



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

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

(11)



1-0032914

(51)⁷ A61M 1/14; A61K 47/12; A61P 7/08; (13) B
A61K 47/26; A61K 47/02; A61K 47/22

(21) 1-2016-01587

(22) 02/10/2014

(86) PCT/JP2014/076373 02/10/2014

(87) WO 2015/050189 A1 09/04/2015

(30) 2013-207382 02/10/2013 JP

(45) 25/08/2022 413

(43) 25/07/2016 340A

(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);

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

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

(54) CHẾ PHẨM THẨM TÁCH LOẠI BA THÀNH PHẦN CHỨA AXIT AXETIC VÀ MUỐI CỦA AXIT AXETIC VÀ PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ CHẤT LỎNG THẨM TÁCH

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm thẩm tách loại ba phần bao gồm chế phẩm S chứa natri clorua, chế phẩm B chứa natri bicarbonat, và chế phẩm A chứa glucoza và thành phần chất điện giải mà không phải là natri clorua cũng không phải natri bicarbonat. Bằng cách tạo ra chế phẩm A chứa axit axetic và muối axit axetic và thỏa mãn tỷ lệ mol của axit axetic/muối axit axetic là 1/(0,5-2), chất lỏng thẩm tách bicarbonat có tổng nồng độ ion axit axetic là 2 mEq/L hoặc lớn hơn nhưng nhỏ hơn 6 mEq/L có thể được điều chế. Chế phẩm A này không chỉ vượt trội về độ ổn định của các thành phần chứa glucoza mà còn có thể làm giảm mùi axit axetic. Theo chế phẩm thẩm tách loại ba phần, bằng cách kiểm soát lượng của các chế phẩm S, B và A được thêm vào khi điều chế chất lỏng thẩm tách, nồng độ ion bicarbonat và/hoặc nồng độ natri trong chất lỏng thẩm tách cũng có thể được thay đổi. Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp điều chế chất lỏng thẩm tách.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm thẩm tách loại ba phần chứa axit axetic và muối axetat. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến chế phẩm thẩm tách loại ba phần mà có thể thiết lập tổng hàm lượng ion axetat trong chất lỏng thẩm tách ở trị số nhỏ hơn 6 mEq/L và là chế phẩm mà vượt trội về độ bền bảo quản và có thể được làm giảm mùi của axit axetic. Theo đó, có thể điều chế chất lỏng thẩm tách sao cho nồng độ ion bicarbonat có thể được thay đổi tùy ý theo nhu cầu.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

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

Trong những năm gần đây, các chất lỏng thẩm tách bicarbonat được tạo thành bằng cách sử dụng natri hydro carbonat để hiệu chỉnh sự cân bằng axit-bazơ trở nên phổ biến, và cũng cần kết hợp axit để tạo ra tính trung hòa của chất lỏng thẩm tách. Nếu các chất này được phân bổ trong cùng một đồ chứa mà trong đó chúng cùng có mặt thì các thành phần này tạo ra khí cacbon dioxit trong đồ chứa và trở nên rất không bền, bởi vì nhìn chung hai chế phẩm là chế phẩm A và chế phẩm B được tạo ra để làm các chất lỏng thẩm tách được trộn vào lúc sử dụng để điều chế chất lỏng thẩm tách.

Thông thường, chế phẩm A chứa natri clorua, kali clorua, canxi clorua,

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

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

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

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

Bảng 1

Na ⁺	: 130~150 mEq/L
K ⁺	: 0~3,0 mEq/L
Ca ²⁺	: 2,0~4,0 mEq/L
Mg ²⁺	: 0~2,0 mEq/L
Cl ⁻	: 90~120 mEq/L
HCO ₃ ⁻	: 20~40 mEq/L
Axit axetic	: 0~12 mEq/L
Axit xitric	: 0~3 mEq/L
Glucoza	: 0~250 mg/dL

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

Mặt khác, axit axetic được sử dụng trong một thời gian dài làm chất điều chỉnh độ pH, nhưng trong những năm gần đây, tác động giãn mạch ngoại biên và tác động ức chế tim, cảm ứng các xytokin viêm, và sự gây khó khăn cho người bệnh không dung nạp axetat do axit axetic đã trở thành vấn đề. Đó là, dù axit axetic được chuyển hóa trong thời gian ngắn và không tích tụ trong cơ thể sống, nhưng nó có tác động ức chế tim, tác động giãn mạch ngoại biên, và kết quả là tác động làm giảm áp suất máu. Do việc điều trị thẩm tách cũng là việc điều trị loại bỏ hơi ẩm trong cơ thể nên sự giảm áp suất máu do sự loại bỏ hơi ẩm trong và sau khi thẩm tách chắc chắn sẽ xảy ra. Việc điều trị theo triệu chứng như kiểm soát sự loại bỏ hơi ẩm và việc sử dụng các thuốc làm tăng huyết áp thường được sử dụng kết hợp để ngăn sự giảm áp suất máu. Sự có mặt hoặc không có các triệu chứng được gây ra bởi các tác động này là khác nhau đối với mỗi người bệnh, và vì vậy được cho là các triệu chứng như vậy cũng có thể là do nồng độ của axit axetic có trong chất lỏng thẩm tách. Trong những năm gần đây, phương pháp thẩm tách mà không cần axit axetic (phương pháp thẩm tách không có axetat) đã được đề xuất như là một phương thức để khắc phục vấn đề

nêu trên.

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

thấp, và khó sử dụng axit xitric cho người bệnh có xu hướng chảy máu do nó có tác dụng chống đông máu.

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

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

Mặt khác, như nêu trên, cần quan tâm là axit xitric v.v., sẽ làm giảm nồng độ canxi đã ion hóa do tác dụng chelat hóa mạnh của nó, mà cụ thể hơn thì axit axetic cũng làm giảm nồng độ canxi đã ion hóa. Vấn đề lâm sàng của axit axetic đã không được chú ý có lẽ bởi vì axit axetic được chuyển hóa nhanh, tuy nhiên trên thực tế chất lỏng thẩm tách tạo thành cùng với sự dụng axit axetic có nồng độ canxi đã ion hóa thấp hơn so với chất lỏng thẩm tách được tạo thành

cùng với sử dụng axit clohydric làm chất điều chỉnh độ pH, và nồng độ canxi đã ion hóa tiếp tục bị giảm khi hàm lượng axit axetic tăng. Mặc dù về tổng quan là chưa biết, nhưng chắc chắn là hàm lượng lớn của axit axetic là yếu tố làm giảm nồng độ canxi đã ion hóa, tuy nhiên không nhiều như axit xitric. Từ quan điểm này, rõ ràng là có mong muốn là ít hàm lượng axit axetic hơn.

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

Nguyên nhân chế phẩm này ở Nhật Bản chứa tổng hàm lượng axetat là 8 mEq/L hoặc lớn hơn là bởi vì chất lỏng thẩm tách axetat trong quá khứ (mà trong đó natri axetat được pha chế trong 30 mEq/L hoặc lớn hơn mà không sử dụng natri bicarbonat) được thay đổi thành chế phẩm thẩm tách bicarbonat, vì vậy mà có thể đạt được các lợi ích của bicarbonat và các lợi ích của axetat khi kết hợp, tức là các ion bicarbonat máu có thể được hiệu chỉnh trực tiếp trong khi đó thì các ion bicarbonat có thể được hiệu chỉnh từ từ nhờ quá trình chuyển hóa axetat.

Mặt khác, các chế phẩm lỏng (chất lỏng A) lần đầu được bán bên ngoài Nhật Bản. Natri axetat được sử dụng làm một phần của chế phẩm kiềm hóa ở Nhật Bản trong khi đó thì chỉ có natri hydro carbonat của chế phẩm B được sử dụng làm chế phẩm kiềm hóa bên ngoài Nhật Bản và natri axetat không được sử dụng. Vì vậy, để làm thành phần axetat, chỉ axit axetic với lượng 4 mEq/L hoặc nhỏ hơn được sử dụng chủ yếu làm chất điều chỉnh độ pH.

Tuy nhiên, nếu natri axetat không được bao gồm như được đề cập ở trên

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

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

Tiếp theo, ở Nhật Bản, các chế phẩm bột của các chế phẩm thẩm tách phổ biến là kết quả của xu hướng bột hóa các chế phẩm thẩm tách, và một số lượng lớn các bằng độc quyền sáng chế liên quan đến các chế phẩm thẩm tách bicarbonat mà có thể được sử dụng ở dạng bột đã được bộc lộ. Ví dụ, tài liệu sáng chế 5 mô tả việc sản xuất chế phẩm bột trở nên dễ dàng hơn, nếu natri axetat được kết hợp với axit axetic theo tỷ lệ (tỷ lệ mol) là từ 1,56 đến 3,29, tốt hơn là từ 2,49 đến 3,29, trong chế phẩm thẩm tách A dạng bột bởi vì natri axetat dễ hấp phụ axit axetic và khó bay hơi. Tuy nhiên, ngay cả trong kỹ thuật được bộc lộ trong tài liệu sáng chế 5, tổng hàm lượng ion axetat của chất lỏng thẩm tách được điều chế cuối cùng được dự tính là 8 mEq/L hoặc lớn hơn.

Ngoài ra, cụ thể là natri axetat được kết hợp với lượng từ hơn hai lần đến năm lần so với axit axetic, và ví dụ như tỷ lệ kết hợp của natri axetat là 2,2 lần (axit axetic 2,5 mEq/L : natri axetat 5,5 mEq/L) của LYMPACK TA-1 có bán

trên thị trường Nhật Bản, ba lần (axit axetic 2 mEq/L : natri axetat 6 mEq/L) của KINDALY 2E, 4,5 lần (axit axetic 2 mEq/L : natri axetat 9 mEq/L) của HI-SOLV F, và 5 lần (axit axetic 2 mEq/L : natri axetat 10 mEq/L) của HI-SOLV D. Thậm chí ngoài sự chuyển hóa chế phẩm trong các giải pháp kỹ thuật trước, lý do vì sao tỷ lệ hai lần hoặc nhỏ hơn của natri axetat so với axit axetic vẫn chưa được công bố là do vấn đề về mùi của axit axetic. Theo cách khác, với tỷ lệ của natri axetat được tăng lên đến ba lần, bốn lần và nhiều hơn thì mùi axit axetic trong chế phẩm bột giảm. Ngược lại, khi tỷ lệ của natri axetat so với axit axetic trở nên gần gấp đôi hoặc trở nên gấp đôi hoặc ít hơn thì mùi axit axetic phát tán ra khá nặng, bởi vậy việc sử dụng nó trong thực tế là không khả thi.

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

Chỉ tài liệu sáng chế 6 bộc lộ rằng tổng hàm lượng ion axetat tốt hơn là lên đến 5 mEq/L trong chất lỏng thẩm tách chứa axit axetic và natri axetat. Tuy nhiên, tài liệu sáng chế 6 bộc lộ thể cô sơ cấp (natri hydro carbonat, natri clorua, và natri axetat) và thể cô riêng (natri, kali, canxi, magie, axit clohydric/hoặc axit axetic, glucoza), và mô tả tỷ lệ mol của axetat/natri trong chất lỏng thẩm tách cuối cùng thu được bằng cách kết hợp thể cô sơ cấp với thể cô riêng là 0,03 hoặc nhỏ hơn. Tức là, nếu lượng natri trong chất lỏng thẩm tách được thiết lập đến 140 mEq/L trong các trường hợp cụ thể thì tổng hàm lượng ion axetat trong chất lỏng thẩm tách tương ứng với 4,2 mEq/L hoặc nhỏ hơn. Hơn nữa, tài liệu sáng

chế 6 mô tả là natri axetat để được kết hợp với thể cô sơ cấp là trong tỷ lệ axetat/natri nhỏ hơn 0,03, điều này chỉ dẫn rằng hàm lượng ion axetat trong chất lỏng thẩm tách là nhỏ hơn khoảng 4 mEq/L. Tức là, tài liệu sáng chế 6 bộc lộ phương án chế phẩm thẩm tách chỉ hữu ích trong việc sản xuất chất lỏng thẩm tách khi có tổng hàm lượng ion axetat là nhỏ hơn khoảng 4 mEq/L.

