế phẩm thẩm tách ở dạng bột để sử dụng trong thực tế do mùi mạnh của axit axetic.

Trên thực tế, trong nước và nước ngoài, chưa có ví dụ thành công về việc thương mại hóa thực sự chế phẩm thẩm tách ở dạng bột mà trong đó tổng nồng độ ion axetat được thiết lập nhỏ hơn 8mEq/L trong chất lỏng thẩm tách. Điều này có thể là do các chế phẩm thẩm tách ở dạng bột là khó để thương mại hóa khi các chế phẩm thẩm tách không thỏa mãn được việc sử dụng trong lâm sàng về độ lỏng và độ ổn định, và mùi axit axetic. Ví dụ, axit axetic có ảnh hưởng lớn đến môi trường do mùi cay của nó. Việc điều chế chất lỏng thẩm tách dùng trong lâm sàng thường được thực hiện bởi người kỹ sư lâm sàng, nhưng có vấn đề về sự bất tiện liên quan đến mùi cay của chế phẩm này. Ngoài ra, do axit axetic cũng là yếu tố gây thoái biến glucoza, chế phẩm thẩm tách mà được pha chế sử dụng axit axetic và chứa glucoza cần được pha chế với sự cân nhắc đủ về độ ổn định của glucoza. Do đó, cần phải tìm ra chế phẩm tối ưu trong khi xem đến các vấn đề như vậy.

Trong những năm gần đây, đã được thông báo trong các hội nghị và các sự kiện tương tự rằng tổng hàm lượng ion axetat thấp hơn trong chất lỏng thẩm tách là được ưu tiên về mặt sinh lý và ion axetat tổng tốt hơn là nhỏ hơn 6mEq/L hoặc nhỏ hơn 4mEq/L. Do đó, có nhu cầu về sự phát triển của chế phẩm thẩm tách mà có thể được thiết lập đến tổng nồng độ ion axetat thấp hơn. Bằng cách hạn chế tổng nồng độ ion axetat trong khoảng thấp theo cách này, cho rằng thời

điểm khởi phát các triệu chứng như giảm huyết áp có thể được ngăn chặn mà hầu như không tăng nồng độ axit axetic máu ở người bệnh trong quá trình thẩm tách, nhờ đó cải thiện đáng kể độ an toàn, vì tốc độ trao đổi chất của axit axetic là nhanh hơn tốc độ của chuyển hóa của các axit hữu cơ khác và hàm lượng axit axetic thấp hơn lượng của nó trong các sản phẩm thông thường. Tuy nhiên, do chất lỏng thẩm tách có mức tổng nồng độ ion axetat thấp, như được báo cáo trong các hội thảo khoa học, v.v. được điều chế đơn giản bằng cách chia đều lượng của mỗi axit axetic và natri axetat của chế phẩm thẩm tách A mà được thiết lập đến tổng nồng độ ion axetat là 8mEq/L nên có sự bất lợi là độ pH của chất lỏng thẩm tách chắc chắn cao. Trong chất lỏng thẩm tách với độ pH cao như vậy, việc tiếp tục sử dụng nó có khả năng gây ra sự vôi hóa mạch của người bệnh, và cũng có vấn đề về sự kết tủa canxi trong thiết bị điều chế chất lỏng thẩm tách và thiết bị thẩm tách.

Mặt khác, là phương pháp làm giảm mùi axit axetic như được đề cập ở trên, phương pháp làm giảm mùi axit axetic được tạo ra bằng cách thêm hoặc xít axit axetic vào natri axetat để axit axetic được hấp phụ vào natri axetat. Phương pháp trộn natri diaxetat được điều chế theo cách tương tự làm thành phần thẩm tách, hoặc phương pháp tạo thành natri diaxetat trên bề mặt của thành phần chất điện giải bằng cách thêm axit axetic vào thành phần chất điện giải được phủ natri axetat (các tài liệu sáng chế 5, 7 đến 9). Tuy nhiên, trong bất kỳ một trong các phương pháp này, natri axetat so với axit axetic được chứa với tỷ lệ đương lượng nhiều hơn 2, và không có mô tả về trường hợp tỷ lệ đương lượng là 2 hoặc nhỏ hơn. Hơn nữa, trong các phương pháp này, cần quan tâm về lao động để sản xuất, chẳng hạn như sự cần thiết của quy trình làm khô dưới khí quyển axit axetic. Ngoài ra, các tài liệu sáng chế 8 và 9 bộc lộ là natri axetat được sử dụng theo tỷ lệ đẳng mol hoặc lớn hơn so với axit axetic, nhưng phương pháp cụ thể trong trường hợp sử dụng lượng đẳng mol natri axetat vẫn chưa được mô

tả. Trong phương pháp như vậy, điều kiện của tỷ lệ đương lượng về cơ bản là 3 hoặc lớn hơn, mà gần như không làm bay hơi axit axetic được chấp nhận. Hơn nữa, thậm chí trong các tài liệu sáng chế này, tổng hàm lượng ion axetat trong chất lỏng thẩm tách không được thiết kế trong khoảng từ 4 đến 8mEq/L và các phương pháp này không nhằm bộc lộ kỹ thuật pha chế được áp dụng cho chế phẩm thẩm tách axetat thấp.

Dựa trên tình trạng kỹ thuật đã biết, sự phát triển chế phẩm thẩm tách mà cho phép tổng hàm lượng ion axetat trong chất lỏng thẩm tách thể hiện độ bền bảo quản glucoza hoặc tương tự vượt trội và mùi axit axetic được làm giảm, có thể ngăn sự ăn mòn thiết bị điều chế chất lỏng thẩm tách và thiết bị thẩm tách, và có thể được đưa vào sử dụng thực tế cũng như sự mong muốn phát triển phương pháp sản xuất nó.

Tài liệu kỹ thuật đã biết

Tài tài liệu sáng chế

Tài tài liệu sáng chế 1: Công bố đơn Nhật Bản số 2003-104869

Tài tài liệu sáng chế 2: Công bố đơn quốc tế số WO 2005/094918

Tài tài liệu sáng chế 3: Công bố đơn Nhật Bản số 10-087478

Tài tài liệu sáng chế 4: Công bố đơn quốc tế số WO 2010/112570

Tài tài liệu sáng chế 5: Công bố đơn Nhật Bản số 7-24061

Tài tài liệu sáng chế 6: Công bố đơn Nhật Bản số 6-245995

Tài tài liệu sáng chế 7: Công bố đơn Nhật Bản số 2007-130165

Tài tài liệu sáng chế 8: Công bố đơn Nhật Bản số 7-59846

Tài tài liệu sáng chế 9: Công bố đơn Nhật Bản số 10-259133

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề được giải quyết bởi sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm thẩm tách dạng rắn A mà cho phép tổng hàm lượng ion axetat thấp trong chất lỏng thẩm tách, thể hiện độ

bền bảo quản glucoza hoặc tương tự vượt trội và mùi axit axetic được làm giảm, và được sử dụng để điều chế chất lỏng thẩm tách bicarbonat, cũng như đề xuất chế phẩm thẩm tách axetat thấp sử dụng chế phẩm này.

Cách thức giải quyết vấn đề

Là kết quả của các nghiên cứu chuyên sâu và lặp đi lặp lại để giải quyết các vấn đề nêu trên, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng nếu chế phẩm thẩm tách dạng rắn A được sử dụng để điều chế chất lỏng thẩm tách bicarbonat bao gồm axit axetic và muối axetat cùng với glucoza trong đó mà trong đó ít nhất một phần của hỗn hợp gồm axit axetic và muối axetat là diaxetat kim loại kiềm và tỷ lệ mol của axit axetic:muối axetat thỏa mãn 1:0,5 đến 2 thì có thể điều chế chất lỏng thẩm tách bicarbonat có tổng nồng độ ion axetat là 2mEq/L hoặc lớn hơn nhưng nhỏ hơn 6mEq/L, sao cho mùi axit axetic có thể được làm giảm ngoài độ ổn định vượt trội của các thành phần như glucoza và tương tự trong chế phẩm thẩm tách A. Sáng chế đã được hoàn thiện bởi nhiều nghiên cứu được lặp lại trên cơ sở các phát hiện này.

Đó là, sáng chế đề xuất các phương án ưu tiên được mô tả sau đây.

Mục 1. Chế phẩm thẩm tách dạng rắn A mà được sử dụng trong điều chế chất lỏng thẩm tách bicarbonat, trong đó :

chế phẩm thẩm tách dạng rắn A chứa glucoza, axit axetic, và muối axetat, và ít nhất một phần của hỗn hợp gồm axit axetic với muối axetat là diaxetat kim loại kiềm,

tỷ lệ mol của axit axetic:muối axetat là 1:0,5 đến 2, và

chế phẩm thẩm tách dạng rắn A được sử dụng để điều chế chất lỏng thẩm tách bicarbonat có tổng các ion axetat là 2mEq/L hoặc lớn hơn nhưng nhỏ hơn 6mEq/L.

Mục 2. Chế phẩm thẩm tách A theo mục 1, trong đó diaxetat kim loại kiềm là natri diaxetat và/hoặc kali diaxetat.

Mục 3. Chế phẩm thẩm tách A theo mục 1 hoặc 2, trong đó tỷ lệ mol của axit axetic:muối axetat là 1:1 đến 1,5.

Mục 4. Chế phẩm thẩm tách A theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 3, mà được sử dụng để điều chế chất lỏng thẩm tách có tổng các ion axetat là 2mEq/L hoặc lớn hơn và bằng 5mEq/L hoặc nhỏ hơn.

Mục 5. Chế phẩm thẩm tách A theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 4, trong đó nếu chế phẩm thẩm tách A được chuyển hóa thành trạng thái dung dịch chứa nước mà được cô đến 35 lần nồng độ của mỗi thành phần trong chất lỏng thẩm tách được điều chế cuối cùng, độ pH của dung dịch này là từ 3,9 đến 4,6.

Mục 6. Chế phẩm thẩm tách A theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 5, trong đó muối axetat là natri axetat.

Mục 7. Chế phẩm thẩm tách A theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 6, mà còn chứa chất điện giải sinh lý dụng ngoài nguồn axit axetic và muối axetat.

Mục 8. Chế phẩm thẩm tách A theo mục 7 mà chứa natri clorua, kali clorua, magie clorua và canxi clorua làm chất điện giải.

Mục 9. Chế phẩm thẩm tách A theo mục 8, trong đó magie clorua và/hoặc canxi clorua là sản phẩm được làm khô hoặc anhydrit.

Mục 10. Chế phẩm thẩm tách A theo mục bất kỳ trong số các mục từ 7 đến 9, còn chứa muối axit hữu cơ ngoài muối axetat làm chất điện giải, và/hoặc chứa muối axit hữu cơ và/hoặc axit hữu cơ ngoài axit axetic và muối axetat làm chất điều chỉnh độ pH.

Mục 11. Chế phẩm thẩm tách A theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 10, trong đó diaxetat kim loại kiềm thu được bằng phản ứng của axit axetic với axetat kim loại kiềm, hydroxit kim loại kiềm, cacbonat kim loại kiềm, hoặc bicarbonat kim loại kiềm.

Mục 12. Chế phẩm thẩm tách A theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 11 chứa:

thành phần thứ nhất gồm axit axetic và muối axetat trong đó ít nhất một phần của hỗn hợp gồm axit axetic và muối axetat là diaxetat kim loại kiềm, và thành phần thứ hai là chế phẩm gồm chất điện giải sinh lý dụng mà không phải là axit axetic cũng không phải là muối axetat, trong đó;

cả axit axetic và muối axetat trong chế phẩm thẩm tách A được chứa trong thành phần thứ nhất, hoặc một số axit axetic và muối axetat trong chế phẩm thẩm tách A cũng được chứa trong thành phần thứ hai, và

glucoza được chứa trong chế phẩm thành phần thứ hai, và/hoặc thành phần thứ ba chứa glucoza tách biệt với thành phần thứ nhất và thành phần thứ hai được bao gồm.

Mục 13. Chế phẩm thẩm tách A theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 12, trong đó lượng hơi ẩm là 1,1% trọng lượng hoặc nhỏ hơn.

Mục 14. Chế phẩm thẩm tách A theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 13, trong đó lượng hơi ẩm là 1,0% trọng lượng hoặc nhỏ hơn.

Mục 15. Chế phẩm thẩm tách A theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 14 mà được đựng trong đồ chứa dạng bao gói có độ thấm hơi nước là $0,5\text{g/m}^2 \cdot 24$ giờ hoặc thấp hơn.

Mục 16. Chế phẩm thẩm tách A theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 15 mà được đựng trong đồ chứa dạng bao gói cùng với chất hút ẩm.

Mục 17. Chế phẩm thẩm tách loại hai phần bao gồm chế phẩm thẩm tách A theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 16 và chế phẩm thẩm tách B chứa natri hydro cacbonat.

Mục 18. Phương pháp điều chế chất lỏng thẩm tách bicarbonat, bao gồm bước trộn chế phẩm thẩm tách A theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 16 và chế phẩm thẩm tách B chứa natri hydro cacbonat với nước với lượng sao cho chất lỏng thẩm tách bicarbonat có tổng các ion axetat là 2mEq/L hoặc lớn hơn nhưng nhỏ hơn 6mEq/L .

