



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

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

(11)



1-0030030

(51)⁷ A61K 47/12; A61K 47/02; A61P 7/08; (13) B
A61K 9/08; A61M 1/14; A61P 13/12;
A61K 33/10; A61K 47/26

(21) 1-2015-01585

(22) 09/10/2013

(86) PCT/JP2013/077447 09/10/2013

(87) WO 2014/057966 A1 17/04/2014

(30) 2012-225060 10/10/2012 JP; 2013-019737 04/02/2013 JP

(45) 25/11/2021 404

(43) 25/08/2015 329A

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

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

(72) NOGUCHI, Hiroshi (JP); MYOSE, Michiko (JP); KIKUISHI, Junya (JP);
HASHIMOTO, Mina (JP); AOYAMA, Hideyuki (JP).

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

(54) CHẾ PHẨM THẨM TÁCH KIỂU HAI GÓI VÀ PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ
CHẤT THẨM TÁCH MÁU BICACBONAT SỬ DỤNG CHẾ PHẨM THẨM
TÁCH A CHỨA AXIT AXETIC VÀ AXETAT

(57) Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm thẩm tách A, mà có khả năng tạo ra lượng ion axetat tổng trong phần thẩm tách ở trị số thấp, có độ ổn định bảo quản glucoza tuyệt vời, có khả năng làm giảm mùi của axit axetic, và có khả năng ức chế sự ăn mòn của hệ thống phân phối phần thẩm tách và thiết bị thẩm tách, cũng như đề xuất chế phẩm thẩm tách loại hai phần sử dụng chế phẩm thẩm tách A.

Trong chế phẩm thẩm tách A dùng trong quy trình bảo chế phần thẩm tách bicacbonat, mà được dùng như một phần của chế phẩm thẩm tách kiểu hai gói, có thể bảo chế phần thẩm tách bicacbonat có tổng nồng độ ion axetat nằm trong khoảng từ 2 mEq/L hoặc lớn hơn đến nhỏ hơn 6 mEq/L bằng cách cho phép chứa glucoza, axit axetic và muối axetat và thỏa mãn tỷ lệ mol của axit axetic và muối axetat là từ 1:0,5 đến 2, và chứa axit axetic và muối axetat với lượng tổng nằm trong khoảng từ 2 mEq hoặc lớn hơn đến nhỏ hơn 6 mEq trong chế phẩm thẩm tách A cần để điều chế 1L phần thẩm tách bicacbonat. Ngoài ra, theo chế phẩm thẩm tách A, ngoài độ ổn định của glucoza tuyệt vời, có thể làm giảm mùi của axit axetic, và còn có thể ức chế sự ăn mòn của hệ thống phân phối phần thẩm tách và thiết bị thẩm tách.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm thẩm tách kiểu hai gói chứa axit axetic và muối axetat. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến chế phẩm thẩm tách kiểu hai gói chứa chế phẩm thẩm tách A được sử dụng để điều chế chất thẩm tách bicarbonat cùng với chế phẩm thẩm tách B chứa natri hydrocacbonat, trong đó chế phẩm thẩm tách kiểu hai gói là để bào chế chất thẩm tách máu bicarbonat có tổng ion axetat nằm trong khoảng từ 2 đến nhỏ hơn 5 mEq/L và có tính ổn định bảo quản tuyệt vời của glucoza và các chất tương tự, cũng như có khả năng làm giảm mùi của axit axetic và ngăn chặn sự ăn mòn hệ thống phân phối chất thẩm tách và máy thẩm tách.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Liệu pháp thẩm tách đã được dùng làm phương pháp điều trị bệnh cho bệnh nhân 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. Mặc dù có nhiều thành phần trong dung dịch thẩm tách được sử dụng trong phương pháp điều trị bằng thẩm tách, các thành phần thỏa mãn các mục đích điều trị và ít gây hại đến cơ thể sống cần được kết hợp ở nồng độ thích hợp.

Trong những năm gần đây, chất thẩm tách bicarbonat sử dụng natri hydrocacbonat cho quá trình điều chỉnh sự cân bằng axit-bazơ đã trở thành xu hướng chính trong dung dịch thẩm tách máu, và cũng cần kết hợp với axit để tạo ra tính trung hòa của chất thẩm tách. Hơn nữa, khi các chất này được phân bố trong cùng một đồ chứa mà trong đó chúng cùng có mặt, các thành phần như vậy tạo ra khí cacbon dioxit trong đồ chứa, do vậy chúng trở nên rất không bền,

bởi vì hai chế phẩm được tách thành chế phẩm A và chế phẩm B làm chế phẩm thẩm tách được sử dụng để điều chế chất thẩm tách thường được trộn ở thời điểm sử dụng.

Thông thường, chế phẩm A chứa natri clorua, kali clorua, canxi clorua, magie clorua, chất điều chỉnh độ pH (các thành phần axit và đệm làm các thành phần tùy ý), và glucoza, và chế phẩm B chứa natri hydrocacbonat. Ngoài ra, để ngăn ngừa sự kết tủa của các muối không tan, sự tạo thành canxi clorua và magie clorua trong chế phẩm B cần được ngăn chặn.

Thông thường, các chế phẩm A và B này đã được dùng làm dung dịch được nạp trong đồ chứa làm từ polyetylen, nhưng 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 bằng polyetylen) đã trở thành vấn đề khó khăn. Do đó, hiện nay, chế phẩm thẩm tách dạng bột cần được trộn với nước trước khi sử dụng đã được đưa vào thực tiễn sử dụng.

Mặc dù chế phẩm thẩm tách ở dạng bột ban đầu 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 bao gồm glucoza, và chế phẩm B bao gồm natri hydrocacbonat, nhưng hiện tại chế phẩm A-1 và chế phẩm A-2 được kết hợp để tạo ra kiểu hai thành phần bao gồm chế phẩm A và chế phẩm B, kiểu hai thành phần này đang trở thành xu hướng sử dụng chính.

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

Bảng 1

Na ⁺ :	130 đến 150 mEq/L
K ⁺ :	0 đến 3,0 mEq/L
Ca ²⁺ :	2,0 đến 4,0 mEq/L

Mg ²⁺ :	0 đến 2,0 mEq/L
Cl ⁻ :	90 đến 120 mEq/L
HCO ₃ ⁻ :	20 đến 40 mEq/L
Axit axetic:	0 đến 12 mEq/L
Axit xitric:	0 đến 3 mEq/L
Glucosa:	0 đến 250 mg/dL

Thành phần thẩm tách ở thời điểm điều trị thẩm tách được sử dụng bằng cách pha loãng và trộn chế phẩm dạng dung dịch 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 chế phẩm dạng bột A-1 hoặc A-2, với chế phẩm dạng dung dịch B, hoặc chế phẩm B thu được bằng cách hòa tan chế phẩm dạng bột B. Tuy nhiên, như được đề cập trên đây, khí cacbon dioxit được tạo ra là kết quả của sự có mặt đồng thời của axit và natri hydrocacbonat theo thời gian và độ pH tăng ở cùng thời điểm đó, đến mức canxi cacbonat không hòa tan và các chất tương tự có thể được tạo ra. Do có hiện tượng này, nên đã phát sinh vấn đề là nồng độ canxi hữu hiệu trong quá trình điều trị bị giảm và các tinh thể bị bám dính lên ống hoặc ống dẫn của thiết bị thẩm tách.

Mặt khác, axit axetic đã được sử dụng trong thời gian dài dưới dạng chất điều chỉnh độ pH, nhưng, trong những năm gần đây, tác dụng gây giãn mạch ngoại vi và tác dụng ức chế tim, gây cảm ứng các xytokin viêm, và gây khó khăn cho bệnh nhân không dung nạp axetat, do axit axetic đã được xét đến. Đó là, vì axit axetic được chuyển hóa trong thời gian ngắn, nó không bị tích tụ trong cơ thể sống, nhưng nó có tác dụng ức chế tim, tác dụng gây giãn mạch ngoại vi, và dẫn đến làm giảm huyết áp. Do việc điều trị thẩm tách cũng là sự điều trị để loại bỏ hơi ẩm trong cơ thể, nên sự giảm huyết áp do sự loại bỏ hơi ẩm trong khi thẩm tách và sau khi thẩm tách chắc chắn sẽ xảy ra. Việc điều trị triệu chứng như kiểm soát sự loại bỏ hơi ẩm và sử dụng các chất làm tăng huyết áp thường được sử dụng kết hợp để ngăn chặn sự giảm huyết áp. Sự có mặt hoặc không có

mặt các triệu chứng được gây ra bởi các tác dụng này là khác nhau đối với mỗi bệnh nhân, và do đó người ta cho rằng các triệu chứng như vậy cũng có thể là do nồng độ của axit axetic có trong phần thẩm tách. Trong những năm gần đây, phương pháp thẩm tách mà không dùng axit axetic (phương pháp thẩm tách không dùng axetat) là một hướng tiếp cận để giải quyết tình huống nêu trên.

Do đó, hiện nay, chế phẩm thu được bằng cách bào chế axit xitric thay thế axit axetic làm chất điều chỉnh độ pH có bán trên thị trường và đã được sử dụng trong lâm sàng (ví dụ, xem JP 2003-104869 A, WO 2005/094918, JP H10-087478 A và WO 2010/112570). Tuy nhiên, đã nảy sinh vấn đề là do axit xitric có tác dụng chelat hóa mạnh, một phần canxi trong phần thẩm tách được chelat hóa, bằng cách đó làm giảm nồng độ canxi được ion hóa, và vì axit xitric là axit mạnh hơn axit axetic, nên độ pH của dung dịch đậm đặc A trở nên thấp hơn, gây ra nguy cơ ăn mòn các bộ phận của hệ thống phân phối phần thẩm tách hoặc thiết bị thẩm tách. Ngược lại, nếu muối axit hữu cơ được trộn với lượng lớn để làm tăng độ pH của dung dịch A, thì các tinh thể canxi xitrat bị kết tủa làm ảnh hưởng đến chế phẩm, và đây cũng là vấn đề cần giải quyết. Nói cách khác, bởi vì axit xitric dễ tạo ra chelat với kim loại kiềm thổ, nên nó tạo ra chelat với canxi và magie trong thành phần của phần thẩm tách. Đặc biệt, tác dụng này mạnh hơn đối với canxi, và vì việc kiểm soát lượng canxi là rất quan trọng trong liệu pháp điều trị thẩm tách, nên có nhược điểm ở chỗ nồng độ canxi được ion hóa giảm do chelat này ảnh hưởng đáng kể đến cân bằng canxi ở các bệnh nhân.

Ví dụ, nếu canxi và axit xitric được bao gồm ở mức gần như cùng một nồng độ (tỷ lệ đương lượng ion) trong phần thẩm tách, khoảng 35% canxi được tạo chelat làm giảm nồng độ canxi được ion hóa trong phần thẩm tách với lượng tương ứng, dẫn đến khó kiểm soát mức canxi huyết. Ngoài ra, vì axit xitric cũng đi vào cơ thể bằng cách thẩm tách, nên có nguy cơ axit xitric kết hợp với canxi trong máu để tạo thành canxi xitrat kém tan, sau đó bị lắng đọng trên thành

mạch máu. Ngoài ra, còn có mối quan ngại là khó kiểm soát canxi quan trọng trong cơ thể sống ở bệnh nhân thẩm tách vì không có động lực rõ ràng của các thành phần như axit xitric và canxi sau khi chúng đồng thời đi vào máu. Hơn nữa, có vấn đề ở các điểm sau đây trong đó sự giảm nồng độ canxi được ion hóa do axit xitric kích thích sự giãn cơ tim và cơ trơn tim mạch, dẫn đến huyết áp thấp, và rằng axit xitric khó sử dụng ở các bệnh nhân có xu hướng chảy máu do nó có tác dụng chống đông máu.

Ngoài ra, axit xitric dễ dàng xử lý theo cách xử lý thông thường vì nó là chất rắn, nhưng vì dạng cô đặc của nó là có độ axit mạnh, nên khí hydro clorua dễ được tạo ra khi hấp thụ hơi ẩm một phần ngay cả khi nó được bảo quản ở dạng bột, mà có thể gây ra sự ăn mòn kim loại một phần hệ thống phân phối phần thẩm tách, làm suy thoái nhựa, và tương tự. Ví dụ, JP 2003-104869 A mô tả chế phẩm thẩm tách dạng bột không chứa axit axetic, chế phẩm thẩm tách này có khả năng ngăn ngừa sự tạo thành các hợp chất không tan, kìm hãm sự kết tủa canxi cacbonat, và ức chế sự thoái biến glucoza bằng cách sử dụng axit xitric. Những hiệu quả này có thể đạt được bằng cách sử dụng axit xitric trong khoảng giới hạn của độ pH từ 2,2 đến 2,9. Vấn đề ở chỗ là có nguy cơ ăn mòn hệ thống phân phối phần thẩm tách và thiết bị thẩm tách trong khoảng pH như vậy và sự giảm nồng độ canxi được ion hóa do tác dụng chelat hóa mạnh của axit xitric cũng có thể gây ảnh hưởng mạnh đến hiệu quả điều trị như được mô tả trên đây.

Do đó, không phải là tối ưu nếu sử dụng axit xitric làm axit khác với axit axetic và đó được xem là sử dụng các chất an toàn cho cơ thể sống, như axit hữu cơ khác với axit xitric, bao gồm axit lactic, axit malic, axit fumaric, axit gluconic, v.v., nhưng cũng quan trọng để làm giảm lượng của các axit này nhiều nhất có thể vì chưa rõ ràng về vai trò của nó trong cơ thể sau khi thẩm tách trong quá trình sử dụng lâu dài và tính đến ảnh hưởng của các thành phần axit này lên hệ thống phân phối phần thẩm tách và thiết bị thẩm tách.

Mặt khác, như được mô tả trên đây, axit xitric v.v., sẽ làm giảm nồng độ canxi được ion hóa do tác dụng chelat hóa mạnh của nó là có liên quan, nhưng, nói đúng ra, axit axetic cũng làm giảm nồng độ canxi được ion hóa. Vấn đề lâm sàng của axit axetic đã không được chú ý do sự chuyển hóa nhanh có thể của nó, nhưng, trên thực tế, nồng độ canxi được ion hóa khi được tạo ra trong phần thẩm tách sử dụng axit axetic trở nên thấp hơn nồng độ của phần thẩm tách sử dụng axit clohydric làm chất điều chỉnh độ pH, và nồng độ canxi được ion hóa tiếp tục giảm khi lượng axit axetic tăng. Mặc dù vấn đề này nhìn chung là chưa rõ, nhưng chắc chắn rằng lượng axit axetic lớn trở thành yếu tố làm giảm nồng độ canxi được ion hóa, nhưng không nhiều như axit xitric, trong liệu pháp thẩm tách. Từ điểm này, rõ ràng rằng lượng axit axetic thấp là điều mong muốn.

Chế phẩm thẩm tách A chứa axit axetic, mà trước kia được bán ở Nhật Bản, có tổng lượng axit axetic là bằng 8 mEq/L hoặc lớn hơn và tỷ lệ là 1:2,2 hoặc lớn hơn của axit axetic:natri axetat bất kể là ở dạng lỏng hoặc rắn. Chế phẩm thẩm tách A có tỷ lệ thấp hơn tỷ lệ trên đây không được sử dụng. Do độ pH của dung dịch A là 4,6 hoặc lớn hơn dưới điều kiện này, có ưu điểm ở chỗ hệ thống phân phối phần thẩm tách ít có nguy cơ bị ăn mòn và dễ dàng xử lý, khi được xem xét từ khía cạnh sản xuất chế phẩm lỏng.

Lý do chế phẩm chứa tổng lượng axetat bằng 8 mEq/L hoặc lớn hơn là vì những lợi ích của bicacbonat và lợi ích của axetat, tức là, lợi ích hiệu chỉnh một cách trực tiếp ion bicacbonat trong máu và lợi ích hiệu chỉnh ion bicacbonat một cách từ từ thông qua quá trình trao đổi chất axetat được kết hợp để thu được chế phẩm kép khi được chuyển đổi thành chế phẩm thẩm tách chứa bicacbonat từ chế phẩm thẩm tách axetat trước (natri axetat được bào chế với lượng 30 mEq/L hoặc lớn hơn mà không cần sử dụng natri bicacbonat).

Mặt khác, các chế phẩm lỏng (chất lỏng A) lần đầu được bán ra bên ngoài Nhật Bản. Do ở Nhật Bản, natri axetat được dùng làm một phần của chất

kiềm hóa, nhưng chỉ natri bicacbonat làm chế phẩm B được dùng làm chất kiềm hóa ở bên ngoài Nhật Bản, natri axetat đã không được sử dụng. Do đó, để làm thành phần axetat, chỉ axit axetic với lượng 4 mEq/L hoặc thấp hơn chủ yếu được sử dụng làm chất điều chỉnh độ pH.

Tuy nhiên, khi natri axetat không được chứa như được mô tả ở trên, độ pH của chất lỏng A trở nên bằng 3 hoặc thấp hơn, dẫn đến các tác dụng bất lợi như ăn mòn chi tiết kim loại của hệ thống phân phối chất thẩm tách và thiết bị thẩm tách, và kích ứng mạnh với da. Trong những năm sau đó, chất lỏng A (bao gồm các thành phần mà được điều chế bằng cách hòa tan bột chế phẩm A) có độ pH bằng 3 hoặc nhỏ hơn đã được bán trên thị trường và các nhà sản xuất chế phẩm thẩm tách cũng đã giải quyết vấn đề về chất lỏng A như vậy bằng cách sử dụng các vật liệu chịu axit có khả năng chịu axit tốt làm vật liệu thành phần chế tạo. Tuy nhiên, các vật liệu này là bất lợi về mặt kinh tế do chúng đắt tiền.

Ngoài ra, phân thẩm tách chứa axit axetic trong các thiết bị thẩm tách mà ở đó lượng lớn axit axetic được xử lý mặc dù nó ở dạng lỏng, và mùi axit axetic rất mạnh và gây khó chịu, bởi vậy nên cũng cần quan tâm đến chế phẩm thẩm tách không được đặt trong hệ thống mở ngày càng nhiều trong quá trình sản xuất hoặc xử lý nó.

Hơn nữa, ở Nhật Bản, các chế phẩm bột của các chế phẩm thẩm tách trở thành xu thế chính từ quan điểm dòng bột chảy, và nhiều sáng chế liên quan đến chế phẩm thẩm tách bicacbonat tương ứng với chế phẩm bột như vậy đã được bộc lộ. Ví dụ, JP H07-24061 A mô tả rằng quy trình sản xuất chế phẩm bột trở nên dễ dàng hơn, khi natri axetat được kết hợp với axit axetic với tỷ lệ (tỷ lệ mol) từ 1,56 đến 3,29, tốt hơn là từ 2,49 đến 3,29, trong chế phẩm thẩm tách dạng bột A vì natri axetat dễ dàng hấp phụ axit axetic và khó bay hơi. Tuy nhiên, thậm chí trong kỹ thuật được bộc lộ bởi JP H07-24061 A, tổng lượng ion axetat của phân thẩm tách điều chế được sau cùng được cho là bằng 8 mEq/L hoặc lớn

hơn.