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

Tức là, do chế phẩm thẩm tách của tài liệu sáng chế 6 có khả năng thực hiện sự thẩm tách với các chế phẩm khác nhau tùy thuộc vào mỗi người bệnh (canxi, magie, kali, v.v.) và đòi hỏi hệ thống tương đối phức tạp để axit axetic và muối axetat được thiết kế để được kết hợp vào trong các chế phẩm khác nhau, khác so với chế phẩm thẩm tách loại hai phần thường bao gồm chế phẩm A và chế phẩm B hoặc chế phẩm thẩm tách loại ba phần bao gồm chế phẩm A-1, chế phẩm A-2 và chế phẩm B ở dạng liều lượng 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 tài liệu sáng chế 6 này. Ngoài ra, trong chế phẩm thẩm tách của tài liệu sáng chế 6, do thể cô riêng chứa axit clohydric hoặc axit axetic và không chứa thành phần bazơ, do đó nó sẽ tiếp xúc với điều kiện axit mạnh có độ pH 3 hoặc thấp hơn, chế phẩm thẩm tách của tài liệu sáng chế 6 không đủ là chế phẩm tốt khi xem xét đến các vấn đề gây ăn mòn hệ thống sản xuất chất lỏng thẩm tách, độ ổn định của glucoza, và các vấn đề tương tự.

Như được đề cập ở trên, trong số các chế phẩm thẩm tách loại hai phần

thông thường mà được sử dụng rộng rãi và chứa hỗn hợp chế phẩm A (chất điện giải, axit, glucoza, v.v.) và chế phẩm B (natri hydro carbonat), chế phẩm thẩm tách có tổng hàm lượng ion axetat là từ 4 đến 8 mEq/L không tồn tại, hướng chỉ là chế phẩm thẩm tách ở dạng bột để sử dụng trong thực tế do mùi mạnh của axit axetic. Các vấn đề nêu trên cũng chính là các vấn đề của các chế phẩm thẩm tách loại ba phần thông thường mà được sử dụng rộng rãi và chứa chế phẩm A-1 (chất điện giải/axit), chế phẩm A-2 (glucoza), và chế phẩm B (natri hydro carbonat) kết hợp.

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

Trong những năm gần đây, đã có báo cáo trong các hội nghị và các sự kiện tương tự rằng tổng hàm lượng ion axetat 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, có nhu cầu về sự phát triển của chế phẩm thẩm tách mà có thể được thiết lập đến tổng hàm lượng ion axetat thấp hơn. Bằng cách hạn chế tổng hàm lượng ion axetat trong khoảng thấp theo cách này, cho rằng thời điểm khởi phát các triệu chứng như giảm huyết áp có thể được trì hoãn mà hầu như không tăng nồng độ axit axetic máu ở người bệnh trong quá trình thẩm tách, nhờ

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

Trong khi đó thì chủ đơn của đơn sáng chế này đã phát triển chế phẩm thẩm tách loại ba phần để điều chế chất lỏng thẩm tách và thiết bị để điều chế chất lỏng thẩm tách mà trong đó nồng độ ion bicarbonat có thể được thay đổi tự do theo tình trạng bệnh của người bệnh trong khi duy trì các nồng độ của các ion kim loại nặng ở các mức ổn định (xem tài liệu sáng chế 7). Nếu kỹ thuật pha chế chế phẩm thẩm tách loại ba phần mà trong đó nồng độ ion bicarbonat có thể được thay đổi tự do và tổng hàm lượng ion axetat trong chất lỏng thẩm tách có thể được thiết lập đến trị số thấp như được mô tả nêu trên, chế phẩm thẩm tách loại ba phần vượt trội về độ bền bảo quản của chế phẩm A và có thể làm giảm mùi axit axetic được phát triển, nó sẽ dẫn đến tin tốt không chỉ với người bệnh thẩm tách mà cả những người làm việc trong điều trị thẩm tách.

Tài liệu kỹ thuật đã biết

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: Công bố đơn Nhật Bản chưa xét nghiệm số 2003-104869

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

Tài liệu sáng chế 3: Công bố đơn Nhật Bản chưa xét nghiệm số 10-087478

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

Tài liệu sáng chế 5: Công bố đơn Nhật Bản chưa xét nghiệm số 7-24061

Tài liệu sáng chế 6: Công bố đơn Nhật Bản chưa xét nghiệm số 6-245995

Tài liệu sáng chế 7: Patent Nhật Bản số 5099464

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề cần được giải quyết bởi sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm thẩm tách loại ba phần mà có thể thiết lập tổng hàm lượng ion axetat trong chất lỏng thẩm tách ở trị số thấp và là chế phẩm có độ bền bảo quản glucoza vượt trội, v.v., và có thể giảm được mùi axit axetic. Nhờ đó, có thể điều chế chất lỏng thẩm tách sao cho nồng độ ion bicarbonat có thể được thay đổi tùy ý theo nhu cầu, trong khi nồng độ của các ion kim loại nặng như các ion kali, ion canxi và ion magie được duy trì không đổi.

Cách thức giải quyết vấn đề

Là kết quả của các nghiên cứu chuyên sâu để giải quyết các vấn đề nêu trên, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng trong chế phẩm thẩm tách loại ba phần bao gồm chế phẩm S chứa natri clorua, chế phẩm B chứa natri bicarbonat, và chế phẩm A chứa glucoza và thành phần chất điện giải mà không phải là natri clorua và cũng không phải là natri bicarbonat, bằng cách chứa axit axetic và muối axetat trong chế phẩm A và cho phép tỷ lệ mol của axit axetic: muối axetat để thỏa mãn tỷ lệ 1:0,5 đến 2 thì có thể điều chế chất lỏng thẩm tách bicarbonat có tổng nồng độ ion axetat là 2 mEq/L hoặc lớn hơn nhưng nhỏ hơn 6 mEq/L sao cho ngoài độ ổn định vượt trội của các thành phần như glucoza và tương tự trong chế phẩm thẩm tách A, mùi axit axetic có thể được làm giảm. Hơn nữa,

theo chế phẩm thẩm tách loại ba phần, rõ ràng là chế phẩm S và chế phẩm A có thể được hoà tan cùng lúc, và dung dịch tạo thành có thể được sử dụng làm chế phẩm thẩm tách loại hai phần thông thường. Ngoài ra, như trong tài liệu sáng chế 7, cũng có thể thay đổi nồng độ ion bicarbonat và/hoặc nồng độ natri trong chất lỏng thẩm tách bằng cách điều chỉnh lượng của từng chế phẩm S, chế phẩm B và chế phẩm A trong khi điều chế chất lỏng thẩm tách. Sáng chế được hoàn thành bởi các nghiên cứu tiếp theo trên cơ sở các phát hiện này.

Tức là, sáng chế đề cập đến các phương án sau đây.

Mục 1. Chế phẩm thẩm tách loại ba phần được sử dụng trong điều chế chất lỏng thẩm tách bicarbonat, bao gồm chế phẩm S chứa natri clorua, chế phẩm B chứa natri bicarbonat, và chế phẩm A chứa thành phần chất điện giải khác ngoài natri clorua và natri bicarbonat và chứa glucoza, trong đó

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

chế phẩm thẩm tách loại ba phần được sử dụng để điều chế chất lỏng thẩm tách có tổng nồng độ ion axetat là 2 mEq/L hoặc lớn hơn nhưng nhỏ hơn 6 mEq/L.

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

Mục 3. Chế phẩm thẩm tách loại ba phần theo mục 1 hoặc 2, mà được sử dụng trong điều chế chất lỏng thẩm tách có tổng nồng độ ion axetat là 2 mEq/L hoặc lớn hơn nhưng nhỏ hơn 5 mEq/L.

Mục 4. Chế phẩm thẩm tách loại ba phần theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 3, trong đó nếu chế phẩm A được chuyển hóa thành trạng thái dung dịch chứa nước mà được cô đến 175 lần nồng độ của mỗi thành phần trong chất lỏng thẩm tách được điều chế sau cùng, dung dịch chứa nước có độ pH từ 3,9 đến 4,7.

Mục 5. Chế phẩm thẩm tách loại ba phần theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 4, trong đó muối axetat là muối kim loại kiềm của axit axetic.

Mục 6. Chế phẩm thẩm tách loại ba phần theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 5, trong đó chế phẩm A còn chứa thành phần chất điện giải sinh lý dụng khác ngoài axit axetic, muối axetat, natri clorua và natri bicarbonat.

Mục 7. Chế phẩm thẩm tách loại ba phần theo mục 6, trong đó chất điện giải bao gồm kali clorua, magie clorua và canxi clorua.

Mục 8. Chế phẩm thẩm tách loại ba phần theo mục 6 hoặc 7, trong đó chế phẩm A còn chứa muối axit hữu cơ khác ngoài muối axetat làm chất điện giải và/hoặc chứa axit hữu cơ khác ngoài axit axetic làm chất điều chỉnh độ pH.

Mục 9. Chế phẩm thẩm tách loại ba phần theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 8, trong đó chế phẩm A ở dạng chất rắn.

Mục 10. Chế phẩm thẩm tách loại ba phần theo mục 6, trong đó chế phẩm A là ở dạng chất rắn và magie clorua và/hoặc canxi clorua là vật liệu khô hoặc anhydrit.

Mục 11. Chế phẩm thẩm tách loại ba phần theo mục 9 hoặc 10, trong đó axit axetic và muối axetat được chứa ở dạng hỗn hợp của chúng.

Mục 12. Chế phẩm thẩm tách loại ba phần theo mục bất kỳ trong số các mục từ 9 đến 11, trong đó ít nhất một số axit axetic và muối axetat được chứa ở dạng diaxetat kim loại kiềm.

Mục 13. Chế phẩm thẩm tách loại ba phần theo mục 12, trong đó diaxetat kim loại kiềm là natri diaxetat và/hoặc kali diaxetat.

Mục 14. Chế phẩm thẩm tách loại ba phần theo mục 8, trong đó muối axit hữu cơ là ít nhất một loại được chọn từ nhóm bao gồm natri lactat, natri gluconat, natri xitrat, natri malat và natri succinat.

Mục 15. Chế phẩm thẩm tách loại ba phần theo mục 8, trong đó axit hữu cơ là ít nhất một loại được chọn từ nhóm bao gồm axit lactic, axit gluconic,

glucono- δ -lacton, axit xitric, axit malic và axit succinic.

Mục 16. Chế phẩm thẩm tách loại ba phần theo mục bất kỳ trong số các mục từ 9 đến 15, trong đó:

chế phẩm A bao gồm thành phần thứ nhất chứa hỗn hợp gồm axit axetic và muối axetat, và thành phần thứ hai gồm chế phẩm chứa chất điện giải sinh lý dụng khác ngoài axit axetic và muối axetat,

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 còn được chứa trong thành phần thứ hai, và

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

Mục 17. Chế phẩm thẩm tách loại ba phần theo mục 16, trong đó thành phần thứ hai chứa kali clorua, magie clorua và canxi clorua làm chất điện giải.

Mục 18. Chế phẩm thẩm tách loại ba phần theo mục 16 hoặc 17, trong đó thành phần thứ hai còn chứa muối axit hữu cơ khác ngoài muối axetat làm chất điện giải.

Mục 19. Chế phẩm thẩm tách loại ba phần theo mục bất kỳ trong số các mục từ 9 đến 18, trong đó chế phẩm S, chế phẩm B, và chế phẩm A được đựng trong đồ chứa dạng bao gói có độ thấm hơi nước là $0,5 \text{ g/m}^2 \cdot 24 \text{ giờ}$ hoặc thấp hơn.

Mục 20. Chế phẩm thẩm tách loại ba phần theo mục bất kỳ trong số các mục từ 9 đến 19, trong đó chế phẩm S, chế phẩm B, và chế phẩm A được đựng trong đồ chứa dạng bao gói cùng với chất hút ẩm.

Mục 21. Chế phẩm thẩm tách loại ba phần theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 20, mà được sử dụng bằng cách điều chỉnh lượng bổ sung chế phẩm S, chế phẩm B, và chế phẩm A sao cho nồng độ ion bicarbonat và/hoặc nồng độ natri trong chất lỏng thẩm tách được thay đổi.

Mục 22. Phương pháp điều chế chất lỏng thẩm tách, bao gồm bước trộn chế phẩm S chứa natri clorua, chế phẩm B chứa natri bicarbonat, và chế phẩm A với nước với lượng sao cho chất lỏng thẩm tách có tổng ion axetat là 2 mEq/L hoặc lớn hơn nhưng nhỏ hơn 6 mEq/L, trong đó

chế phẩm A chứa thành phần chất điện giải khác ngoài natri clorua và natri bicarbonat và chứa glucoza, axit axetic và muối axetat, trong đó tỷ lệ mol của axit axetic:muối axetat là 1:0,5 đến 2.

Mục 23. Phương pháp điều chế chất lỏng thẩm tách theo mục 22, trong đó trong bước trộn, chất lỏng thẩm tách được điều chế để thay đổi nồng độ ion bicarbonat và duy trì nồng độ ion natri ở mức không đổi trong khi thẩm tách theo tình trạng bệnh của người bệnh.