Hiệu quả của sáng chế

Theo chế phẩm thẩm tách A của sáng chế, chất lỏng thẩm tách bicarbonat có thể được điều chế để có tổng nồng độ ion axetat là nhỏ hơn 6mEq/L, và có thể ngăn sự khởi phát các triệu chứng như chứng giảm huyết áp và tương tự và cải thiện đáng kể độ an toàn trong quá trình thẩm tách cũng như ngăn một cách hiệu quả sự giảm nồng độ canxi đã ion hóa trong chất lỏng thẩm tách. Ngoài ra, chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế được cải thiện độ ổn định của các thành phần khác như glucoza và chất tương tự và sự giảm mùi axit axetic, và ít khả năng ăn mòn thiết bị điều chế chất lỏng thẩm tách và thiết bị thẩm tách sao cho chất lượng được cải thiện và đạt được sự cải thiện trong môi trường sử dụng trong thực tế y khoa, dẫn đến sự cải thiện đáng kể việc xử lý trong thực tế y khoa.

Cụ thể là, trong chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế, độ pH của chất lỏng A (thể cô) thu được bằng cách hòa tan chế phẩm thẩm tách A trong nước có thể được điều chỉnh đến khoảng 4,3 bằng cách thiết lập tổng nồng độ ion axetat trong chất lỏng thẩm tách từ 2 đến 5mEq/L và bằng cách thiết lập tỷ lệ mol axit axetic:muối axetat từ 1:1 đến 1,5, sao cho có thể tạo ra chế phẩm thẩm tách bicarbonat mà an toàn hơn trong lâm sàng và vượt trội hơn về độ ổn định trong khi sản xuất và độ ổn định về chất lượng.

Như vậy, theo sáng chế, chất lỏng thẩm tách bicarbonat có thể được điều chế để có tổng nồng độ ion axetat là nhỏ hơn 6mEq/L, và có thể tạo ra chế phẩm thẩm tách A mà hữu ích hơn trong lâm sàng và vượt trội hơn về đặc tính bảo quản và đặc tính dễ xử lý so với chế phẩm thẩm tách A dạng rắn hoặc lỏng thông thường.

Ngoài ra, theo sáng chế, bằng cách tạo ra chế phẩm thẩm tách A loại hai phần là hỗn hợp gồm chế phẩm thẩm tách A và chế phẩm thẩm tách B chứa natri hydro cacbonat, có thể điều chế chất lỏng thẩm tách bicarbonat để có tổng nồng

độ ion axetat là nhỏ hơn 6mEq/L với độ an toàn, chất lượng và khả năng vận hành tuyệt vời mà không gây ảnh hưởng bất lợi đến thiết bị điều chế chất lỏng thẩm tách và thiết bị thẩm tách.

Mô tả chi tiết sáng chế

Như được sử dụng trong bản mô tả này, việc chỉ dẫn “đến” thể hiện khoảng số có nghĩa là bằng hoặc lớn hơn số ở bên trái và bằng hoặc nhỏ hơn số ở bên phải, và, ví dụ, khoảng số từ “X đến Y” có nghĩa là “bằng hoặc lớn hơn X và bằng hoặc nhỏ hơn Y”.

1. Chế phẩm thẩm tách A

Chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế là chế phẩm thẩm tách dạng rắn A mà được sử dụng trong điều chế chất lỏng thẩm tách bicarbonat, khác biệt ở chỗ chứa glucoza, axit axetic, và muối axetat trong đó ít nhất một phần của hỗn hợp gồm axit axetic và muối axetat là diaxetat kim loại kiềm và tỷ lệ mol của axit axetic:muối axetat là 1:0,5 đến 2, và được sử dụng để điều chế chất lỏng thẩm tách có tổng các ion axetat là 2mEq/L hoặc lớn hơn nhưng nhỏ hơn 6mEq/L. Chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế sẽ được mô tả chi tiết dưới đây.

<Axit axetic và muối axetat>

Chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế chứa axit axetic và muối axetat, và ít nhất một phần của hỗn hợp gồm axit axetic và muối axetat là ở dạng diaxetat kim loại kiềm. Như vậy, có thể ngăn một cách hiệu quả mùi axit axetic bằng thực tế là ít nhất một phần của hỗn hợp gồm axit axetic và muối axetat là diaxetat kim loại kiềm. Lưu ý rằng diaxetat kim loại kiềm là phức chất $(MH(C_2H_3O_2)_2)$; M là nguyên tử kim loại kiềm) được tạo thành từ 1mol axetat kim loại kiềm và 1mol axit axetic, và như vậy 1mol diaxetat kim loại kiềm cung cấp 1mol muối axetat (axetat kim loại kiềm) và 1mol axit axetic.

Các ví dụ cụ thể về diaxetat kim loại kiềm được sử dụng theo sáng chế bao gồm natri diaxetat, kali diaxetat, v.v.. Các diaxetat kim loại kiềm này có thể

được sử dụng riêng hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại. Trong số các diacetat kim loại kiềm, natri diacetat là tốt hơn.

Hơn nữa, chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế có thể chứa axit axetic và/hoặc muối axetat ở dạng khác ngoài diacetat kim loại kiềm miễn là axit axetic và muối axetat thỏa mãn tỷ lệ mol như được đề cập sau đây. Axit axetic có thể là axit axetic băng. Muối axetat không bị giới hạn cụ thể miễn là nó có thể sử dụng được cho chất lỏng thẩm tách, nhưng bao gồm, ví dụ như natri axetat, kali axetat và tương tự. Các muối axetat này có thể được sử dụng riêng hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại. Lưu ý rằng các muối axetat này có thể là các muối axetat khan.

Trong chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế, 1mol diacetat kim loại kiềm là phức chất gồm có 1mol axit axetic và 1mol axetat kim loại kiềm. Nói cách khác, tỷ lệ của diacetat kim loại kiềm trên tổng lượng axit axetic và muối axetat không bị giới hạn cụ thể nhưng xét từ góc độ làm giảm mùi axit axetic một cách hiệu quả hơn thì lượng axit axetic và muối axetat có nguồn gốc từ diacetat kim loại kiềm là từ 5 đến 100% mol, tốt hơn là từ 20 đến 100% mol, tốt hơn nữa là từ 50 đến 100% mol tính theo tổng lượng chất axit axetic và muối axetat.

Trong bản mô tả này, nếu tổng lượng chất của axit axetic và axetat kim loại kiềm được định nghĩa là W mol mà trong đó lượng diacetat kim loại kiềm được định nghĩa là X mol thì tỷ lệ của axit axetic và muối axetat có nguồn gốc từ diacetat kim loại kiềm trong tổng lượng chất W là $(2 X/W) \times 100$ (% mol). Ví dụ, nếu 5 mol diacetat kim loại kiềm có trong 100mol tổng lượng chất của axit axetic và muối axetat thì 10% mol của tổng lượng chất của axit axetic và muối axetat là axit axetic và muối axetat có nguồn gốc từ diacetat kim loại kiềm.

Chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế được thiết lập để thỏa mãn tỷ lệ mol của axit axetic:muối axetat là 1:0,5 đến 2. Bằng cách thỏa mãn tỷ lệ mol như vậy, chất lỏng thẩm tách có thể có độ pH thích hợp do hoạt tính đệm của

axit axetic-muối axetat thậm chí cả khi tổng nồng độ ion axetat trong chất lỏng thẩm tách được thiết lập nhỏ hơn 6mEq/L. Cũng có thể điều chỉnh độ pH đến khoảng 3,9 đến 4,6 trong chất lỏng A (thể cô) thu được bằng cách hòa tan chế phẩm thẩm tách A trong nước, sao cho có thể ngăn sự ăn mòn thiết bị điều chế chất lỏng thẩm tách và thiết bị thẩm tách. Hơn nữa, bằng cách thỏa mãn tỷ lệ mol như vậy có thể làm tăng độ bền bảo quản của glucoza và chất tương tự trong chế phẩm thẩm tách A và còn có thể làm giảm mùi axit axetic.

Tỷ lệ mol của axit axetic:muối axetat trong chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế tốt hơn là 1:0,75 đến 1,75, tốt hơn nữa là 1:0,75 đến 1,5, còn tốt hơn nữa là 1:1 đến 1,5, và đặc biệt tốt hơn là 1:1 đến 1,25 xét từ góc độ thêm các hoạt tính một cách hiệu quả hơn, bao gồm sự cải thiện độ bền bảo quản glucoza và làm giảm mùi axit axetic.

Trong bản mô tả này, như được mô tả nêu trên, do diaxetat kim loại kiềm là phức chất gồm có 1mol axit axetic và 1mol axetat kim loại kiềm, mỗi axit axetic và muối axetat có nguồn gốc từ 1mol diaxetat kim loại kiềm được tính là 1mol. Tức là, ví dụ như trong trường hợp nguồn axit axetic và muối axetat mà có nguồn gốc chỉ từ diaxetat kim loại kiềm thì tỷ lệ mol của axit axetic:muối axetat là 1:1. Hơn nữa, ví dụ, trong trường hợp nguồn axit axetic và muối axetat mà có nguồn gốc từ X mol diaxetat kim loại kiềm, Y mol axit axetic, và Z mol muối axetat thì tỷ lệ mol axit axetic:muối axetat là 1: (X + Z)/(X + Y).

Liên quan đến hàm lượng nguồn axit axetic và muối axetat trong chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế, nó được thiết lập để thỏa mãn tổng hàm lượng ion axetat trong chất lỏng thẩm tách được điều chế cuối cùng là 2mEq/L hoặc lớn hơn nhưng nhỏ hơn 6mEq/L, tốt hơn là 2mEq/L hoặc lớn hơn nhưng nhỏ hơn 5,5mEq/L, và còn tốt hơn nữa là 2mEq/L hoặc lớn hơn nhưng nhỏ hơn 5mEq/L. Vì vậy, theo chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế, có thể thiết lập tổng hàm lượng ion axetat trong chất lỏng thẩm tách đến mức thấp hơn cũng như độ

pH thích hợp của chất lỏng thẩm tách bởi vì hoạt tính đệm của axit axetic-muối axetat mà không được nhận thấy trong chế phẩm thẩm tách loại hai phần thông thường, do sự khởi phát các triệu chứng như chứng giảm huyết áp do các ion axetat gây ra trong quá trình thẩm tách có thể được ngăn lại, nhờ đó khiến cho có thể cải thiện độ an toàn một cách đáng kể.

<Glucosa>

Glucosa ngoài axit axetic và muối axetat nêu trên được chứa trong chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế nhằm mục đích duy trì mức glucosa trong máu của người bệnh. Trong chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế, sự thoái biến glucosa được ngăn lại bằng cách bao gồm axit axetic và muối axetat cụ thể theo tỷ lệ cụ thể như đề cập ở trên để đạt được sự cải thiện về độ ổn định glucosa.

Hàm lượng glucosa trong chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế được thiết lập một cách thích hợp phụ thuộc vào nồng độ glucosa được đề xuất trong chất lỏng thẩm tách được điều chế cuối cùng. Cụ thể là, hàm lượng glucosa trong chế phẩm thẩm tách A được thiết lập một cách thích hợp để nồng độ glucosa trong chất lỏng thẩm tách được điều chế cuối cùng là từ 0 đến 2,5g/L, tốt hơn là từ 1,0 đến 2,0g/L.

<Các thành phần khác>

Chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế có thể bao gồm các chất điện giải sinh lý dụng được sử dụng cho chất lỏng thẩm tách, ngoài axit axetic, muối axetat và glucosa được đề cập ở trên. Các ví dụ về các chất điện giải như vậy bao gồm, ví dụ như các chất có thể là các nguồn ion magie, các ion canxi, các ion natri, các ion kali, các ion clorua, các ion xitrat, các ion lactat, các ion gluconat, các ion suxinat, các ion malat, v.v. Có mong muốn là chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế chứa các nguồn gồm ít nhất các ion natri, các ion clorua, các ion magie, và các ion canxi làm các chất điện giải (ngoài axit axetic và muối axetat), và ngoài các nguồn này, còn có mong muốn hơn là chế phẩm này chứa

nguồn các ion kali.

Các ví dụ về nguồn các ion magie bao gồm các muối magie. Các ví dụ về muối magie được sử dụng trong chế phẩm thẩm tách A bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở magie clorua, magie lactat, magie xitrat, magie gluconat, magie suxinat, magie malat, v.v. miễn là nó dùng được cho chất lỏng thẩm tách. Trong số các muối magie này, magie clorua tốt hơn là được sử dụng làm nguồn magie bởi vì độ tan trong nước của nó cao. Các muối magie này có thể ở dạng hydrat và/hoặc các sản phẩm được làm khô hoặc anhydrit. Hơn nữa, các muối magie như vậy có thể được sử dụng riêng hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại.

Các ví dụ về nguồn các ion canxi bao gồm các muối canxi. Các ví dụ về muối canxi được sử dụng trong chế phẩm thẩm tách A bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở canxi clorua, canxi lactat, canxi xitrat, canxi gluconat, canxi suxinat, canxi malat, v.v. miễn là nó dùng được cho chất lỏng thẩm tách. Trong số các muối canxi này, canxi clorua tốt hơn là được sử dụng làm nguồn canxi bởi vì độ tan trong nước của nó cao. Các muối canxi này có thể ở dạng hydrat và/hoặc các sản phẩm được làm khô hoặc anhydrit. Hơn nữa, các muối canxi như vậy có thể được sử dụng riêng hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại.