Ngoài ra, thông thường là natri axetat được kết hợp với lượng từ lớn hơn từ hai lần đến năm lần, so với axit axetic, và, ví dụ, tỷ lệ kết hợp của natri axetat là 2,2 lần (axit axetic 2,5 mEq/L:natri axetat 5,5 mEq/L) đối với LYMPACK TA-1 bán trên thị trường Nhật Bản, ba lần (axit axetic 2 mEq/L:natri axetat 6 mEq/L) đối với KINDALY 2E, 4,5 lần (axit axetic 2 mEq/L:natri axetat 9 mEq/L) đối với HYSORB-F, và 5 lần (axit axetic 2 mEq/L:natri axetat 10 mEq/L) đối với HYSORB-D. Thậm chí ngoài việc chuyển chế phẩm trước đây, lý do tại sao tỷ lệ hai lần hoặc thấp hơn của natri axetat so với axit axetic chưa được bộc lộ là vì có vấn đề về mùi của axit axetic. Theo cách khác, khi tỷ lệ của natri axetat tăng đến ba lần và bốn lần, mùi của axit axetic trong chế phẩm bột giảm. Ngược lại, tỷ lệ của natri axetat so với axit axetic trở nên gần gấp đôi hoặc gấp đôi hoặc thấp hơn, mùi axit axetic khó chịu xuất hiện, vì có vấn đề này nên việc sử dụng nó trong thực tế là điều không thể.

Như được chỉ ra trên đây, thậm chí ở Nhật Bản và các quốc gia khác, vẫn sử dụng phần thẩm tách sử dụng axit axetic và có tổng lượng ion axetat là 4 mEq/L hoặc nhỏ hơn, hoặc 8 mEq/L hoặc lớn hơn, và không có chế phẩm thẩm tách được đưa vào thực tiễn sử dụng, trong đó độ pH của dung dịch A (thể cô) thu được bằng cách hòa tan chế phẩm rắn A trong nước được thiết lập khoảng 4 và tổng lượng ion axetat trong phần thẩm tách được thiết lập từ 4 đến 8 mEq/L.

Chỉ JP H06-245995 A bộc lộ rằng lượng ion axetat tổng được ưu tiên lên đến 5 mEq/L trong phần thẩm tách sử dụng axit axetic và natri axetat. Tuy nhiên, JP H06-245995 A bộc lộ dạng cô đặc sơ cấp (natri hydrocacbonat, natri clorua, và natri axetat) và dạng cô đặc riêng lẻ (natri, kali, canxi, magie, axit clohydric/hoặc axit axetic, glucoza), và mô tả rằng tỷ lệ mol của axetat/natri trong phần thẩm tách sau cùng thu được bằng cách kết hợp dạng cô đặc sơ cấp với dạng cô đặc riêng lẻ là 0,03 hoặc thấp hơn. Tức là, nếu lượng natri trong

phần thẩm tách thường được thiết lập ở 140 mEq/L, lượng ion axetat tổng trong phần thẩm tách tương ứng với 4,2 mEq/L hoặc nhỏ hơn. Hơn nữa, natri axetat được kết hợp với dạng cô đặc sơ cấp với tỷ lệ axetat/natri ratio nhỏ hơn 0,03, và điều này cho thấy rằng lượng ion axetat trong phần thẩm tách là nhỏ hơn khoảng 4 mEq/L. Đó là, JP H06-245995 A chỉ bộc lộ phương án về chế phẩm thẩm tách hữu ích trong quy trình sản xuất phần thẩm tách có lượng ion axetat tổng nhỏ hơn khoảng 4 mEq/L.

Ngoài ra, chế phẩm thẩm tách của JP H06-245995 A có khả năng giúp các bệnh nhân lựa chọn các dạng cô đặc riêng lẻ khác nhau mà có thể được tạo ra, và mục đích của việc kết hợp natri axetat là để cải thiện độ ổn định và bảo toàn được đặc tính của dạng cô đặc sơ cấp ở nhiệt độ rất thấp. Theo cách khác, lượng nhỏ của natri axetat trong dạng cô đặc sơ cấp làm tăng độ tan của natri hydrocacbonat và ức chế sự tạo thành kết tủa.

Đó là, do chế phẩm thẩm tách của JP H06-245995 A có khả năng thực hiện quy trình thẩm tách với các chế phẩm khác nhau tùy thuộc vào mỗi bệnh nhân (canxi, magie, kali, v.v.) và đòi hỏi hệ thống tương đối phức tạp để axit axetic và muối axetat lần lượt 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 chứa chế phẩm A và chế phẩm B ở dạng liều dùng của nó và phương pháp bào chế phần 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 JP H06-245995 A này. Ngoài ra, trong chế phẩm thẩm tách của JP H06-245995 A, do dạng cô đặc riêng lẻ chứa axit clohydric hoặc axit axetic và không chứa thành phần bazơ, do đó nó sẽ tiếp xúc với môi trường axit mạnh có độ pH bằng 3 hoặc thấp hơn, không thể cho rằng chế phẩm thẩm tách của JP H06-245995 A không phải là chế phẩm tốt khi xem xét đến các vấn đề gây ăn mòn hệ thống phân phối phần thẩm tách, độ ổn định của glucoza, và các vấn đề tương tự.

Như được mô tả trên đây, sự kết hợp của chế phẩm A (chất điện giải, axit, glucoza, v.v.) và chế phẩm B (natri hydrocacbonat) mà được sử dụng rộng rãi làm chế phẩm thẩm tách loại hai phần thông thường, chế phẩm thẩm tách có lượng ion axetat tổng là 4 đến 8 mEq/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, ở trong nước và nước ngoài, chưa có ví dụ thành công về việc thương mại hóa chế phẩm thẩm tách ở dạng bột mà trong đó lượng ion axetat tổng được thiết lập nhỏ hơn 8 mEq/L trong phần thẩm tách. Điều này có thể là do khả năng thương mại hóa chế phẩm thẩm tách là khó do sự sử dụng trong lâm sàng gặp phải trở ngại về độ lỏng và độ ổn định, và mùi axit axetic khi chế phẩm thẩm tách ở dạng bột là khó. Ví dụ, axit axetic có ảnh hưởng lớn đến môi trường do mùi cay của nó. Việc bào chế phần thẩm tách dùng trong lâm sàng thường được thực hiện bởi 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, việc bào chế chế phẩm với sự tính toán kỹ về tính ổn định của glucoza là cần thiết cho chế phẩm thẩm tách sử dụng axit axetic và chứa glucoza. Do đó, cần phải tìm ra sự bào chế tối ưu trong khi xem đến các vấn đề như vậy.

Trong những năm gần đây, đã có các báo cáo trong các hội nghị và các sự kiện tương tự rằng lượng ion axetat tổng thấp trong phần thẩm tách là được ưu tiên về mặt sinh lý và ion axetat tổng tốt hơn là nhỏ hơn 6 mEq/L hoặc nhỏ hơn 4 mEq/L. Do đó, nhu cầu về sự phát triển chế phẩm thẩm tách mà có thể được thiết lập ở lượng ion axetat tổng thấp hơn ngày càng tăng. Bằng cách hạn chế lượng ion axetat tổng trong khoảng thấp theo cách này, người ta tin rằng thời điểm khởi phát các triệu chứng như giảm huyết áp có thể được kìm hãm mà không làm tăng nồng độ axit axetic trong máu của bệnh nhân trong quá trình

thẩm tách, nhờ đó cải thiện đáng kể độ an toàn, vì tốc độ chuyển hóa của axit axetic nhanh hơn tốc độ chuyển hóa của các axit hữu cơ khác và lượng axit axetic thấp hơn so với lượng axit axetic trong các sản phẩm thông thường.

Dựa trên tình trạng kỹ thuật của các giải pháp kỹ thuật trước, đã mong muốn phát triển chế phẩm thẩm tách mà có khả năng thiết lập lượng ion axetat tổng trong phần thẩm tách ở trị số thấp, mà có độ ổn định bảo quản glucoza hoặc các yếu tố tương tự là tuyệt vời, có thể làm giảm mùi của axit axetic và ức chế sự ăn mòn của hệ thống phân phối phần thẩm tách và thiết bị thẩm tách, và có thể đưa vào thực tiễn sử dụng.

Các tài liệu sau đây cũng được đề cập:

Kohn, O.F. et al., Artif. Organs, Vol 36(9), 2012 đưa ra sự mô tả khái quát về sự thẩm tách máu dựa trên bicacbonat cô đặc gấp đôi, tập trung cụ thể vào hàm lượng chất đệm. Tài liệu này mô tả việc sử dụng Granuflo®.

Frrsenius' Medical Care product Catalog 2011 liệt kê các dụng cụ thẩm tách máu chuyên biệt dùng một lần, gồm cả Granuflo®.

JP H07-059846 mô tả tác nhân thẩm tách bao gồm bột ("tác nhân A") mà chứa các thành phần trừ natri hydrocacbonat và axit axetic trong số các chất điện giải cần thiết cho chất thẩm tách natri bicacbonat và bột (B) chứa natri hydrocacbonat. Tác nhân cho sự thẩm tách chứa axit axetic trong tác nhân A gần như dưới dạng natri diaxetat.

JP2001-149466 mô tả tác nhân thẩm tách natri bicacbonat dạng rắn bao gồm hạt lõi chứa các bột natri clorua và glucoza và lớp phủ chứa canxi clorua, magie clorua, kali clorua, natri clorua và axit axetic.

EP0613688 mô tả phương pháp bào chế dịch thẩm tách máu chứa bicacbonat của các chế phẩm thích hợp riêng biệt theo các yêu cầu trị liệu cụ thể của bệnh nhân. Sự kết hợp của chất kiềm cô đặc chiếm ưu thế lớn về định lượng của chế phẩm tiêu chuẩn đồng nhất được áp dụng kết hợp với chất cô riêng biệt

hoặc phụ trợ được chọn một cách riêng rẽ. Chất kiềm cô đặc chủ yếu bao gồm natri clorua và natri bicacbonat, làm cho chất lỏng thẩm tách có nồng độ natri ở hoặc hơi thấp hơn giới hạn dưới của khoảng giá trị sinh lý, ngược lại chất cô riêng biệt cung cấp nồng độ natri bổ trợ lên đến mức sinh lý được chọn riêng biệt cũng như các muối của kali, canxi, và magie và còn có glucoza ở các nồng độ thích hợp riêng biệt.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm thẩm tách kiểu hai gói chứa chế phẩm thẩm tách A, trong đó chế phẩm thẩm tách A có khả năng thiết lập lượng ion axetat tổng trong phần thẩm tách ở trị số thấp, có tính ổn định khi bảo quản của glucoza hoặc các đặc tính khác là tuyệt vời, và có thể làm giảm mùi của axit axetic và ức chế sự ăn mòn của hệ thống phân phối phần thẩm tách và thiết bị thẩm tách.

Nhờ các nghiên cứu sâu rộng để giải quyết các vấn đề nêu trên, các tác giả sáng chế đã nhận thấy rằng trong chế phẩm thẩm tách A được sử dụng trong quy trình bào chế phần thẩm tách bicacbonat, mà được dùng làm một phần của chế phẩm thẩm tách kiểu hai gói, bằng cách chứa axit axetic và muối axetat cùng với glucoza trong khi cho phép thỏa mãn tỷ lệ mol axit axetic:muối axetat từ 1:0,5 đến 2, có thể bào chế phần thẩm tách bicacbonat có tổng nồng độ ion axetat nằm trong khoảng từ 2 mEq/L hoặc lớn hơn đến nhỏ hơn 5 mEq/L sao cho ngoài tính ổn định tuyệt vời của các thành phần như glucoza và các yếu tố tương tự trong chế phẩm thẩm tách A, mùi của axit axetic có thể được làm giảm và sự ăn mòn hệ thống phân phối phần thẩm tách và thiết bị thẩm tách có thể được ngăn chặn. Sáng chế được hoàn thành nhờ các sự nghiên cứu chuyên sâu hơn nữa trên cơ sở của các phát hiện này.

Tức là, sáng chế là như sau:

Mục 1. Chế phẩm thẩm tách kiểu hai gói bao gồm:

chế phẩm thẩm tách A chứa glucoza, axit axetic và muối axetat trong đó tỷ lệ mol của axit axetic:muối axetat là từ 1:0,5 đến 2, và

chế phẩm thẩm tách B chứa natri hydrocacbonat;

trong đó chế phẩm thẩm tách kiểu hai gói này dùng để bào chế chất thẩm tách máu bicarbonat có tổng ion axetat nằm trong khoảng từ 2 mEq/L hoặc lớn hơn đến nhỏ hơn 5 mEq/L.

Mục 2. Chế phẩm thẩm tách kiểu hai gói theo mục 1, trong đó khi chế phẩm thẩm tách A được chuyển hóa thành trạng thái dung dịch chứa nước mà được cô đặc đến gấp 35 lần nồng độ của mỗi thành phần trong phần thẩm tách được điều chế được sau cùng, độ pH từ 3,9 đến 4,6.

Mục 3. Chế phẩm thẩm tách kiểu hai gói theo mục 1 hoặc 2, trong đó muối axetat là natri axetat.

Mục 4. Chế phẩm thẩm tách kiểu hai gói theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 3, trong đó chế phẩm thẩm tách A còn chứa chất điện giải có lợi về mặt sinh lý khác axit axetic và muối axetat.

Mục 5. Chế phẩm thẩm tách kiểu hai gói theo mục 4, trong đó chất điện giải bao gồm natri clorua, kali clorua, magie clorua, và canxi clorua.

Mục 6. Chế phẩm thẩm tách kiểu hai gói theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 5, trong đó chế phẩm thẩm tách A ở dạng rắn.

Mục 7. Chế phẩm thẩm tách kiểu hai gói theo mục 6, trong đó axit axetic và muối axetat được chứa dưới dạng hỗn hợp của axit axetic và muối axetat.

Mục 8. Chế phẩm thẩm tách kiểu hai gói theo mục 6 hoặc 7, trong đó axit axetic và muối axetat được chứa dưới dạng hỗn hợp của axit axetic băng và natri axetat khan.

Mục 9. Chế phẩm thẩm tách kiểu hai gói theo mục bất kỳ trong số các mục từ 6 đến 8, trong đó chế phẩm thẩm tách A chứa thành phần thứ nhất bao gồm hỗn hợp của axit axetic và muối axetat và thành phần thứ hai bao gồm hỗn hợp chứa

chất điện giải có lợi về mặt sinh lý khác với axit axetic và muối axetat,

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

glucoza được chứa trong hỗn hợp của 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 chứa trong đó.

Mục 10. Chế phẩm thẩm tách kiểu hai gói theo mục 9, trong đó thành phần thứ hai của chế phẩm thẩm tách A chứa natri clorua, kali clorua, magie clorua, và canxi clorua làm chất điện giải.

Mục 11. Chế phẩm thẩm tách kiểu hai gói theo mục 9 hoặc 10, trong đó thành phần thứ hai của chế phẩm thẩm tách A chứa chất điện giải là muối của axit hữu cơ khác với muối axetat.

Mục 12. Chế phẩm thẩm tách kiểu hai gói theo mục 11, trong đó muối của axit hữu cơ của chế phẩm thẩm tách A ít nhất là một loại được chọn từ nhóm bao gồm natri lactat, natri gluconat, natri xitrat, natri malat, và natri succinat.

Mục 13. Chế phẩm thẩm tách kiểu hai gói theo mục bất kỳ trong số các mục từ 6 đến 12, trong đó lượng hơi ẩm của chế phẩm thẩm tách A là 1,0% trọng lượng hoặc thấp hơn.

Mục 14. Chế phẩm thẩm tách kiểu hai gói theo mục bất kỳ trong số các mục từ 6 đến 13, trong đó chế phẩm thẩm tách A được chứa trong bao gói có độ thấm hơi nước là $0,5 \text{ g/m}^2 \cdot 24 \text{ giờ}$ hoặc thấp hơn.

Mục 15. Chế phẩm thẩm tách kiểu hai gói theo mục bất kỳ trong số các mục từ 6 đến 14, trong đó chế phẩm thẩm tách A được chứa trong bao gói cùng với chất hút ẩm.

Mục 16. Chế phẩm thẩm tách kiểu hai gói theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 15, trong đó tỷ lệ mol của axit axetic : muối axetat trong chế phẩm thẩm

tách A là 1:0,75 đến 1,75.

Mục 17. Chế phẩm thẩm tách kiểu hai gói theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 16, dùng trong quá trình thẩm tách máu, trong đó bước sử dụng này bao gồm sự bào chế chất thẩm tách máu bicacbonat có tổng ion axetat nằm trong khoảng từ 2mEq/L hoặc lớn hơn đến nhỏ hơn 5mEq/L.

Mục 18. Phương pháp bào chế chất thẩm tách máu bicacbonat, bao gồm bước trộn:

chế phẩm thẩm tách A chứa glucoza, axit axetic và muối axetat, trong đó tỷ lệ mol của axit axetic:muối axetat là 1:0,5 đến 2, và chế phẩm thẩm tách A có thể có dấu hiệu bất kỳ trong số các dấu hiệu tùy ý theo các mục 2 đến 17 nêu trên; và

chế phẩm thẩm tách B chứa natri hydrocacbonat

với nước ở lượng để có tổng ion axetat nằm trong khoảng từ 2 mEq/L hoặc lớn hơn đến nhỏ hơn 5 mEq/L.

Do chế phẩm thẩm tách theo sáng chế có khả năng tạo ra chất thẩm tách bicacbonat để có tổng nồng độ ion axetat là từ 2 đến nhỏ hơn 5 mEq/L, nên có thể kìm hãm được sự khởi phát các triệu chứng như chứng giảm huyết áp và các triệu chứng tương tự và cải thiện đáng kể độ an toàn trong khi thẩm tách, cũng như ức chế hữu hiệu sự giảm nồng độ canxi được ion hóa trong phần thẩm tách. Ngoài ra, chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế có khả năng cải thiện độ ổn định của các thành phần như glucoza và các thành phần tương tự, làm giảm mùi của axit axetic, và ức chế sự ăn mòn của hệ thống phân phối phần thẩm tách và thiết bị thẩm tách sao cho chất lượng được cải thiện và sự cải thiện môi trường sử dụng đạt được trong các thiết bị chăm sóc y tế, dẫn đến sự cải thiện đáng kể việc xử lý trong các thiết bị chăm sóc y tế.