Mục 24. Phương pháp điều chế chất lỏng thẩm tách theo mục 22, trong đó trong bước trộn, chất lỏng thẩm tách được điều chế để thay đổi nồng độ ion bicarbonat và cùng lúc thay đổi nồng độ ion natri trong khi thẩm tách theo tình trạng bệnh của người bệnh.

Hiệu quả của sáng chế

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

Đặc biệt là, như đối với chế phẩm A trong chế phẩm thẩm tách loại ba

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

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

Ngoài ra, theo sáng chế, cũng có thể tùy ý thay đổi nồng độ ion bicarbonat và/hoặc nồng độ natri trong chất lỏng thẩm tách bằng cách tùy ý kiểm soát lượng chế phẩm S, chế phẩm B và chế phẩm A trong điều chế chất lỏng thẩm tách như trong tài liệu sáng chế 7. Ví dụ, theo sáng chế, do có thể thay đổi tự do nồng độ ion bicarbonat trong khi duy trì nồng độ ion của các kim loại nặng như các ion kali, ion canxi, và ion magie trong chất lỏng thẩm tách ở mức độ không đổi cũng như kiểm soát độ pH trong khoảng tối ưu, có thể hiệu chỉnh sự nhiễm axit chuyển hóa theo tình trạng bệnh của người bệnh. Vì vậy, sáng chế có thể làm giảm nguy cơ tử vong và nằm viện của người bệnh thẩm tách, và đặc biệt hữu ích cho việc điều trị thẩm tách trong tương lai.

Mô tả chi tiết sáng chế

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

Sáng chế đề cập đến chế phẩm thẩm tách loại ba phần được sử dụng trong điều chế chất lỏng thẩm tách bicarbonat, mà khác biệt ở chỗ chế phẩm này gồm chế phẩm S chứa natri clorua, chế phẩm B chứa natri bicarbonat và chế phẩm A chứa axit axetic, muối axetat, và thành phần chất điện giải mà không phải là natri clorua cũng không phải là natri bicarbonat, trong đó tỷ lệ mol của axit axetic:muối axetat là 1:0,5 đến 2, và chế phẩm thẩm tách loại ba phần được sử dụng để điều chế chất lỏng thẩm tách có tổng ion axetat là 2 mEq/L hoặc lớn hơn nhưng nhỏ hơn 6 mEq/L. Chế phẩm thẩm tách loại ba phần theo sáng chế sẽ được mô tả chi tiết dưới đây.

Chế phẩm S

Chế phẩm S chứa natri clorua. Có mong muốn là chế phẩm S không chứa bất kỳ thành phần chất điện giải nào khác ngoài natri clorua, và tốt hơn là chế phẩm S về cơ bản chỉ chứa natri clorua. Chế phẩm S có thể được tạo ra ở dạng rắn hoặc dung dịch chứa nước, và có mong muốn là ở dạng rắn xét từ góc độ dễ dàng vận chuyển và bảo quản. Các ví dụ cụ thể về dạng rắn của chế phẩm S bao gồm bột, hạt và tương tự. Trong bản mô tả này, chế phẩm S ở dạng rắn còn được đề cập là "chế phẩm rắn S", và chế phẩm S ở dạng dung dịch chứa nước còn được đề cập là "chế phẩm lỏng S".

Nếu chế phẩm lỏng S được sử dụng thì hàm lượng natri clorua trong chế phẩm lỏng S ví dụ là từ 8 đến 32g/100 ml, tốt hơn là từ 26 đến 32g/100 ml, và tốt hơn nữa là từ 30 đến 31g/100 ml.

Đồ chứa dạng bao gói để đựng chế phẩm S trong khi phân phối không bị giới hạn cụ thể, và các ví dụ về nó bao gồm các loại tương tự như đồ chứa dạng bao gói để đựng chế phẩm A.

Chế phẩm B

Chế phẩm B chứa natri bicarbonat. Có mong muốn là chế phẩm B không chứa bất kỳ một thành phần chất điện giải nào khác ngoài natri bicarbonat, và tốt

hơn là các thành phần của chế phẩm B về cơ bản chỉ chứa natri bicarbonat. Như đối với chế phẩm S, chế phẩm B cũng có thể được tạo ra ở dạng chất rắn hoặc dung dịch chứa nước, và có mong muốn là ở dạng rắn xét từ góc độ dễ dàng vận chuyển và bảo quản. Các ví dụ cụ thể về dạng rắn của chế phẩm B bao gồm bột, hạt và tương tự. Trong bản mô tả này, chế phẩm B ở dạng rắn còn được gọi là "chế phẩm rắn B", và chế phẩm B ở dạng dung dịch chứa nước còn được gọi là "chế phẩm lỏng B".

Trong trường hợp chế phẩm lỏng B được sử dụng, để đạt nồng độ ion bicarbonat mong muốn trong chất lỏng thẩm tách thu được sau cùng, thì hàm lượng natri bicarbonat trong chế phẩm lỏng B có thể là, ví dụ như từ 7 đến 12g/100 ml, tốt hơn là 8 đến 12g/100 ml, và tốt hơn nữa là từ 9 đến 11g/100 ml.

Đồ chứa dạng bao gói để đựng chế phẩm B trong khi phân phối không bị giới hạn cụ thể, và các ví dụ về nó bao gồm các loại tương tự như đồ chứa dạng bao gói để đựng chế phẩm A.

Chế phẩm A

Chế phẩm A chứa thành phần chất điện giải mà không phải là natri clorua và cũng không phải là natri bicarbonat. Ngoài ra, chế phẩm A chứa ít nhất axit axetic và muối axetat làm thành phần chất điện giải, và tỷ lệ mol của axit axetic:muối axetat là 1:0,5 đến 2.

Axit axetic chứa trong chế phẩm A có thể là axit axetic băng. Hơn nữa, muối axetat được chứa trong chế phẩm A không bị giới hạn cụ thể miễn là nó dùng được cho chất lỏng thẩm tách, nhưng các ví dụ về nó bao gồm axetat kim loại kiềm như natri axetat, kali axetat và tương tự, và axetat kim loại kiềm thổ như canxi axetat, magie axetat và tương tự. Trong số các muối axetat này, axetat kim loại kiềm là tốt hơn và natri axetat là tốt hơn nữa xét từ góc độ về độ an toàn và chi phí do việc sử dụng trong nhiều năm. Hơn nữa, các muối axetat như vậy có thể được sử dụng riêng hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại.

Ngoài ra, nếu chế phẩm A là ở dạng chất rắn thì ít nhất một phần của axit axetic và muối axetat được chứa có thể ở dạng diaxetat kim loại kiềm. Diaxetat kim loại kiềm là phức chất $(MH(C_2H_3O_2)_2)$; M là nguyên tử kim loại kiềm) được tạo ra từ 1 mol axetat kim loại kiềm và 1mol axit axetic. Từ 1 mol diaxetat kim loại kiềm được cung cấp 1 mol muối axetat (axetat kim loại kiềm) và 1 mol axit axetic. Các ví dụ cụ thể về diaxetat kim loại kiềm bao gồm natri diaxetat, kali diaxetat, v.v.. Các diaxetat kim loại kiềm này có thể được sử dụng riêng hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại. Trong số các diaxetat kim loại kiềm, natri diaxetat là được ưu tiên.

Chế phẩm A chứa axit axetic và muối axetat để 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 điều chỉnh độ pH của chất lỏng A (thể cô) 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 4,7, thậm chí nếu tổng nồng độ ion axetat trong chất lỏng thẩm tách được thiết lập nhỏ hơn 6 mEq/L để nó có thể ngăn sự ăn mòn thiết bị điều chế chất lỏng thẩm tách và thiết bị thẩm tách. Hơn nữa, bằng cách thỏa mãn tỷ lệ mol như vậy, có thể làm tăng độ bền bảo quản của chế phẩm A và còn có thể làm giảm mùi axit axetic.

Về tỷ lệ của axit axetic với muối axetat trong chế phẩm A theo sáng chế, tỷ lệ mol của axit axetic:muối axetat tốt hơn là 1:0,75 đến 1,75, tốt hơn nữa là 1:0,75 đến 1,5, còn tốt hơn nữa là 1:1 đến 1,5, và đặc biệt tốt hơn là 1:1 đến 1,25 xét từ góc độ thêm các hoạt tính hiệu quả hơn, bao gồm sự cải thiện độ bền bảo quản của chế phẩm thẩm tách A, sự giảm mùi axit axetic, sự ngăn ngừa sự ăn mòn thiết bị điều chế chất lỏng thẩm tách và thiết bị thẩm tách và thiết bị tương tự. Trong bản mô tả này, như được mô tả nêu trên, do diaxetat kim loại kiềm là phức chất của 1 mol axit axetic và 1 mol axetat kim loại kiềm, mỗi trong số axit axetic và muối axetat có nguồn gốc từ 1 mol diaxetat kim loại kiềm được tính là

1 mol nếu diaxetat kim loại kiềm như vậy được sử dụng làm ít nhất một phần của axit axetic và muối axetat. Tức là, ví dụ trong trường hợp axit axetic và muối axetat mà có nguồn gốc chỉ từ diaxetat kim loại kiềm thì tỷ lệ mol của axit axetic:muối axetat là 1:1. Hơn nữa, ví dụ trong trường hợp axit axetic và muối axetat mà có nguồn gốc từ X mol diaxetat kim loại kiềm, Y mol axit axetic, và Z mol muối axetat thì tỷ lệ mol của axit axetic:muối axetat là $1:(X + Z)/(X + Y)$.

Đối với hàm lượng của axit axetic và muối axetat được chứa trong chế phẩm A, có thể thiết lập một cách thích hợp phụ thuộc vào chế phẩm A là chất rắn hay lỏng, nhưng thường được thiết lập để thỏa mãn tổng hàm lượng ion axetat trong chất lỏng thẩm tách được điều chế cuối cùng là 2 mEq/L hoặc lớn hơn nhưng nhỏ hơn 6 mEq/L, tốt hơn là 2 mEq/L hoặc lớn hơn nhưng bằng 5,5 mEq/L hoặc nhỏ hơn, và tốt hơn nữa là 2 mEq/L hoặc lớn hơn nhưng bằng 5 mEq/L hoặc nhỏ hơn. Như vậy, theo chế phẩm thẩm tách A theo sáng chế, do có thể thiết lập tổng hàm lượng ion axetat trong chất lỏng thẩm tách đến mức thấp hơn so với mức được nhận thấy trong chế phẩm thẩm tách thông thường, sự khởi phát các triệu chứng như chứng giảm huyết áp gây ra bởi các ion axetat trong khi thẩm tách có thể được ngăn lại, nhờ đó khiến cho có thể cải thiện độ an toàn một cách đáng kể.

Hơn nữa, chế phẩm A có thể chứa, ngoài axit axetic và muối axetat, một hoặc hai hoặc nhiều thành phần chất điện giải mà có thể là nguồn của các ion magie, ion canxi, ion natri, ion kali, ion clorua, ion xitrat, ion lactat, ion gluconat, ion succinat, ion malat, v.v.. Có mong muốn là bao gồm các nguồn của ít nhất các ion clorua, ion magie và ion canxi làm các thành phần chất điện giải (không phải là axit axetic cũng không phải là muối axetat) được chứa trong chế phẩm A, và còn mong muốn hơn là chế phẩm còn chứa nguồn các ion kali ngoài các nguồn được đề cập nêu trên.

Các ví dụ về nguồn các ion magie bao gồm các muối magie. Các ví dụ

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

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

Các ví dụ về nguồn ion natri bao gồm các muối natri. Nếu natri axetat được sử dụng làm muối axetat thì natri axetat đóng vai trò làm nguồn các ion natri. Ngoài ra, các ion natri có thể được bổ sung bằng cách còn sử dụng các muối natri khác với natri axetat sao cho nồng độ ion natri mong muốn có thể được tạo ra trong chất lỏng thẩm tách. Các ví dụ về muối natri bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở natri lactat, natri xitrat, natri gluconat, natri succinat, natri malat, v.v., miễn là nó dùng được cho chất lỏng thẩm tách. Các muối natri này có thể ở dạng hydrat. Hơn nữa, các muối natri như vậy có thể được sử dụng riêng hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại.

Các ví dụ về nguồn ion kali bao gồm các muối kali. Các ví dụ về muối kali được pha chế trong chế phẩm A bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở kali clorua, kali lactat, kali xitrat, kali gluconat, kali succinat, kali malat, v.v., miễn

là nó dùng được cho chất lỏng thẩm tách. Trong số các muối kali này, kali clorua tốt hơn là được sử dụng làm nguồn kali bởi vì ion clorua là chất sinh lý nhất. Các muối kali này có thể ở dạng hydrat. Hơn nữa, các muối kali như vậy có thể được sử dụng riêng hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại.