Các ví dụ về nguồn các ion natri bao gồm các muối natri. Nếu natri diacetat và/hoặc natri axetat được sử dụng làm axit axetic và muối axetat thì natri diacetat và natri axetat đóng vai trò làm nguồn các ion natri. Ngoài ra, các ion natri có thể được bổ sung bằng cách sử dụng các muối natri ngoài natri diacetat và natri axetat sao cho nồng độ ion natri mong muốn có thể được tạo ra trong chất lỏng thẩm tách. Các ví dụ về muối natri bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở natri clorua, natri lactat, natri xitrat, natri gluconat, natri suxinat, natri malat, v.v., miễn là nó dùng được cho chất lỏng thẩm tách. Trong số các muối natri này, natri clorua tốt hơn là được sử dụng làm nguồn natri, bởi vì natri clorua là chất sinh lý nhất. Các muối natri này có thể ở dạng hydrat và/hoặc các

sản phẩm được làm khô hoặc anhydrit. Hơn nữa, các muối natri như vậy có thể được sử dụng riêng hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại.

Các ví dụ về nguồn các ion kali bao gồm các muối kali. Nếu kali diacetat và/hoặc kali axetat được sử dụng làm axit axetic và muối axetat thì kali diacetat và/hoặc kali axetat đóng vai trò làm nguồn các ion kali nhưng các ion kali có thể được bổ sung bằng cách còn sử dụng các muối kali ngoài kali diacetat và kali axetat sao cho nồng độ ion kali mong muốn có thể được tạo ra trong chất lỏng thẩm tách. Muối kali bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở ví dụ như kali clorua, kali lactat, kali xitrat, kali gluconat, kali suxinat, kali malat, v.v., miễn là nó dùng được cho chất lỏng thẩm tách. Trong số các muối kali này, kali clorua tốt hơn là được sử dụng làm nguồn kali bởi vì ion clorua là chất sinh lý nhất. Các muối kali này có thể ở dạng các hydrat. Hơn nữa, các muối kali như vậy có thể được sử dụng riêng hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại.

Các ví dụ về nguồn các ion clorua bao gồm các muối clorua. Các ví dụ về muối clorua được pha chế trong chế phẩm thẩm tách A bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở natri clorua, canxi clorua, magie clorua, kali clorua, v.v., miễn là nó dùng được cho chất lỏng thẩm tách. Các muối clorua này tốt hơn là được sử dụng bởi vì độ tan trong nước của chúng cao và chúng có thể đóng vai trò làm nguồn natri, kali, magie hoặc kali. Các muối clorua này có thể ở dạng hydrat và/hoặc các sản phẩm được làm khô hoặc anhydrit. Hơn nữa, các muối clorua như vậy có thể được sử dụng riêng hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại. Ngoài ra, axit clohydric mà cũng đóng vai trò làm chất điều chỉnh độ pH cũng có thể được sử dụng làm nguồn các ion clorua.

Như được mô tả ở trên, mỗi thành phần chất điện giải được kết hợp vào chế phẩm thẩm tách A có thể ở dạng hydrat, nhưng tốt hơn là ở dạng anhydrit từ góc độ làm giảm mùi axit axetic một cách hiệu quả và cải thiện độ bền bảo quản của glucoza hoặc tương tự.

Loại và hỗn hợp các thành phần chất điện giải được pha chế trong chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế được thiết lập một cách thích hợp theo thành phần các ion được chứa trong chất lỏng thẩm tách được điều chế cuối cùng, tuy nhiên các ví dụ được ưu tiên về thành phần chất điện giải (không phải axit axetic cũng không phải muối axetat) có trong chế phẩm A bao gồm hỗn hợp natri clorua, magie clorua, canxi clorua và kali clorua. Hơn nữa, nếu hỗn hợp natri clorua, magie clorua, canxi clorua và kali clorua được sử dụng làm chất điện giải thì nó có thể còn chứa muối axit hữu cơ (không phải diaxetat kim loại kiềm cũng không phải muối axetat). Các ví dụ về muối axit hữu cơ như vậy bao gồm natri lactat, natri gluconat, natri xitrat, natri malat, natri suxinat và tương tự. Các muối axit hữu cơ này có thể được sử dụng riêng hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại.

Hàm lượng mỗi chất điện giải có trong chế phẩm A được thiết lập một cách thích hợp phụ thuộc vào mỗi nồng độ ion được tạo ra trong chất lỏng thẩm tách được điều chế cuối cùng. Cụ thể là, trên góc độ về loại và hàm lượng các muối axetat và lượng natri bicarbonat được pha chế làm chế phẩm B, hàm lượng các thành phần chất điện giải (không phải là axit axetic cũng không phải là muối axetat) có trong chế phẩm A được thiết lập một cách thích hợp theo cách sao cho chất lỏng thẩm tách được điều chế cuối cùng sẽ thỏa mãn mỗi nồng độ ion như được thể hiện dưới đây trong bảng 2.

Bảng 2

	Nồng độ chất lỏng thẩm tách
Trong trường hợp các ion natri	120~150mEq/L, tốt hơn là 135~145mEq/L
Trong trường hợp các ion kali	0,5~3mEq/L, tốt hơn là 1,5~2,5mEq/L
Trong trường hợp các ion canxi	1,5~4,5mEq/L, tốt hơn là 2,5~3,5mEq/L
Trong trường hợp các ion magie	0~2,0mEq/L, tốt hơn là 0,5~1,5mEq/L
Trong trường hợp các ion xitrat	0~18mEq/L, tốt hơn là 0~3mEq/L
Trong trường hợp các ion clorua	90~135mEq/L, tốt hơn là 100~120mEq/L
Trong trường hợp các ion lactat	0~10mEq/L
Trong trường hợp các ion malat	0~10mEq/L
Trong trường hợp các ion gluconat	0~10mEq/L
Trong trường hợp các ion suxinat	0~10mEq/L
Trong trường hợp các ion bicarbonat	20~40mEq/L, tốt hơn là 25~35mEq/L

Ngoài ra, bảng 2 ở trên thể hiện mỗi nồng độ ion mà bao gồm các ion có nguồn gốc từ các muối axetat, và lượng mỗi chất điện giải có trong chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế cũng được xác định bằng cách xem xét lượng mỗi ion được cung cấp từ các nguồn axit axetic và muối axetat. Hơn nữa, lượng chất điện giải (khác ngoài natri diaxetat và natri axetat) đóng vai trò là nguồn natri có trong chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế được xác định để thỏa mãn nồng độ ion natri được thể hiện trong bảng 2 ở trên được mô tả ở trên, sau khi xem xét lượng natri được cung cấp từ natri hydro cacbonat trong chế phẩm thẩm tách B và lượng natri được cung cấp từ natri diaxetat và/hoặc natri axetat khi natri diaxetat và/hoặc natri axetat được sử dụng làm axit axetic và muối axetat.

Ví dụ nếu chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế được pha chế sử dụng axit axetic và natri axetat mà ít nhất một phần của nó là natri diaxetat, và các chất điện giải khác như natri clorua, kali clorua, magie clorua và canxi clorua, tỷ lệ của natri clorua được đặt từ 13 đến 65mol, tốt hơn là từ 20 đến 60mol; kali clorua từ 0,08 đến 1,5mol, tốt hơn là từ 0,3 đến 1,25mol; magie clorua từ 0 đến

0,5mol, tốt hơn là từ 0,05 đến 0,38mol; và canxi clorua từ 0,13 đến 1,13mol, tốt hơn là từ 0,25 đến 0,88mol trên 1mol tính theo tổng mol axit axetic và natri axetat để mỗi nồng độ ion có trong chất lỏng thẩm tách thỏa mãn khoảng được thể hiện trong bảng 1 nêu trên.

Do tỷ lệ mol của axit axetic:muối axetat của chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế được thiết lập ở tỷ lệ định trước nên độ pH của chất lỏng thẩm tách được điều chế cuối cùng được điều chỉnh để có khoảng hợp lý, tuy nhiên chất lỏng thẩm tách này có thể chứa riêng chất điều chỉnh độ pH nếu cần. Các ví dụ về chất điều chỉnh độ pH mà có thể được sử dụng trong chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở các axit rắn (như axit citric, axit succinic, axit fumaric, axit malic, glucono delta-lacton, v.v.), và các muối natri, kali, canxi, magie của chúng và tương tự, miễn là nó dùng được cho chất lỏng thẩm tách. Trong số các chất điều chỉnh độ pH này, axit hữu cơ tốt hơn là được sử dụng. Chất điều chỉnh độ pH có thể được sử dụng riêng hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại. Hơn nữa, nếu chất điều chỉnh độ pH như vậy được cho chứa trong chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế thì hàm lượng của nó được thiết lập một cách thích hợp sao cho độ pH của chất lỏng A mà sẽ được mô tả sau đây và thu được bằng cách hòa tan chế phẩm thẩm tách A trong nước được thỏa mãn và độ pH của chất lỏng thẩm tách thu được cuối cùng cũng được thỏa mãn.

<Dạng liều lượng>

Dạng liều lượng của chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể miễn là nó là chất rắn, tuy nhiên các ví dụ bao gồm bột, hạt và tương tự.

<Độ pH>

Chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế không gây ra sự ăn mòn thiết bị điều chế chất lỏng thẩm tách và thiết bị thẩm tách và bảo đảm độ an toàn trong trường hợp tiếp xúc với da của công nhân trong việc cài đặt lâm sàng hoặc sản

xuất hoặc da của người bệnh được điều trị thẩm tách tại nhà, bởi vì axit axetic và muối axetat được cung cấp từ các nguồn axit axetic và muối axetat thỏa mãn tỷ lệ nêu trên sao cho độ pH của chất lỏng A thu được bằng cách hòa tan chế phẩm thẩm tách A trong nước là khoảng 4.

Đối với độ pH của chất lỏng A thu được bằng cách hòa tan chế phẩm thẩm tách A trong nước, một cách cụ thể hơn là các ví dụ của chế phẩm thẩm tách A bao gồm các loại mà thể hiện độ pH cụ thể là từ 3,9 đến 4,6, tốt hơn là từ 3,9 đến 4,5, và tốt hơn nữa là khoảng 4,3 sau khi được làm thành dung dịch chứa nước được cô gấp 35 lần nồng độ của mỗi thành phần trong chất lỏng thẩm tách được điều chế cuối cùng (sau đây còn được gọi là “dung dịch chế phẩm A được cô gấp 35 lần”). Trong bản mô tả này, độ pH của dung dịch chế phẩm A được cô gấp 35 lần là trị số được đo ở 25°C.

Bằng cách thỏa mãn khoảng độ pH nêu trên bằng chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế có thể bảo đảm độ ổn định của glucoza. Glucoza được cho là thường là ổn định nhất xung quanh độ pH 3 (Shokuhin Seibun no Sougosayo (The Interaction between Food Ingredients), nhà xuất bản: Shoichi NOMA, trang 5-15, hiệu chỉnh: Mitsuo NAMIKI, Setsuro MATSUSHITA, phát hành ngày 1 tháng 5 năm 1980), và glucoza được xác nhận là rất ổn định trong khoảng pH được đề cập ở trên.

Hơn nữa, bằng cách thỏa mãn khoảng pH nêu trên bằng chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế, cũng có thể làm giảm một cách hiệu quả mùi axit axetic. Nếu lượng muối axetat trong chế phẩm thẩm tách A là nhỏ hơn 0,5mol mỗi 1mol axit axetic và độ pH là thấp hơn khoảng pH nêu trên thì mùi axit axetic có xu hướng tăng lên.

<Các phương án ưu tiên >

Từ quan điểm thêm các hiệu quả được cải thiện hơn như độ bền bảo quản, làm giảm mùi axit axetic, và ngăn ngừa ăn mòn thiết bị điều chế chất lỏng

thẩm tách và thiết bị thẩm tách, chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế tốt hơn là loại mà trong đó tỷ lệ mol của axit axetic:muối axetat là 1:0,5 đến 2, tổng các ion axetat trong chế phẩm của chất lỏng thẩm tách được thiết lập đến 2mEq/L hoặc lớn hơn nhưng nhỏ hơn 6mEq/L, và độ pH của dung dịch chế phẩm A được cô gấp 35 lần là từ 3,9 đến 4,6; tốt hơn nữa là loại mà trong đó tỷ lệ mol của axit axetic:muối axetat là 1:0,75 đến 1,5 (tốt hơn nữa là 1:1 đến 1,5), tổng các ion axetat trong chế phẩm của chất lỏng thẩm tách được thiết lập đến 2mEq/L hoặc lớn hơn nhưng bằng 5,5mEq/L hoặc nhỏ hơn, và độ pH của dung dịch chế phẩm A được cô gấp 35 lần là từ 4,1 đến 4,4; và đặc biệt tốt hơn là loại mà trong đó tỷ lệ mol của axit axetic:muối axetat là 1:1 đến 1,25, tổng các ion axetat trong chế phẩm của chất lỏng thẩm tách được thiết lập đến 2mEq/L hoặc lớn hơn nhưng bằng 5mEq/L hoặc nhỏ hơn, và độ pH của dung dịch chế phẩm A được cô gấp 35 lần là khoảng 4,3.