Cụ thể, trong chế phẩm thẩm tách theo sáng chế, độ pH của chất lỏng A (thể cô đặc) thu được bằng cách hòa tan chế phẩm rắn A trong nước hoặc độ pH

của chế phẩm lỏng A có thể được điều chỉnh tới khoảng 4,3 bằng cách thiết lập tổng nồng độ ion axetat trong chất thẩm tách để có nồng độ từ 3 đến nhỏ hơn 5 mEq/L và bằng cách thiết lập tỷ lệ mol của axit axetic:muối axetat từ 1:1 đến 1,5, sao cho chế phẩm thẩm tách bicacbonat mà an toàn hơn trong lâm sàng và có tính ổn định sản xuất và chất lượng tuyệt vời có thể được tạo ra.

Do đó, theo sáng chế, chất thẩm tách bicacbonat có thể được bào chế để có tổng nồng độ ion axetat là từ 2 đến nhỏ hơn 5 mEq/L, và chế phẩm thẩm tách sử dụng chế phẩm thẩm tách A mà hữu ích hơn trong lâm sàng và đặc tính bảo quản và đặc tính xử lý tuyệt vời hơn chế phẩm thẩm tách dạng rắn hoặc lỏng thông thường A có thể được đề cập.

Ngoài ra, theo sáng chế, bằng cách tạo ra chế phẩm thẩm tách kiểu hai gói kết hợp với chế phẩm thẩm tách A và chế phẩm thẩm tách B chứa natri hydrocacbonat, có thể bào chế phân thẩm tách bicacbonat để có tổng nồng độ ion axetat từ 2 đến nhỏ hơn 5 mEq/L với độ an toàn, chất lượng và khả năng vận hành tuyệt vời mà không gây ảnh hưởng bất lợi đến hệ thống phân phối phân thẩm tách và thiết bị thẩm tách.

Mô tả chi tiết sáng chế

Như được sử dụng ở đây, 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 A dùng trong quy trình bào chế phân thẩm tách bicacbonat, mà được sử dụng như một phần của chế phẩm thẩm tách kiểu hai gói, khác biệt ở chỗ chứa glucoza, axit axetic, và muối axetat, có tỷ lệ mol của axit axetic:muối axetat là 1:0,5 đến 2, và được sử dụng để bào chế chất thẩm tách có tổng ion axetat nằm trong khoảng từ 2 mEq/L

hoặc lớn hơn đến nhỏ hơn 5 mEq/L. Chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế sẽ được mô tả dưới đây.

Axit axetic và muối axetat

Chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế chứa axit axetic và muối axetat. Axit axetic được sử dụng trong sáng chế có thể là axit axetic băng. Ngoài ra, muối axetat được sử dụng trong sáng chế bao gồm, ví dụ, natri axetat, kali axetat, canxi axetat, magie axetat, miễn sao có thể chấp nhận được làm thành phần của chất thẩm tách. Trong số các muối axetat này, natri axetat được ưu tiên từ quan điểm về độ an toàn do sử dụng trong nhiều năm và chi phí sản xuất thấp. Hơn nữa, các muối axetat như vậy có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp của hai hoặc nhiều loại trong số chúng. Ngoài ra, muối axetat có thể là muối axetat khan.

Chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế chứa axit axetic và muối axetat sao cho thỏa mãn tỷ lệ mol của axit axetic:muối axetat là 1:0,5 đến 2. Bằng cách thỏa mãn tỷ lệ mol này, có thể cho phép phần thẩm tách có độ pH thích hợp do tác dụng đệm của axit axetic-muối axetat ngay cả nếu tổng nồng độ ion axetat trong phần thẩm tách được thiết lập nhỏ hơn 6 mEq/L. Hơn nữa, bằng cách thỏa mãn tỷ lệ mol như vậy, có thể điều chỉnh độ pH của chất lỏng A (thể cô đặc) thu được bằng cách hòa tan chế phẩm rắn A trong nước hoặc độ pH của chế phẩm lỏng A đến khoảng 3,9 đến 4,6 sao cho có thể ức chế sự ăn mòn của hệ thống phân phối phần thẩm tách và thiết bị thẩm tách. Ngoài ra, bằng cách thỏa mãn tỷ lệ mol như vậy, có thể ức chế quá trình thoái biến glucoza và làm tăng độ ổn định bảo quản của chế phẩm thẩm tách A, và còn làm giảm mùi axit axetic.

Để làm tỷ lệ của axit axetic và muối axetat trong chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế, tỷ lệ mol của axit axetic và muối axetat tốt hơn là từ 1:0,75 đến 1,75, tốt hơn nữa là từ 1:0,75 đến 1,5, vẫn tốt hơn nữa là từ 1:1 đến 1,5, và đặc biệt tốt hơn nữa là từ 1:1 đến 1,25, từ quan điểm tạo ra tác dụng hiệu quả hơn,

bao gồm sự cải thiện tính ổn định của glucoza, giảm mùi axit axetic, ức chế ăn mòn hệ thống phân phối phần thẩm tách và thiết bị thẩm tách, và tương tự.

Đối với hàm lượng của axit axetic và muối axetat trong chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế, có thể xác định một cách thích hợp phụ thuộc vào việc xem chế phẩm A là rắn hoặc lỏng, nhưng được thiết lập sao cho thỏa mãn lượng ion axetat tổng trong phần thẩm tách được điều chế sau cùng, nằm trong khoảng từ 2 mEq/L hoặc lớn hơn đến nhỏ hơn 5 mEq/L, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 3 mEq/L hoặc lớn hơn đến 5 mEq/L hoặc nhỏ hơn. Tức là, trong chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế, lượng tổng của axit axetic và muối axetat được thiết lập nằm trong khoảng từ 2 mEq hoặc lớn hơn đến nhỏ hơn 5 mEq, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 3 mEq hoặc lớn hơn đến 5 mEq hoặc nhỏ hơn, trên lượng cần để điều chế 1L phần thẩm tách bicarbonat. Do đó, theo chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế, do có thể thiết lập lượng ion axetat tổng trong phần thẩm tách ở mức thấp hơn giá trị mà không được nhận biết trong chế phẩm thẩm tách loại hai phần thông thường, thời điểm khởi phát của các triệu chứng như chứng giảm huyết áp gây ra bởi ion axetat trong quá trình thẩm tách có thể được ức chế, nhờ đó có thể cải thiện đáng kể độ an toàn.

Glucoza

Ngoài ra, ngoài axit axetic và muối axetat thì glucoza được chứa trong chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế với mục đích duy trì mức glucoza ở bệnh nhân. Trong chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế, sự thoái biến glucoza được ngăn chặn nhờ chứa axit axetic và muối axetat với tỷ lệ cụ thể như được đề cập trên đây, sao cho đạt được sự cải thiện về độ ổn định. Lượng glucoza trong chế phẩm A được thiết lập một cách thích hợp phụ thuộc vào nồng độ glucoza được tạo ra trong phần thẩm tách điều chế được cuối cùng. Cụ thể, lượng glucoza trong chế phẩm thẩm tách A có thể được thiết lập sao cho nồng độ glucoza trong phần thẩm tách điều chế được sau cùng là từ 0,1 đến 2,5 g/L, tốt hơn là từ 1,0

đến 2,0 g/L. Cụ thể hơn, trong chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế, glucoza có thể được thiết lập sao cho thỏa mãn tỷ lệ từ 0,0001 đến 0,0069 mol, tốt hơn là từ 0,0009 đến 0,0055 mol, trên 1 mol của tổng số mol của axit axetic và natri axetat.

Các thành phần khác của chế phẩm

Chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế có thể chứa chất điện giải có lợi về mặt sinh lý được sử dụng cho phần thẩm tách, bên cạnh axit axetic, muối axetat, và glucoza. Các ví dụ về chất điện giải này bao gồm, ví dụ, các chất có thể là nguồn cho ion magie, ion canxi, ion natri, ion kali, ion clorua, ion xitrat, ion lactat, ion gluconat, ion succinat, ion malat, v.v.. Mong muốn có các nguồn ít nhất là ion natri, ion clorua, ion magie, và ion canxi làm các chất điện giải (khác với axit axetic và muối axetat) được chứa trong chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế, và mong muốn hơn nữa là có nguồn ion kali ngoài các nguồn được đề cập trên đây.

Về nguồn ion magie, bao gồm muối magie. Đối với muối magie được sử dụng trong chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế, bao gồm, ví dụ, nhưng không giới hạn cụ thể ở, magie clorua, magie lactat, magie xitrat, magie gluconat, magie succinat, magie malat, v.v., miễn sao nó chấp nhận được làm thành phần của phần thẩm tách. Trong số các muối magie này, magie clorua tốt hơn là dùng làm nguồn cho magie vì độ tan trong nước của nó cao. Các muối magie này có thể ở dạng hydrat. Ngoài ra, các muối magie như vậy có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại trong số chúng.

Để làm nguồn ion canxi, bao gồm các muối canxi. Đối với muối canxi được sử dụng trong chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế, bao gồm, ví dụ, nhưng không chỉ giới hạn ở, canxi clorua, canxi lactat, canxi xitrat, canxi gluconat, canxi succinat, canxi malat, v.v., miễn sao nó chấp nhận được làm thành phần của phần thẩm tách. Trong số các muối canxi này, canxi clorua tốt hơn là dùng

làm nguồn đối với canxi vì có độ tan trong nước cao. Các muối canxi này có thể ở dạng hydrat. Ngoài ra, các muối canxi này có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại trong số chúng.

Để làm nguồn ion natri, bao gồm muối natri. Khi natri axetat được dùng làm muối axetat, natri axetat trở thành nguồn ion natri, nhưng ion natri được bổ sung bằng cách cũng sử dụng muối natri khác natri axetat sao cho nồng độ ion natri mong muốn có thể được tạo ra trong phần thẩm tách. Các muối natri này bao gồm, ví dụ, nhưng không giới hạn cụ thể ở, natri clorua, natri lactat, natri xitrat, natri gluconat, natri succinat, natri malat, v.v., miễn sao nó chấp nhận được làm thành phần của phần thẩm tách. Trong số các muối natri này, natri clorua được ưu tiên sử dụng làm nguồn natri vì nó là chất tương thích về mặt sinh lý nhất. Các muối natri này có thể ở dạng hydrat. Hơn nữa, muối natri như vậy có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại trong số chúng.

Để làm nguồn ion kali, bao gồm các muối kali. Đối với muối kali được bào chế trong chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế, bao gồm, ví dụ, nhưng không chỉ giới hạn ở, kali clorua, kali lactat, kali xitrat, kali gluconat, kali succinat, kali malat, v.v., miễn sao nó chấp nhận được làm thành phần của phần thẩm tách. Trong số các muối kali như vậy, kali clorua tốt hơn là dùng làm nguồn đối với kali vì nó là chất tương thích về mặt sinh lý nhất. Các muối kali như vậy có thể ở dạng hydrat. Hơn nữa, các muối kali như vậy có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại trong số chúng.

Để làm nguồn ion clorua, bao gồm các muối clorua. Đối với muối clorua được bào chế trong chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế, bao gồm, ví dụ, nhưng không chỉ giới hạn ở, natri clorua, canxi clorua, magie clorua, kali clorua, v.v., miễn sao nó chấp nhận được làm thành phần của phần thẩm tách. Các muối clorua này được ưu tiên sử dụng do có độ tan trong nước cao và chúng có thể

đóng vai trò làm nguồn đối với natri, kali, magie hoặc kali. Các muối clorua này có thể ở dạng hydrat. Hơn nữa, các muối clorua như vậy có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại trong số chúng. Ngoài ra, axit clohydric mà cũng dùng làm chất điều chỉnh độ pH cũng có thể được dùng làm nguồn ion clorua.

Loại và dạng kết hợp của các chất điện giải được phối chế trong chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế được thiết lập một cách thích hợp theo thành phần của mỗi ion có trong phần thẩm tách được điều chế sau cùng, nhưng các ví dụ được ưu tiên về chất điện giải có trong chế phẩm A (khác với axit axetic và muối axetat) bao gồm dạng kết hợp của natri clorua, magie clorua, canxi clorua, và kali clorua. Ngoài ra, khi hỗn hợp của natri clorua, magie clorua, canxi clorua, và kali clorua được dùng làm chất điện giải, nó có thể chứa muối của axit hữu cơ (khác với muối axetat). Các ví dụ về các muối của axit hữu cơ bao gồm, ví dụ, natri lactat, natri gluconat, natri xitrat, natri malat, natri succinat, và các muối tương tự. Các muối của axit hữu cơ này có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại trong số chúng.

Lượng của từng chất điện giải có trong chế phẩm A được thiết lập một cách thích hợp phụ thuộc vào từng nồng độ ion được tạo ra trong phần thẩm tách điều chế được sau cùng. Cụ thể, về loại và lượng của muối axetat và lượng natri bicacbonat được bào chế trong chế phẩm B, lượng của các thành phần chất điện giải (khác với axit axetic và muối axetat) có thể được thiết lập một cách thích hợp sao cho phần thẩm tách điều chế được sau cùng sẽ thỏa mãn mỗi nồng độ ion như được thể hiện trong Bảng 2 dưới đây.

Bảng 2

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

Ngoài ra, mỗi nồng độ ion được thể hiện trong Bảng 2 trên đây bao gồm mỗi ion thu được từ các muối axetat, và lượng của chất điện giải chứa trong chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế cũng được xác định bằng cách xét đến lượng của các ion được cấp từ các muối axetat. Ngoài ra, lượng của chất điện giải (khác với natri axetat) dùng làm nguồn natri chứa trong chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế được xác định sao cho thỏa mãn nồng độ ion natri được thể hiện trong Bảng 2 được mô tả ở trên, sau khi xét đến lượng natri được cấp từ natri hydrocacbonat trong chế phẩm thẩm tách B và lượng natri được cấp từ natri axetat khi sử dụng natri axetat làm muối axetat.

Ví dụ, trong chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế, khi natri clorua, kali clorua, magie clorua, và canxi clorua được dùng làm chất điện giải khác với axit

axetic và các muối axetat, ví dụ, tỷ lệ của natri clorua có thể được thiết lập nằm trong khoảng từ 13 đến 65 mol, tốt hơn là từ 16 đến 63 mol; kali clorua nằm trong khoảng từ 0,08 đến 1,5 mol, tốt hơn là từ 0,25 đến 1,25 mol; magie clorua nằm trong khoảng từ 0 đến 0,5 mol, tốt hơn là từ 0,04 đến 0,38 mol; và canxi clorua nằm trong khoảng từ 0,13 đến 1,13 mol, tốt hơn là từ 0,21 đến 0,88 mol, trên 1 mol của tổng số mol của axit axetic và natri axetat, sao cho mỗi nồng độ ion chứa trong phần thẩm tách thỏa mãn khoảng giá trị được thể hiện trong Bảng 1 nêu trên.

Chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế được bào chế để có khoảng độ pH thích hợp bằng cách chứa axit axetic và muối axetat ở tỷ lệ định trước, nhưng nó có thể chứa riêng chất điều chỉnh độ pH, nếu cần. Để làm chất điều chỉnh độ pH mà có thể được sử dụng trong chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế, bao gồm, ví dụ, nhưng không chỉ giới hạn ở, các axit lỏng (ví dụ, axit clohydric, axit lactic, axit gluconic, v.v.), các axit rắn (ví dụ, axit xitric, axit succinic, axit fumaric, axit malic, glucono delta-lacton, v.v.), và các muối natri, kali, canxi, magie của chúng và các muối tương tự, miễn sao nó chấp nhận được làm thành phần của phần thẩm tách.

Trong số các chất điều chỉnh độ pH này, axit hữu cơ được ưu tiên sử dụng. Chất điều chỉnh độ pH có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều chất trong số chúng. Ngoài ra, khi chất điều chỉnh độ pH như vậy được cho phép chứa trong chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế, lượng của nó có thể được thiết lập sao cho chất điều chỉnh độ pH này có khả năng thỏa mãn độ pH của dung dịch A mà sẽ được mô tả dưới đây và thu được bằng cách hòa tan chế phẩm rắn A trong nước, hoặc chế phẩm lỏng A, và độ pH của phần thẩm tách mà thu được sau cùng.

Dạng liều dùng

Dạng liều dùng của chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế không bị giới

hạn một cách cụ thể, và có thể là dạng rắn hoặc dạng lỏng. Như được sử dụng ở đây, chế phẩm thẩm tách rắn A cũng có thể được gọi là “chế phẩm rắn A”, và chế phẩm thẩm tách lỏng A cũng có thể được gọi là “chế phẩm lỏng A”. Chế phẩm rắn A được ưu tiên là dạng liều dùng của chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế, từ quan điểm tiết kiệm không gian, và giảm thiểu gánh nặng cho người vận hành.

Hình dạng của chế phẩm rắn A không bị giới hạn một cách cụ thể, nhưng bao gồm, ví dụ, dạng bột, dạng hạt, và các dạng tương tự. Đối với mỗi lượng thành phần trong chế phẩm rắn A, có thể được thiết lập sao cho thỏa mãn mỗi nồng độ ion trong phần thẩm tách được mô tả trên đây.

Ngoài ra, đối với mỗi lượng thành phần trong chế phẩm lỏng A, mỗi thành phần này không bị giới hạn một cách cụ thể, nhưng có thể được cô tít, ví dụ, 25 đến 40 lần (tốt hơn là từ 30 đến 40 lần) nồng độ của mỗi thành phần trong phần thẩm tách điều chế được sau cùng.

Độ pH

Chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế không gây ăn mòn hệ thống phân phối phần thẩm tách và thiết bị thẩm tách và đảm bảo độ an toàn trong trường hợp tiếp xúc với da của người lao động trong các thiết bị lâm sàng hoặc sản xuất hoặc ở bệnh nhân cần tiến hành thẩm tách tại nhà, do axit axetic và muối axetat thỏa mãn tỷ lệ được đề cập trên đây sao cho độ pH của dung dịch A thu được bằng cách hòa tan chế phẩm rắn A trong nước hoặc độ pH của chế phẩm lỏng A đạt đến khoảng 4.

Về độ pH của chất lỏng A thu được bằng cách hòa tan chế phẩm rắn A trong nước hoặc chế phẩm lỏng A, cụ thể hơn, khi chế phẩm thẩm tách A được cô đặc tới nồng độ gấp 35 lần nồng độ của mỗi thành phần trong phần thẩm tách điều chế được sau cùng, đến trạng thái dung dịch nước (dưới đây được gọi là “dung dịch chế phẩm A được cô đặc 35 lần”), ví dụ, dung dịch thường có độ pH

từ 3,9 đến 4,6, tốt hơn là từ 4,1 đến 4,4, và tốt hơn nữa là khoảng 4,3. Ở đây, độ pH của dung dịch chế phẩm A cô đặc 35 lần là trị số được đo ở nhiệt độ 25°C.