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

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

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

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

Bảng 2

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

Ngoài ra, bảng 2 nêu trên thể hiện từng nồng độ của các ion mà bao gồm các ion có nguồn gốc từ các muối axetat, và lượng thành phần chất điện giải được chứa trong chế phẩm A cũng được xác định bằng cách xem xét lượng các ion được cung cấp từ các muối. Hơn nữa, lượng thành phần chất điện giải (ngoài natri axetat) đóng vai trò làm nguồn natri được chứa trong chế phẩm A được xác định để thỏa mãn nồng độ ion natri được thể hiện trong bảng 2 được mô tả nêu

trên sau khi xem xét lượng natri được cung cấp từ natri hydro carbonat trong chế phẩm thẩm tách B và lượng natri được cung cấp từ natri axetat khi natri axetat được sử dụng làm muối axetat.

Ví dụ, nếu chế phẩm A chứa axit axetic và natri axetat cũng như kali clorua, magie clorua và canxi clorua làm các thành phần chất điện giải khác, tỷ lệ của kali clorua được thiết lập từ 0,08 đến 1,5 mol, tốt hơn là từ 0,3 đến 1,25 mol; magie clorua là 0 đến 0,5 mol, tốt hơn là từ 0,05 đến 0,38 mol; và canxi clorua là 0,13 đến 1,13 mol, tốt hơn là từ 0,25 đến 0,88 mol trên 1 mol tính theo tổng mol axit axetic và natri axetat sao cho mỗi nồng độ ion được chứa trong chất lỏng thẩm tách thỏa mãn khoảng được thể hiện trong bảng 1 nêu trên.

Ngoài ra, nhằm mục đích duy trì mức độ đường trong máu của người bệnh, glucoza ngoài các thành phần chất điện giải được mô tả nêu trên được bao gồm trong chế phẩm A. Hàm lượng glucoza trong chế phẩm A được thiết lập một cách thích hợp phụ thuộc vào nồng độ glucoza được tạo ra trong chất lỏng thẩm tách được điều chế cuối cùng. Cụ thể là hàm lượng của glucoza trong chế phẩm A được thiết lập một cách thích hợp phụ thuộc vào nồng độ glucoza được tạo ra trong chất lỏng thẩm tách được điều chế sau cùng. Cụ thể là hàm lượng glucoza trong chế phẩm thẩm tách A có thể được thiết lập một cách thích hợp sao cho nồng độ glucoza trong chất lỏng thẩm tách được điều chế cuối cùng là 0 đến 2,5g/L, tốt hơn là từ 1,0 đến 2,0g/L.

Chế phẩm A được điều chế theo cách sao cho chất lỏng thẩm tách được điều chế cuối cùng có khoảng pH hợp lý bằng cách chứa axit axetic và muối axetat ở tỷ lệ định trước nhưng nó có thể chứa một cách tách biệt chất điều chỉnh độ pH, nếu cần. Các ví dụ về chất điều chỉnh độ pH mà có thể được sử dụng trong chế phẩm thẩm tách A bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở các axit lỏng (như axit clohydric, axit lactic, axit gluconic, v.v.), các axit rắn (như axit xitric, axit succinic, axit fumaric, axit malic, glucono-delta-lacton, v.v.), và các muối

natri, kali, canxi, magie của chúng và tương tự, miễn là nó dùng được cho chất lỏng thẩm tách. Trong số các chất điều chỉnh độ pH này, axit hữu cơ tốt hơn là được sử dụng. Chất điều chỉnh độ pH có thể được sử dụng riêng hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại. Hơn nữa, khi chất điều chỉnh độ pH như vậy được cho bao gồm trong chế phẩm thẩm tách A thì hàm lượng của nó có thể được thiết lập một cách thích hợp sao cho chất điều chỉnh độ pH có thể thỏa mãn độ pH của chất lỏng A mà sẽ được mô tả dưới đây và thu được bằng cách hòa tan chế phẩm rắn A trong nước, hoặc độ pH của chế phẩm lỏng A, và độ pH của chất lỏng thẩm tách mà thu được cuối cùng.

Dạng liều lượng của chế phẩm A không bị giới hạn cụ thể, và có thể hoặc là dạng rắn hoặc lỏng. Như được sử dụng trong bản mô tả này, chế phẩm thẩm tách dạng rắn A còn được đề cập là “chế phẩm rắn A”, và chế phẩm lỏng thẩm tách A còn được đề cập là “chế phẩm lỏng A”. Chế phẩm rắn A được ưu tiên ở dạng liều lượng của chế phẩm A xét từ góc độ về sự tiết kiệm không gian và sự giảm nhẹ tải trọng đối với công nhân.

Cỡ của chế phẩm rắn A không bị giới hạn cụ thể, nhưng bao gồm ví dụ như bột, hạt và tương tự. Mỗi hàm lượng thành phần trong chế phẩm rắn A có thể được thiết lập một cách thích hợp để thỏa mãn mỗi nồng độ ion trong chất lỏng thẩm tách được mô tả nêu trên.

Ngoài ra, đối với mỗi hàm lượng thành phần trong chế phẩm lỏng A, nó không bị giới hạn cụ thể, nhưng có thể được cô đến, ví dụ từ 150 đến 200 lần, tốt hơn là từ 170 đến 180 lần nồng độ của mỗi thành phần trong chất lỏng thẩm tách được điều chế cuối cùng.

Chế phẩm thẩm tách A không gây ra sự ăn mòn thiết bị điều chế chất lỏng thẩm tách và thiết bị thẩm tách và bảo đảm độ an toàn trong trường hợp tiếp xúc với da của người làm việc trong việc thiết lập sản xuất hoặc lâm sàng hoặc da của người bệnh thẩm tách ở nhà, bởi vì axit axetic và muối axetat thỏa

mãn tỷ lệ nêu trên sao cho độ pH của chất lỏng A thu được bằng cách hòa tan chế phẩm rắn A trong nước hoặc độ pH của chế phẩm lỏng A là khoảng 4.

Đối với độ pH của chất lỏng A thu được bằng cách hòa tan chế phẩm rắn A trong nước hoặc độ pH của chế phẩm lỏng A, một cách cụ thể hơn, các ví dụ về chế phẩm thẩm tách A bao gồm các loại mà thể hiện độ pH cụ thể là 3,9 đến 4,7, tốt hơn là 4,1 đến 4,4, và tốt hơn nữa là khoảng 4,3 sau khi được tạo thành dung dịch chứa nước được cô đến 175 lần nồng độ của mỗi thành phần trong chất lỏng thẩm tách được điều chế cuối cùng (sau đây còn được gọi là “dung dịch chế phẩm A được cô 175 lần”). Trong bản mô tả này, độ pH của dung dịch chế phẩm A được cô 175 lần là trị số được đo ở 25°C.

Bằng cách thỏa mãn khoảng độ pH nêu trên đối với chế phẩm A, có thể làm tăng thêm độ ổn định của glucoza. Glucoza được cho rằng thường là ổn định nhất xung quanh độ pH 3 (Shokuhin Seibun no Sougosayo (The Interaction between Food components), nhà xuất bản: Shoichi NOMA, trang 5-15, hiệu chỉnh: Mitsuo NAMIKI, Setsuro MATSUSHITA, phát hành ngày 1 tháng 5 năm 1980), nguyên nhân được xác nhận là glucoza rất ổn định trong chế phẩm A bởi vì glucoza trong chế phẩm A thỏa mãn tỷ lệ của axit axetic:muối axetat là 1:0,5 đến 2, và tổng nồng độ ion axetat của chất lỏng thẩm tách được điều chế cuối cùng được thiết lập đến 6 mEq/L hoặc nhỏ hơn.

Hơn nữa, bằng cách thỏa mãn khoảng độ pH nêu trên với chế phẩm A, cũng có thể làm giảm một cách hiệu quả mùi axit axetic. Nếu lượng muối axetat trong chế phẩm lỏng A là lớn hơn 2 mol trên 1 mol axit axetic thì mùi axit axetic có xu hướng tăng lên. Hơn nữa, nếu lượng muối axetat trong chế phẩm rắn A là nhỏ hơn 0,5 mol trên 1 mol axit axetic, độ pH là thấp hơn khoảng độ pH nêu trên thì mùi axit axetic có xu hướng tăng lên.

Từ góc độ tạo ra các hiệu quả được nâng cao hơn như sự giảm mùi axit axetic, và độ bền bảo quản của glucoza, chế phẩm A tốt hơn là thành phần mà

trong đó tỷ lệ mol của axit axetic:muối axetat là 1:0,5 đến 2, tổng các ion axetat trong sự phối chế chất lỏng thẩm tách được thiết lập đến 2 mEq/L hoặc lớn hơn nhưng nhỏ hơn 6 mEq/L, và độ pH của dung dịch chế phẩm A được cô 175 lần là từ 3,9 đến 4,7; tốt hơn nữa là thành phần mà trong đó tỷ lệ mol của axit axetic:muối axetat là 1:0,75 đến 1,5 (tốt hơn nữa là 1:1 đến 1,5), tổng ion axetat trong sự phối chế chất lỏng thẩm tách được thiết lập đến 2 mEq/L hoặc lớn hơn nhưng bằng 5,5 mEq/L hoặc nhỏ hơn, và độ pH của dung dịch chế phẩm A được cô 175 lần là từ 4,1 đến 4,4; và đặc biệt tốt hơn là thành phần mà trong đó tỷ lệ mol của axit axetic:muối axetat là 1:1 đến 1,25, tổng ion axetat trong sự tạo thành chất lỏng thẩm tách được thiết lập đến 2 mEq/L hoặc lớn hơn nhưng bằng 5 mEq/L hoặc nhỏ hơn, và độ pH của dung dịch chế phẩm A được cô 175 lần là khoảng 4,3.

Nếu chế phẩm A là chế phẩm rắn A thì có thể làm giảm mùi axit axetic một cách hiệu quả hơn và cải thiện thêm độ bền bảo quản một cách hiệu quả hơn bằng cách làm giảm lượng hơi ẩm.

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

Các ví dụ về phương pháp sản xuất thích hợp chế phẩm rắn A bao gồm phương pháp sản xuất gồm bước đầu tiên là trộn axit axetic và muối axetat và bước thứ hai là trộn hỗn hợp thu được trong bước thứ nhất với các thành phần chế phẩm khác.

Bằng cách điều chế trước hỗn hợp gồm axit axetic và muối axetat (sau đây, còn được gọi là thành phần thứ nhất trong một số trường hợp) trong bước thứ nhất, có thể làm giảm đáng kể mùi axit axetic của chế phẩm rắn A mà thu được cuối cùng. Đặc biệt là, trong trường hợp sử dụng natri axetat khan, sự ngăn

ngừa hiệu quả hơn mùi axit axetic là có thể, và vì vậy tốt hơn là sử dụng axit axetic bằng làm axit axetic và natri axetat khan làm muối axetat trong điều chế chế phẩm rắn A.

Hơn nữa, tổng lượng muối axetat được chứa trong chế phẩm rắn A có thể được cung cấp để điều chế hỗn hợp trong bước thứ nhất, hoặc một phần của muối axetat được chứa trong chế phẩm rắn A có thể được cung cấp để điều chế hỗn hợp trong bước thứ nhất và phần còn lại của muối axetat có thể được trộn trong bước thứ hai. Trong các muối axetat được chứa trong chế phẩm rắn A, lượng muối axetat được cấp cho bước đầu tiên không bị giới hạn cụ thể, nhưng ví dụ nó 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 muối axetat được chứa trong chế phẩm rắn A.

Hơn nữa, tổng lượng axit axetic được chứa trong chế phẩm rắn A có thể được cung cấp để điều chế hỗn hợp trong bước thứ nhất, hoặc một phần của axit axetic được chứa trong chế phẩm rắn A có thể được cung cấp để 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 làm giảm một cách hiệu quả hơn khi lượng axit axetic được chứa trong chế phẩm rắn A được cấp tăng lên cho bước đầu tiên, và tốt hơn là cấp tổng lượng axit axetic được chứa trong chế phẩm rắn A cho bước đầu tiên. Trong axit axetic được chứa trong chế phẩm rắn A, cụ thể là lượng axit axetic được cung cấp cho bước đầu tiên thường là từ 50 đến 100 phần trọng lượng, tốt hơn là từ 75 đến 100 phần trọng lượng, và tốt hơn nữa là 100 phần trọng lượng, trên 100 phần trọng lượng của tổng lượng axit axetic được chứa trong chế phẩm rắn A.

Phương pháp trộn axit axetic và muối axetat trong bước thứ nhất không bị giới hạn cụ thể, nhưng phương pháp trộn được thực hiện dưới các điều kiện độ ẩm thấp như trộn cùng với gia nhiệt, làm khô, và thổi, và xử lý dưới áp suất

giảm, v.v., được ưu tiên xét từ góc độ làm giảm mùi axit axetic một cách hiệu quả hơn.