<Lượng hơi ẩm>

Lượng hơi ẩm của chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể, và được thiết lập một cách thích hợp xét về độ bền bảo quản, sự làm giảm mùi axit axetic và tương tự. Ví dụ về lượng hơi ẩm của chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế tốt hơn là 1,1% trọng lượng hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa là 1,0% trọng lượng hoặc nhỏ hơn. Có thể làm giảm mùi axit axetic một cách hiệu quả hơn và cải thiện thêm độ bền bảo quản của glucoza một cách hiệu quả hơn bằng cách làm giảm lượng hơi ẩm đến khoảng được đề cập ở trên.

<Phương pháp sản xuất và đóng gói>

Phương pháp sản xuất chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể, tuy nhiên được thiết lập một cách thích hợp theo dạng liều lượng, và phương pháp sản xuất thích hợp sẽ được mô tả dưới đây.

Các ví dụ về phương pháp sản xuất thích hợp chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế bao gồm phương pháp sản xuất gồm bước thứ nhất là thu được thành

phần thứ nhất bao gồm axit axetic và muối axetat mà ít nhất một phần của nó là diaxetat kim loại kiềm, và bước thứ hai là trộn thành phần thứ nhất với glucoza và các thành phần khác.

Với diaxetat kim loại kiềm được sử dụng trong sáng chế, các loại được sản xuất bằng các phương pháp đã biết có thể được sử dụng, hoặc các sản phẩm có bán sẵn có thể được sử dụng.

Với phương pháp sản xuất diaxetat kim loại kiềm, phương pháp đã biết là cho axit axetic phản ứng với hydroxit kim loại kiềm, phương pháp cho axit axetic phản ứng với cacbonat kim loại kiềm và/hoặc bicarbonat kim loại kiềm, và tương tự. Lưu ý rằng phương pháp sản xuất diaxetat kim loại kiềm, được lấy làm ví dụ trong bản mô tả này, đơn thuần là nhằm minh họa và diaxetat kim loại kiềm được sử dụng trong sáng chế không bị giới hạn ở các loại thu được bằng phương pháp được lấy làm ví dụ nêu trên. Thông thường, để ngăn sự bay hơi của axit axetic và đạt được sự giảm mùi axit axetic thì có quan điểm là tốt hơn là sử dụng natri axetat theo tỷ lệ đương lượng là 2 hoặc càng nhiều càng tốt so với axit axetic để có dạng hấp phụ axit axetic vào natri axetat hoặc ngâm tẩm axit axetic trong natri axetat. Tuy nhiên, ngay cả khi có dạng như vậy, axit axetic được làm bay hơi (sự giải hấp) là kết quả của sự hấp phụ hơi ẩm. Tức là, khi được sản xuất hoặc bảo quản trong môi trường độ ẩm cao thì sự làm bay hơi axit axetic và sự tạo ra mùi axit axetic chắc chắn xảy ra. Tác động như vậy trở nên lớn hơn khi tỷ lệ đương lượng của natri axetat trên axit axetic trở nên nhỏ hơn.

Diaxetat kim loại kiềm có trong chế phẩm thẩm tách A được cho tham gia quá trình điều chế thành phần thứ nhất trong bước thứ nhất. Hơn nữa, nếu chế phẩm thẩm tách A chứa axit axetic và/hoặc muối axetat ở dạng khác ngoài diaxetat kim loại kiềm thì tổng lượng này của axit axetic và/hoặc muối axetat ở dạng khác ngoài diaxetat kim loại kiềm có thể được cho tham gia quá trình điều chế thành phần thứ nhất trong bước thứ nhất, hoặc một phần của chúng có thể

được cho tham gia quá trình điều chế thành phần thứ nhất trong bước thứ nhất, và phần còn lại có thể được trộn trong bước thứ hai. Do axit axetic ở dạng khác ngoài diacetat kim loại kiềm là nguyên nhân gây mùi axit axetic, tốt hơn là tổng lượng axit axetic được chứa ở dạng diacetat kim loại kiềm, và nếu axit axetic ở dạng khác ngoài diacetat kim loại kiềm được chứa thì tốt hơn là bao gồm axit axetic như vậy trong thành phần thứ nhất.

Natri diacetat mà có lượng hơi ẩm thấp tỏa ra mùi axit axetic chỉ hơi nhẹ trong môi trường độ ẩm thấp, tuy nhiên có xu hướng tỏa ra mùi axit axetic mạnh khi lượng hơi ẩm lớn hoặc trong các môi trường độ ẩm cao. Về điểm này, có thể ngăn mùi axit axetic bằng cách làm giảm lượng hơi ẩm của thành phần thứ nhất thu được trong bước thứ nhất hoặc bằng cách làm giảm độ ẩm trong khi bảo quản. Ví dụ, có thể thu được thành phần thứ nhất với mùi axit axetic ít bằng cách điều chế thành phần thứ nhất dưới các điều kiện độ ẩm tương đối 60% hoặc thấp hơn, tốt hơn là độ ẩm tương đối 50% hoặc thấp hơn, và tốt hơn nữa là độ ẩm tương đối 40% hoặc thấp hơn (ở 25°C cho tất cả các trường hợp). Ngoài ra, hiệu quả ngăn mùi axit axetic có thể được cải thiện thêm bằng cách sử dụng cách thức loại bỏ hơi ẩm dư như gia nhiệt từ 30 đến 90°C trong quá trình điều chế thành phần thứ nhất, thổi không khí khô với độ ẩm tuyệt đối thấp, ví dụ như 1,5g/m³ hoặc thấp hơn, hoặc làm giảm áp suất, hoặc bằng sự bảo quản theo thời gian hoặc sự làm ẩm tùy ý trong vật chứa bịt kín sau khi điều chế thành phần thứ nhất.

Trong bước thứ hai, chế phẩm rắn A được điều chế bằng cách trộn thành phần thứ nhất thu được trong bước thứ nhất với glucoza và các thành phần khác. Trong bước thứ hai, việc trộn thành phần thứ nhất thu được trong bước thứ nhất với các thành phần khác cũng có thể là việc trộn đơn giản, hoặc có thể được thực hiện sử dụng sự tạo hạt ướt và tạo hạt khô như tạo hạt khuấy trộn, sự tạo hạt dùng đệm tầng sôi, sự tạo hạt dùng đệm tầng sôi đảo trộn, và sự tạo hạt dùng áp

suất, tuy nhiên phương pháp không sử dụng nước là tốt hơn bởi vì sự làm bay hơi axit axetic tăng lên khi có mặt hơi ẩm.

Trong bước thứ hai, mỗi trong các thành phần khác để được trộn có thể được trộn riêng với thành phần thứ nhất, hoặc chế phẩm chứa một số hoặc tất cả các thành phần khác được trộn có thể được điều chế trước và sau đó chế phẩm này có thể được trộn với thành phần thứ nhất. Tốt hơn là, phương pháp được lấy làm ví dụ là phương pháp mà trong đó chế phẩm chứa chất điện giải (không phải là axit axetic cũng không phải là muối axetat) và tùy ý axit axetic và muối axetat (sau đây còn được gọi là thành phần thứ hai) được điều chế trước và sau đó được trộn với thành phần thứ nhất. Trong trường hợp muối axit hữu cơ được cho chứa trong chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế thì muối axit hữu cơ tốt hơn là được chứa trong thành phần thứ hai. Hơn nữa, glucoza có thể được chứa trong thành phần thứ hai, hoặc có thể được trộn làm thành phần thứ ba mà được tách khỏi thành phần thứ nhất và thành phần thứ hai, với thành phần thứ nhất và thành phần thứ hai. Ngoài ra, một số glucoza có thể được chứa trong thành phần thứ hai và phần còn lại có thể được trộn làm thành phần thứ ba. Hơn nữa, trong trường hợp trộn axit axetic (ở dạng khác ngoài diaxetat kim loại kiềm) trong bước thứ hai, axit axetic (ở dạng khác ngoài diaxetat kim loại kiềm) có thể được trộn với thành phần thứ hai, nhưng có thể được trộn làm thành phần thứ tư cùng với được tách riêng từ thành phần thứ nhất, thành phần thứ hai và tùy ý thành phần thứ ba. Ngoài ra, axit hữu cơ khác ngoài axit axetic có thể được chứa trong ít nhất một trong thành phần thứ hai, thành phần thứ ba, và thành phần thứ tư, hoặc có thể được trộn làm thành phần thứ năm cùng với được tách riêng từ các thành phần này.

Hơn nữa, chế phẩm được cho tham gia bước thứ hai làm thành phần thứ hai cần ở trạng thái hỗn hợp, và tốt hơn là ở trạng thái hạt xết về lượng hơi ẩm. Phương pháp sản xuất thành phần thứ hai ở trạng thái hạt không bị giới hạn cụ

thể, tuy nhiên các ví dụ bao gồm phương pháp sau. Trong trường hợp sản xuất hạt (thành phần thứ hai) chứa natri clorua, kali clorua, canxi clorua và magie clorua làm chất điện giải, dung dịch canxi clorua và magie clorua chứa nước được thêm vào hỗn hợp gồm natri clorua và kali clorua; hỗn hợp này được trộn trong khi làm ấm ở 50 đến 90°C; tùy ý các thành phần khác (các muối axit hữu cơ, glucoza, v.v.) được thêm vào đó; và việc trộn thêm được thực hiện cùng với làm ấm để tạo thành hạt. Hơn nữa, trong sự tạo thành các hạt, canxi clorua và magie clorua ở dạng bột có thể được thêm vào thay vì thêm dung dịch canxi clorua và magie clorua chứa nước, và lượng nước thích hợp có thể được thêm trước hoặc sau khi thêm canxi clorua và magie clorua dạng bột như vậy. Lưu ý rằng các hạt tốt hơn là nên được làm khô hoàn toàn bất kể là quy trình tạo hạt được sử dụng. Ngoài ra, nếu thành phần thứ hai được sử dụng ở trạng thái hỗn hợp thì canxi clorua khan và magie clorua khan tốt hơn là được sử dụng.

Với phương án được ưu tiên của bước thứ hai, có phương pháp được lấy làm ví dụ trong đó thành phần thứ nhất, thành phần thứ hai, tùy ý thành phần thứ ba, tùy ý thành phần thứ tư, và tùy ý thành phần thứ năm được trộn trong điều kiện độ ẩm thấp (độ ẩm tương đối 60% hoặc thấp hơn, tốt hơn là độ ẩm tương đối 50% hoặc thấp hơn, và tốt hơn nữa là độ ẩm tương đối 40% hoặc thấp hơn (ở 25°C trong tất cả các trường hợp)). Vào lúc trộn trong bước thứ hai, hiệu quả ngăn mùi axit axetic có thể được tăng cường thêm bằng cách sử dụng cách thức loại bỏ hơi ẩm dư, như gia nhiệt đến 30 đến 90°C, thổi không khí khô có độ ẩm tuyệt đối thấp, hoặc sự giảm áp suất. Từ góc độ làm giảm mùi axit axetic của chế phẩm thẩm tách A được sản xuất, tốt hơn là thành phần thứ nhất, thành phần thứ hai, và thành phần thứ ba được thêm nếu cần ở trạng thái lượng hơi ẩm thấp. Các ví dụ về phương pháp làm giảm lượng hơi ẩm như vậy theo cách bao gồm phương pháp gồm làm khô trước mỗi thành phần thô được cấp cho bước thứ hai, ở 90 đến 140°C và làm mát thành phần khô bằng không khí lạnh có độ ẩm tuyệt

đổi là $1,5\text{g/m}^3$ hoặc thấp hơn.

Chế phẩm thẩm tách A được sản xuất như vậy tùy ý được cho tham gia xử lý làm khô để có lượng hơi ẩm được mô tả ở trên, và sau đó được tạo ra ở dạng được đựng trong đồ chứa dạng bao gói. Đồ chứa dạng bao gói được sử dụng để đóng gói chế phẩm thẩm tách A bao gồm ví dụ như túi đàn hồi và chai cứng. Với đồ chứa dạng bao gói, nó cụ thể bao gồm túi mỏng giữ ẩm bằng silic oxit, túi mỏng giữ ẩm bằng nhôm, túi mỏng giữ ẩm bằng nhôm oxit, túi nhôm mỏng, chai cứng polyetylen và tương tự. Đặc biệt là, túi đóng gói được tạo thành sử dụng lá kim loại như lá nhôm (túi nhôm mỏng, v.v.) có thể duy trì mức thẩm hơi nước ở mức thấp và ngăn một cách hiệu quả hơn sự bay hơi của axit axetic và sự hấp phụ hơi ẩm từ môi trường. Ngoài ra, độ thẩm hơi nước của các đồ chứa dạng bao gói này bao gồm tốt hơn là $0,5\text{g/m}^2 \cdot 24$ giờ (40°C , độ ẩm tương đối 90%) hoặc thấp hơn, và tốt hơn nữa là $0,2\text{g/m}^2 \cdot 24$ giờ (40°C , độ ẩm tương đối 90%) hoặc thấp hơn xét từ góc độ làm giảm mùi axit axetic một cách hiệu quả hơn. Độ thẩm hơi nước là trị số được đo theo phương pháp đo được cụ thể hóa trong tài liệu JIS Z0208 “Testing Methods for Determination of the Water Vapor Transmission Rate of Moisture-Proof Packaging Materials (Dish Method)”.