Nhờ chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế thỏa mãn khoảng độ pH được đề cập trên đây, có thể đảm bảo được tính ổn định của glucoza khi nó được chứa trong chế phẩm đó. Người ta cho rằng glucoza thường ổn định nhất ở quanh độ pH = 3 (The Interaction between Food Ingredients (Japanese), nhà xuất bản: Shoichi NOMA, trang 5-15, Chính sửa: Mitsuo NAMIKI, Setsuro MATSUSHITA, công bố ngày 11 tháng 5 năm 1980), và khẳng định rằng glucoza rất bền ở độ pH nằm trong khoảng nêu trên.

Hơn nữa, bằng cách thỏa mãn khoảng độ pH được đề cập trên đây đối với chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế, có thể làm giảm một cách hiệu quả mùi của axit axetic. Nếu lượng của muối axetat trong chế phẩm thẩm tách A là nhỏ hơn 0,5 mol trên 1 mol axit axetic và độ pH thấp hơn khoảng pH được đề cập trên đây, thì mùi của axit axetic có xu hướng gia tăng.

Phương án ưu tiên

Để đạt được nhiều tác dụng được cải thiện hơn, như tính ổn định khi bảo quản, giảm mùi axit axetic, và ức chế sự ăn mòn hệ thống phân phối phân thẩm tách và thiết bị thẩm tách, chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế tốt hơn là chế phẩm trong đó tỷ lệ mol của axit axetic và muối axetat là từ 1:0,5 đến 2, lượng tổng của axit axetic và muối axetat được thiết lập nằm trong khoảng từ 2 mEq/L hoặc lớn hơn đến nhỏ hơn 5 mEq/L, và độ pH của dung dịch chế phẩm A cô đặc 35 lần là từ 3,9 đến 4,6; tốt hơn nữa là chế phẩm trong đó tỷ lệ mol của axit axetic và muối axetat là từ 1:0,75 đến 1,5 (tốt hơn nữa là 1:1 đến 1,5), tổng ion axetat trong quá trình hình thành chất thẩm tách được thiết lập nằm trong khoảng từ 2 mEq/L hoặc lớn hơn đến 5 mEq/L hoặc nhỏ hơn, và độ pH của dung dịch chế phẩm A cô đặc 35 lần là từ 4,1 đến 4,4; và tốt nhất là chế phẩm trong đó tỷ lệ mol của axit axetic và muối axetat là 1:1 đến 1,25, tổng ion axetat

trong quá trình hình thành chất thẩm tách được thiết lập nằm trong khoảng từ 3 mEq/L hoặc lớn hơn đến 5 mEq/L hoặc nhỏ hơn, và độ pH của dung dịch chế phẩm A cô đặc 35 lần là khoảng 4,3.

Lượng hơi ẩm

Nếu chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế là chế phẩm rắn A, lượng hơi ẩm của nó tốt hơn là bằng 1,0% trọng lượng hoặc thấp hơn, tốt hơn nữa là bằng 0,8% trọng lượng hoặc thấp hơn. Trong chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế, có thể giảm mùi của axit axetic hiệu quả hơn và cải thiện hơn nữa tính ổn định khi bảo quản của glucoza hiệu quả hơn bằng cách giảm lượng hơi ẩm tới khoảng được mô tả trên đây.

Phương pháp sản xuất và đóng gói

Phương pháp sản xuất chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế không bị giới hạn một cách cụ thể, nhưng thích hợp nếu sản xuất theo dạng liều dùng, và phương pháp sản xuất thích hợp sẽ được mô tả dưới đây, tách biệt đối với chế phẩm rắn A và chế phẩm lỏng A.

Phương pháp sản xuất chế phẩm rắn A và đóng gói

Về phương pháp sản xuất thích hợp của chế phẩm rắn A, phương pháp sản xuất bao gồm bước thứ nhất là trộn axit axetic và muối axetat và bước thứ hai là trộn hỗn hợp thu được trong bước thứ nhất với glucoza và các thành phần phối chế khác.

Bằng cách điều chế trước hỗn hợp của axit axetic và muối axetat (dưới đây, được gọi là nguồn thứ nhất trong một số trường hợp) trong bước thứ nhất, có thể giảm đáng kể mùi axit axetic của chế phẩm rắn A thu được sau cùng. Đặc biệt, trong trường hợp sử dụng natri axetat khan, có thể ức chế mùi axit axetic hiệu quả hơn, và do đó ưu tiên sử dụng axit axetic băng làm axit axetic và natri axetat khan làm muối axetat trong quy trình sản xuất chế phẩm rắn A.

Ngoài ra, tổng lượng muối axetat có trong chế phẩm rắn A có thể được

cấp cho quy trình điều chế hỗn hợp trong bước thứ nhất, hoặc một phần muối axetat có trong chế phẩm rắn A có thể được cấp cho quy trình điều chế hỗn hợp trong bước thứ nhất và phần muối axetat còn lại có thể được trộn trong bước thứ hai. Đối với các muối axetat có trong chế phẩm rắn A, lượng muối axetat được cấp vào bước thứ nhất không bị giới hạn một cách cụ thể, nhưng, ví dụ, thường là từ 20 đến 100 phần trọng lượng, tốt hơn là từ 50 đến 100 phần trọng lượng, trên 100 phần trọng lượng của tổng lượng của các muối axetat có trong chế phẩm rắn A.

Hơn nữa, tổng lượng axit axetic có trong chế phẩm rắn A có thể được cấp cho quy trình điều chế hỗn hợp trong bước thứ nhất, hoặc một phần axit axetic chứa trong chế phẩm rắn A có thể được cấp cho quy trình điều chế hỗn hợp trong bước thứ nhất và phần còn lại của axit axetic có thể được trộn trong bước thứ hai. Mùi axit axetic có thể được giảm một cách hiệu quả khi lượng axit axetic có trong chế phẩm rắn A được cấp lớn hơn cho bước thứ nhất, và tốt hơn là cung cấp tổng lượng axit axetic có trong chế phẩm rắn A cho bước thứ nhất. Đối với axit axetic có trong chế phẩm rắn A, cụ thể, lượng axit axetic được cấp cho bước thứ nhất thường là từ 50 đến 100 phần trọng lượng, tốt hơn là từ 75 đến 100 phần, và tốt hơn nữa là 100 phần trọng lượng, trên 100 phần trọng lượng của tổng lượng axit axetic có trong chế phẩm rắn A.

Phương pháp trộn axit axetic và muối axetat trong bước thứ nhất không bị giới hạn một cách cụ thể, nhưng phương pháp trộn được thực hiện dưới điều kiện độ ẩm thấp, như trộn dưới điều kiện gia nhiệt, sấy khô, thổi, xử lý ép, v.v., được ưu tiên từ quan điểm giảm mùi axit axetic hiệu quả hơn.

Do hỗn hợp thu được trong bước thứ nhất tỏa mùi axit axetic ở mức rất thấp trong môi trường độ ẩm thấp với lượng hơi ẩm thấp, nhưng có xu hướng tỏa mùi axit axetic mạnh khi lượng hơi ẩm là lớn hoặc trong môi trường có độ ẩm cao, người ta có thể giảm mùi axit axetic bằng cách giảm lượng hơi ẩm của

hỗn hợp trong quy trình sản xuất hoặc độ ẩm cao trong khi bảo quản. Ví dụ, có thể loại bỏ lượng hơi ẩm bằng cách gia nhiệt natri axetat từ 50 đến 150°C sao cho lượng hơi ẩm được làm giảm một cách đầy đủ hoặc bằng cách bổ sung chất hút ẩm như rây phân tử vào axit axetic băng. Có thể thu được hỗn hợp có mùi axit axetic thấp bằng cách trộn chúng dưới điều kiện 60% RH (độ ẩm tương đối) hoặc thấp hơn, tốt hơn là 50% RH hoặc thấp hơn, và tốt hơn nữa là 40% RH hoặc thấp hơn (ở 25°C đối với tất cả các trường hợp). Ngoài ra, tác dụng giảm mùi axit axetic có thể được cải thiện hơn nữa bằng cách loại bỏ hơi ẩm dư, như gia nhiệt đến 30 đến 90°C khi được trộn, thổi không khí khô có độ ẩm rất thấp, ví dụ, 1,5 g/m³ hoặc thấp hơn, hoặc ép, hoặc bằng cách bảo quản tạm thời trong thùng chứa được gắn kín sau khi trộn hoặc làm ẩm tùy ý sau khi trộn.

Lượng hơi ẩm của hỗn hợp thu được trong bước thứ nhất là, ví dụ, 1,0% trọng lượng hoặc thấp hơn, tốt hơn là từ 0,8% trọng lượng hoặc thấp hơn.

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 phối chế khác. Trong bước thứ hai, việc trộn hỗn hợp thu được trong bước thứ nhất với các thành phần phối chế khác cũng có thể là trộn đơn giản, hoặc có thể được tiến hành bằng cách sử dụng phương pháp tạo hạt ướt và phương pháp tạo hạt khô như phương pháp tạo hạt khuấy, phương pháp tạo hạt tầng sôi, tạo hạt tầng sôi nhào trộn, và tạo hạt ép.

Trong bước thứ hai, từng thành phần phối chế khác cần được trộn có thể được trộn riêng rẽ với thành phần thứ nhất, hoặc hỗn hợp chứa một số hoặc tất cả các thành phần khác cần trộn được điều chế trước và sau đó hỗn hợp thu được có thể được trộn với thành phần thứ nhất. Tốt hơn nếu phương pháp được minh họa trong đó hỗn hợp bao gồm chất điện giải (khác với axit axetic và muối axetat) và muối axetat nếu cần (dưới đây còn được gọi là thành phần thứ hai) được điều chế trước đó và sau đó được trộn với thành phần thứ nhất. Trong

trường hợp cho phép muối axit hữu cơ được chứa trong chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế, muối axit hữu cơ tốt hơn là được chứa trong thành phần thứ hai. Hơn nữa, glucoza có thể được bao gồm trong thành phần thứ hai, hoặc có thể được trộn dưới dạng thành phần thứ ba với thành phần thứ nhất và thành phần thứ hai, tách biệt với thành phần thứ nhất và thành phần thứ hai. Ngoài ra, một số glucoza có thể được trộn với thành phần thứ hai và phần còn lại có thể được trộn dưới dạng thành phần thứ ba. Ngoài ra, trong trường hợp trộn một phần axit axetic trong bước thứ hai, axit axetic có thể được trộn với thành phần thứ hai, nhưng có thể được trộn dưới dạng thành phần thứ tư, với việc được trộn từ thành phần thứ nhất, thành phần thứ hai và tùy ý thành phần thứ ba. Ngoài ra, axit hữu cơ khác với axit axetic có thể được chứa trong ít nhất là một trong số thành phần thứ hai, thành phần thứ ba, và thành phần thứ tư, hoặc có thể được trộn dưới dạng thành phần thứ năm, tách biệt với các thành phần này.

Hơn nữa, chế phẩm trải qua bước thứ hai dưới dạng thành phần thứ hai có thể ở trạng thái hỗn hợp chứa glucoza và chất điện giải khác với axit axetic và muối axetat, nhưng tốt hơn là ở trạng thái hạt. Phương pháp sản xuất thành phần thứ hai ở trạng thái hạt không bị giới hạn một cách cụ thể, nhưng phương pháp này bao gồm, ví dụ, phương pháp sau đây: khi sản xuất hạt (thành phần thứ hai) chứa natri clorua, kali clorua, canxi clorua, và magie clorua làm chất điện giải, dung dịch trong nước chứa canxi clorua và magie clorua được bổ sung vào hỗn hợp của natri clorua và kali clorua; hỗn hợp được trộn dưới điều kiện gia nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 90°C; glucoza và các thành phần khác tùy ý của chế phẩm (muối axit hữu cơ, v.v.) được bổ sung vào đó; và bước trộn tiếp theo được tiến hành dưới điều kiện đun nóng để tạo ra hạt. Hơn nữa, ở dạng hạt này, canxi clorua và magie clorua ở dạng bột có thể được bổ sung thay vì bổ sung dung dịch trong nước chứa canxi clorua và magie clorua, và lượng nước thích hợp có thể được bổ sung trước hoặc sau khi bổ sung bột canxi clorua

và magie clorua. Tuy nhiên, hạt tốt hơn là nên được làm khô ngay cả sau khi bước tạo hạt bất kỳ được thực hiện.

Về phương án ưu tiên của bước thứ hai, phương pháp được lấy làm ví dụ trong đó thành phần thứ nhất (hỗn hợp của axit axetic và muối axetat), thành phần thứ hai (thành phần chứa chất điện giải khác với axit axetic và muối axetat), thành phần thứ ba (glucoza), thành phần thứ tư tùy ý (axit axetic), và thành phần thứ năm tùy ý (axit hữu cơ không phải axit axetic) được trộn dưới điều kiện độ ẩm thấp (60% RH hoặc thấp hơn, tốt hơn là 50% RH hoặc thấp hơn, và tốt hơn nữa là 40% RH hoặc thấp hơn (ở 25°C trong tất cả các trường hợp)). Ở thời điểm trộn trong bước thứ hai, tương tự với bước thứ nhất, tác dụng làm giảm mùi của axit axetic có thể được tăng cường bằng cách sử dụng các phương pháp loại bỏ hơi ẩm dư, như gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30 đến 90°C, thổi không khí khô có độ ẩm thấp tuyệt đối, hoặc ép. Từ quan điểm giảm mùi axit axetic nhiều hơn ở chế phẩm rắn A được sản xuất, được ưu tiên nếu thành phần thứ nhất, thành phần thứ hai, và thành phần thứ ba mà được bổ sung nếu cần là ở trạng thái chứa lượng hơi ẩm thấp. Về phương pháp giảm lượng hơi ẩm theo cách này, ví dụ, phương pháp được lấy làm ví dụ bao gồm làm khô trước đối với nguyên liệu thô cần được cấp vào bước thứ hai, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 90 đến 140°C và làm nguội nguyên liệu khô này bằng không khí lạnh có độ ẩm tuyệt đối từ 1,5 g/m³ hoặc thấp hơn.

Chế phẩm rắn A được tạo ra tùy ý được trải qua bước xử lý làm khô để có lượng hơi ẩm như được mô tả trên đây và sau đó được tạo ra để được chứa trong bao gói. Đồ chứa dạng bao gói được sử dụng để đóng gói chế phẩm rắn A bao gồm, ví dụ, túi dẻo và chai cứng. Về đồ chứa dạng bao gói, cụ thể bao gồm túi mỏng giữ ẩm bằng silic oxit, túi mỏng giữ ẩm bằng nhôm và túi mỏng giữ ẩm bằng nhôm oxit, túi nhôm mỏng, chai cứng polyetylen, và các dạng bao gói tương tự. Đặc biệt, túi đóng gói sử dụng lá kim loại như lá nhôm (túi nhôm

mỏng, v.v.) có thể duy trì mức thấm nước ở mức thấp và kìm hãm một cách hiệu quả hơn sự bay hơi của axit axetic. Ngoài ra, độ thấm hơi nước của các bao gói này bao gồm tốt hơn là từ $0,5 \text{ g/m}^2 \cdot 24 \text{ giờ}$ (40°C , 90% RH) hoặc thấp hơn, và tốt hơn nữa là $0,2 \text{ g/m}^2 \cdot 24 \text{ giờ}$ (40°C , 90% RH) hoặc thấp hơn từ quan điểm giảm mùi của axit axetic hiệu quả hơn. Độ thấm hơi nước là trị số đo được theo phương pháp đo được mô tả trong JIS Z0208 “Các phương pháp thử nghiệm để xác định độ thấm hơi nước (Tỷ lệ hơi ẩm—Vật liệu chống nước (Phương pháp đĩa))”.

Ngoài ra, để làm giảm hiệu quả hơn lượng hơi ẩm của chế phẩm rắn A chứa trong đồ chứa bao gói, chất hút ẩm có thể được chứa trong bao gói cùng với chế phẩm rắn A. Chất hút ẩm không bị giới hạn một cách cụ thể, nhưng bao gồm, ví dụ, zeolit, magie sulfat, natri sulfat, silicagel, nhôm oxit, và các chất tương tự. Khi chất hút ẩm được chứa trong bao gói, chất hút ẩm có thể được kết hợp thành một phần của nhựa (ví dụ, các lớp polyetylen) để chế tạo 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 bao gói có thể được tạo ra. Hơn nữa, chất hút ẩm ở trạng thái mà ở đó nó được đặt trong vải không dệt sao cho nó không trộn lẫn với chế phẩm rắn A có thể được chứa trong bao gói.

Sản xuất chế phẩm lỏng A và đóng gói

Chế phẩm lỏng A được bào chế bằng cách định lượng lượng định trước của axit axetic, muối axetat, glucoza, và chất điện giải khác, và hòa tan chúng trong nước trong khi trộn. Ngoài ra, chế phẩm lỏng A cũng có thể được bào chế bằng cách hòa tan trong nước lượng định trước của chế phẩm rắn A được mô tả trên đây. Ngoài ra, sau khi hòa tan mỗi thành phần của chế phẩm trong nước, chúng có thể được trải qua bước xử lý như lọc và các bước tương tự, nếu cần.

Chế phẩm lỏng A được bào chế như vậy được chứa trong bao gói và sau đó được cung cấp. Đồ chứa bao gói được sử dụng để đóng gói chế phẩm lỏng A

bao gồm, ví dụ, đồ chứa làm bằng nhựa polyetylen, như chai làm bằng polyetylen và tương tự.

2. Chế phẩm thẩm tách

Sáng chế đề xuất chế phẩm thẩm tách kiểu hai gói chứa chế phẩm thẩm tách A được mô tả trên đây và chế phẩm thẩm tách B chứa natri hydrocacbonat.

Việc không chứa các thành phần điện giải khác với natri bicacbonat trong chế phẩm thẩm tách B được sử dụng trong chế phẩm thẩm tách của sáng chế là được mong muốn và các thành phần như vậy hầu như chỉ bao gồm natri bicacbonat là được ưu tiên.

Ngoài ra, chế phẩm thẩm tách B có thể ở dạng rắn hoặc dạng lỏng, nhưng dạng rắn là được ưu tiên từ quan điểm dễ vận chuyển và bảo quản.

Nếu chế phẩm thẩm tách B ở dạng lỏng, lượng natri bicacbonat trong chế phẩm thẩm tách lỏng B có thể là lượng có thể thỏa mãn nồng độ ion bicacbonat mong muốn trong phần thẩm tách được điều chế sau cùng, nhưng bao gồm, ví dụ, từ 4 đến 8 g/100 mL, tốt hơn là từ 6 đến 8 g/100mL.