Hỗn hợp thu được trong bước thứ nhất mà có lượng hơi ẩm thấp tỏa ra mùi axit axetic chỉ hơi nhẹ trong môi trường độ ẩm thấp, tuy nhiên có xu hướng tỏa ra mùi axit axetic mạnh khi lượng hơi ẩm là lớn hoặc trong các môi trường độ ẩm cao. Về điểm này, có thể ngăn thêm mùi axit axetic bằng cách làm giảm lượng hơi ẩm của hỗn hợp trong quy trình sản xuất hoặc độ ẩm trong bảo quản. Ví dụ, có thể loại bỏ lượng hơi ẩm bằng cách gia nhiệt natri axetat đến 50 đến 150°C sao cho lượng hơi ẩm được làm giảm đủ hoặc bằng cách thêm chất hấp phụ hơi ẩm như các rây phân tử vào axit axetic băng. Có thể thu được hỗn hợp với ít mùi axit axetic bằng cách trộn chúng dưới các điều kiện của RH 60% hoặc thấp hơn, tốt hơn là RH 50% hoặc thấp hơn, và tốt hơn nữa là RH 40% hoặc thấp hơn (ở 25°C cho tất cả các trường hợp). Hơn nữa, hiệu quả ngăn mùi axit axetic có thể được cải thiện thêm bằng cách sử dụng cách thức loại bỏ hơi ẩm dư này, như gia nhiệt đến 30 đến 90°C trong khi được trộn, thổi không khí khô với độ ẩm tuyệt đối thấp ví dụ là 1,5g/m³ hoặc thấp hơn, hoặc làm giảm áp suất, hoặc bằng cách bảo quản theo thời gian trong đồ chứa bịt kín sau khi trộn hoặc làm ẩm tùy ý sau khi trộn.

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 các thành phần khác. Trong bước thứ hai, việc trộn hỗn hợp thu được trong bước thứ nhất với các thành phần khác cũng có thể là việc trộn đơn giản, hoặc có thể được thực hiện sử dụng việc tạo hạt ướt và tạo hạt khô như tạo hạt khuấy trộn, sự tạo hạt dùng đệm tầng sôi, sự tạo hạt dùng đệm tầng sôi đảo trộn và sự tạo hạt dùng áp suất.

Trong bước thứ hai, mỗi trong các thành phần khác được trộn riêng với thành phần thứ nhất, hoặc chế phẩm chứa một số hoặc tất cả các thành phần khác được trộn có thể được điều chế trước và sau đó chế phẩm này có thể được

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

Hơn nữa, chế phẩm này được cho tham gia bước thứ hai làm thành phần thứ hai cần ở trạng thái của hỗn hợp chứa mỗi thành phần chất điện giải, và tốt hơn là ở trạng thái hạt. Phương pháp sản xuất thành phần thứ hai ở trạng thái hạt không bị giới hạn cụ thể, nhưng các ví dụ bao gồm phương pháp sau đây. Trong trường hợp sản xuất hạt (thành phần thứ hai) chứa kali clorua, canxi clorua và magie clorua làm các thành phần chất điện giải, dung dịch chứa nước của ít nhất một phần của canxi clorua và magie clorua, và phần còn lại ở dạng bột được thêm vào kali clorua; hỗn hợp này được trộn cùng với gia nhiệt ở 50 đến 90°C; tùy ý các thành phần khác (các muối axit hữu cơ, glucoza v.v.) được thêm vào đó; và sự trộn tiếp tục được thực hiện cùng với sự gia nhiệt để tạo thành hạt.

Hơn nữa, trong sự tạo thành hạt, canxi clorua và magie clorua ở dạng bột có thể được thêm vào thay vì thêm dung dịch canxi clorua và magie clorua chứa nước, và lượng thích hợp nước có thể được thêm vào trước hoặc sau khi thêm canxi clorua và magie clorua dạng bột như vậy. Lưu ý rằng các hạt tốt hơn là nên được làm khô hoàn toàn kể cả khi quy trình tạo hạt được sử dụng. Ngoài ra, magie clorua và canxi clorua ở dạng anhydrit có thể được sử dụng, hoặc các sản phẩm khử nước thu được bằng cách làm khô các hydrat của chúng cũng có thể được sử dụng.

Về phương án được ưu tiên của bước thứ hai, phương pháp được lấy làm ví dụ trong đó thành phần thứ nhất (hỗn hợp gồm axit axetic và muối axetat, thành phần thứ hai (chế phẩm chứa chất điện giải mà không phải là axit axetic cũng không phải là muối axetat), thành phần thứ ba (glucoza), tùy ý thành phần thứ tư (axit axetic), và tùy ý thành phần thứ năm (axit hữu cơ khác ngoài axit axetic) được trộn dưới điều kiện độ ẩm thấp (RH 60% hoặc thấp hơn, tốt hơn là RH 50% hoặc thấp hơn, và tốt hơn nữa là RH 40% hoặc thấp hơn (ở 25°C trong tất cả các trường hợp)). Vào lúc trộn trong bước thứ hai, tương tự như bước đầu tiên, hiệu quả ngăn mùi axit axetic có thể được tăng cường thêm bằng cách sử dụng cách thức loại bỏ hơi ẩm dư như gia nhiệt đến 30 đến 90°C, thổi không khí khô có độ ẩm tuyệt đối thấp, hoặc sự giảm áp suất. Từ góc độ làm giảm mùi axit axetic của chế phẩm rắn A được sản xuất, tốt hơn là thành phần thứ nhất, thành phần thứ hai và thành phần thứ ba là ở trạng thái lượng hơi ẩm thấp. Các ví dụ về phương pháp làm giảm lượng hơi ẩm theo cách này bao gồm phương pháp gồm bước làm khô trước mỗi nguyên liệu thô được cung cấp đến bước thứ hai, ở 90 đến 140°C và làm mát thành phần được làm khô bằng không khí lạnh có độ ẩm tuyệt đối là 1,5g/m³ hoặc thấp hơn.

Hơn nữa, như nêu trên, do diaxetat kim loại kiềm là phức chất của axit axetic và muối axetat, có thể sử dụng diaxetat kim loại kiềm làm hỗn hợp của

axit axetic và muối axetat của thành phần thứ nhất. Ngoài ra, diaxetat kim loại kiềm có thể là sản phẩm có bán sẵn, hoặc các loại thu được bằng phương pháp đã biết (ví dụ, sản phẩm phản ứng của axit axetic và hydroxit kim loại kiềm, sản phẩm phản ứng của axit axetic và carbonat kim loại kiềm, sản phẩm ngưng tụ của axetat kim loại kiềm và axit axetic).

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

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

dụng, hoặc khoảng không (khoang riêng) để chứa chất hút ẩm trong đồ chứa dạng bao gói có thể được tạo ra. Hơn nữa, chất hút ẩm ở trạng thái mà nó được đặt trong vải không dệt để không trộn với chế phẩm rắn A có thể được chứa trong đồ chứa dạng bao gói.

Chế phẩm lỏng A được điều chế bằng cách cân lượng định trước axit axetic, muối axetat, các chất điện giải khác và glucoza, và hòa tan chúng trong nước trong khi trộn. Ngoài ra, chế phẩm lỏng A cũng có thể được điều chế bằng cách hòa tan trong nước lượng định trước chế phẩm rắn A được mô tả nêu trên. Hơn nữa, sau khi hòa tan mỗi thành phần trong nước, chúng có thể được cho tham gia xử lý như lọc và tương tự nếu cần.

Chế phẩm lỏng A được điều chế như vậy được đựng trong đồ chứa dạng bao gói và sau đó được đề xuất. Đồ chứa dạng bao gói được sử dụng để bao gói chế phẩm lỏng A bao gồm ví dụ các đồ chứa bằng nhựa dẻo như các chai polyetylen và tương tự.

Điều chế chất lỏng thẩm tách

Chất lỏng thẩm tách được điều chế qua bước thêm/trộn các lượng mong muốn chế phẩm S, chế phẩm B và chế phẩm A nêu trên cũng như nước, nếu cần.

Trong điều chế chất lỏng thẩm tách sử dụng chế phẩm thẩm tách theo sáng chế, nước được thêm nếu cần để điều chỉnh nồng độ của các thành phần của chất lỏng thẩm tách thu được cuối cùng. Nước được sử dụng khi điều chế chất lỏng thẩm tách từ chế phẩm thẩm tách loại ba phần theo sáng chế có thể được tinh chế đến mức mà nó là được dụng. Cụ thể là, nước cần đáp ứng tiêu chuẩn chất lượng của nước tinh khiết được định nghĩa bởi Dược điển thư Nhật Bản. Ví dụ, nước để sử dụng trong điều chế chất lỏng thẩm tách được điều chế bằng cách cho nước vôi hoặc nước ngầm tham gia xử lý bằng cacbon hoạt tính, xử lý hóa mềm hoặc tương tự đối với việc xử lý trước, và sau đó cho nước được xử lý trước tham gia xử lý tinh chế bằng thiết bị lọc dạng màng thẩm thấu ngược,

chưng cất, lọc qua máy siêu lọc hoặc tương tự. Hơn nữa, nước được sử dụng khi điều chế chất lỏng thẩm tách có thể là nước tinh khiết hoặc nước cất có bán sẵn.

Hơn nữa, độ pH của chất lỏng thẩm tách được điều chế bằng chế phẩm thẩm tách loại ba phần theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể miễn là nó thaora mãi khoảng chấp nhận được cho chất lỏng thẩm tách, nhưng nó tốt hơn là từ 7,2 đến 7,6, tốt hơn nữa là từ 7,3 đến 7,5, còn tốt hơn nữa là từ 7,3 đến 7,4 xét từ góc độ tránh nguy cơ hiệu chỉnh quá mức sự nhiễm axit của người bệnh thẩm tách. Chế phẩm A được sử dụng trong sáng chế được thiết lập để có thể điều chế chất lỏng thẩm tách trong khoảng độ pH nêu trên bằng hoạt tính đệm của axit axetic - muối axetat là kết quả của việc thỏa mãn chế phẩm cụ thể với nguồn axit axetic và muối axetat ngoài hoạt tính đệm của bicarbonat.

Nồng độ ion bicarbonat trong chất lỏng thẩm tách mà được điều chế với chế phẩm thẩm tách loại ba phần theo sáng chế có thể được thiết lập nằm trong khoảng từ 20 đến 40 mEq/L, tốt hơn là từ 25 đến 35 mEq/L, tốt hơn nữa là 27 đến 33 mEq/L trong khi thẩm tách. Hơn nữa, tổng nồng độ ion axetat và nồng độ ion khác của chất lỏng thẩm tách được điều chế bằng chế phẩm thẩm tách loại ba phần theo sáng chế là như được mô tả nêu trên.

Với chế phẩm thẩm tách loại ba phần theo sáng chế, chất lỏng thẩm tách trong đó nồng độ của các ion bicarbonat và mỗi nồng độ của các ion khác được duy trì ở mức không đổi (loại nồng độ ion không đổi) cũng có thể được điều chế. Hơn nữa, chất lỏng thẩm tách mà trong đó nồng độ ion bicarbonat và/hoặc natri ion được thay đổi tự do trong khi duy trì nồng độ ion của kali, canxi, magie, v.v. ở mức không đổi có thể được điều chế (loại nồng độ ion thay đổi).

Điều chế loại nồng độ ion không đổi của chất lỏng thẩm tách

Điều chế loại nồng độ ion không đổi của chất lỏng thẩm tách được thực hiện bằng cách trộn các chế phẩm S, B và A, và tùy ý nước theo cách chung hoặc không liên tục hoặc liên tục trong khi duy trì mỗi lượng bổ sung ở mức

không đổi tính theo tổng lượng chất lỏng thẩm tách thu được cuối cùng. Ngoài ra, khi điều chế chất lỏng thẩm tách kiểu nồng độ ion không đổi, các chế phẩm A, B và S có thể được trộn theo trình tự bất kỳ. Ví dụ, bằng cách điều chế trước dung dịch A được cô bằng cách hòa tan các chế phẩm S và A cùng lúc, chế phẩm thẩm tách loại hai phần thông thường tạo thành gồm dung dịch A được cô và chế phẩm B cũng có thể được sử dụng để điều chế loại nồng độ ion không đổi của chất lỏng thẩm tách.