Hơn nữa, để làm giảm một cách hiệu quả hơn lượng hơi ẩm của chế phẩm thẩm tách A được chứa trong đồ chứa dạng bao gói, chất hút ẩm có thể được chứa trong đồ chứa dạng bao gói cùng với chế phẩm thẩm tách A. Chất hút ẩm không bị giới hạn cụ thể, tuy nhiên bao gồm ví dụ như zeolit, magie sulfat, natri sulfat, silica gel, nhôm oxit và tương tự. Nếu chất hút ẩm được chứa trong đồ chứa dạng bao gói thì chất hút ẩm có thể được kết hợp thành một phần của nhựa dẻo (ví dụ, các lớp polyetylen) cấu tạo thành đồ chứa và đồ chứa như vậy có thể được sử dụng, hoặc khoảng không (khoảng riêng) để chứa chất hút ẩm trong đồ chứa dạng bao gói có thể được tạo ra. Hơn nữa, chất hút ẩm ở trạng thái

mà nó được đặt trong vải không dệt để không trộn với chế phẩm rắn A có thể được chứa trong đồ chứa dạng bao gói.

2. Chế phẩm thẩm tách

Sáng chế còn đề xuất chế phẩm thẩm tách loại hai phần bao gồm chế phẩm thẩm tách A được mô tả ở trên và chế phẩm thẩm tách B chứa natri hydro cacbonat.

Việc không bao gồm các thành phần chất điện giải khác ngoài natri bicarbonat trong chế phẩm thẩm tách B được sử dụng trong chế phẩm thẩm tách theo sáng chế là điều mong muốn và các thành phần như vậy hầu như chỉ gồm natri bicarbonat là được ưu tiên.

Hơn nữa, chế phẩm thẩm tách B có thể ở dạng rắn hoặc lỏng, tuy nhiên dạng rắn của nó là tốt hơn xét từ góc độ dễ dàng vận chuyển và bảo quản.

Nếu chế phẩm thẩm tách B là chất lỏng thì hàm lượng natri bicarbonat trong chế phẩm lỏng thẩm tách B có thể là lượng thỏa mãn nồng độ ion bicarbonat mong muốn trong chất lỏng thẩm tách được điều chế cuối cùng, tuy nhiên các ví dụ bao gồm từ 4 đến 8g/100 mL, tốt hơn là 6 đến 8g/100mL.

Trong chế phẩm thẩm tách theo sáng chế, lượng sử dụng chế phẩm thẩm tách B tốt hơn là được thiết lập sao cho nồng độ ion bicarbonat trong chất lỏng thẩm tách được điều chế cuối cùng là từ 25 đến 35mEq/L, xem xét tỷ lệ của axit axetic:natri axetat trong chế phẩm thẩm tách A, lượng tổng các ion axetat, và độ pH của chất lỏng thẩm tách. Cụ thể là, từ quan điểm về sự hiệu chỉnh sự nhiễm axit của người bệnh thẩm tách cũng như sự kiểm soát tổng lượng kiềm của chất lỏng thẩm tách đến khoảng thích hợp, lượng sử dụng được ưu tiên hơn chế phẩm thẩm tách B là lượng sao cho nồng độ ion bicarbonat trong chất lỏng thẩm tách được điều chế cuối cùng là từ 27 đến 33mEq/L.

Chế phẩm thẩm tách theo sáng chế được sử dụng để điều chế chất lỏng thẩm tách bicarbonat. Đặc biệt là, chất lỏng thẩm tách được điều chế bằng cách

trộn chất lỏng thẩm tách A với chế phẩm thẩm tách B trong một lượng nước định trước (tốt hơn là nước tinh khiết), sau đó được pha loãng. Trong việc điều chế chất lỏng thẩm tách sử dụng chế phẩm thẩm tách theo sáng chế, chế phẩm thẩm tách A được hòa tan nếu cần trong một lượng nước thích hợp để điều chế chất lỏng A (thể cô), mà có thể được sử dụng trong điều chế chất lỏng thẩm tách. Ngoài ra, thậm chí khi chế phẩm thẩm tách B là chất rắn thì chế phẩm rắn B có thể được hòa tan nếu cần trong lượng nước thích hợp để điều chế chất lỏng B (thể cô), mà có thể được trộn với chế phẩm thẩm tách A và lượng nước định trước.

Hơn nữa, độ pH của chất lỏng thẩm tách được điều chế bằng chế phẩm thẩm tách theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể miễn là nó thỏa mãn khoảng mà dùng được cho chất lỏng thẩm tách, nhưng nó tốt hơn là từ 7,2 đến 7,6, tốt hơn nữa là từ 7,3 đến 7,5, còn tốt hơn nữa là từ 7,3 đến 7,4, dựa trên quan điểm tránh nguy cơ hiệu chỉnh quá mức sự nhiễm axit của người bệnh thẩm tách. Chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế được thiết lập để có thể điều chế chất lỏng thẩm tách trong khoảng độ pH nêu trên bằng các nguồn axit axetic/muối axetat thỏa mãn chế phẩm cụ thể, ngoài hoạt tính đệm của bicarbonat.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế được mô tả cụ thể trên cơ sở các ví dụ. Tuy nhiên, sáng chế không thể xem là bị giới hạn ở các ví dụ sau đây.

Ví dụ thí nghiệm 1

(1) Điều chế chế phẩm thẩm tách A

Ví dụ 1

Đầu tiên, natri clorua 11,15kg, kali clorua 0,261kg, canxi clorua hydrat 0,386kg, và magie clorua hydrat 0,178kg được trộn cùng với gia nhiệt, và sau khi bổ sung thêm nước 0,178kg, hỗn hợp này được tạo hạt và làm khô ở 130°C để thu được chế phẩm chất điện giải. Sau đó, chế phẩm chất điện giải 239,4g,

natri diacetat 4,97g, axit axetic băng 2,10g, và glucoza 52,5g được trộn cùng với khuấy để thu được chất lỏng thẩm tách A. Tỷ lệ mol của axit axetic:natri axetat trong chế phẩm thẩm tách A thu được là 1:0,5.

Ví dụ 2

Đầu tiên, natri clorua 11,05kg, kali clorua 0,261kg, canxi clorua hydrat 0,386kg, và magie clorua hydrat 0,178kg được trộn cùng với gia nhiệt, và sau khi bổ sung thêm nước 0,178kg, hỗn hợp này được tạo hạt và làm khô ở 130°C để thu được chế phẩm chất điện giải. Sau đó, chế phẩm chất điện giải 237,4g, natri diacetat 9,95g, và glucoza 52,5g được trộn cùng với khuấy để thu được chất lỏng thẩm tách A. Tỷ lệ mol của axit axetic:natri axetat trong chế phẩm thẩm tách A thu được là 1:1.

Ví dụ 3

Đầu tiên, natri clorua 10,94kg, kali clorua 0,261kg, canxi clorua hydrat 0,386kg, magie clorua hydrat 0,178kg, và natri axetat khan 0,144kg được trộn cùng với gia nhiệt, và sau khi bổ sung thêm nước 0,178kg, hỗn hợp này được tạo hạt và làm khô ở 130°C để thu được chế phẩm chất điện giải. Sau đó, chế phẩm chất điện giải 238,2g, natri diacetat 9,95g, và glucoza 52,5g được trộn cùng với khuấy để thu được chất lỏng thẩm tách A. Tỷ lệ mol của axit axetic:natri axetat trong chế phẩm thẩm tách A thu được là 1:1,5.

Ví dụ 4

Đầu tiên, natri clorua 10,84kg, kali clorua 0,261kg, canxi clorua hydrat 0,386kg, và magie clorua hydrat 0,178kg được trộn cùng với gia nhiệt, và sau khi bổ sung thêm nước 0,178kg, hỗn hợp này được tạo hạt và làm khô ở 130°C để thu được chế phẩm chất điện giải. Sau đó, chế phẩm chất điện giải 233,3g, natri diacetat 9,95g, natri axetat khan 5,74g, và glucoza 52,5g được trộn cùng với khuấy để thu được chất lỏng thẩm tách A. Tỷ lệ mol của axit axetic:natri axetat trong chế phẩm thẩm tách A thu được là 1:2.

Ví dụ 5

Đầu tiên, natri clorua 10,99kg, kali clorua 0,261kg, canxi clorua hydrat 0,386kg, magie clorua hydrat 0,178kg, và natri lactat (70%) 0,140kg được trộn cùng với gia nhiệt, và sau khi bổ sung thêm nước 0,178kg, hỗn hợp này được tạo hạt và làm khô ở 130°C để thu được chế phẩm chất điện giải. Sau đó, chế phẩm chất điện giải 238,3g, natri diaxetat 9,95g, và glucoza 52,5g được trộn cùng với khuấy để thu được chất lỏng thẩm tách A. Tỷ lệ mol của axit axetic:natri axetat trong chế phẩm thẩm tách A thu được là 1:1.

Ví dụ 6

Đầu tiên, natri clorua 11,10kg, kali clorua 0,261kg, canxi clorua hydrat 0,386kg, magie clorua hydrat 0,178kg, và natri axetat khan 0,072kg được trộn cùng với gia nhiệt, và sau khi bổ sung thêm nước 0,178 kg, hỗn hợp này được tạo hạt và làm khô ở 130°C để thu được chế phẩm chất điện giải. Sau đó, chế phẩm chất điện giải 239,9g, natri diaxetat 4,97g, axit xitric khan 2,24g, và glucoza 52,5g được trộn cùng với khuấy để thu được chất lỏng thẩm tách A. Tỷ lệ mol của axit axetic:natri axetat trong chế phẩm thẩm tách A thu được là 1:1,5.

Ví dụ so sánh 1

Đầu tiên, natri clorua 11,25kg, kali clorua 0,261kg, canxi clorua hydrat 0,386kg và magie clorua hydrat 0,178kg được trộn cùng với gia nhiệt, và sau khi bổ sung thêm nước 0,178kg, hỗn hợp này được tạo hạt và làm khô ở 130°C để thu được chế phẩm chất điện giải. Sau đó, chế phẩm chất điện giải 241,5g, axit axetic băng 4,20g, và glucoza 52,5g được trộn cùng với khuấy để thu được chất lỏng thẩm tách A. Tỷ lệ mol của axit axetic:natri axetat trong chế phẩm thẩm tách A thu được là 1:0.

Ví dụ so sánh 2

Đầu tiên, natri clorua 10,64kg, kali clorua 0,261kg, canxi clorua hydrat 0,386kg, magie clorua hydrat 0,178kg, và natri axetat khan 0,574kg được trộn

cùng với gia nhiệt, và sau khi bổ sung thêm nước 0,178kg, hỗn hợp này được tạo hạt và làm khô ở 130°C để thu được chế phẩm chất điện giải. Sau đó, chế phẩm chất điện giải 240,7g, axit axetic băng 4,20g, natri axetat khan 5,74g, và glucoza 52,5g được trộn cùng với khuấy để thu được chất lỏng thẩm tách A. Tỷ lệ mol axit axetic:natri axetat trong chế phẩm thẩm tách A thu được là 1:3.

Đối với mỗi chế phẩm thẩm tách A (các ví dụ so sánh 1 và 2, và các ví dụ 1 đến 6), loại và lượng các thành phần được bổ sung làm axit axetic và/hoặc muối axetat, và tỷ lệ mol của axit axetic:natri axetat được thể hiện trong bảng 3.

Bảng 3

	Loại và lượng các thành phần được bổ sung làm axit axetic và/hoặc muối axetat				Tỷ lệ mol axit axetic:natri axetat
	Các hạt natri axetat ^{#1} (g)	Natri diaxetat ^{#2} (g)	Axit axetic ^{#3} (g)	Natri axetat ^{#4} (g)	
Ví dụ so sánh 1	0	0	4,20	0	1:0
Ví dụ 1	0	4,97	2,10	0	1:0,5
Ví dụ 2	0	9,95	0	0	1:1
Ví dụ 3	2,88	9,95	0	0	1:1,5
Ví dụ 4	0	9,95	0	5,74	1:2
Ví dụ so sánh 2	11,48	0	4,20	5,74	1:3
Ví dụ 5	0 (Natri lactat 1,96g được thêm vào)	9,95	0	0	1:1
Ví dụ 6	1,44	4,97	0 (Axit xitric 2,24g được thêm vào)	0	1:1,5

1 “các hạt natri axetat” là natri axetat khan được tạo bột mà không ở dạng natri diaxetat (sản phẩm có bán sẵn) (nhà phân phối: Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)

2 “Natri diaxetat” là natri diaxetat có bán sẵn (nhà phân phối: Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)

3 “Axit axetic” là axit axetic băng có bán sẵn mà không ở dạng natri diacetat (nhà phân phối: Wako Pure Chemical Industries, Ltd.).

4 “Natri axetat” là natri axetat khan được tạo bột (sản phẩm có bán sẵn) mà không ở dạng natri diacetat (nhà phân phối: Wako Pure Chemical Industries, Ltd.).

(2) Đánh giá chế phẩm thẩm tách A

(Nồng độ axit axetic bay hơi và lượng hơi ẩm của chế phẩm thẩm tách A)

Nồng độ axit axetic bay hơi của mỗi chế phẩm thẩm tách A thu được nêu trên được đo theo cách sau đây. Mỗi chế phẩm thẩm tách A trong một lượng định trước được thể hiện trong bảng 4 được chứa trong túi mỏng giữ ẩm bằng silic oxit, và ống dò được đặt trên chế phẩm thẩm tách A, và lượng cố định mẫu khí được đưa qua ống dò sao cho nồng độ axit axetic bay hơi được đo bằng thiết bị đo khí loại ống dò (nhà sản xuất: GASTEC CORPORATION, số model: GV-100S).