Trong chế phẩm thẩm tách của sáng chế, lượng được sử dụng của chế phẩm thẩm tách B tốt hơn là được thiết lập để có nồng độ ion bicacbonat từ 25 đến 35 mEq/L trong phần thẩm tách điều chế được sau cùng, khi tính đến tỷ lệ của axit axetic và natri axetat trong chế phẩm thẩm tách A, lượng của tổng ion axetat, và độ pH của phần thẩm tách. Cụ thể, từ quan điểm điều chỉnh sự nhiễm axit của bệnh nhân cần thẩm tách và kiểm soát tổng lượng kiềm của phần thẩm tách nằm trong khoảng thích hợp, lượng chế phẩm thẩm tách B được ưu tiên sử dụng hơn là lượng sao cho nồng độ ion bicacbonat trong phần thẩm tách điều chế được sau cùng là từ 27 đến 33 mEq/L.

Chế phẩm thẩm tách của sáng chế được sử dụng để điều chế phần thẩm tách bicacbonat. Cụ thể, phần thẩm tách bicacbonat được điều chế bằng cách trộn chế phẩm thẩm tách A với chế phẩm thẩm tách B và pha loãng hỗn hợp này

bằng lượng định trước của nước (tốt hơn là nước tinh khiết). Nếu chế phẩm thẩm tách A là chế phẩm rắn A, chế phẩm rắn A này được hòa tan khi cần trong lượng nước thích hợp để điều chế dung dịch A (thể cô), mà có thể được sử dụng trong quá trình bào chế phần thẩm tách. Ngoài ra, thậm chí nếu chế phẩm thẩm tách B ở dạng rắn, chế phẩm rắn B được hòa tan khi cần trong lượng nước thích hợp để điều chế dung dịch B (thể cô), mà có thể được trộn với chế phẩm thẩm tách A và lượng nước định trước.

Ngoài ra, độ pH của phần thẩm tách điều chế được bằng chế phẩm thẩm tách của sáng chế không bị giới hạn một cách cụ thể miễn sao nó thỏa mãn khoảng giá trị mà chấp nhận được dùng làm phần thẩm tách, nhưng tốt hơn là từ 7,2 đến 7,6, và tốt hơn nữa là từ 7,2 đến 7,5 hoặc từ 7,2 đến 7,4, trên quan điểm tránh được nguy cơ hiệu chỉnh quá mức sự nhiễm axit ở bệnh nhân cần thẩm tách. Khoảng độ pH của phần thẩm tách này được điều chỉnh bằng cách thiết lập một cách thích hợp thành phần của chế phẩm thẩm tách A và tỷ lệ sử dụng của chế phẩm thẩm tách A và chế phẩm thẩm tách B.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Dưới đây, sáng chế được mô tả cụ thể nhờ các ví dụ.

Trong các bảng dưới đây, các ví dụ 5 và 12 là các ví dụ tham khảo, vì tổng nồng độ ion axetat là cao hơn mức được bộc lộ trong phần yêu cầu bảo hộ.

Ví dụ thử nghiệm 1

2,61 g kali clorua, 3,86 g canxi clorua hydrat, 1,78 g magie clorua hydrat, 26,25 g glucoza, natri clorua (lượng định trước được thể hiện trong Bảng 3), axit axetic băng (lượng định trước được thể hiện trong Bảng 3), và natri axetat khan (lượng định trước được thể hiện trong Bảng 3) được hòa tan trong nước để tạo ra thể tích tổng 500 mL của chế phẩm thẩm tách lỏng A. Chế phẩm thẩm tách lỏng A là chế phẩm ở trạng thái dung dịch chứa nước (nồng độ ion natri 3780 mEq/L) mà được cô đến nồng độ gấp 35 lần nồng độ của mỗi thành phần trong phần

thẩm tách điều chế được cuối cùng.

Bảng 3

	Natri clorua (g)	Axit axetic (g)	Natri axetat (g)	Tỷ lệ mol của axit axetic và natri axetat
Ví dụ so sánh 1	110,45	2,10	0	1:0
Ví dụ 1	109,43	2,10	1,44	1:0,5
Ví dụ 2	108,92	2,10	2,15	1:0,75
Ví dụ 3	108,41	2,10	2,87	1:1
Ví dụ 4	107,90	2,10	3,59	1:1,25
Ví dụ 5	107,38	2,10	4,31	1:1,5
Ví dụ 6*	106,87	2,10	5,02	1:1,75
Ví dụ 7*	106,36	2,10	5,74	1:2
Ví dụ so sánh 2	104,32	2,10	8,61	1:3

* Ví dụ tham khảo

Độ pH của chế phẩm thẩm tách lỏng A, lượng 5-hydroxymethyl furfural (dưới đây được gọi là 5-HMF) mà là sản phẩm thoái biến của glucoza, và nồng độ của axit axetic bay hơi được đo. Hơn nữa, mỗi chế phẩm thẩm tách A được chứa trong chai polyetylen dưới các điều kiện thử nghiệm tăng cường (40°C/75% RH), và lượng 5-HMF được đo sau 1 đến 2 tháng bảo quản. Độ pH được đo ở nhiệt độ chất lỏng 25°C bằng cách sử dụng dụng cụ đo độ pH (nhà sản xuất: Horiba, Ltd.; số model: F-73). Đối với nồng độ của axit axetic bay hơi, mỗi chế phẩm thẩm tách lỏng A được chứa trong bình cầu Erlenmeyer, được cho phép để yên trong 15 phút để đặt ống dò khí để đo axit axetic trên bề mặt chất lỏng, và lượng mẫu khí cố định được đi qua ống dò khí sao cho nồng độ của axit axetic bay hơi được đo bởi thiết bị đo khí kiểu ống dò khí (nhà sản xuất: GASTEC, số model: GV-100S). Ngoài ra, so với lượng của 5-HMF, độ hấp thụ của 5-HMF ở bước sóng hấp thụ (bước sóng 284 nm) trên dịch lọc mà thu được bằng cách lọc với bộ lọc kích thước 0,2 µm được đo sử dụng quang phổ kế.

Ngoài ra, phần thẩm tách bicarbonat được điều chế bằng cách định lượng chính xác lượng chế phẩm thẩm tách lỏng A là 10 mL, bổ sung nước tinh khiết vào đó đến thể tích khoảng 300 mL, bổ sung 0,94 g chế phẩm thẩm tách B

(natri hydrocacbonat) vào hỗn hợp này (nồng độ ion bicacbonat trong phần thẩm tách là 32 mEq/L), và bổ sung nước tinh khiết vào đó để tạo ra thể tích chính xác 350 mL. Tất cả các phần thẩm tách bicacbonat thu được (các chế phẩm thẩm tách lỏng A trong các Ví dụ 1 đến 7 và các Ví dụ so sánh 1 đến 2 được sử dụng) chứa ion natri 140 mEq/L, ion kali 2 mEq/L, ion canxi 3 mEq/L, ion magie 1 mEq/L. Độ pH và nồng độ canxi được ion hóa của phần thẩm tách bicacbonat thu được đã được đo. Độ pH được đo bằng cách sử dụng dụng cụ đo độ pH (nhà sản xuất: Horiba, Ltd.; số model: F-73) ở nhiệt độ chất lỏng 25°C và nồng độ canxi được ion hóa được đo bằng cách sử dụng thiết bị phân tích khí trong máu cobas b121 (nhà sản xuất: Roche Diagnostics).

Các kết quả đo độ pH, lượng 5-HMF, và nồng độ của axit axetic bay hơi trên chế phẩm thẩm tách lỏng A sau khi bào chế được thể hiện trong Bảng 4, và các kết quả đo lượng 5-HMF sau khi thử nghiệm tăng cường được thể hiện trong Bảng 5. Ngoài ra, đối với phần thẩm tách bicacbonat thu được, các kết quả đo nồng độ của tổng ion axetat có trong đó, độ pH, và nồng độ canxi được ion hóa được thể hiện trong Bảng 6.

Như rõ ràng từ Bảng 4, trong chế phẩm thẩm tách lỏng A (Ví dụ so sánh 1) có tỷ lệ mol từ 1:0 của axit axetic:muối axetat, độ pH thấp ngang với mức 2,31 là môi trường axit mạnh, vì điều này mà không thể đảm bảo độ an toàn trong quá trình xử lý. Hơn nữa, nồng độ axit axetic bay hơi của chính chế phẩm thẩm tách lỏng A là không cao, nhưng rõ ràng là cao hơn trong Ví dụ so sánh 2 và các Ví dụ khác, dẫn đến tỏa mùi khó chịu mạnh. Mặt khác, chế phẩm thẩm tách lỏng A của Ví dụ so sánh 1 là chế phẩm mà có vấn đề về sự ăn mòn hệ thống phân phối phần thẩm tách và thiết bị thẩm tách. Hơn nữa, độ hấp thụ của chế phẩm thẩm tách lỏng A của Ví dụ so sánh 1 ở bước sóng hấp thụ 284 nm của 5-HMF là cao hơn ngay cả sau khi bào chế, cao hơn các Ví dụ khác và cao hơn đáng kể sau thử nghiệm tăng cường. Điều này cho thấy rằng chế phẩm thẩm

tách lỏng A có độ pH thấp không có khả năng duy trì glucoza ổn định.

Hơn nữa, nồng độ canxi được ion hóa của chế phẩm thẩm tách lỏng A (Ví dụ so sánh 2) có tỷ lệ mol của axit axetic:muối axetat là 1 : lớn hơn 2 bị giảm so với Ví dụ so sánh 1 và các Ví dụ khác.

Mỗi chế phẩm thẩm tách lỏng A (các Ví dụ 1 đến 7) có tỷ lệ mol trong khoảng từ 1:0,5 đến 2 có độ pH = 3,9 hoặc lớn hơn, có thể được xử lý an toàn trong các điều kiện lâm sàng, và không có sự lo ngại về sự ăn mòn hệ thống phân phối phần thẩm tách và thiết bị phân tích. Ngoài ra, độ hấp thụ của chế phẩm thẩm tách lỏng A của mỗi Ví dụ 1 đến 7 ở bước sóng 284 nm cho 5-HMF đã thể hiện trị số thấp hơn sau khi bào chế và sau thử nghiệm tăng cường, thấp hơn so với trong Ví dụ so sánh 1, cho thấy rằng sự thoái biến glucoza có thể được ức chế một cách hoàn toàn.

Hơn nữa, phần thẩm tách bicarbonat bào chế được bằng cách sử dụng chế phẩm thẩm tách lỏng A của mỗi Ví dụ 1 đến 7 có tổng nồng độ ion axetat nằm giữa 2 mEq/L hoặc lớn hơn và nhỏ hơn 6 mEq/L và duy trì độ pH thích hợp làm phần thẩm tách, và ngoài ra có khả năng duy trì nồng độ canxi được ion hóa ở mức cao so với Ví dụ so sánh 2.

Bảng 4

	Độ pH của chế phẩm thẩm tách lỏng A	Độ hấp thụ của chế phẩm thẩm tách lỏng A (284 nm)	Nồng độ axit axetic bay hơi (ppm)
Ví dụ so sánh 1	2,31	0,0039	36
Ví dụ 1	3,94	0,0028	28
Ví dụ 2	4,12	0,0028	28
Ví dụ 3	4,25	0,0028	30
Ví dụ 4	4,35	0,0027	Không đo được
Ví dụ 5	4,43	0,0025	25
Ví dụ 6*	4,51	0,0023	Không đo được
Ví dụ 7*	4,56	0,0021	28
Ví dụ so sánh 2	4,78	0,0019	30

* Ví dụ tham khảo

Bảng 5

	Độ hấp thụ (284 nm)	
	Sau một tháng	Sau hai tháng
Ví dụ so sánh 1	0,0237	0,0519
Ví dụ 1	0,0195	0,0332
Ví dụ 2	0,0174	0,0298
Ví dụ 3	0,0161	0,0275
Ví dụ 5	0,0159	0,0257
Ví dụ 7*	0,0131	0,0232
Ví dụ so sánh 2	0,0116	0,0212

* Ví dụ tham khảo

Bảng 6

Chế phẩm thẩm tách lỏng A được sử dụng	Phần thẩm tách chứa bicarbonat		
	Nồng độ ion axetat tổng (mEq/L)	pH	Nồng độ canxi được ion hóa (mmol/L)
Ví dụ so sánh 1	2	7,39	1,485
Ví dụ 1	3	7,39	1,476
Ví dụ 2	3,5	7,40	1,475
Ví dụ 3	4	7,39	1,462
Ví dụ 4	4,5	7,39	1,442
Ví dụ 5	5	7,40	1,439
Ví dụ 6*	5,5	7,39	1,429
Ví dụ 7*	5,997	7,39	1,429
Ví dụ so sánh 2	8	7,39	1,397

* Ví dụ tham khảo

Ví dụ thử nghiệm 2

(1) Bào chế chế phẩm thẩm tách lỏng A

Chế phẩm thẩm tách lỏng A của mỗi Ví dụ so sánh 3 đến 5 được bào chế bằng phương pháp sau. Ngoài ra, chế phẩm thẩm tách lỏng A của mỗi Ví dụ 1 đến 7 và Ví dụ so sánh 1 đến 2 được thể hiện trong Ví dụ thử nghiệm 1 được bào chế lại.

Ví dụ so sánh 3

2,61 g kali clorua, 3,86 g canxi clorua hydrat, 1,78 g magie clorua hydrat, 26,25 g glucoza, 106,97 g natri clorua, 1,79 g axit xitric khan, và 0,69 g natri xitrat hydrat được hòa tan trong nước để tạo ra tổng thể tích 500 mL của chế phẩm thẩm tách lỏng A. Chế phẩm thẩm tách lỏng A là chế phẩm ở trạng thái dung dịch chứa nước (nồng độ ion natri 3675 mEq/L) mà được cô đến 35 lần nồng độ của mỗi thành phần trong phần thẩm tách điều chế được cuối cùng.

Ví dụ so sánh 4

2,61 g kali clorua, 3,22 g canxi clorua hydrat, 1,78 g magie clorua hydrat, 17,50 g glucoza, 106,87 g natri clorua, 2,63 g axit axetic băng, và 7,89 g natri axetat khan được hòa tan trong nước để tạo ra tổng thể tích 500 mL của chế phẩm thẩm tách lỏng A. Chế phẩm thẩm tách lỏng A là chế phẩm ở trạng thái dung dịch chứa nước (nồng độ ion natri 3850 mEq/L) mà được cô đến 35 lần nồng độ của mỗi thành phần trong phần thẩm tách điều chế được cuối cùng.

Ví dụ so sánh 5

2,61 g kali clorua, 3,22 g canxi clorua hydrat, 1,78 g magie clorua hydrat, 26,25 g glucoza, 106,87 g natri clorua, 2,63 g axit axetic băng, và 7,89 g natri axetat khan được hòa tan trong nước để tạo ra tổng thể tích 500 mL của chế phẩm thẩm tách lỏng A. Chế phẩm thẩm tách lỏng A là chế phẩm ở trạng thái dung dịch chứa nước (nồng độ ion natri 3850 mEq/L) mà được cô đến 35 lần nồng độ của mỗi thành phần trong phần thẩm tách điều chế được cuối cùng.

(2) Đánh giá độ pH và lượng 5-HMF trong chế phẩm thẩm tách lỏng A

Đối với mỗi chế phẩm thẩm tách lỏng A thu được trên đây, độ pH sau khi bào chế và lượng 5-HMF là sản phẩm thoái biến của glucoza, cũng như lượng 5-HMF sau một đến hai tháng bảo quản dưới điều kiện thử nghiệm tăng cường (40°C/75% RH) được đo bằng phương pháp tương tự như trong Ví dụ thử nghiệm 1.

Các kết quả mà thu được được thể hiện trong Bảng 7. Như rõ ràng từ

Bảng 7, chế phẩm thẩm tách lỏng A (Ví dụ so sánh 1) có tỷ lệ mol của axit axetic:natri axetat là 1:0, và chế phẩm thẩm tách lỏng A (Ví dụ so sánh 3) trong đó axit xitric và natri xitrat được kết hợp thay vì axit axetic và natri axetat thể hiện độ axit mạnh nhỏ hơn pH 3, do điều này mà không có khả năng đảm bảo độ an toàn đầy đủ trong quá trình xử lý. Mặt khác, mỗi chế phẩm thẩm tách lỏng A (các Ví dụ từ 1 đến 7) có tỷ lệ mol trong khoảng từ 1:0,5 đến 2 đối với axit axetic:natri axetat, có độ pH = 3,9 hoặc lớn hơn, có thể được xử lý an toàn trong các điều kiện lâm sàng, và không có sự lo ngại về sự ăn mòn hệ thống phân phối phần thẩm tách và thiết bị phân tích. Ngoài ra, độ hấp thụ của chế phẩm thẩm tách lỏng A của mỗi Ví dụ 1 đến 7 ở bước sóng 284 nm dành cho 5-HMF đã thể hiện trị số thấp hơn ngay lập tức sau khi bào chế và sau thử nghiệm tăng cường, thấp hơn trị số của mỗi Ví dụ so sánh 1 và 3, chỉ ra rằng sự thoái biến glucoza có thể được ức chế một cách đầy đủ.

Bảng 7

	Tỷ lệ mol của axit axetic và natri axetat	Độ pH của chế phẩm thẩm tách lỏng A	Độ hấp thụ của chế phẩm thẩm tách lỏng A (284 nm)		
			Thời gian bắt đầu	Sau một tháng	Sau hai tháng
Ví dụ so sánh 1	1:0	2,31	0,0050	0,0327	0,0631
Ví dụ 1	1:0,5	3,94	0,0034	0,0252	0,0476
Ví dụ 2	1:0,75	4,12	0,0033	0,0230	0,0435
Ví dụ 3	1:1	4,25	0,0031	0,0213	0,0408
Ví dụ 4	1:1,25	4,35	0,0029	0,0195	0,0344
Ví dụ 5	1:1,5	4,43	0,0028	0,0185	0,0324
Ví dụ 6*	1:1,75	4,50	0,0028	0,0183	0,0314
Ví dụ 7*	1:2	4,57	0,0027	0,0175	0,0296
Ví dụ so sánh 2	1:3	4,76	0,0026	0,0155	0,0257
Ví dụ so sánh 3	0:0 (có tỷ lệ mol của axit xitric và natri xitrat là 4:1)	2,34	0,0050	0,0429	0,0849
Ví dụ so sánh 4	1:2,2	4,63	0,0023	0,0120	0,0203
Ví dụ so sánh 5	1:2,2	4,62	0,0027	0,0170	0,0287

* Ví dụ tham khảo

Ví dụ thử nghiệm 3

Đối với mỗi chế phẩm thẩm tách lỏng A của các Ví dụ 1 đến 7 và Ví dụ so sánh 1 đến 2 tạo ra được trong Ví dụ thử nghiệm 2 nêu trên, nồng độ axit axetic bay hơi được đo theo cách dưới đây.