Điều chế loại nồng độ ion thay đổi của chất lỏng thẩm tách

Điều chế loại nồng độ ion thay đổi của chất lỏng thẩm tách được thực hiện bằng cách kiểm soát một cách thích hợp lượng các chế phẩm S, B và A được thêm vào. Ví dụ, bằng cách kiểm soát lượng thêm vào của chế phẩm B trong khi duy trì tỷ lệ lượng thêm vào của chế phẩm A ở mức không đổi tính theo tổng lượng của chất lỏng thẩm tách thu được cuối cùng thì cũng có thể thay đổi một cách tự do nồng độ ion bicarbonat trong khi duy trì nồng độ ion của các kim loại nặng như kali, canxi, magie, v.v., trong chất lỏng thẩm tách ở mức không đổi. Hơn nữa, bằng cách kiểm soát lượng thêm vào của chế phẩm S trong khi duy trì tỷ lệ lượng thêm vào của chế phẩm A ở mức độ không đổi tính theo tổng lượng của chất lỏng thẩm tách thu được cuối cùng, nồng độ của các ion natri ion cũng có thể được thay đổi tự do trong khi duy trì nồng độ ion của các kim loại nặng trong chất lỏng thẩm tách ở mức không đổi. Hơn nữa, bằng cách kiểm soát lượng thêm vào của các chế phẩm S và B trong khi duy trì tỷ lệ lượng thêm vào của chế phẩm A ở mức không đổi tính theo tổng lượng của chất lỏng thẩm tách thu được cuối cùng thì cả nồng độ ion bicarbonat và nồng độ ion natri có thể thay đổi trong khi duy trì nồng độ ion của các kim loại nặng trong chất lỏng thẩm tách ở mức không đổi, hoặc cũng có thể thay đổi nó trong khi duy trì nồng độ còn lại ở mức không đổi.

Cụ thể là, nồng độ ion bicarbonat trong chất lỏng thẩm tách có thể được

thiết lập riêng trong khoảng nêu trên theo tình trạng bệnh của người bệnh và ví dụ có thể được thiết lập ở mức không đổi hoặc có thể được thiết lập để thay đổi trong khoảng nêu trên trong điều trị thẩm tách. Tình trạng bệnh của người bệnh được đề cập ở đây bao gồm ví dụ như mức độ nhiễm axit chuyển hóa, tình trạng dinh dưỡng, và tình trạng trong khi thẩm tách của người bệnh.

Nồng độ ion bicarbonat trong chất lỏng thẩm tách được thay đổi, ví dụ như theo các cách (1) đến (8) sau đây:

- (1) Giảm nồng độ ion bicarbonat từ lúc bắt đầu đến khi kết thúc điều trị thẩm tách;
- (2) Tăng nồng độ ion bicarbonat từ lúc bắt đầu đến khi kết thúc điều trị thẩm tách;
- (3) Giảm nồng độ ion bicarbonat từ lúc bắt đầu đến giữa quá trình điều trị thẩm tách, và sau đó duy trì nồng độ ion bicarbonat ở mức không đổi đến khi kết thúc;
- (4) Tăng nồng độ ion bicarbonat từ lúc bắt đầu đến giữa quá trình điều trị thẩm tách, và sau đó duy trì nồng độ ion bicarbonat ở mức không đổi đến khi kết thúc;
- (5) Duy trì nồng độ ion bicarbonat ở mức không đổi từ lúc bắt đầu đến giữa quá trình điều trị thẩm tách, và sau đó tăng mức nồng độ ion bicarbonat đến khi kết thúc;
- (6) Duy trì nồng độ ion bicarbonat ở mức không đổi từ lúc bắt đầu đến giữa quá trình điều trị thẩm tách, và sau đó giảm nồng độ ion bicarbonat đến khi kết thúc;
- (7) Giảm nồng độ ion bicarbonat từ lúc bắt đầu đến giữa quá trình điều trị thẩm tách, và sau đó tăng nồng độ ion bicarbonat đến khi kết thúc; và
- (8) Tăng nồng độ ion bicarbonat từ lúc bắt đầu đến giữa quá trình điều trị thẩm tách, và sau đó giảm nồng độ ion bicarbonat đến khi kết thúc.

Các cách thay đổi nồng độ ion bicarbonat đơn thuần nhằm minh họa và dĩ nhiên là nồng độ ion bicarbonat có thể được thay đổi liên tục, từng bước, không liên tục hoặc lặp đi lặp lại trong khi thẩm tách theo cách khác với mục (1)

đến (8) nêu trên theo tình trạng bệnh hoặc tình trạng sinh lý của người bệnh.

Ngoài ra, nồng độ ion natri trong chất lỏng thẩm tách có thể được thiết lập đến trị số không đổi trong khoảng nêu trên theo tình trạng bệnh của riêng người bệnh hoặc các tình trạng của người bệnh trong khi thẩm tách, hoặc có thể được thiết lập để thay đổi trong khoảng nêu trên trong khi thẩm tách.

Ví dụ, đó là trong một số trường hợp khó để tháo đủ nước khỏi người bệnh mà có khả năng bị thừa dịch quá mức như người bệnh mắc chứng giảm huyết áp và người bệnh mắc bệnh đái đường, với nồng độ ion natri (140 mEq/L) của chất lỏng thẩm tách mà bây giờ được sử dụng rộng rãi. Đối với những người bệnh như vậy, chất lỏng thẩm tách natri cao có nồng độ natri là khoảng 145 đến 160 mEq/L đôi khi được sử dụng. Sự thẩm tách natri cao làm tăng nồng độ mol huyết thanh, hút nước trong tế bào một cách hiệu quả vào máu, và làm tăng thể tích máu tuần hoàn, và do vậy nó được xem là hữu ích ngăn sự giảm áp suất máu trong khi thẩm tách, nhưng sự thẩm tách natri cao là có vấn đề khi nó làm tăng trọng lượng cơ thể do khát trong thời kỳ thẩm tách, và vì vậy, phương pháp mà thiết lập nồng độ ion natri ở mức cao lúc bắt đầu thẩm tách và giảm nồng độ ion natri theo từng bước sau đó, phương pháp mà thay đổi luân phiên giữa nồng độ natri cao và nồng độ natri chính xác hoặc thấp trong các khoảng cụ thể, và tương tự là tốt hơn nữa đối với những người bệnh bởi vì phương pháp như vậy khiến cho có thể thay đổi nồng độ ion natri theo người bệnh và cùng lúc thay đổi nồng độ ion bicarbonat.

Các điều kiện điều chế loại nồng độ ion thay đổi chất lỏng thẩm tách sử dụng chế phẩm thẩm tách loại ba phần được bộc lộ chi tiết trong tài liệu sáng chế 7, và các điều kiện chi tiết để điều chế loại nồng độ ion thay đổi chất lỏng thẩm tách sử dụng chế phẩm thẩm tách loại ba phần theo sáng chế có thể được thiết lập một cách thích hợp bằng cách tham khảo sự bộc lộ của tài liệu sáng chế 7. Hơn nữa, trong điều chế loại nồng độ ion thay đổi chất lỏng thẩm tách, có

mong muốn là thiết lập trước loại ion được thay đổi và sự thay đổi nồng độ theo các điều kiện của người bệnh trước khi điều trị thẩm tách.

Sự điều chế chất lỏng thẩm tách sử dụng chế phẩm thẩm tách loại ba phần theo sáng chế có thể được thực hiện sử dụng thiết bị điều chế chất lỏng thẩm tách mà trong đó các chế phẩm B, S và A, và tùy ý nước được thêm vào có thể được trộn với nhau ở tỷ lệ định trước. Hơn nữa, nếu nồng độ ion bicarbonat trong chất lỏng thẩm tách được cho thay đổi theo thời gian thì thiết bị điều chế chất lỏng thẩm tách với cách thức kiểm soát lượng thêm vào của chế phẩm B hoặc với cách thức kiểm soát tỷ lệ giữa các lượng thêm vào của chế phẩm S và chế phẩm B có thể được sử dụng. Thiết bị điều chế chất lỏng thẩm tách như vậy được thể hiện trong tài liệu sáng chế 7 và đã được biết đến rộng rãi.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả cụ thể viện dẫn đến các ví dụ. Tuy nhiên, cần hiểu rằng sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ sau đây.

Ví dụ thí nghiệm 1

(1) Điều chế chế phẩm lỏng A

Kali clorua 2,61g, canxi clorua hydrat 3,86g, magie clorua hydrat 1,78g, glucoza 17,50g, 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 điều chế tổng thể tích là 100 ml chế phẩm lỏng thẩm tách A. Chế phẩm lỏng thẩm tách A là chế phẩm ở trạng thái dung dịch chứa nước (nồng độ ion kali là 350 mEq/L) mà được cô đến 175 lần nồng độ của mỗi thành phần trong chất lỏng thẩm tách được điều chế cuối cùng.

Bảng 3

	Axit axetic băng (g)	Natri axetat (g)	Tỷ lệ mol của axit axetic : natri axetat
Ví dụ so sánh 1	2,10	0	1:0
Ví dụ 1	2,10	1,44	1:0,5
Ví dụ 2	2,10	2,87	1:1
Ví dụ 3	2,10	4,31	1:1,5
Ví dụ 4	2,10	5,74	1:2
Ví dụ so sánh 2	2,10	8,61	1:3

(2) Đánh giá độ pH, nồng độ axit axetic bay hơi, lượng 5-HMF và sự ăn mòn của chế phẩm lỏng A

Độ pH của mỗi chế phẩm lỏng A được đo. Độ pH được đo ở nhiệt độ chất lỏng là 25°C bằng cách sử dụng dụng cụ đo độ pH (nhà sản xuất: Horiba, Ltd.; model số: F-73).

Nồng độ axit axetic bay hơi của mỗi chế phẩm lỏng A thu được nêu trên được đo theo cách sau đây. Cụ thể là mỗi chế phẩm lỏng A được đựng trong bình Erlenmeyer, giữ nguyên trong 15 phút để thiết lập ống dò khí để đo axit axetic trên bề mặt chất lỏng, và lượng cố định mẫu khí được đưa qua ống dò khí sao cho nồng độ axit axetic bay hơi được đo bằng dụng cụ đo khí loại ống dò (nhà sản xuất: GASTEC CORPORATION, số model: GV-100S).

Ngoài ra, đối với mỗi chế phẩm lỏng A ngay lập tức sau khi điều chế, lượng 5-hydroxymethylfurfural (sau đây còn gọi là 5-HMF) mà là sản phẩm thoái thoái biến của glucoza được đo. Hơn nữa, mỗi chế phẩm lỏng A được đựng trong chai polyetylen và được bảo quản ở 40°C và RH 75% trong một tháng, sau thời gian đó lượng 5-HMF được đo. Đối với lượng 5-HMF, độ hấp phụ 5-HMF ở bước sóng hấp phụ (bước sóng 284nm) của dịch lọc thu được bằng cách lọc với bộ lọc 0,2µm được đo sử dụng quang phổ kế.

Ngoài ra, các đặc tính ăn mòn của mỗi chế phẩm lỏng A thu được nêu trên đối với thép không gỉ được đánh giá bằng phương pháp sau đây. Mỗi chế phẩm lỏng thẩm tách A 100 ml được đặt trong đồ chứa polystyren trong suốt

loại 200 ml, và tấm bằng thép không gỉ nửa diện tích $40\text{mm} \times 100\text{mm}$ (SUS304) được nhúng trong mỗi chế phẩm lỏng A, sau đó nắp được đặt trên đồ chứa polystyren trong suốt và tấm này được giữ ở nhiệt độ trong phòng trong hai tháng. Hai tháng sau khi bảo quản, nồng độ của sắt chế phẩm lỏng A được đo. Việc đo nồng độ sắt được thực hiện theo phương pháp A mà được định nghĩa trong phần "General Tests 1. Chemical Methods 1.10 Iron Limit Test" của Dược điển thư Nhật Bản, tái bản lần thứ mười sáu. Các điều kiện đo cụ thể là như sau. Chất đệm axit axetic-natri axetat 5 ml dùng cho thử nghiệm giới hạn sắt và dung dịch axit L-ascorbic 2 ml ($1\text{g} \rightarrow 100\text{ ml}$) được thêm vào chế phẩm lỏng A 5 ml, sau đó được trộn, và cho đứng yên trong 30 phút. Tiếp theo, dung dịch 1 ml ($0,25\text{g} \rightarrow 50\text{ ml}$) 2,2'-bipyridyl trong etanol (95) được thêm vào đó, nước được thêm vào đó để tạo chính xác thể tích 50 ml, và hỗn hợp này được cho đứng yên trong 30 phút, nhờ đó thu được dung dịch mẫu. Dung dịch sắt chuẩn 2 ml của Dược điển thư Nhật Bản (Dược điển thư Nhật Bản $0,01\text{ mg/ml}$) được sử dụng làm dung dịch chuẩn để tham khảo. Đối với dung dịch mẫu và dung dịch chuẩn, sau khi sự hiệu chỉnh trống của dung dịch mẫu, độ hấp phụ ở bước sóng hấp phụ (bước sóng 522nm) được đo sử dụng quang phổ kế để tính nồng độ sắt. Sự đánh giá các đặc điểm ăn mòn được thực hiện theo $n = 2$, nhờ đó tính được trị số trung bình của nồng độ sắt trong chế phẩm lỏng A.