Hơn nữa, đối với mỗi chế phẩm thẩm tách A ở các ví dụ 2 đến 4, lượng hơi ẩm được đo sử dụng dụng cụ đo hơi ẩm Karl Fischer (nhà sản xuất: Hiranuma Sangyo Co., Ltd., số model: AVQ-6)

(Độ pH và lượng 5-HMF của dung dịch chế phẩm A được cô gấp 35 lần)

Hơn nữa, dung dịch chế phẩm A được cô gấp 35 lần được điều chế bằng cách hòa tan trong nước tinh khiết mỗi chế phẩm thẩm tách A thu được nêu trên đến trạng thái dung dịch chứa nước trong đó chế phẩm A như vậy được cô đến 35 lần nồng độ của mỗi thành phần trong chất lỏng thẩm tách được điều chế cuối cùng. Cụ thể là dung dịch chế phẩm A được cô gấp 35 lần được điều chế bằng cách hòa tan trong nước tinh khiết một lượng định trước được thể hiện trong bảng 4 của mỗi chế phẩm thẩm tách A đến thể tích 500mL.

Bảng 4

Chế phẩm thẩm tách dạng rắn A được sử dụng	Lượng chế phẩm thẩm tách A được đo nồng độ axit axetic bay hơi và lượng hơi ẩm (g), và lượng chế phẩm thẩm tách A được hòa tan trong nước tinh khiết (g)
Ví dụ so sánh 1	149,1
Ví dụ 1	149,5
Ví dụ 2	149,9
Ví dụ 3	150,3
Ví dụ 4	150,8
Ví dụ so sánh 2	151,6
Ví dụ 5	150,4
Ví dụ 6	149,8

Độ pH của dung dịch chế phẩm A được cô gấp 35 lần thu được và lượng 5-hydroxymethylfurfural (sau đây còn gọi là 5-HMF) mà là sản phẩm thoái biến của glucoza được đo. Độ pH được đo sử dụng dụng cụ đo độ pH (nhà sản xuất: Horiba, Ltd.; số model: F-73) ở nhiệt độ chất lỏng là 25°C. Liên quan đến lượng 5-HMF, độ hấp phụ 5-HMF ở bước sóng hấp phụ (bước sóng 284nm) đối với dịch lọc thu được bằng cách lọc với bộ lọc 0,2µm được đo sử dụng quang phổ kế.

Ngoài ra, chất lỏng thẩm tách bicarbonat được điều chế bằng cách đo chính xác 10mL dung dịch chế phẩm A được cô gấp 35 lần sau khi điều chế, thêm nước tinh khiết vào đó đến thể tích 300ml, thêm chế phẩm thẩm tách B (natri hydro cacbonat) 0,94g vào hỗn hợp này (nồng độ ion bicarbonat trong chất lỏng thẩm tách là 32mEq/L), và thêm nước tinh khiết vào đó để tạo ra thể tích chính xác là 350ml. Tất cả các chất lỏng thẩm tách bicarbonat thu được (các chế phẩm thẩm tách A ở các ví dụ 1 đến 6 và các ví dụ so sánh 1 đến 2 được sử dụng) chứa các ion natri là 140mEq/L, các ion kali là 2mEq/L, các ion canxi là 3mEq/L, và các ion magie là 1mEq/L.

Độ pH và nồng độ canxi được ion hóa của chất lỏng thẩm tách

bicarbonat thu được được đo. Độ pH được đo sử dụng dụng cụ đo độ pH (nhà sản xuất: Horiba, Ltd.; số model: F-73) ở nhiệt độ chất lỏng là 25°C và nồng độ canxi được ion hóa được đo sử dụng thiết bị phân tích khí trong máu cobas b121 (nhà sản xuất: Roche Diagnostics).

Các kết quả

Các kết quả đo nồng độ axit axetic bay hơi và lượng hơi ẩm của chế phẩm thẩm tách A, cũng như các kết quả đo độ pH và lượng 5-HMF (độ hấp phụ ở 284nm) của dung dịch chế phẩm A được cô gấp 35 lần được thể hiện trong bảng 5. Ngoài ra, các kết quả đo nồng độ của tổng các ion axetat được chứa, độ pH, và nồng độ canxi được ion hóa của mỗi chất lỏng thẩm tách bicarbonat thu được được thể hiện trong bảng 6.

Trong dung dịch chế phẩm A được cô gấp 35 lần được điều chế từ chế phẩm thẩm tách A (ví dụ so sánh 1) có tỷ lệ mol của axit axetic:muối axetat là 1:0, nó có độ pH thấp khoảng 2,6, là tính axit mạnh, không thể hiện được độ an toàn đủ để xử lý, và sự pha chế như vậy làm tăng mối lo ngại về sự ăn mòn thiết bị điều chế chất lỏng thẩm tách và thiết bị thẩm tách. Hơn nữa, trong chế phẩm thẩm tách A ở ví dụ so sánh 1, nồng độ axit axetic bay hơi vượt quá 1000ppm, mà là mức độ không chấp nhận được trong thực tiễn lâm sàng. Ngoài ra, độ hấp phụ ở 284nm là bước sóng hấp phụ của 5-HMF đã cao hơn so với độ hấp phụ của các ví dụ khác sau khi điều chế, và glucoza không thể được duy trì một cách ổn định. Hơn nữa, mặc dù tỷ lệ mol của axit axetic: muối axetat là 1:3 trong chế phẩm thẩm tách A của ví dụ so sánh 2 mà trong đó natri diaxetat không được chứa, nồng độ axit axetic bay hơi là trị số cao 900ppm.

Ngược lại, dung dịch chế phẩm A được cô gấp 35 lần được điều chế từ chế phẩm thẩm tách A (các ví dụ từ 1 đến 6) chứa natri diaxetat và có tỷ lệ mol của axit axetic:muối axetat trong khoảng từ 1:0,5 đến 2 thể hiện độ pH là 3,9 hoặc cao hơn, việc này có thể được xử lý một cách an toàn trong thực tế lâm

sàng và sẽ không gây ra sự ăn mòn thiết bị điều chế chất lỏng thẩm tách và thiết bị thẩm tách. Ngoài ra, dung dịch chế phẩm A được cô gấp 35 lần được điều chế từ chế phẩm thẩm tách A (các ví dụ từ 1 đến 6) thể hiện trị số thấp của độ hấp phụ ở bước sóng 284nm, là bước sóng hấp phụ của 5-HMF, sau khi điều chế so với ví dụ so sánh 1, và như vậy sự thoái biến glucoza được ngăn một cách đầy đủ. Hơn nữa, trong chế phẩm thẩm tách A của mỗi trong các ví dụ từ 1 đến 6, nồng độ axit axetic bay hơi là thấp hơn so với nồng độ của mỗi trong số các ví dụ so sánh 1 và 2. Cụ thể là các ví dụ 2 đến 6 (axit axetic:muối axetat = 1:1 đến 2)) thể hiện các trị số thấp hơn một cách đáng kể của độ hấp phụ ở bước sóng 284nm và nồng độ axit axetic bay hơi.

Hơn nữa, chất lỏng thẩm tách bicarbonat được điều chế bằng cách sử dụng chế phẩm thẩm tách A của mỗi trong số các ví dụ từ 1 đến 6 có tổng nồng độ ion axetat là 2mEq/L hoặc lớn hơn nhưng nhỏ hơn 6mEq/L và duy trì được độ pH thích hợp làm chất lỏng thẩm tách. Nồng độ canxi được ion hóa là thấp trong ví dụ 6 do hoạt tính chelat hóa của axit xitric có trong đó, tuy nhiên nồng độ canxi được ion hóa như vậy được duy trì đủ cao trong các ví dụ từ 1 đến 5.

Bảng 5

	Tỷ lệ mol axit axetic:natri axetat	Nồng độ axit axetic bay hơi của chế phẩm thẩm tách A (ppm)	Lượng hơi ẩm của chế phẩm thẩm tách A (% trọng lượng)	Độ pH của dung dịch chế phẩm A được cô gấp 35 lần	Độ hấp phụ dung dịch chế phẩm A được cô gấp 35 lần (284nm)
Ví dụ so sánh 1	1:0	>1000	Không được đo	2,65	0,0065
Ví dụ 1	1:0,5	650	Không được đo	4,03	0,0059
Ví dụ 2	1:1	20	0,62	4,31	0,0049
Ví dụ 3	1:1,5	15	0,59	4,51	0,0039
Ví dụ 4	1:2	10	0,61	4,63	0,0035
Ví dụ so sánh 2	1:3	900	Không được đo	4,79	0,0021
Ví dụ 5	1:1	10	Không được đo	4,31	0,0053
Ví dụ 6	1:1,5	5	Không được đo	3,93	0,0040

Bảng 6

	Tỷ lệ mol của axit axetic:natri axetat trong chế phẩm thẩm tách A được sử dụng	Chất lỏng thẩm tách bicarbonat		
		Tổng nồng độ ion axetat (mEq/L)	Độ pH	Nồng độ canxi được ion hóa (mmol/L)
Ví dụ so sánh 1	1:0	2	7,40	1,48
Ví dụ 1	1:0,5	3	7,41	1,44
Ví dụ 2	1:1	4	7,40	1,42
Ví dụ 3	1:1,5	5	7,41	1,40
Ví dụ 4	1:2	5,997	7,40	1,38
Ví dụ so sánh 2	1:3	8	7,39	1,34
Ví dụ 5	1:1	4	7,39	1,42
Ví dụ 6	1:1,5	2,5	7,39	1,22

(3) Đánh giá độ ổn định trong thời gian dài của chế phẩm thẩm tách A

Lượng định trước được thể hiện trong bảng 7 của mỗi chế phẩm thẩm tách A (các ví dụ 1 đến 6 và các ví dụ so sánh 1 đến 2) được chứa trong túi polyetylen. Hơn nữa, lượng này được chứa trong túi đóng gói được thể hiện trong bảng 8, được gắn kín, và bảo quản trong 2 tháng ở 25°C và độ ẩm tương đối 60%.

Bảng 7

Chế phẩm thẩm tách dạng rắn A được sử dụng	Lượng (g) chế phẩm thẩm tách dạng rắn A được chứa trong túi đóng gói và lượng (g) chế phẩm thẩm tách A được hòa tan trong nước tinh khiết
Ví dụ so sánh 1	149,1
Ví dụ 1	149,5
Ví dụ 2	149,9
Ví dụ 3	150,3
Ví dụ 4	150,8
Ví dụ so sánh 2	151,6
Ví dụ 5	150,4
Ví dụ 6	149,8

Bảng 8

Ký hiệu túi đóng gói	Thành phần của túi đóng gói
Túi PET/AL/PE	Túi mỏng (độ thẩm hơi nước về cơ bản là 0 g/m ² ·24 giờ) được làm từ tấm dát mỏng trong đó màng polyetylen terephthalat, lá nhôm, và màng polyetylen được cán mỏng.
Túi PET/AL/PE + Zeolit (1%)	Túi PET/AL/PE mà trong đó một phần trọng lượng của zeolit được thêm vào làm chất hút ẩm, trên 100 phần trọng lượng của chất lỏng thẩm tách A được chứa trong đó.

Trước khi bảo quản, sau hai tuần bảo quản, sau một tháng bảo quản, và sau hai tháng bảo quản, ống dò được đặt trong túi polyetylen mà trong đó mỗi chế phẩm thẩm tách A được đựng, và lượng cố định mẫu khí được đưa qua ống dò để đo axit axetic, sao cho nồng độ axit axetic bay hơi được đo bằng dụng cụ

đo khí loại ống dò (nhà sản xuất: GASTEC CORPORATION, số model: GV-100S).

Hơn nữa, dung dịch chế phẩm A được cô gấp 35 lần được điều chế bằng cách hòa tan trong nước tinh khiết mỗi lượng cố định được thể hiện trong bảng 4 của mỗi chế phẩm thẩm tách A sau hai tuần bảo quản, sau một tháng bảo quản, và sau hai tháng bảo quản đến thể tích 500mL trong đó chế phẩm A được cô đến 35 lần nồng độ của mỗi thành phần trong chất lỏng thẩm tách được điều chế cuối cùng. Lượng 5-HMF của dung dịch chế phẩm A được cô gấp 35 lần thu được được đo theo cách tương tự như trên.

Các kết quả đo nồng độ axit axetic bay hơi trong chế phẩm thẩm tách A trước và sau khi bảo quản được thể hiện trong bảng 9, và các kết quả đo lượng 5-HMF của dung dịch chế phẩm A được cô gấp 35 lần được điều chế bằng cách sử dụng chế phẩm thẩm tách A trước và sau khi bảo quản được thể hiện trong bảng 10.

Kết quả là nồng độ axit axetic bay hơi và lượng 5-HMF là cao trong chế phẩm thẩm tách A của ví dụ so sánh 1 trước khi bảo quản, và sự làm bay hơi axit axetic cũng như sự thoái biến glucoza không được ngăn lại. Hơn nữa, cũng trong ví dụ so sánh 2, nồng độ axit axetic bay hơi trước khi bảo quản là cao, điều này là không chấp nhận được trong thực tế lâm sàng. Mặt khác, mỗi chế phẩm thẩm tách A của các ví dụ 2 đến 6 có thể ngăn một cách hiệu quả sự bay hơi của axit axetic và sự thoái biến của glucoza thậm chí sau 2 tháng bảo quản. Hơn nữa, từ các kết quả thử nghiệm thấy rằng sự bay hơi của axit axetic và sự thoái biến của glucoza có thể được ngăn một cách hiệu quả bằng cách thêm chất hút ẩm trong bao gói để bảo quản chế phẩm thẩm tách A.