Đầu tiên, 700 mL chế phẩm thẩm tách lỏng A được nạp từ từ vào vật chứa A làm bằng thủy tinh có dung tích 1000 mL có máy khuấy, và phần trên của vật chứa thủy tinh A này được bị kín bằng nút nối thông với ống thủy tinh X và ống thủy tinh Y₁. Một đầu của ống thủy tinh X được tiếp xúc với không khí bên ngoài đồ chứa thủy tinh A, và đầu còn lại ở trạng thái được nhúng trong chế phẩm thẩm tách lỏng A trong đồ chứa thủy tinh A. Hơn nữa, một đầu của ống thủy tinh Y₁ ở trạng thái được tiếp xúc trong pha khí của đồ chứa thủy tinh A.

Một cách riêng biệt, 300 mL dung dịch nước natri hydroxit 0,001 M và vài giọt dung dịch phenolphthalein được nạp vào trong đồ chứa bằng thủy tinh B có dung tích 500 mL, và phần trên của dụng cụ chứa thủy tinh B này được bị kín bằng nút nối thông với ống thủy tinh Y₂ và ống thủy tinh Z. Một đầu của ống thủy tinh Y₂ được nối với ống thủy tinh Y₁ qua ống cao su. Và, đầu còn lại của ống thủy tinh Y₂ ở trạng thái được nhúng trong dung dịch natri hydroxit trong nước trong đồ chứa thủy tinh B. Ngoài ra, một đầu của ống thủy tinh Z được tiếp xúc với không khí bên ngoài đồ chứa thủy tinh B, và đầu còn lại được nối với máy hút (nhà sản xuất: ADVANTEC; số model: 08090137).

Bằng cách sử dụng thiết bị có kết cấu như được mô tả trên đây, chế phẩm thẩm tách lỏng A được hút bằng máy hút trong khi khuấy bằng máy khuấy trong 10 phút ở tốc độ 15 L/phút. Bằng cách hấp thụ axit axetic bay hơi từ chế phẩm thẩm tách lỏng A trong đồ chứa thủy tinh A, vào dung dịch natri hydroxit trong nước trong đồ chứa thủy tinh B theo cách này, axit axetic bay hơi được thu giữ. Sau đó, lượng axit axetic bay hơi của chế phẩm thẩm tách lỏng A được xác định bằng cách chuẩn độ bằng dung dịch nước natri hydroxit trong đồ chứa thủy tinh

B với axit clohydric 0,005M.

Các kết quả thu được được thể hiện trong Bảng 8. Kết quả này cũng đã cho thấy rằng, tương tự với các kết quả của Ví dụ thử nghiệm 1 nêu trên, lượng axit axetic bay hơi của chế phẩm thẩm tách lỏng A của mỗi Ví dụ 1 đến 7 là nhỏ so với chế phẩm thẩm tách lỏng A của Ví dụ so sánh 1. Khi sử dụng lượng lớn của phần thẩm tách được xử lý trong các thiết bị thẩm tách, có thể nói rằng có sự khác nhau rõ ràng của chế phẩm thẩm tách lỏng A của mỗi Ví dụ 1 đến 7 về sự cải thiện môi trường làm việc (giảm mùi khó chịu), so với Ví dụ so sánh 1.

Bảng 8

	Tỷ lệ mol của axit axetic và natri axetat	Lượng của axit axetic bay hơi (mg)
Ví dụ so sánh 1	1:0	9,48
Ví dụ 1	1:0,5	8,64
Ví dụ 2	1:0,75	8,69
Ví dụ 3	1:1	8,62
Ví dụ 4	1:1,25	8,66
Ví dụ 5	1:1,5	8,41
Ví dụ 6*	1:1,75	8,38
Ví dụ 7*	1:2	8,26
Ví dụ so sánh 2	1:3	8,33

* Các ví dụ tham khảo

Ví dụ thử nghiệm 4

(1) Bào chế chế phẩm thẩm tách lỏng A

Chế phẩm thẩm tách lỏng A của Ví dụ so sánh 6 được bào chế bằng phương pháp sau. Ngoài ra, mỗi chế phẩm thẩm tách lỏng A của các Ví dụ 2 đến 7 và Ví dụ so sánh 1 đến 2 được thể hiện trong Ví dụ thử nghiệm 1, cũng như chế phẩm thẩm tách lỏng A của Ví dụ so sánh 3 được thể hiện trong Ví dụ thử nghiệm 2 lại được bào chế.

Ví dụ so sánh 6

2,61 g kali clorua, 3,86 g canxi clorua hydrat, 1,78 g magie clorua hydrat, 26,25 g glucoza, 106,36 g natri clorua, 5,83 mL axit clohydric 6M và 5,74 g

natri axetat khan được hòa tan trong nước để tạo ra tổng thể tích 500 mL chế phẩm thẩm tách lỏng A. Chế phẩm thẩm tách lỏng A là chế phẩm ở trạng thái dung dịch chứa nước (nồng độ ion natri 3780 mEq/L) mà được cô đến nồng độ gấp 35 lần nồng độ của mỗi thành phần trong phần thẩm tách điều chế được sau cùng.

(2) Đánh giá độ pH và khả năng ăn mòn của chế phẩm thẩm tách lỏng A

Đối với mỗi chế phẩm thẩm tách lỏng A thu được trên đây, độ pH sau khi bào chế được đo theo cách tương tự như trong Ví dụ thử nghiệm 1. Ngoài ra, đặc tính ăn mòn của chế phẩm thẩm tách lỏng A thu được trên đây đối với thép không gỉ được đánh giá bằng phương pháp dưới đây. Mỗi 100 mL chế phẩm thẩm tách lỏng A được cho vào trong đồ chứa styrol trong suốt có dung tích 200 mL, và gần như nửa diện tích 40 mm × 100 mm của tấm thép không gỉ (SUS304) được cho nhúng vào trong chế phẩm thẩm tách lỏng A, sau đó thời gian mà nắp được đặt lên trên đồ chứa styrol trong suốt và tấm này được để ở nhiệt độ trong phòng trong hai tháng. Một tháng và hai tháng sau khi bảo quản, nồng độ của sắt trong chế phẩm thẩm tách lỏng A được đo. Việc đo nồng độ sắt được tiến hành theo phương pháp A mà được xác định trong “Thử nghiệm chung 1. Các phương pháp hóa học 1.10, thử nghiệm giới hạn sắt” của Dược điển Nhật Bản, chỉnh sửa lần thứ mười sáu. Các điều kiện đo cụ thể là như sau. 5mL dung dịch đệm axit axetic-natri axetat cho thử nghiệm giới hạn sắt và 2 mL dung dịch axit L-ascorbic (1 g → 100 mL) được bổ sung vào 5mL chế phẩm thẩm tách lỏng A, sau đó được trộn, và được cho phép để yên trong 30 phút. Tiếp theo, 1 mL dung dịch (0,25 g → 50 mL) chứa 2,2'-bipyridyletanol trong etanol (95) sau đó được bổ sung, nước sau đó được bổ sung để tạo ra thể tích chính xác 50 mL, và hỗn hợp được để yên trong 30 phút, nhờ đó thu được dung dịch mẫu. 2 mL dung dịch chứa sắt chuẩn tham chiếu theo Dược điển Nhật Bản (Dược điển Nhật Bản 0,01 mg/mL) được dùng làm dung dịch chuẩn tham chiếu.

Đối với dung dịch mẫu và dung dịch chuẩn, độ hấp thụ ở bước sóng hấp thụ (bước sóng 522 nm) được đo sử dụng quang phổ kế để tính nồng độ sắt. Việc đánh giá các đặc tính ăn mòn được tiến hành với $n=2$, nhờ đó tính trị số nồng độ sắt trung bình trong chế phẩm thẩm tách lỏng A.

Các kết quả thu được được thể hiện trong Bảng 9. Như thấy rõ từ Bảng 9, trong chế phẩm thẩm tách lỏng A của các Ví dụ so sánh 1 và 3 trong đó độ pH là thấp, nồng độ sắt là cao, và sự ăn mòn của tấm thép không gỉ vẫn tiếp diễn. Hơn nữa, mặc dù độ pH trong chế phẩm thẩm tách lỏng A của Ví dụ so sánh 6 chứa HCl là 4,26, nồng độ sắt là cao và sự ăn mòn rõ ràng của tấm thép không gỉ được quan sát, bởi vì đây là chế phẩm mà cần quan tâm đến sự ăn mòn của hệ thống phân phối phần thẩm tách và thiết bị thẩm tách. Ngược lại, trong mỗi chế phẩm thẩm tách lỏng A của các Ví dụ 2 đến 7, nồng độ sắt sau khi bảo quản được duy trì ở trị số thấp, và sự ăn mòn hệ thống phân phối phần thẩm tách và thiết bị thẩm tách có thể được ức chế. Ngoài ra, ngay cả nếu chế phẩm thẩm tách lỏng A của Ví dụ 1 được sử dụng, hiệu quả ức chế quá trình ăn mòn của tấm thép không gỉ được quan sát thấy một cách tương tự.

Bảng 9

	Độ pH của chế phẩm thẩm tách lỏng A	Nồng độ sắt trong chế phẩm thẩm tách lỏng A (mg/L)	
		Sau một tháng	Sau hai tháng
Ví dụ so sánh 1	2,32	6,67	13,58
Ví dụ 2	4,14	0,39	0,80
Ví dụ 3	4,25	0,39	0,68
Ví dụ 4	4,37	0,43	0,95
Ví dụ 5	4,46	0,38	0,99
Ví dụ 6*	4,50	0,40	0,96
Ví dụ 7*	4,57	0,40	0,75
Ví dụ so sánh 2	4,77	0,35	0,57
Ví dụ so sánh 3	2,37	0,87	1,86
Ví dụ so sánh 6	4,26	5,02	12,98

* Các ví dụ tham khảo

Ví dụ thử nghiệm 5

(1) Bào chế chế phẩm thẩm tách rắn A

Mỗi chế phẩm thẩm tách rắn A của các Ví dụ 8 đến 16 và các Ví dụ so sánh 7 đến 8 được bào chế bằng phương pháp sau.

Ví dụ 8

Đầu tiên, 11,15 kg natri clorua, 0,261 kg kali clorua, 0,386 kg canxi clorua hydrat, và 0,178 kg magie clorua hydrat được trộn dưới điều kiện đun nóng, sau đó bằng cách tạo hạt sau khi bổ sung 0,178 kg nước để tạo ra hạt, và hạt được sấy khô ở 130°C để thu được chế phẩm chất điện giải. Hơn nữa, một cách tách biệt, 0,105 kg axit axetic băng và 0,144 kg natri axetat khan được trộn để tạo ra hỗn hợp axit axetic/natri axetat. 239,4 g chế phẩm chất điện giải nêu trên, 4,97 g hỗn hợp axit axetic/natri axetat, 2,10 g axit axetic băng, và 52,5 g glucoza được trộn cùng với khuấy để thu được chế phẩm thẩm tách rắn A. Tỷ lệ mol của axit axetic:natri axetat trong chế phẩm thẩm tách rắn A thu được là 1:0,5.

Ví dụ 9

Đầu tiên, 11,10 kg natri clorua, 0,261 kg kali clorua, 0,386 kg canxi clorua hydrat, và 0,178 kg magie clorua hydrat được trộn dưới điều kiện đun nóng, sau đó bằng cách tạo hạt sau khi bổ sung 0,178 kg nước để tạo ra hạt, và hạt được sấy khô ở 130°C để thu được chế phẩm chất điện giải. Hơn nữa, một cách tách biệt, 0,105 kg axit axetic băng và 0,144 kg natri axetat khan được trộn để tạo ra hỗn hợp axit axetic/natri axetat. 238,4 g chế phẩm chất điện giải nêu trên, 7,46 g hỗn hợp axit axetic/natri axetat, 1,05 g axit axetic băng, và 52,5 g glucoza được trộn cùng với khuấy để thu được chế phẩm thẩm tách rắn A. Tỷ lệ mol của axit axetic:natri axetat trong chế phẩm thẩm tách rắn A thu được là 1:0,75.

Ví dụ 10

Đầu tiên, 11,05 kg natri clorua, 0,261 kg kali clorua, 0,386 kg canxi

clorua hydrat, và 0,178 kg magie clorua hydrat được trộn dưới điều kiện đun nóng, sau đó bằng cách tạo hạt sau khi bổ sung 0,178 kg nước để tạo ra hạt, và hạt được sấy khô ở 130°C để thu được chế phẩm chất điện giải. Hơn nữa, một cách riêng biệt, 0,105 kg axit axetic băng và 0,144 kg natri axetat khan được trộn để tạo ra hỗn hợp axit axetic/natri axetat. 237,4 g chế phẩm chất điện giải nêu trên, 9,95 g hỗn hợp axit axetic/natri axetat, và 52,5 g glucoza được trộn cùng với khuấy để thu được chế phẩm thẩm tách rắn A. Tỷ lệ mol của axit axetic:natri axetat trong chế phẩm thẩm tách rắn A thu được là 1:1.

Ví dụ 11

Đầu tiên, 10,99 kg natri clorua, 0,261 kg kali clorua, 0,386 kg canxi clorua hydrat, 0,178 kg magie clorua hydrat, và 0,072 kg natri axetat khan được trộn dưới điều kiện đun nóng, sau đó bằng cách tạo hạt sau khi bổ sung 0,178 kg nước để tạo ra hạt, và hạt được sấy khô ở 130°C để thu được chế phẩm chất điện giải. Hơn nữa, một cách tách biệt, 0,105 kg axit axetic băng và 0,144 kg natri axetat khan được trộn để tạo ra hỗn hợp axit axetic/natri axetat. 237,8 g chế phẩm chất điện giải nêu trên, 9,95 g hỗn hợp axit axetic/natri axetat, và 52,5 g glucoza được trộn cùng với khuấy để thu được chế phẩm thẩm tách rắn A. Tỷ lệ mol của axit axetic:natri axetat trong chế phẩm thẩm tách rắn A thu được là 1:1,25.

Ví dụ 12

Đầu tiên, 10,94 kg natri clorua, 0,261 kg kali clorua, 0,386 kg canxi clorua hydrat, 0,178 kg magie clorua hydrat, và 0,144 kg natri axetat khan được trộn dưới điều kiện đun nóng, sau đó bằng cách tạo hạt sau khi bổ sung 0,178 kg nước để tạo ra hạt, và hạt được sấy khô ở 130°C để thu được chế phẩm chất điện giải. Hơn nữa, một cách tách biệt, 0,105 kg axit axetic băng và 0,144 kg natri axetat khan được trộn để tạo ra hỗn hợp axit axetic/natri axetat. 238,2 g chế phẩm chất điện giải nêu trên, 9,95 g hỗn hợp axit axetic/natri axetat, và 52,5 g

glucoza được trộn cùng với khuấy để thu được chế phẩm thẩm tách rắn A. Tỷ lệ mol của axit axetic:natri axetat trong chế phẩm thẩm tách rắn A thu được là 1:1,5.

Ví dụ 13

Đầu tiên, 10,89 kg natri clorua, 0,261 kg kali clorua, 0,386 kg canxi clorua hydrat, 0,178 kg magie clorua hydrat, và 0,215 kg natri axetat khan được trộn dưới điều kiện đun nóng, sau đó bằng cách tạo hạt sau khi bổ sung 0,178 kg nước để tạo ra hạt, và hạt được sấy khô ở 130°C để thu được chế phẩm chất điện giải. Hơn nữa, một cách tách biệt, 0,105 kg axit axetic băng và 0,144 kg natri axetat khan được trộn để tạo ra hỗn hợp axit axetic/natri axetat. 238,6 g chế phẩm chất điện giải nêu trên, 9,95 g hỗn hợp axit axetic/natri axetat, và 52,5 g glucoza được trộn cùng với khuấy để thu được chế phẩm thẩm tách rắn A. Tỷ lệ mol của axit axetic:natri axetat trong chế phẩm thẩm tách rắn A thu được là 1:1,75.

Ví dụ 14

Đầu tiên, 10,84 kg natri clorua, 0,261 kg kali clorua, 0,386 kg canxi clorua hydrat, 0,178 kg magie clorua hydrat, và 0,287 kg natri axetat khan được trộn dưới điều kiện đun nóng, sau đó bằng cách tạo hạt sau khi bổ sung 0,178 kg nước để tạo ra hạt, và hạt được sấy khô ở 130°C để thu được chế phẩm chất điện giải. Hơn nữa, một cách tách biệt, 0,105 kg axit axetic băng và 0,144 kg natri axetat khan được trộn để tạo ra hỗn hợp axit axetic/natri axetat. 239,1 g chế phẩm chất điện giải nêu trên, 9,94 g hỗn hợp axit axetic/natri axetat, và 52,5 g glucoza được trộn cùng với khuấy để thu được chế phẩm thẩm tách rắn A. Tỷ lệ mol của axit axetic:natri axetat trong chế phẩm thẩm tách rắn A thu được là 1:2.

Ví dụ 15

Đầu tiên, 11,66 kg natri clorua, 0,261 kg kali clorua, 0,386 kg canxi clorua hydrat, và 0,178 kg magie clorua hydrat được trộn dưới điều kiện đun

nóng, sau đó bằng cách tạo hạt sau khi bổ sung 0,178 kg nước để tạo ra hạt, và hạt được sấy khô ở 130°C để thu được chế phẩm chất điện giải. Hơn nữa, một cách tách biệt, 0,105 kg axit axetic băng và 0,144 kg natri axetat khan được trộn để tạo ra hỗn hợp axit axetic/natri axetat. 249,7 g Chế phẩm chất điện giải nêu trên, 4,97 g hỗn hợp axit axetic/natri axetat, và 52,5 g glucoza được trộn cùng với khuấy để thu được chế phẩm thẩm tách rắn A. Tỷ lệ mol của axit axetic:natri axetat trong chế phẩm thẩm tách rắn A thu được là 1:1.

Ví dụ 16

Đầu tiên, 11,58 kg natri clorua, 0,261 kg kali clorua, 0,386 kg canxi clorua hydrat, 0,178 kg magie clorua hydrat, và 0,072 kg natri axetat khan được trộn dưới điều kiện đun nóng, sau đó bằng cách tạo hạt sau khi bổ sung 0,178 kg nước để tạo ra hạt, và hạt được sấy khô ở 130°C để thu được chế phẩm chất điện giải. Hơn nữa, một cách riêng biệt, 0,105 kg axit axetic băng và 0,144 kg natri axetat khan được trộn để tạo ra hỗn hợp axit axetic/natri axetat. 249,6 g chế phẩm chất điện giải nêu trên, 6,22 g hỗn hợp axit axetic/natri axetat, và 52,5 g glucoza được trộn cùng với khuấy để thu được chế phẩm thẩm tách rắn A. Tỷ lệ mol của axit axetic:natri axetat trong chế phẩm thẩm tách rắn A thu được là 1:1,4.