Các kết quả thu được được thể hiện trong bảng 4. Như rõ ràng từ bảng 4, chế phẩm lỏng A (các ví dụ 1 đến 4) có tỷ lệ mol axit axetic : natri axetat trong khoảng 1:0,5-2 thể hiện độ pH là 3,9 hoặc cao hơn, và có thể được xử lý một cách an toàn trong thực tiễn lâm sàng. Chế phẩm lỏng A như vậy không có nỗi lo ăn mòn thiết bị điều chế chất lỏng thẩm tách và thiết bị thẩm tách. Mặt khác, trong chế phẩm lỏng A có tỷ lệ mol axit axetic : natri axetat 1:0 (Ví dụ so sánh 1) thể hiện tính axit mạnh của độ pH nhỏ hơn 3, mà không đủ an toàn để xử lý.

Trong chế phẩm lỏng A có tỷ lệ mol axit axetic : natri axetat 1:0,5 đến 2

(các ví dụ 1 đến 4), nồng độ axit axetic bay hơi là thấp hơn so với nồng độ này trong ví dụ so sánh 2, thể hiện rằng chế phẩm lỏng A như vậy có nồng độ axit axetic bay hơi được làm giảm đáng kể.

Ngoài ra, lượng 5-HMF mà là sản phẩm thoái biến của glucoza, trong chế phẩm lỏng A (các ví dụ 1 đến 4) có tỷ lệ mol axit axetic : natri axetat 1:0,5 đến 2 là ít. Cụ thể là trong trường hợp tỷ lệ mol là 1:0,5 đến 1,5 (các ví dụ 1 đến 3) thì lượng 5-HMF là nhỏ hơn nhiều và vì vậy sự thoái biến của glucoza được ngăn một cách hiệu quả. Mặc dù chế phẩm thẩm tách A thông thường (tổng nồng độ axit axetic là 8 mEq/L hoặc lớn hơn trong chất lỏng thẩm tách) có thể được cải thiện về các chi phí vận chuyển và khả năng vận hành ở các bệnh viện nếu chế phẩm thẩm tách A được cô đến 175 lần nồng độ của mỗi thành phần trong chất lỏng thẩm tách được điều chế cuối cùng, chế phẩm thẩm tách A thông thường được cô như vậy là dễ bị ảnh hưởng bởi mỗi thành phần chất điện giải bởi vì thành phần chất điện giải mà không phải là natri clorua cũng không phải là natri bicarbonat cũng như glucoza được cô đến mức độ cao. Ngoài ra, nếu tổng lượng axit axetic và muối axetat được làm tăng thì các hiệu quả như vậy tăng lên và sự thoái biến của glucoza được đẩy nhanh (ví dụ xem các kết quả của ví dụ so sánh 2). Tuy nhiên, trong chế phẩm lỏng A ở các ví dụ 1 đến 4, xem xét thấy do nồng độ ion axetat trong chất lỏng thẩm tách được điều chế cuối cùng được thiết lập là nhỏ hơn 6 mEq/L và như vậy tổng lượng axit axetic và muối axetat là nhỏ, thậm chí chế phẩm lỏng A được cô 175 lần có thể ngăn một cách hiệu quả sự thoái biến của glucoza.

Hơn nữa, trong các chế phẩm lỏng A có tỷ lệ mol axit axetic:natri axetat là 1:0 (ví dụ so sánh 1), nồng độ sắt sau khi bảo quản là cao, và sự ăn mòn thép không gỉ diễn ra. Ngược lại, trong các chế phẩm lỏng A có tỷ lệ mol là 1:0,5 đến 2 (các ví dụ 1 đến 4), nồng độ sắt sau khi bảo quản được duy trì ở trị số thấp, với nó sự ăn mòn thiết bị điều chế chất lỏng thẩm tách và thiết bị thẩm

tách có thể được ngăn lại.

Bảng 4

	Tỷ lệ mol của axit axetic:natri axetat	Độ pH của chế phẩm lỏng thẩm tách A	Nồng độ axit axetic bay hơi (ppm)	Lượng 5-HMF (độ hấp phụ chế phẩm lỏng A (284 nm))		Sự ăn mòn (nồng độ sắt trong chế phẩm lỏng A (mg/L))
				Trước khi bảo quản	Sau một tháng bảo quản ở 40°C và RH 75%	Sau hai tháng bảo quản ở nhiệt độ trong phòng
Ví dụ so sánh 1	1:0	2,19	76	0,0118	0,1556	0,89
Ví dụ 1	1:0,5	3,94	78	0,0102	0,1627	0,28
Ví dụ 2	1:1	4,27	81	0,0093	0,1905	0,29
Ví dụ 3	1:1,5	4,49	84	0,0088	0,2337	0,24
Ví dụ 4	1:2	4,64	82	0,0087	0,3064	0,26
Ví dụ so sánh 2	1:3	4,90	100	0,0087	0,6878	0,18

(3) Điều chế và đánh giá chất lỏng thẩm tách bicarbonat

Chất lỏng thẩm tách bicarbonat được điều chế bằng cách cân mỗi chế phẩm lỏng thẩm tách A (2 ml) một cách chính xác, thêm nước tinh khiết vào đó đến thể tích 300 ml, thêm chế phẩm thẩm tách S (natri clorua) (với lượng định trước được thể hiện trong bảng 5) và 0,882g chế phẩm thẩm tách B (natri hydro carbonat) vào hỗn hợp này (nồng độ ion bicarbonat trong chất lỏng thẩm tách là 30 mEq/L), và thêm nước tinh khiết vào đó để chính xác tạo thành thể tích là 350 ml. Tất cả các chất lỏng thẩm tách bicarbonat thu được (các chế phẩm lỏng thẩm tách A trong các ví dụ 1 đến 4 và các ví dụ so sánh 1 và 2 được sử dụng) chứa các ion natri là 140 mEq/L, các ion kali là 2 mEq/L, các ion canxi là 3 mEq/L, và các ion magie là 1 mEq/L. Độ pH và nồng độ canxi được ion hóa của chất lỏng thẩm tách bicarbonat thu được được đo. Độ pH được đo sử dụng dụng cụ đo độ pH (nhà sản xuất: Horiba, Ltd.; số model: F-73) ở nhiệt độ chất lỏng là 25°C và nồng độ canxi được ion hóa được đo bằng cách sử dụng thiết bị phân tích khí trong máu cobas b121 (nhà sản xuất: Roche Diagnostics).

Tổng nồng độ ion axetat, độ pH và nồng độ canxi được ion hóa trong

chất lỏng thẩm tách bicarbonat tạo thành được thể hiện trong bảng 6. Các chất lỏng thẩm tách bicarbonat được điều chế bằng cách sử dụng các chế phẩm lỏng thẩm tách A ở các ví dụ 1 đến 4 có tổng nồng độ ion axetat là 2 mEq/L hoặc lớn hơn nhưng nhỏ hơn 6 mEq/L và đã duy trì độ pH thích hợp làm chất lỏng thẩm tách, và hơn nữa duy trì nồng độ canxi được ion hóa ở mức cao khi so sánh với ví dụ so sánh 2.

Bảng 5

	Natri clorua (g)
Ví dụ so sánh 1	2,25
Ví dụ 1	2,23
Ví dụ 2	2,21
Ví dụ 3	2,19
Ví dụ 4	2,17
Ví dụ so sánh 2	2,13

Bảng 6

Chế phẩm thẩm tách A được sử dụng	Chất lỏng thẩm tách bicarbonat		
	Tổng nồng độ ion axetat (mEq/L)	Độ pH	Nồng độ canxi được ion hóa (mmol/L)
Ví dụ so sánh 1	2	7,39	1,503
Ví dụ 1	3	7,40	1,484
Ví dụ 2	4	7,40	1,478
Ví dụ 3	5	7,40	1,466
Ví dụ 4	5,997	7,40	1,452
Ví dụ so sánh 2	8	7,40	1,419

Ví dụ thí nghiệm 2

(1) Điều chế chế phẩm rắn A

Kali clorua 2,61g, canxi clorua hydrat 3,86g, magie clorua hydrat 1,78g, và thêm nước 0,53g được thêm vào, trộn và khuấy ở 150°C để thu được chế phẩm chất điện giải. Chế phẩm chất điện giải được trộn với glucoza 17,50g, axit

axetic (lượng định trước được thể hiện trong bảng 7), natri diacetat (lượng định trước được thể hiện trong bảng 7) và natri axetat (lượng định trước được thể hiện trong bảng 7) trong khi khuấy để thu được chế phẩm thẩm tách dạng rắn A.

Bảng 7

	Loại và lượng các thành phần được bổ sung làm axit axetic và/hoặc muối axetat			Tỷ lệ mol của axit axetic:natri axetat
	Natri diacetat ^{#1} (g)	Axit axetic băng ^{#2} (g)	Natri axetat ^{#3} (g)	
Ví dụ so sánh 3	0	2,10	0	1:0
Ví dụ 5	2,49	1,05	0	1:0,5
Ví dụ 6	4,97	0	0	1:1
Ví dụ 7	4,97	0	1,44	1:1,5
Ví dụ 8	4,97	0	2,87	1:2
Ví dụ so sánh 4	0	2,10	8,61	1:3

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

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

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

(2) Điều chế chế phẩm rắn A

Độ pH của dung dịch chế phẩm A được cô 175 lần

Dung dịch chế phẩm A được cô 175 lần được điều chế bằng cách hòa tan trong nước tinh khiết mỗi chế phẩm rắn A thu được nêu trên, và cô dung dịch tạo thành đến 175 lần nồng độ của mỗi thành phần trong chất lỏng thẩm tách được điều chế cuối cùng. Cụ thể là dung dịch chế phẩm A được cô 175 lần được điều chế bằng cách hòa tan tổng lượng mỗi chế phẩm rắn A trong nước tinh khiết để tạo ra thể tích 100 ml. Độ pH của dung dịch chế phẩm A được cô 175 lần thu được được đo ở nhiệt độ chất lỏng là 25°C bằng cách sử dụng dụng cụ đo độ pH (nhà sản xuất: Horiba, Ltd.; số model: F-73).

Nồng độ axit axetic bay hơi và lượng 5-HMF

Đối với mỗi chế phẩm rắn A, tổng lượng mỗi chế phẩm rắn A thu được được đựng trong túi polyetylen. Hơn nữa, nó được đựng trong túi đóng gói như được thể hiện trong bảng 8, và túi này được bịt kín. Sau đó, chế phẩm rắn A được bảo quản trong 2 tháng ở 25°C và RH 60%, và 40°C và RH 75%.

Bảng 8

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 ·24 giờ) được làm từ tấm dát mỏng trong đó màng polyetylen terephthalat, lá nhôm, và màng polyetylen được cán mỏng.
Túi PET/AL/PE + Zeolit (5%)	Túi PET/AL/PE mà trong đó 5 phần trọng lượng của zeolit được thêm vào làm chất hút ẩm trên 100 phần trọng lượng của chế phẩm thẩm tách dạng rắn A được chứa trong đó.

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

Ngoài ra, dung dịch chế phẩm A được cô 175 lần được điều chế bằng cách hòa tan tổng lượng mỗi chế phẩm thẩm tách dạng rắn A thu được nêu trên trước khi bảo quản, sau hai tuần bảo quản và sau một tháng bảo quản trong nước tinh khiết đến 100 ml trong đó chế phẩm A này được cô đến 175 lần nồng độ của mỗi thành phần trong chất lỏng thẩm tách được điều chế cuối cùng. Lượng 5-HMF trong dung dịch chế phẩm A được cô 175 lần tạo thành được đo theo cách như được mô tả nêu trên.

Các kết quả đo độ pH của dung dịch chế phẩm A được cô 175 lần được thể hiện trong bảng 9, các kết quả đo nồng độ axit axetic bay hơi được thể hiện trong các bảng 10 và 11, và các kết quả đo lượng 5-HMF được thể hiện trong các bảng 12 và 13.