Bảng 9

Các kết quả đo nồng độ axit axetic bay hơi (ppm)

	Trước khí bảo quản	Sau hai tuần		Sau một tháng		Sau hai tháng	
		Túi PET/AL/PE	Túi PET/AL/PE +zeolit (1%)	Túi PET/AL/PE	Túi PET/AL/PE +zeolit (1%)	Túi PET/AL/PE	Túi PET/AL/PE +zeolit (1%)
Ví dụ so sánh 1	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
Ví dụ 1	650	Không được đo	Không được đo	Không được đo	Không được đo	Không được đo	Không được đo
Ví dụ 2	20	20	10	30	20	40	40
Ví dụ 3	15	15	10	40	20	35	40
Ví dụ 4	10	15	10	45	15	40	30
Ví dụ so sánh 2	900	200	120	250	200	200	200
Ví dụ 5	10	5	10	50	30	40	Không được đo
Ví dụ 6	5	5	5	35	25	35	35

Bảng 10

Các kết quả đo của 5-HMF (độ hấp phụ: 284nm)

	Trước khí bảo quản	Sau hai tuần		Sau một tháng		Sau hai tháng	
		Túi PET/AL/PE bag	Túi PET/AL/PE +zeolit (1%)	Túi PET/AL/PE	Túi PET/AL/PE +zeolit (1%)	Túi PET/AL/PE	Túi PET/AL/PE +zeolit (1%)
Ví dụ so sánh 1	0,0065	0,0242	0,0212	0,0512	0,0404	0,1231	0,1084
Ví dụ 1	0,0059	Không được đo	Không được đo	Không được đo	Không được đo	Không được đo	Không được đo
Ví dụ 2	0,0049	0,0045	0,0042	0,0037	0,0038	0,0055	0,0052
Ví dụ 3	0,0039	0,0047	0,0045	0,0042	0,0038	0,0053	0,0053
Ví dụ 4	0,0035	0,0043	0,0041	0,0042	0,0037	0,0048	0,0052
Ví dụ so sánh 2	0,0021	0,0056	0,0035	0,0091	0,0031	0,0090	0,0053
Ví dụ 5	0,0053	0,0059	0,0060	0,0058	0,0057	0,0063	Không được đo
Ví dụ 6	0,0040	0,0048	0,0047	0,0049	0,0040	0,0053	0,0056

Ví dụ thí nghiệm 2

(1) Điều chế chế phẩm thẩm tách A

Ví dụ 7

Đầu tiên, natri clorua 11,05kg, kali clorua 0,261kg, canxi clorua hydrat 0,386kg, và magie clorua hydrat 0,178kg được trộn cùng với gia nhiệt, và sau khi bổ sung thêm nước 0,178kg, hỗn hợp này được tạo hạt và làm khô ở 130°C để thu được chế phẩm chất điện giải. Sau đó, chế phẩm chất điện giải 237,4g, natri diacetat 9,95g, và glucoza 52,5g được trộn cùng với khuấy để thu được chất lỏng thẩm tách A. Tỷ lệ mol của axit axetic:natri axetat trong chế phẩm thẩm tách A thu được là 1:1.

Ví dụ 8

Đầu tiên, natri clorua 11,05kg, kali clorua 0,261kg, canxi clorua hydrat 0,386kg, và magie clorua hydrat 0,178kg được trộn cùng với gia nhiệt, và sau khi bổ sung thêm nước 0,178kg, hỗn hợp này được tạo hạt và làm khô ở 130°C để thu được chế phẩm chất điện giải. Hơn nữa, một cách riêng biệt, axit axetic băng 0,105kg và natri axetat khan 0,144kg được trộn để thu được hỗn hợp axit axetic/natri axetat. Chế phẩm chất điện giải 237,4g, natri diacetat 6,96g, hỗn hợp axit axetic/natri axetat 2,98g, và glucoza 52,5g được trộn cùng với khuấy để thu được chất lỏng thẩm tách A. Tỷ lệ mol của axit axetic:natri axetat trong chế phẩm thẩm tách A thu được là 1:1.

Ví dụ 9

Đầu tiên, natri clorua 11,05kg, kali clorua 0,261kg, canxi clorua hydrat 0,386kg, và magie clorua hydrat 0,178kg được trộn cùng với gia nhiệt, và sau khi bổ sung thêm nước 0,178kg, hỗn hợp này được tạo hạt và làm khô ở 130°C để thu được chế phẩm chất điện giải. Hơn nữa, một cách riêng biệt, axit axetic băng 0,105kg và natri axetat khan 0,144kg được trộn để thu được hỗn hợp axit axetic/natri axetat. Chế phẩm chất điện giải 237,4g, natri diacetat 4,97g, hỗn hợp

axit axetic/natri axetat 4,97g, và glucoza 52,5g được trộn cùng với khuấy để thu được chất lỏng thẩm tách A. Tỷ lệ mol của axit axetic:natri axetat trong chế phẩm thẩm tách A thu được là 1:1.

Ví dụ 10

Đầu tiên, natri clorua 11,05kg, kali clorua 0,261kg, canxi clorua hydrat 0,386kg, và magie clorua hydrat 0,178kg được trộn cùng với gia nhiệt, và sau khi bổ sung thêm nước 0,178kg, hỗn hợp này được tạo hạt và làm khô ở 130°C để thu được chế phẩm chất điện giải. Hơn nữa, một cách riêng biệt, axit axetic băng 0,105kg và natri axetat khan 0,144kg được trộn để thu được hỗn hợp axit axetic/natri axetat. Chế phẩm chất điện giải 237,4g, natri diaxetat 1,99g, hỗn hợp axit axetic/natri axetat 7,96g, và glucoza 52,5g được trộn cùng với khuấy để thu được chất lỏng thẩm tách A. Tỷ lệ mol của axit axetic:natri axetat trong chế phẩm thẩm tách A thu được là 1:1.

Đối với mỗi chế phẩm thẩm tách A (các ví dụ 7 đến 10), loại và lượng các thành phần được thêm vào làm axit axetic và/hoặc natri axetat, và tỷ lệ mol của axit axetic:natri axetat được thể hiện trong bảng 11.

Bảng 11

	Loại và lượng các thành phần được bổ sung làm axit axetic và/hoặc muối axetat			Tỷ lệ mol axit axetic:natri axetat
	Natri diaxetat ^{#1} (g)	Các thành phần trong hỗn hợp axit axetic/natri axetat		
		Axit axetic ^{#2} (g)	Natri axetat ^{#3} (g)	
Ví dụ 7	9,95	0	0	1:1
Ví dụ 8	6,96	1,26	1,72	1:1
Ví dụ 9	4,97	2,10	2,87	1:1
Ví dụ 10	1,99	3,36	4,59	1:1

1 “Natri diaxetat” là natri diaxetat có bán sẵn (nhà phân phối: Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)

2 “Axit axetic” là axit axetic băng có bán sẵn mà không ở dạng natri diaxetat (nhà phân phối: Wako Pure Chemical Industries, Ltd.).

3 “Natri axetat” là natri axetat được tạo bột có bán sẵn mà không ở dạng natri diaxetat (nhà phân phối: Wako Pure Chemical Industries, Ltd.).

(2) Đánh giá độ ổn định trong thời gian dài của chế phẩm thẩm tách A

Mỗi chế phẩm thẩm tách A (các ví dụ 7 đến 10) 149,9g được đựng tương ứng trong túi polyetylen. Hơn nữa, lượng được chứa trong túi PET/AL/PE được thể hiện trong bảng 8, được gắn kín, và bảo quản trong 2 tháng ở 25°C và độ ẩm tương đối 60%.

Nồng độ axit axetic bay hơi của mỗi trong số các chế phẩm thẩm tách A trước khi bảo quản, sau hai tuần bảo quản, sau một tháng bảo quản, và sau hai tháng bảo quản được đo theo cách như trong dự thí nghiệm 1. Hơn nữa, dung dịch chế phẩm A được cô gấp 35 lần được điều chế bằng cách hòa tan trong nước tinh khiết 149,9g của mỗi trong các chế phẩm thẩm tách A trước khi bảo quản, sau hai tuần bảo quản, sau một tháng bảo quản, và sau hai tháng bảo quản đến thể tích 500mL trong đó chế phẩm A được cô đến 35 lần nồng độ của mỗi thành phần trong chất lỏng thẩm tách được điều chế cuối cùng. Độ pH và lượng của 5-HMF của dung dịch chế phẩm A được cô gấp 35 lần tạo thành được đo theo cùng cách thức như trong ví dụ thí nghiệm 1.

Các kết quả thu được được thể hiện trong các bảng 12 và 13. Từ các kết quả được thể hiện trong các bảng 12 và 13, các chế phẩm thẩm tách A của các ví dụ 7 đến 10 đã ngăn đủ sự bay hơi của axit axetic và sự thoái biến của glucoza thậm chí sau hai tháng bảo quản, và vì vậy chúng vượt trội về độ bền bảo quản.

Bảng 12

	Nồng độ axit axetic bay hơi (ppm)			
	Trước khi bảo quản	Sau hai tuần bảo quản	Sau một tháng bảo quản	Sau hai tháng bảo quản
Ví dụ 7	20	20	30	40
Ví dụ 8	20	20	20	40
Ví dụ 9	10	10	20	40
Ví dụ 10	10	10	20	40

Bảng 13

	Độ pH của dung dịch chế phẩm A được cô gấp 35 lần	5-HMF (độ hấp phụ: 284nm)			
	Trước khi bảo quản	Trước khi bảo quản	Sau hai tuần bảo quản	Sau một tháng bảo quản	Sau hai tháng bảo quản
Ví dụ 7	4,31	0,0037	0,0043	0,0037	0,0055
Ví dụ 8	4,30	0,0036	0,0052	0,0049	0,0056
Ví dụ 9	4,30	0,0031	0,0046	0,0035	0,0054
Ví dụ 10	4,30	0,0027	0,0036	0,0040	0,0045

Ví dụ thí nghiệm 3

(1) Điều chế chế phẩm thẩm tách A

Ví dụ 11

Đầu tiên, natri clorua 10,99kg, kali clorua 0,261kg, canxi clorua hydrat 0,386kg, magie clorua hydrat 0,178kg, và natri axetat khan 0,072kg được trộn cùng với gia nhiệt, và sau khi bổ sung thêm nước 0,178kg, hỗn hợp này được tạo hạt và làm khô ở 130°C trong khi thay đổi thời gian làm khô để thu được chế phẩm chất điện giải với lượng hơi ẩm khác biệt. Chế phẩm chất điện giải 237,8g, natri diacetat 9,95g, và glucoza 52,5g được trộn cùng với khuấy để thu được chất lỏng thẩm tách A. Lượng hơi ẩm của chế phẩm thẩm tách A thu được theo quy trình này được đo sử dụng dụng cụ đo hơi ẩm Karl Fischer (nhà sản xuất: Hiranuma Sangyo Co., Ltd., số model: AVQ-6) để thấy rằng lượng hơi ẩm là 1,0% trọng lượng (ví dụ 11-1), 1,1% trọng lượng (ví dụ 11-2), và 1,3% trọng lượng (ví dụ 11-3). Hơn nữa, tỷ lệ mol của axit axetic:natri axetat trong chế phẩm thẩm tách A thu được là 1:1,25.

(2) Đánh giá chế phẩm thẩm tách A

Liên quan đến mỗi chế phẩm thẩm tách A thu được ở trên, nồng độ axit

axetic bay hơi được đo theo cách như trong dụ thí nghiệm 1 được đề cập ở trên.

Các kết quả thu được được thể hiện trong bảng 14. Như có thể thấy rõ ràng từ bảng 14, nếu lượng hơi ẩm của chế phẩm thẩm tách A là 1,1% trọng lượng hoặc nhỏ hơn thì chế phẩm thẩm tách A thể hiện trị số thấp là 100ppm hoặc nhỏ hơn nồng độ axit axetic bay hơi, và vì vậy quan sát thấy hiệu quả làm giảm mùi axit axetic đáng kể.

Bảng 14

	Lượng hơi ẩm (% trọng lượng)	Nồng độ axit axetic được làm bay hơi (ppm)
Ví dụ 11-1	1,0	15
Ví dụ 11-2	1,1	100
Ví dụ 11-3	1,3	400

Ví dụ thí nghiệm 4

(1) Điều chế chế phẩm thẩm tách A

Ví dụ 12-1

Đầu tiên, natri clorua 11,05kg, kali clorua 0,261kg, canxi clorua hydrat 0,386kg, và magie clorua hydrat 0,178kg được trộn cùng với gia nhiệt, và sau khi bổ sung thêm nước 0,178 kg, hỗn hợp này được tạo hạt và làm khô ở 130°C để thu được chế phẩm chất điện giải. Sau đó, chế phẩm chất điện giải 237,4g, natri diacetat 9,95g, và glucoza 52,5g được trộn cùng với khuấy để thu được chất lỏng thẩm tách A. Tỷ lệ mol của axit axetic:natri axetat trong chế phẩm thẩm tách A thu được là 1:1.

Ví dụ 12-2

Natri clorua 220,90g, kali clorua 5,22g, canxi clorua khan 5,83g, magie clorua khan 1,67g, natri diacetat 9,95g, và glucoza 52,5g được trộn đơn giản để thu được chất lỏng thẩm tách A. Tỷ lệ mol của axit axetic:natri axetat trong chế phẩm thẩm tách A thu được là 1:1.