Ví dụ so sánh 7

Đầu tiên, 11,25 kg natri clorua, 0,261 kg kali clorua, 0,386 kg canxi clorua hydrat, và 0,178 kg magie clorua hydrat được trộn dưới điều kiện đun nóng, sau đó bằng cách tạo hạt sau khi bổ sung 0,178 kg nước để tạo ra hạt, và hạt được sấy khô ở 130°C để thu được chế phẩm chất điện giải. Sau đó, 241,5 g chế phẩm chất điện giải nêu trên, 4,20 g axit axetic băng, và 52,5 g glucoza được trộn cùng với khuấy để thu được chế phẩm thẩm tách rắn A. Tỷ lệ mol của axit axetic:natri axetat trong chế phẩm thẩm tách rắn A thu được là 1:0.

Ví dụ so sánh 8

Đầu tiên, 10,64 kg natri clorua, 0,261 kg kali clorua, 0,386 kg canxi clorua hydrat, 0,178 kg magie clorua hydrat, và 0,574 kg natri axetat khan được trộn dưới điều kiện đun nóng, sau đó bằng cách tạo hạt sau khi bổ sung 0,178 kg nước để tạo ra hạt, và hạt được sấy khô ở 130°C để thu được chế phẩm chất điện giải. Sau đó, 240,7 g chế phẩm chất điện giải nêu trên, 4,20 g axit axetic băng, 5,74 g natri axetat khan, và 52,5 g glucoza được trộn cùng với khuấy để thu được chế phẩm thẩm tách rắn A. Tỷ lệ mol của axit axetic:natri axetat trong chế phẩm thẩm tách rắn A thu được là 1:3,

(2) Đánh giá chế phẩm thẩm tách rắn A

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

Đối với mỗi chế phẩm thẩm tách rắn A thu được trên đây, nồng độ axit axetic bay hơi được đo. Nồng độ axit axetic bay hơi như vậy được đo bằng cách đặt mỗi chế phẩm thẩm tách rắn A với lượng định trước được thể hiện trong Bảng 10, vào trong túi mỏng chứa silic oxit, đặt ống dò khí đối với chế phẩm A, cho lượng mẫu khí cố định đi qua ống phát hiện khí, và thực hiện việc đo bằng thiết bị đo khí kiểu ống dò khí (nhà sản xuất: GASTEC, số model: GV-100S).

Ngoài ra, đối với mỗi chế phẩm thẩm tách rắn A của các Ví dụ 11, 13, 15, và 16, lượng hơi ẩm được đo bằng cách sử dụng dụng cụ đo hơi ẩm Karl Fischer (nhà sản xuất: Hiranuma Sangyo Corp., số model: AVQ-6).

Độ pH và 5-HMF lượng của dung dịch chế phẩm A cô đặc 35 lần

Hơn nữa, dung dịch chế phẩm A cô đặc 35 lần được tạo ra bằng cách hòa tan trong nước tinh khiết mỗi chế phẩm thẩm tách rắn A thu được trên đây thành trạng thái dung dịch trong nước trong đó chế phẩm A như vậy được cô đặc gấp 35 lần nồng độ của mỗi thành phần trong phần thẩm tách điều chế được cuối cùng. Cụ thể, dung dịch chế phẩm A cô đặc 35 lần được tạo ra bằng cách hòa tan trong nước tinh khiết lượng định trước được thể hiện trong Bảng 10 của mỗi chế phẩm thẩm tách rắn A, đến thể tích 500mL.

Bảng 10

Chế phẩm thẩm tách rắn A được sử dụng	Lượng (g) của chế phẩm thẩm tách rắn A được đo nồng độ axit axetic bay hơi và lượng hơi ẩm và lượng (g) của chế phẩm thẩm tách rắn A được hòa tan trong nước tinh khiết.
Ví dụ 8	149,5
Ví dụ 9	149,7
Ví dụ 10	149,9
Ví dụ 11	150,1
Ví dụ 12	150,3
Ví dụ 13*	150,5
Ví dụ 14*	150,8
Ví dụ 15	153,6
Ví dụ 16	154,1
Ví dụ so sánh 7	149,1
Ví dụ so sánh 8	151,6

* Các ví dụ tham khảo

Độ pH và 5-HMF lượng dung dịch chế phẩm A cô đặc 35 lần thu được đã được đo theo cách tương tự như trong Ví dụ thử nghiệm 1 được mô tả trên đây.

Độ pH của phần thẩm tách chứa bicacbonat và nồng độ canxi được ion hóa

Phần thẩm tách bicacbonat được bào chế bằng phương pháp sau sử dụng dung dịch chế phẩm A cô đặc 35 lần (nồng độ ion natri 3850 mEq/L) thu được từ chế phẩm thẩm tách rắn A của mỗi Ví dụ 8 đến 14 và các Ví dụ so sánh 7 đến 8. Mỗi dung dịch chế phẩm A cô đặc 35 lần được cân chính xác với lượng 10 mL; nước tinh khiết được bổ sung vào đó để tạo ra thể tích khoảng 300 mL; 0,88 g chế phẩm thẩm tách B (natri hydrocacbonat) được bổ sung vào đó (nồng độ ion bicacbonat 30 mEq/L trong phần thẩm tách); và nước tinh khiết được bổ sung vào đó để tạo ra thể tích chính xác 350 mL để điều chế dung dịch thẩm tách bicacbonat. Các phần thẩm tách bicacbonat thu được chứa ion natri 140 mEq/L, ion kali 2 mEq/L, ion canxi 3 mEq/L, và ion magie 1 mEq/L.

Hơn nữa, phần thẩm tách bicacbonat được bào chế bằng phương pháp sau sử dụng dung dịch chế phẩm A cô đặc 35 lần thu được từ chế phẩm thẩm tách rắn A của mỗi Ví dụ 15 và 16. Mỗi dung dịch chế phẩm A cô đặc 35 lần

được cân chính xác với lượng 10 mL; nước tinh khiết được bổ sung vào đó để tạo ra thể tích khoảng 300 mL; 0,74 g chế phẩm thẩm tách B (natri hydrocacbonat) được bổ sung vào đó (nồng độ ion bicacbonat từ 25 mEq/L trong phần thẩm tách); và nước tinh khiết được bổ sung vào đó để tạo ra thể tích chính xác 350 mL để điều chế dung dịch thẩm tách bicacbonat. Phần thẩm tách bicacbonat thu được chứa ion natri 140 mEq/L, ion kali 2 mEq/L, ion canxi 3 mEq/L, và ion magie 1 mEq/L.

Độ pH và nồng độ canxi được ion hóa của mỗi phần thẩm tách chứa bicacbonat thu được đã được đo theo cách tương tự như trong Ví dụ thử nghiệm 1 nêu trên.

Các kết quả

Các kết quả đo nồng độ axit axetic bay hơi trong chế phẩm thẩm tách rắn A và các kết quả đo độ pH của dung dịch chế phẩm A cô đặc 35 lần được thể hiện trong Bảng 11. Hơn nữa, đối với mỗi phần thẩm tách chứa bicacbonat thu được, các kết quả đo nồng độ của tổng ion axetat và độ pH, cũng như nồng độ canxi được ion hóa được thể hiện trong Bảng 12.

Như thấy rõ từ Bảng 11, trong dung dịch chế phẩm A cô đặc 35 lần điều chế được từ chế phẩm thẩm tách rắn A (Ví dụ so sánh 7) có tỷ lệ mol từ 1:0 của axit axetic:muối axetat, có độ pH thấp khoảng 2,5, là môi trường axit mạnh, có thể không đảm bảo được độ an toàn một cách đầy đủ của quá trình xử lý, và là chế phẩm mà cần quan tâm đến sự ăn mòn hệ thống phân phối phần thẩm tách và thiết bị thẩm tách. Ngoài ra, độ hấp thụ của dung dịch chế phẩm A cô đặc 35 lần điều chế được từ chế phẩm thẩm tách rắn A của Ví dụ so sánh 7 ở bước sóng hấp thụ 284 nm của 5-HMF 9 là cao hơn các Ví dụ khác sau khi bào chế, và glucoza là không có khả năng được duy trì một cách ổn định. Hơn nữa, trong chế phẩm thẩm tách rắn A của Ví dụ so sánh 7, nồng độ axit axetic bay hơi lớn hơn 1000 ppm mà là mức không thể chấp nhận được trong các điều kiện lâm

sàng. Ngoài ra, mặc dù tỷ lệ mol của 1:3 của axit axetic:muối axetat trong chế phẩm thẩm tách rắn A của Ví dụ so sánh 8, nồng độ axit axetic bay hơi đã thể hiện trị số cao 700 ppm.

Như có thể thấy từ Bảng 12, trong phần thẩm tách bicarbonat điều chế được từ chế phẩm thẩm tách rắn A (Ví dụ so sánh 8) có tỷ lệ mol của axit axetic:muối axetat là lớn hơn 1:2, nồng độ canxi được ion hóa là giảm nhiều so với Ví dụ so sánh 7 và các Ví dụ khác.

So với các Ví dụ so sánh, dung dịch chế phẩm A cô đặc 35 lần điều chế được từ chế phẩm thẩm tách rắn A (các Ví dụ 8 đến 14) có tỷ lệ mol trong khoảng từ 1:0,5 đến 2 của axit axetic:muối axetat có độ pH bằng 3,9 hoặc lớn hơn, có thể được xử lý an toàn trong các điều kiện lâm sàng, và không có mối lo ngại về sự ăn mòn hệ thống phân phối phần thẩm tách và thiết bị thẩm tách. Ngoài ra, dung dịch chế phẩm A cô đặc 35 lần điều chế được từ chế phẩm thẩm tách rắn A (các Ví dụ 8 đến 14) đã thể hiện trị số thấp hơn của độ hấp thụ ở bước sóng 284 nm dành cho 5-HMF sau khi điều chế khi được so sánh với Ví dụ so sánh 7, và sự thoái biến glucoza đã được ức chế một cách hoàn toàn. Hơn nữa, trong chế phẩm thẩm tách rắn A của từng Ví dụ 8 đến 14, nồng độ axit axetic bay hơi là thấp hơn trong mỗi các Ví dụ so sánh 7 và 8. Cụ thể, các Ví dụ 9 đến 16 (axit axetic:muối axetat=1:0,75 đến 2), đặc biệt là các Ví dụ 10 đến 16 (axit axetic:muối axetat=1:1 đến 2), đã thể hiện trị số nồng độ axit axetic bay hơi thấp hơn nhiều, và điều này là rất tuyệt vời. Ngoài ra, trong phần thẩm tách bicarbonat điều chế được từ chế phẩm thẩm tách rắn A của mỗi Ví dụ 8 đến 14, tổng nồng độ ion axetat nằm trong khoảng 2 mEq/L hoặc lớn hơn đến nhỏ hơn 6 mEq/L để duy trì độ pH thích hợp như là phần thẩm tách, và nồng độ canxi được ion hóa có khả năng được duy trì ở mức cao so với Ví dụ so sánh 8.

Bảng 11

	Tỷ lệ mol của axit axetic:natri axetat trong chế phẩm thẩm tách rắn A	Nồng độ axit axetic bay hơi (ppm) của chế phẩm thẩm tách rắn A	Lượng hơi ẩm (% trọng lượng) của chế phẩm thẩm tách rắn A	Độ pH của dung dịch chế phẩm A cô đặc 35 lần	Độ hấp thụ (284 nm) của dung dịch chế phẩm A cô đặc 35 lần
Ví dụ so sánh 7	1:0	>1000	Không được đo	2,55	0,0061
Ví dụ 8	1:0,5	600	Không được đo	4,04	0,0057
Ví dụ 9	1:0,75	300	Không được đo	4,19	0,0052
Ví dụ 10	1:1	30	Không được đo	4,30	0,0046
Ví dụ 11	1:1,25	35	0,65	4,39	0,0045
Ví dụ 12	1:1,5	35	Không được đo	4,48	0,0040
Ví dụ 13*	1:1,75	18	0,55	4,53	0,0035
Ví dụ 14*	1:2	20	Không được đo	4,58	0,0033
Ví dụ 15	1:1	20	0,75	4,30	0,0022
Ví dụ 16	1:1,4	40	0,70	4,44	0,0021
Ví dụ so sánh 8	1:3	700	Không được đo	4,81	0,0022

Bảng 12

Chế phẩm thẩm tách được sử dụng	Phần thẩm tách chứa bicarbonat		
	Nồng độ ion axetat tổng (mEq/L)	Độ pH	Nồng độ canxi được ion hóa (mmol/L)
Ví dụ so sánh 7	2	7,42	1,471
Ví dụ 8	3	7,39	1,431
Ví dụ 9	3,5	7,38	1,414
Ví dụ 10	4	7,40	1,378
Ví dụ 11	4,5	7,39	1,370
Ví dụ 12	5	7,40	1,368
Ví dụ 13*	5,5	7,38	1,349
Ví dụ 14*	5,997	7,39	1,317
Ví dụ 15	2	7,58	1,444
Ví dụ 16	3	7,51	1,481
Ví dụ so sánh 8	8	7,38	1,305

Nồng độ bicarbonat của phần thẩm tách bicarbonat điều chế được bằng cách sử dụng mỗi chế phẩm thẩm tách A của các Ví dụ 8 đến 14 và các Ví dụ so sánh 7 và 8 là 30 mEq/L.

Nồng độ bicarbonat của phần thẩm tách bicarbonat điều chế được bằng cách sử dụng mỗi chế phẩm thẩm tách A của các Ví dụ 15 và 16 là 25 mEq/L.

* Các ví dụ tham khảo, do tổng nồng độ ion axetat cao hơn mức nồng độ được thể hiện trong các điểm yêu cầu bảo hộ

Ví dụ thử nghiệm 6

(1) Bào chế chế phẩm thẩm tách rắn A

Chế phẩm thẩm tách rắn A của mỗi Ví dụ 17 và 18 được bào chế bằng phương pháp sau. Ngoài ra, chế phẩm thẩm tách rắn A của mỗi Ví dụ 8 đến 16 và Ví dụ so sánh 7 được thể hiện trong Ví dụ thử nghiệm 5 nêu trên được bào chế lại.

Ví dụ 17

Đầu tiên, 10,99 kg natri clorua, 0,261 kg kali clorua, 0,386 kg canxi clorua hydrat, 0,178 kg magie clorua hydrat, và 0,140 kg natri lactat (70%) được trộn dưới điều kiện đun nóng, sau đó bằng cách tạo hạt sau khi bổ sung 0,178 kg nước để tạo ra hạt, và hạt được sấy khô ở 130°C để thu được chế phẩm chất điện giải. Hơn nữa, một cách tách biệt, 0,105 kg axit axetic băng và 0,144 kg natri axetat khan được trộn để tạo ra hỗn hợp axit axetic/natri axetat. 238,3 g chế phẩm chất điện giải nêu trên, 9,95 g hỗn hợp axit axetic/natri axetat, và 52,5 g glucoza được trộn cùng với khuấy để thu được chế phẩm thẩm tách rắn A. Tỷ lệ mol của axit axetic:natri axetat trong chế phẩm thẩm tách rắn A thu được là 1:1.

Ví dụ 18

Đầu tiên, 11,10 kg natri clorua, 0,261 kg kali clorua, 0,386 kg canxi clorua hydrat, 0,178 kg magie clorua hydrat, và 0,072 kg natri axetat khan được trộn dưới điều kiện đun nóng, sau đó bằng cách tạo hạt sau khi bổ sung 0,178 kg nước để tạo ra hạt, và hạt được sấy khô ở 130°C để thu được chế phẩm chất điện

giải. Hơn nữa, một cách tách biệt, 0,105 kg axit axetic băng và 0,144 kg natri axetat khan được trộn để tạo ra hỗn hợp axit axetic/natri axetat. 239,9 g chế phẩm chất điện giải nêu trên, 4,97 g hỗn hợp axit axetic/natri axetat, 2,24 g axit xitric khan, và 52,5 g glucoza được trộn cùng với khuấy để thu được chế phẩm thẩm tách rắn A. Tỷ lệ mol của axit axetic:natri axetat trong chế phẩm thẩm tách rắn A thu được là 1:1,5.

(2) Đo nồng độ axit axetic bay hơi và lượng 5-HMF của dung dịch chế phẩm A cô đặc 35 lần sau khi bảo quản.

Mỗi chế phẩm thẩm tách rắn A với lượng định trước được thể hiện trong Bảng 14 được chứa trong túi polyetylen. Hơn nữa, chế phẩm này được chứa trong túi bao gói được thể hiện trong Bảng 13, được gắn kín, và được bảo quản ở 25°C trong hai tháng.

Bảng 13

Ký hiệu túi đóng gói	Thành phần của túi đóng gói
Túi PET/AL/PE	Túi mỏng (độ thấm hơi nước về cơ bản là 0 g/m ² ·24giờ) được làm từ tấm dát mỏng trong đó màng polyetylen terephthalat, lá nhôm, và màng polyetylen được cán mỏng.
Túi PET/Si-PET/PE	Túi mỏng (độ thấm hơi nước là 0,2 g/m ² ·24giờ) được làm từ tấm dát mỏng trong đó màng polyetylen terephthalat, màng polyetylen terephthalat giữ hơi nước bằng silic dioxit, và màng polyetylen được cán mỏng
Túi PET/AL/PE + zeolit (1%)	Túi L/PE trong đó phần trọng lượng của zeolit được bổ sung làm chất hút ẩm, trên 100 phần trọng lượng chế phẩm thẩm tách rắn A được chứa trong đó.
Túi PET/AL/PE + zeolit (5%)	Túi PET/AL/PE trong đó 5 phần trọng lượng zeolit được bổ sung làm chất hút ẩm, trên 100 phần trọng lượng chế phẩm thẩm tách rắn A được chứa trong đó.
Túi PET/AL/PE + magie sulfat khan (5%)	Túi PET/AL/PE trong đó 5 phần trọng lượng magie sulfat khan được bổ sung làm chất hút ẩm, trên 100 phần trọng lượng của chế phẩm thẩm tách rắn A được chứa trong đó.

Trước khi bảo quản, sau một tháng bảo quản, và sau hai tháng bảo quản,

ống phát hiện khí được đặt trong túi polyetylen sao cho lượng cố định của khí mẫu được đi qua ống phát hiện này để đo lượng axit axetic, và nồng độ axit axetic bay hơi được đo bằng cách sử dụng thiết bị đo khí loại ống phát hiện khí (nhà sản xuất: GASTEC, số model: GV-100S).