Ví dụ 13-1

Đầu tiên, natri clorua 10,94kg, kali clorua 0,261kg, canxi clorua hydrat 0,386kg, magie clorua hydrat 0,178kg, và natri axetat khan 0,144kg được trộn cùng với gia nhiệt, và sau khi bổ sung thêm nước 0,178kg, hỗn hợp này được tạo hạt và làm khô ở 130°C để thu được chế phẩm chất điện giải. Sau đó, chế phẩm chất điện giải 238,2g, natri diaxetat 9,95g, và glucoza 52,5g được trộn cùng với khuấy để thu được chất lỏng thẩm tách A. Tỷ lệ mol của axit axetic:natri axetat trong chế phẩm thẩm tách A thu được là 1:1,5.

Ví dụ 13-2

Natri clorua 218,86g, kali clorua 5,22g, canxi clorua khan 5,83g, magie clorua khan 1,67g, natri axetat khan 2,87g, natri diaxetat 9,95g, và glucoza 52,5g được trộn một cách đơn giản để thu được chất lỏng thẩm tách A. Tỷ lệ mol của axit axetic:natri axetat trong chế phẩm thẩm tách A thu được là 1:1,5.

Ví dụ 14

Natri clorua 220,90g, kali clorua 5,22g, canxi clorua hydrat 7,72g, magie clorua hydrat 3,56g, natri diaxetat 9,95g, và glucoza 52,5g được trộn một cách đơn giản để thu được chất lỏng thẩm tách A. Tỷ lệ mol của axit axetic:natri axetat trong chế phẩm thẩm tách A thu được là 1:1.

Ví dụ 15

Natri clorua 218,86g, kali clorua 5,22g, canxi clorua hydrat 7,72g, magie clorua hydrat 3,56g, natri axetat khan 2,87g, natri diaxetat 9,95g, và glucoza 52,5g được trộn một cách đơn giản để thu được chất lỏng thẩm tách A. Tỷ lệ mol của axit axetic:natri axetat trong chế phẩm thẩm tách A thu được là 1:1,5.

(2) Đánh giá chế phẩm thẩm tách A

(Lượng hơi ẩm của chế phẩm thẩm tách A)

Lượng hơi ẩm của mỗi chế phẩm thẩm tách A thu được nêu trên được đo sử dụng dụng cụ đo hơi ẩm Karl Fischer (nhà sản xuất: Hiranuma Sangyo Co., Ltd., số model: AVQ-6) (Trị số trung bình được tính là $n = 2$)

(Đo nồng độ axit axetic bay hơi của chế phẩm thẩm tách A sau khi bảo quản và 5-HMF của dung dịch chế phẩm A được cô gấp 35 lần)

Mỗi chế phẩm thẩm tách A với lượng định trước trong bảng 15 được đựng trong túi polyetylen, và chúng được đựng thêm trong túi PET/AL/PE, được gắn kín, và bảo quản trong 2 tuần ở 40°C và độ ẩm tương đối 75%.

Trước khi bảo quản và sau hai tuần bảo quản của mỗi chế phẩm thẩm tách A, ống dò được đặt trong túi polyetylen mà trong đó mỗi chế phẩm thẩm tách A đã được đựng và lượng cố định mẫu khí được đưa qua ống dò để đo axit axetic sao cho nồng độ axit axetic bay hơi được đo bằng dụng cụ đo khí loại ống dò (nhà sản xuất: GASTEC CORPORATION, số model: GV-100S).

Hơn nữa, lượng 5-HMF của dung dịch chế phẩm A được cô gấp 35 lần được đo theo cách như trong dự thí nghiệm 1. Dung dịch chế phẩm A được cô gấp 35 lần được điều chế bằng cách hòa tan trong nước tinh khiết mỗi trong các chế phẩm thẩm tách A trước khi bảo quản và sau hai tuần bảo quản với lượng định trước được thể hiện trong bảng 15 đến thể tích 500mL trong đó chế phẩm A được cô đến 35 lần nồng độ của mỗi thành phần trong chất lỏng thẩm tách được điều chế cuối cùng. Ngoài ra, độ pH của dung dịch chế phẩm A được cô gấp 35 lần được điều chế bằng cách sử dụng chế phẩm thẩm tách A sau khi điều chế được đo theo cách như trong dự thí nghiệm 1 được đề cập ở trên.

Bảng 15

Chế phẩm thẩm tách A được sử dụng	Lượng (g) chế phẩm thẩm tách A được đo nồng độ axit axetic bay hơi và lượng hơi ẩm, và lượng (g) chế phẩm thẩm tách A được hòa tan trong nước tinh khiết (g)
Ví dụ 14	149,9
Ví dụ 12-1	149,9
Ví dụ 12-2	148,0
Ví dụ 15	150,3
Ví dụ 13-1	150,3
Ví dụ 13-2	148,4

Các kết quả đo lượng hơi ẩm của chế phẩm thẩm tách A được thể hiện trong bảng 16. Ngoài ra, các kết quả đo nồng độ axit axetic bay hơi trong chế phẩm thẩm tách A trước và sau khi bảo quản cũng như các kết quả đo độ pH và lượng 5-HMF của dung dịch chế phẩm A được cô gấp 35 lần được điều chế bằng cách sử dụng chế phẩm thẩm tách A trước và sau khi bảo quản được thể hiện trong bảng 17. Trong chế phẩm thẩm tách A ở các ví dụ 14 và 15 thu được bằng cách sử dụng canxi clorua và magie clorua làm các hydrat, sau đó bằng cách trộn đơn giản, lượng hơi ẩm là 1,5% trọng lượng, trong khi đó trong các ví dụ 12-1 và 13-1 trong đó canxi clorua hydrat và magie clorua hydrat được sử dụng, được trộn và cho tham gia xử lý khô cũng như trong các ví dụ 12-2 và 13-2 trong đó canxi clorua khan và magie clorua khan được sử dụng, lượng hơi ẩm được làm giảm nhỏ hơn 0,7% trọng lượng. Xác nhận từ bảng 17 là tất cả các chế phẩm thẩm tách A của các ví dụ 12 đến 15, các chế phẩm thẩm tách A ổn định được sản xuất bởi vì nồng độ axit axetic bay hơi và lượng 5-HMF là thấp trước khi bảo quản. Ngoài ra, trong các ví dụ 12-1, 12-2, 13-1 và 13-2 trong đó lượng hơi ẩm là thấp, lượng axit axetic bay hơi được giữ ở mức thấp và sự thoái biến của glucoza được ức chế một cách hiệu quả, trong khi trong các ví dụ 14 và 15 trong đó lượng hơi ẩm là khoảng 1,5% trọng lượng, lượng axit axetic bay hơi và 5-HMF không được ngăn lại. Nếu chế phẩm thẩm tách A được bảo quản trong môi trường khô thoáng hơn là 40°C và độ ẩm tương đối 75% so với các ví dụ thí nghiệm được mô tả nêu trên thì quan sát thấy sự ảnh hưởng đáng kể của hơi ẩm đến độ ổn định của chế phẩm thẩm tách A. Từ các kết quả nêu trên, phát hiện thấy rằng để sản xuất chế phẩm thẩm tách A ổn định hơn thì tốt hơn là làm giảm lượng hơi ẩm của chế phẩm thẩm tách A bằng cách thực hiện quy trình làm khô hoặc tương tự.

Bảng 16

Chế phẩm thâm tách A được sử dụng	Tỷ lệ mol của axit axetic:natri axetat trong chế phẩm thâm tách A	Lượng hơi ẩm trong chế phẩm thâm tách A (% trọng lượng)
Ví dụ 14	1:1	1,54
Ví dụ 12-1	1:1	0,66
Ví dụ 12-2	1:1	0,44
Ví dụ 15	1:1,5	1,49
Ví dụ 13-1	1:1,5	0,60
Ví dụ 13-2	1:1,5	0,45

Bảng 17

	Độ pH của dung dịch chế phẩm A được cô gấp 35 lần	Nồng độ axit axetic bay hơi (ppm)		5-HMF (độ hấp phụ: 284 nm)	
		Trước khi bảo quản	Sau hai tuần bảo quản	Trước khi bảo quản	Sau hai tuần bảo quản
Ví dụ 14	4,28	80	>1000	0,0032	0,1459
Ví dụ 12-1	4,31	30	80	0,0043	0,0054
Ví dụ 12-2	4,28	30	20	0,0035	0,0039
Ví dụ 15	4,47	60	>1000	0,0028	0,1616
Ví dụ 13-1	4,50	50	90	0,0043	0,0053
Ví dụ 13-2	4,47	50	10	0,0031	0,0042

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm thẩm tách dạng rắn A có cấu hình để sử dụng trong điều chế chất lỏng thẩm tách bicarbonat, trong đó:

chế phẩm thẩm tách dạng rắn A chứa glucoza, axit axetic, và muối axetat, trong đó ít nhất một phần của hỗn hợp gồm axit axetic với muối axetat là diaxetat kim loại kiềm,

tỷ lệ mol của axit axetic:muối axetat là 1:1,1 đến 1,5,

lượng hơi ẩm là 1,1% phần trọng lượng hoặc nhỏ hơn, và

trong đó chế phẩm thẩm tách dạng rắn A có cấu hình được sử dụng để điều chế chất lỏng thẩm tách bicarbonat có tổng các ion axetat là 2mEq/L hoặc lớn hơn nhưng nhỏ hơn 6mEq/L.

2. Chế phẩm thẩm tách A theo điểm 1, trong đó diaxetat kim loại kiềm là natri diaxetat và/hoặc kali diaxetat.

3. Chế phẩm thẩm tách A theo điểm 1, mà có cấu hình để sử dụng để điều chế chất lỏng thẩm tách có tổng các ion axetat là 2mEq/L hoặc lớn hơn nhưng bằng 5mEq/L hoặc nhỏ hơn.

4. Chế phẩm thẩm tách A theo điểm 1, trong đó nếu chế phẩm thẩm tách A được chuyển hóa thành trạng thái dung dịch chứa nước mà được cô đến 35 lần nồng độ của mỗi thành phần trong chất lỏng thẩm tách được điều chế cuối cùng thì độ pH của dung dịch này là từ 3,9 đến 4,6.

5. Chế phẩm thẩm tách A theo điểm 1, trong đó muối axetat là natri axetat.

6. Chế phẩm thẩm tách A theo điểm 1, còn chứa chất điện giải sinh lý dụng khác ngoài nguồn axit axetic và muối axetat.

7. Chế phẩm thẩm tách A theo điểm 6 chứa natri clorua, kali clorua, magie clorua, và canxi clorua làm chất điện giải.

8. Chế phẩm thẩm tách A theo điểm 6, còn chứa muối axit hữu cơ khác ngoài muối axetat làm chất điện giải, và/hoặc chứa muối axit hữu cơ và/hoặc axit hữu

cơ khác ngoài axit axetic và muối axetat làm chất điều chỉnh độ pH.

9. Chế phẩm thẩm tách A theo điểm 7, trong đó magie clorua và/hoặc canxi clorua là sản phẩm được làm khô hoặc anhydrit.

10. Chế phẩm thẩm tách A theo điểm 1, trong đó diaxetat kim loại kiềm thu được bằng phản ứng của axit axetic với axetat kim loại kiềm, hydroxit kim loại kiềm, cacbonat kim loại kiềm, hoặc bicarbonat kim loại kiềm.

11. Chế phẩm thẩm tách A theo điểm 1, bao gồm:

thành phần thứ nhất bao gồm axit axetic và muối axetat trong đó ít nhất một phần của hỗn hợp gồm axit axetic và muối axetat là diaxetat kim loại kiềm, và thành phần thứ hai là chế phẩm gồm chất điện giải sinh lý dụng mà không phải là axit axetic cũng không phải là muối axetat, trong đó;

cả axit axetic và muối axetat trong chế phẩm thẩm tách A được chứa trong thành phần thứ nhất, hoặc một số axit axetic và muối axetat trong chế phẩm thẩm tách A cũng được chứa trong thành phần thứ hai, và

glucoza được chứa trong chế phẩm thành phần thứ hai, và/hoặc thành phần thứ ba chứa glucoza tách biệt với thành phần thứ nhất và thành phần thứ hai được bao gồm.

12. Chế phẩm thẩm tách A theo điểm 1, trong đó lượng hơi ẩm của chế phẩm thẩm tách A là 1,0% trọng lượng hoặc nhỏ hơn.

13. Chế phẩm thẩm tách A theo điểm 1, mà được đựng trong đồ chứa dạng bao gói có độ thấm hơi nước là $0,5 \text{ g/m}^2 \cdot 24$ giờ hoặc thấp hơn.

14. Chế phẩm thẩm tách A theo điểm 1, mà được đựng trong đồ chứa dạng bao gói cùng với chất hút ẩm.

15. Chế phẩm thẩm tách loại hai phần bao gồm chế phẩm thẩm tách A theo điểm 1 và chế phẩm thẩm tách B chứa natri hydro cacbonat.

16. Phương pháp điều chế chất lỏng thẩm tách bicarbonat, bao gồm bước trộn chế phẩm thẩm tách A theo điểm 1 và chế phẩm thẩm tách B chứa natri hydro

cacbonat với nước với lượng sao cho chất lỏng thẩm tách bicarbonat có tổng các ion axetat là 2mEq/L hoặc lớn hơn nhưng nhỏ hơn 6mEq/L.