Ngoài ra, trước khi bảo quản, sau một tháng bảo quản, và sau hai tháng bảo quản, dung dịch chế phẩm A cô đặc 35 lần thu được bằng cách hòa tan lượng định trước được thể hiện trong Bảng 14 của mỗi chế phẩm thẩm tách rắn A trong nước tinh khiết đến thể tích 500 mL mà được cô đến 35 lần nồng độ của mỗi thành phần trong phần thẩm tách điều chế được cuối cùng. Lượng 5-HMF của dung dịch chế phẩm A cô đặc 35 lần thu được được đo theo cách tương tự như trong Ví dụ thử nghiệm 1 nêu trên. Ngoài ra, đối với dung dịch chế phẩm A cô đặc 35 lần mà được tạo ra sử dụng chế phẩm thẩm tách rắn A sau khi bào chế, độ pH được đo theo cách tương tự như trong Ví dụ thử nghiệm 1 nêu trên.

Bảng 14

Chế phẩm thẩm tách rắn A được sử dụng	Lượng (g) của chế phẩm thẩm tách rắn A chứa trong túi đóng gói và lượng (g) của chế phẩm thẩm tách rắn A được hòa tan trong nước tinh khiết
Ví dụ 8	149,5
Ví dụ 9	149,7
Ví dụ 10	149,9
Ví dụ 11	150,1
Ví dụ 12	150,3
Ví dụ 13*	150,5
Ví dụ 14*	150,8
Ví dụ 15	153,6
Ví dụ 16	154,1
Ví dụ 17	150,4
Ví dụ 18	149,8
Ví dụ so sánh 7	149,1

* Các ví dụ tham khảo

Các kết quả của phép đo độ pH của dung dịch chế phẩm A cô đặc 35 lần điều chế được bằng cách sử dụng chế phẩm thẩm tách rắn A trước khi bảo quản

được thể hiện trong Bảng 15, các kết quả của phép đo nồng độ axit axetic bay hơi của chế phẩm thẩm tách rắn A trước và sau khi bảo quản được thể hiện trong Bảng 16, và các kết quả của phép đo lượng 5-HMF trong dung dịch chế phẩm A cô đặc 35 lần điều chế được bằng cách sử dụng chế phẩm thẩm tách rắn A trước và sau khi bảo quản được thể hiện trong Bảng 17.

Kết quả là, trong chế phẩm thẩm tách rắn A của Ví dụ so sánh 7 trước khi bảo quản, nồng độ axit axetic bay hơi và lượng 5-HMF là cao, chỉ ra rằng không có khả năng kìm hãm sự bay hơi của axit axetic và sự thoái biến của glucoza. Hơn nữa, trong chế phẩm thẩm tách rắn A của Ví dụ so sánh 7 sau một tháng và hai tháng bảo quản trong túi PET/AL/PE, do sự sản sinh khí hydro clorua là cũng được quan sát, nồng độ hydro clorua bay hơi được đo bằng cách sử dụng ống phát hiện để đo hydro clorua theo cách tương tự như trong phép đo nồng độ axit axetic bay hơi, và đã cho thấy rằng khí hydro clorua được tạo ra với lượng 100 ppm sau một tháng bảo quản và 80 ppm sau hai tháng bảo quản. Trong khi đó, trong chế phẩm thẩm tách rắn A của mỗi Ví dụ 9 đến 18, thậm chí hai tháng sau khi bảo quản, sự bay hơi của axit axetic và sự thoái biến glucoza có thể được ức chế một cách hoàn toàn. Ngoài ra, từ các kết quả của sáng chế này, đã chỉ ra rằng sự bay hơi của axit axetic và sự thoái biến glucoza có thể được kìm hãm hiệu quả hơn bằng cách bổ sung chất hút ẩm vào trong phần thân bao gói chứa chế phẩm thẩm tách rắn A.

Bảng 15

Chế phẩm thẩm tách rắn A được sử dụng	Tỷ lệ mol của axit axetic và natri axetat	Độ pH của chế phẩm thẩm tách lỏng A
Ví dụ 8	1:0,5	4,03
Ví dụ 9	1:0,75	4,19
Ví dụ 10	1:1	4,33
Ví dụ 11	1:1,25	4,41
Ví dụ 12	1:1,5	4,51
Ví dụ 13*	1:1,75	4,56
Ví dụ 14*	1:2	4,59

Ví dụ 15	1:1	4,31
Ví dụ 16	1:1,4	4,47
Ví dụ 17	1:1	4,32
Ví dụ 18	1:1,5	3,94
Ví dụ so sánh 7	1:0	2,52

* Các ví dụ tham khảo

Bảng 16

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

	Trước khí bảo quản	Sau một tháng bảo quản		Sau hai tháng bảo quản			
		Túi PET/AL/PE	Túi PET/AL/PE	Túi PET/AL/PE + zeolit (1%)	Túi PET/AL/PE + zeolit (5%)	Túi PET/AL/PE + magie sulfat khan (5%)	Túi PET/Si-PET/PE
Ví dụ 8	400	Không được đo	Không được đo	Không được đo	300	Không được đo	Không được đo
Ví dụ 9	250	400	550	525	100	180	Không được đo
Ví dụ 10	40	20	22	11	6	7	20
Ví dụ 11	35	40	20	25	18	25	21
Ví dụ 12	20	50	20	22	15	15	Không được đo
Ví dụ 13**	30	50	Không được đo	Không được đo	7	40	Không được đo
Ví dụ 14**	15	60	15	Không được đo	10	10	Không được đo
Ví dụ 15	20	20	20	Không được đo	8	5	Không được đo
Ví dụ 16	20	45	8	Không được đo	8	8	Không được đo
Ví dụ 17	20	35	25	Không được đo	7	10	Không được đo
Ví dụ 18	20	20	10	Không được đo	10	10	Không được đo
Ví dụ so sánh 7	700	>1000	* Không thể đo	Không được đo	800	* Không thể đo	Không được đo

Các kết quả của chế phẩm thẩm tách rắn A chứa trong “Túi PET/AL/PE + zeolit (1%)” thể hiện trị số trung bình trong trường hợp n=2.

Trong bảng này, ký hiệu * chỉ ra rằng phần được cán mỏng của túi đóng gói bị tách rời do khí được tạo ra. Do mong muốn rằng sự tách này gây ra do sự giảm khả năng duy trì hiệu quả gắn kín trong túi đóng gói, nên việc đo nồng độ axit axetic bay hơi được xác định là “không thể đo”. Lưu ý rằng khí sinh ra được khẳng định là khí hydro clorua.

** Các ví dụ tham khảo

Bảng 17

Kết quả đo 5-HMF (bước sóng hấp thụ: 284 nm)

	Trước khí bảo quản	Sau một tháng bảo quản		Sau hai tháng bảo quản				Túi PET/AL/PE + magie sulfat khan (5%)	Túi PET/AL/PE zeolit (5%)	Túi PET/AL/PE + magie sulfat khan (5%)	Túi PET/Si-PET/PE
		Túi PET/AL/PE	Túi PET/AL/PE	Túi PET/AL/PE + zeolit (1%)	Túi PET/AL/PE + zeolit (1%)	Túi PET/AL/PE zeolit (5%)	Túi PET/AL/PE + magie sulfat khan (5%)				
Ví dụ 8	0,0043	Không được đo	Không được đo	Không được đo	Không được đo	0,0328	Không được đo	Không được đo	Không được đo	Không được đo	Không được đo
Ví dụ 9	0,0036	0,0048	0,0063	0,0104	0,0041	0,0041	0,0041	0,0041	0,0041	0,0041	Không được đo
Ví dụ 10	0,0062	0,0089	0,0071	0,0049	0,0041	0,0069	0,0067	0,0067	0,0067	0,0067	0,0063
Ví dụ 11	0,0053	0,0063	0,0061	0,0041	0,0041	0,0056	0,0054	0,0054	0,0054	0,0054	0,0051
Ví dụ 12	0,0049	0,0054	0,0048	0,0046	0,0046	0,0043	0,0043	0,0043	0,0043	0,0043	Không được đo
Ví dụ 13*	0,0042	0,0054	Không được đo	Không được đo	Không được đo	0,0039	0,0041	0,0041	0,0041	0,0041	Không được đo
Ví dụ 14*	0,0033	0,0046	0,0037	0,0037	0,0037	0,0036	0,0035	0,0035	0,0035	0,0035	Không được đo
Ví dụ 15	0,0032	0,0035	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025	0,0023	0,0023	0,0023	0,0023	Không được đo
Ví dụ 16	0,0050	0,0053	0,0044	0,0044	0,0044	0,0044	0,0042	0,0042	0,0042	0,0042	Không được đo
Ví dụ 17	0,0088	0,0087	0,0083	0,0083	0,0083	0,0078	0,0077	0,0077	0,0077	0,0077	Không được đo
Ví dụ 18	0,0071	0,0074	0,0061	0,0061	0,0061	0,0064	0,0066	0,0066	0,0066	0,0066	Không được đo
Ví dụ so sánh 7	0,0056	0,0330	0,0705	0,0705	0,0705	0,0342	0,0516	0,0516	0,0516	0,0516	Không được đo

Các kết quả của chế phẩm thẩm tách rắn A chứa trong “Túi PET/AL/PE + zeolit (1%)” chỉ ra trị số trung bình trong trường hợp n=2.

* Các ví dụ tham khảo

Ví dụ thử nghiệm 7

(1) Bào chế chế phẩm thẩm tách rắn A

Ví dụ 19

Đầu tiên, 10,99 kg natri clorua, 0,261 kg kali clorua, 0,386 kg canxi clorua hydrat, 0,178 kg magie clorua hydrat, và 0,072 kg natri axetat khan được trộn dưới điều kiện đun nóng, và được tạo hạt sau khi bổ sung 0,178 kg nước, nhờ đó tạo ra hạt. Sau đó, khi các hạt này được sấy khô ở 130°C, chế phẩm chất điện giải có lượng hơi ẩm khác nhau thu được bằng cách thay đổi thời gian làm khô. Ngoài ra, một cách riêng biệt, 0,105 kg axit axetic băng và 0,144 kg natri axetat khan được trộn. 237,8 g chế phẩm chất điện giải, 9,95 g hỗn hợp axit axetic/natri axetat, và 52,5 g glucoza được trộn cùng với khuấy để thu được chế phẩm thẩm tách rắn A. Lượng hơi ẩm của chế phẩm thẩm tách rắn A thu được từ quy trình này lần lượt là 0,8% trọng lượng (Ví dụ 19-1), 1,0% trọng lượng (Ví dụ 19-2), 1,1% trọng lượng (Ví dụ 19-3), 1,2% trọng lượng (Ví dụ 19-4). Hơn nữa, tỷ lệ mol của axit axetic:natri axetat trong chế phẩm thẩm tách rắn A thu được là 1:1,25.

(2) Đánh giá chế phẩm thẩm tách rắn A

Đối với mỗi chế phẩm thẩm tách rắn A thu được trên đây, nồng độ axit axetic bay hơi được đo theo cách tương tự như trong Ví dụ thử nghiệm 5 nêu trên.

Các kết quả thu được được thể hiện trong Bảng 18. Như có thể nhìn rõ từ Bảng 18, khi lượng hơi ẩm của chế phẩm thẩm tách rắn A là 1,0% trọng lượng hoặc thấp hơn, chế phẩm thẩm tách rắn A đã thể hiện trị số thấp hơn đáng kể là 30 ppm hoặc thấp hơn về nồng độ axit axetic bay hơi, và tác dụng đặc biệt đáng kể trong việc làm giảm mùi axit axetic được quan sát.

Bảng 18

	Lượng hơi ẩm (% trọng lượng)	Nồng độ axit axetic bay hơi (ppm)
Ví dụ 19-1	0,8	15
Ví dụ 19-2	1,0	30
Ví dụ 19-3	1,1	400
Ví dụ 19-4	1,2	400

Ví dụ thử nghiệm 8

(1) Điều chế hỗn hợp axit axetic/natri axetat

Natri axetat được làm khô nhanh ở 130°C để thu được natri axetat khan có lượng hơi ẩm 0,27% trọng lượng. Sau đó, hơi ẩm trong axit axetic băng được tách loại bằng cách sử dụng rây phân tử (nhà sản xuất: Wako Pure Chemical Industries; số model: 133-08645), và nước tinh khiết được bổ sung vào axit axetic băng để có lượng hơi ẩm tương ứng là 1,05% trọng lượng, 1,52% trọng lượng, 2,00% trọng lượng, 2,23% trọng lượng, 2,47% trọng lượng, và 2,94% trọng lượng. Mỗi 0,300 kg axit axetic điều chế được theo cách này và 0,410 kg natri axetat khan được trộn để thu được hỗn hợp axit axetic/natri axetat. Lượng hơi ẩm của các hỗn hợp thu được là 0,6% trọng lượng, 0,8% trọng lượng, 1,0% trọng lượng, 1,1% trọng lượng, 1,2% trọng lượng, và 1,4% trọng lượng. Trong thử nghiệm của sáng chế, toàn bộ lượng hơi ẩm được đo bằng cách sử dụng dụng cụ đo hơi ẩm Karl Fischer (nhà sản xuất: Hiranuma Sangyo Corp.; số model: AVQ-6).

(2) Đánh giá hỗn hợp axit axetic/natri axetat

Đối với mỗi hỗn hợp thu được trên đây, nồng độ axit axetic bay hơi được đo theo cách tương tự như trong Ví dụ thử nghiệm 5 nêu trên.

Các kết quả thu được được thể hiện trong Bảng 19. Kết quả là, khi lượng hơi ẩm của hỗn hợp axit axetic/natri axetat là 1,0% trọng lượng hoặc thấp hơn, cụ thể 0,8% trọng lượng hoặc thấp hơn, nồng độ axit axetic bay hơi có trị số thấp đáng kể là 30 ppm hoặc thấp hơn, nhờ đó khẳng định được rằng mùi của

axit axetic đã được giảm rất nhiều.

Bảng 19

	Hàm lượng hơi ẩm (% trọng lượng) của hỗn hợp axit axetic/natri axetat					
	0,6	0,8	1,0	1,1	1,2	1,4
Nồng độ axit axetic bay hơi (ppm)	30	30	80	180	200	400

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm thẩm tách kiểu hai gói bao gồm:

chế phẩm thẩm tách A chứa glucoza, axit axetic, và muối axetat, trong đó tỷ lệ mol của axit axetic:muối axetat là 1:0,5 đến 2; và

chế phẩm thẩm tách B chứa natri hydrocacbonat;

trong đó chế phẩm thẩm tách kiểu hai gói này là để bào chế chất thẩm tách máu bicacbonat có tổng ion axetat nằm trong khoảng từ 2 mEq/L hoặc lớn hơn đến nhỏ hơn 5 mEq/L.

2. Chế phẩm thẩm tách kiểu hai gói theo điểm 1, trong đó khi chế phẩm thẩm tách A được chuyển hóa thành trạng thái dung dịch chứa nước mà được cô đặc gấp 35 lần nồng độ của mỗi thành phần trong chất thẩm tách máu được điều chế sau cùng, thì độ pH là từ 3,9 đến 4,6.

3. Chế phẩm thẩm tách kiểu hai gói theo điểm 1 hoặc 2, trong đó muối axetat là natri axetat.

4. Chế phẩm thẩm tách kiểu hai gói theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó chế phẩm thẩm tách A còn chứa chất điện giải có lợi về mặt sinh lý khác với axit axetic và muối axetat;

trong đó tùy ý chất điện giải chứa natri clorua, kali clorua, magie clorua, và canxi clorua.

5. Chế phẩm thẩm tách kiểu hai gói theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó chế phẩm thẩm tách A ở dạng rắn.

6. Chế phẩm thẩm tách kiểu hai gói theo điểm 5, trong đó axit axetic và muối axetat được chứa dưới dạng hỗn hợp của axit axetic và muối axetat; và/hoặc trong đó axit axetic và muối axetat được chứa dưới dạng hỗn hợp của axit axetic băng và natri axetat khan.

7. Chế phẩm thẩm tách kiểu hai gói theo điểm 5 hoặc 6, trong đó chế phẩm thẩm tách A chứa thành phần thứ nhất bao gồm hỗn hợp của axit axetic và muối

axetat và thành phần thứ hai bao gồm chế phẩm chứa chất điện giải có lợi về mặt sinh lý khác với axit axetic và muối axetat,

trong đó tất cả muối axetat trong chế phẩm thẩm tách A được chứa trong thành phần thứ nhất, hoặc vài muối axetat trong chế phẩm thẩm tách A cũng được chứa trong thành phần thứ nhất, và

glucoza được chứa trong chế phẩm của thành phần thứ hai, và/hoặc

thành phần thứ ba chứa glucoza riêng biệt với thành phần thứ nhất và thành phần thứ hai được chứa trong đó.

8. Chế phẩm thẩm tách kiểu hai gói theo điểm 7, trong đó thành phần thứ hai của chế phẩm thẩm tách A chứa natri clorua, kali clorua, magie clorua, và canxi clorua làm chất điện giải.

9. Chế phẩm thẩm tách kiểu hai gói theo điểm 7 hoặc 8, trong đó thành phần thứ hai của chế phẩm thẩm tách A còn chứa chất điện giải là muối của axit hữu cơ khác với muối axetat.

10. Chế phẩm thẩm tách kiểu hai gói theo điểm 9, trong đó muối của axit hữu cơ của chế phẩm thẩm tách A ít nhất là một loại được chọn từ nhóm bao gồm natri lactat, natri gluconat, natri xitrat, natri malat, và natri succinat.

11. Chế phẩm thẩm tách kiểu hai gói theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 5 đến 10, trong đó hàm lượng hơi ẩm của chế phẩm thẩm tách A là 1,0% trọng lượng hoặc thấp hơn.

12. Chế phẩm thẩm tách kiểu hai gói theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 5 đến 11, trong đó chế phẩm thẩm tách A được chứa trong bao gói có độ thấm hơi nước là $0,5 \text{ g/m}^2 \cdot 24 \text{ giờ}$ hoặc thấp hơn; và/hoặc được chứa trong bao gói cùng với chất hút ẩm.

13. Chế phẩm thẩm tách kiểu hai gói theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó tỷ lệ mol của axit axetic : muối axetat trong chế phẩm thẩm tách A là 1:0,75 đến 1,75.

14. Phương pháp bào chế chất thẩm tách máu bicacbonat, bao gồm bước trộn:

chế phẩm thẩm tách A chứa glucoza, axit axetic và muối axetat, trong đó tỷ lệ mol của axit axetic:muối axetat là 1:0,5 đến 2, và chế phẩm thẩm tách A có thể có dấu hiệu bất kỳ trong số các dấu hiệu tùy ý theo các điểm 2 đến 13 nêu trên; và

chế phẩm thẩm tách B chứa natri hydrocacbonat

với nước ở lượng để có tổng ion axetat nằm trong khoảng từ 2 mEq/L hoặc lớn hơn đến nhỏ hơn 5 mEq/L.