Trong dung dịch chế phẩm A được cô 175 lần được điều chế từ chế phẩm thẩm tách dạng rắn A (ví dụ so sánh 3) có tỷ lệ mol của axit axetic:muối axetat là 1:0, nó có độ pH thấp khoảng 2,2, có tính axit mạnh và không thể hiện được độ an toàn trong xử lý đủ, và chế phẩm như vậy làm tăng mối lo ngại về sự ăn mòn thiết bị điều chế chất lỏng thẩm tách và thiết bị thẩm tách. Hơn nữa, trong chế phẩm thẩm tách dạng rắn A ở ví dụ so sánh 3, nồng độ axit axetic bay hơi vượt quá 1000ppm là mức không chấp nhận được trong thực tiễn lâm sàng. Ngoài ra, độ hấp phụ ở 284nm của bước sóng hấp phụ của 5-HMF là cao hơn so với độ hấp phụ trong các ví dụ khác trong khi bảo quản, và glucoza là không thể được duy trì một cách ổn định. Hơn nữa, mặc dù tỷ lệ mol 1:3 của axit axetic : muối axetat trong chế phẩm thẩm tách dạng rắn A ở ví dụ so sánh 4, nồng độ axit axetic bay hơi đã thể hiện trị số cao là 900ppm.

Ngược lại, dung dịch chế phẩm A được cô 175 lần được điều chế từ chế phẩm thẩm tách dạng rắn A (các ví dụ 5 đến 8) có tỷ lệ mol của axit axetic:muối axetat trong khoảng 1:0,5 đến 2 thể hiện độ pH là 3,9 hoặc cao hơn mà có thể được xử lý an toàn trong thực tiễn lâm sàng và sẽ không gây ra sự ăn mòn thiết bị điều chế chất lỏng thẩm tách và thiết bị thẩm tách. Hơn nữa, trong chế phẩm thẩm tách dạng rắn A của mỗi trong các ví dụ 5 đến 8, nồng độ axit axetic bay hơi là thấp hơn so với nồng độ này ở các ví dụ so sánh 3 và 4. Hơn nữa, dung dịch chế phẩm A được cô 175 lần được điều chế từ chế phẩm thẩm tách dạng rắn A (các ví dụ 5 đến 8) thể hiện trị số đủ thấp của độ hấp phụ ở bước sóng 284nm, mà là bước sóng hấp phụ của 5-HMF sau khi điều chế, khi so sánh với ví dụ so sánh 3, và như vậy sự thoái biến glucoza được ngăn đủ. Cụ thể là các ví dụ 6 đến 8 (axit axetic:muối axetat = 1:1 đến 2) đã thể hiện các trị số thấp một cách đáng kể nồng độ axit axetic bay hơi và độ hấp phụ ở bước sóng 284 nm.

Bảng 9

Chế phẩm thâm tách dạng rắn A được sử dụng	Tỷ lệ mol của axit axetic: natri axetat	Độ pH của dung dịch chế phẩm A được cô 175 lần
Ví dụ so sánh 3	1:0	2,21
Ví dụ 5	1:0,5	3,96
Ví dụ 6	1:1	4,30
Ví dụ 7	1:1,5	4,52
Ví dụ 8	1:2	4,66
Ví dụ so sánh 4	1:3	4,88

Bảng 10

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

25°C, RH 60%

	Trước khi bảo quản	Sau hai tuần		Sau một tháng		Sau hai tháng	
		Túi PET/AL/PE	Túi PET/AL/PE + zeolit (5%)	Túi PET/AL/PE	Túi PET/AL/PE + zeolit (5%)	Túi PET/AL/PE	Túi PET/AL/PE + zeolit (5%)
Ví dụ so sánh 3	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
Ví dụ 5	550	430	180	900	300	Không được đo	250
Ví dụ 6	5	50	45	15	10	20	20
Ví dụ 7	15	40	40	5	30	25	50
Ví dụ 8	5	45	20	60	50	30	10
Ví dụ so sánh 4	900	700	300	400	250	350	180

Bảng 11

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

40°C, RH 75%

	Trước khi bảo quản	Sau hai tuần		Sau một tháng		Sau hai tháng	
		Túi PET/AL/PE	Túi PET/AL/PE + zeolit (5%)	Túi PET/AL/PE	Túi PET/AL/PE + zeolit (5%)	Túi PET/AL/PE	Túi PET/AL/PE + zeolit (5%)
Ví dụ so sánh 3	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
Ví dụ 6	5	80	50	10	10	10	20
Ví dụ 7	15	40	30	20	50	35	30
Ví dụ 8	5	60	45	30	15	10	20
Ví dụ so sánh 4	900	800	800	400	150	150	60

Bảng 12

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

25°C, RH 60%

	Trước khi bảo quản	Sau hai tuần		Sau một tháng		Sau hai tháng	
		Túi PET/AL/PE	Túi PET/AL/PE + zeolit (5%)	Túi PET/AL/PE	Túi PET/AL/PE + zeolit (5%)	Túi PET/AL/PE	Túi PET/AL/PE + zeolit (5%)
Ví dụ so sánh 3	0,0218	0,1493	0,0895	0,2152	0,5588	0,5648	2,3978
Ví dụ 5	0,0192	0,0780	0,0695	0,0418	0,0211	Không được đo	0,0402
Ví dụ 6	0,0194	0,0209	0,0201	0,0191	0,0211	0,0333	0,0225
Ví dụ 7	0,0201	0,0220	0,0214	0,0226	0,0181	0,0228	0,0180
Ví dụ 8	0,0216	0,0240	0,0198	0,0194	0,0207	0,0231	0,0212
Ví dụ so sánh 4	0,0225	0,0269	0,0216	0,0194	0,0203	0,0220	0,0176

Bảng 13

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

40°C, RH 75%

	Trước khí bảo quản	Sau hai tuần		Sau một tháng		Sau hai tháng	
		Túi PET/AL/PE	Túi PET/AL/PE + zeolit (5%)	Túi PET/AL/PE	Túi PET/AL/PE + zeolit (5%)	Túi PET/AL/PE	Túi PET/AL/PE + zeolit (5%)
Ví dụ so sánh 3	0,0218	3,9277	3,9139	3,9233	3,9261	3,9177	3,9229
Ví dụ 6	0,0194	0,0232	0,0233	0,0332	0,0227	0,0275	0,0273
Ví dụ 7	0,0201	0,0229	0,0207	0,0219	0,0213	0,0225	0,0229
Ví dụ 8	0,0216	0,0248	0,0242	0,0226	0,0219	0,0236	0,0244
Ví dụ so sánh 4	0,0225	0,0272	0,0270	0,0306	0,0535	0,1038	0,0398

(3) Điều chế chất lỏng thẩm tách

Hai (2) ml dung dịch chế phẩm A được cô 175 lần được điều chế nêu trên được cân chính xác và nước tinh khiết được thêm vào đó để tạo ra thể tích khoảng 300 ml. Dung dịch này được thêm chế phẩm thẩm tách S (natri clorua) (trong lượng định trước được thể hiện trong bảng 14), chế phẩm thẩm tách B (natri hydro carbonat) 0,882g (nồng độ ion bicarbonat của chất lỏng thẩm tách là 30 mEq/L), và nước tinh khiết để tạo chính xác thể tích là 350 ml, nhờ đó điều chế chất lỏng thẩm tách bicarbonat. Bất kỳ một trong các chất lỏng thẩm tách bicarbonat thu được (các chế phẩm rắn A ở các ví dụ 5 đến 8 và các ví dụ so sánh 3 và 4 được sử dụng) chứa các ion natri là 140 mEq/L, các ion kali là 2 mEq/L, các ion canxi là 3 mEq/L, và các ion magie là 1 mEq/L.

Bảng 14

	Natri clorua (g)
Ví dụ so sánh 3	2,25
Ví dụ 5	2,23
Ví dụ 6	2,21
Ví dụ 7	2,19
Ví dụ 8	2,17
Ví dụ so sánh 4	2,13

Hơn nữa, tổng nồng độ các ion axetat trong các chất lỏng thẩm tách bicarbonat tạo thành (sử dụng các chế phẩm rắn A ở các ví dụ 5 đến 8 và các ví dụ so sánh 3 và 4) được thể hiện trong bảng 15, và xác nhận thấy chất lỏng thẩm tách bicarbonat được điều chế bằng cách sử dụng chế phẩm rắn A có tỷ lệ mol của axit axetic:natri axetat là 1:0,5 đến 2 có thể thỏa mãn tổng nồng độ ion axetat trong khoảng 2 mEq/L hoặc lớn hơn nhưng nhỏ hơn 6 mEq/L.

Bảng 15

Chế phẩm rắn A được sử dụng	Tỷ lệ mol của axit axetic:natri axetat	Tổng nồng độ ion axetat trong chất lỏng thẩm tách bicarbonat (mEq/L)
Ví dụ so sánh 3	1:0	2
Ví dụ 5	1:0,5	3
Ví dụ 6	1:1	4
Ví dụ 7	1:1,5	5
Ví dụ 8	1:2	5,997
Ví dụ so sánh 4	1:3	8

Ví dụ thí nghiệm 3

(1) Điều chế chế phẩm rắn A

Ví dụ 9

Kali clorua 2,61g, canxi clorua hydrat 3,86g, magie clorua hydrat 1,78g, và thêm nước 0,53g được thêm vào, trộn, và làm khô ở 150°C để thu được chế phẩm chất điện giải. Hơn nữa, một cách riêng biệt, axit axetic băng 0,105kg và natri axetat khan 0,144kg được trộn để tạo ra hỗn hợp axit axetic/natri axetat.

Chế phẩm chất điện giải được trộn với glucoza 17,50g, natri diacetat 3,48g, và hỗn hợp 1,49g axit axetic và natri axetat cùng với khuấy để thu được chế phẩm thẩm tách dạng rắn A. Tỷ lệ mol của axit axetic:natri axetat trong chế phẩm thẩm tách dạng rắn A thu được là 1:1.

Ví dụ 10

Kali clorua 2,61g, canxi clorua hydrat 3,86g, magie clorua hydrat 1,78g, và thêm nước 0,53g được thêm vào, trộn, và làm khô ở 150°C để thu được chế phẩm chất điện giải. Hơn nữa, một cách riêng biệt, axit axetic băng 0,105kg và natri axetat khan 0,144kg được trộn để tạo ra hỗn hợp axit axetic/natri axetat. Chế phẩm chất điện giải được trộn với glucoza 17,50g, natri diacetat 2,49g, và hỗn hợp 2,49g axit axetic và natri axetat cùng với khuấy để thu được chế phẩm thẩm tách dạng rắn A. Tỷ lệ mol của axit axetic:natri axetat trong chế phẩm thẩm tách dạng rắn A thu được là 1:1.

Ví dụ 11

Kali clorua 2,61g, canxi clorua hydrat 3,86g, magie clorua hydrat 1,78g, và thêm nước 0,53g được thêm vào, trộn, và làm khô ở 150°C để thu được chế phẩm chất điện giải. Hơn nữa, một cách riêng biệt, axit axetic băng 0,105kg và natri axetat khan 0,144 kg được trộn để tạo ra hỗn hợp axit axetic/natri axetat. Chế phẩm chất điện giải được trộn với glucoza 17,50g, natri diacetat 0,99g, và hỗn hợp 3,98g axit axetic và natri axetat cùng với khuấy để thu được chế phẩm thẩm tách dạng rắn A. Tỷ lệ mol của axit axetic:natri axetat trong chế phẩm thẩm tách dạng rắn A thu được là 1:1.

Ví dụ 12

Kali clorua 2,61g, canxi clorua hydrat 3,86g, magie clorua hydrat 1,78g, và thêm nước 0,53g được thêm vào, trộn, và làm khô ở 150°C để thu được chế phẩm chất điện giải. Hơn nữa, một cách riêng biệt, axit axetic băng 0,105kg và natri axetat khan 0,144 kg được trộn để tạo ra hỗn hợp axit axetic/natri axetat.

Chế phẩm chất điện giải được trộn với glucoza 17,50g và hỗn hợp 4,97g axit axetic và natri axetat cùng với khuấy để thu được chế phẩm thẩm tách dạng rắn A. Tỷ lệ mol của axit axetic:natri axetat trong chế phẩm thẩm tách dạng rắn A thu được là 1:1.

Đối với mỗi chế phẩm thẩm tách dạng rắn A (các ví dụ 9 đến 12), loại và lượng các thành phần được thêm làm axit axetic và/hoặc muối axetat, và tỷ lệ mol của axit axetic:natri axetat được thể hiện trong bảng 16.

Bảng 16

	Loại và lượng các thành phần được bổ sung làm axit axetic và/hoặc muối axetat			Tỷ lệ mol của axit axetic:natri axetat
	Natri diacetat ^{#1} (g)	Axit axetic ^{#2} (g)	Natri axetat ^{#3} (g)	
Ví dụ 9	3,48	0,63	0,86	1:1
Ví dụ 10	2,49	1,05	1,44	1:1
Ví dụ 11	0,99	1,68	2,30	1:1
Ví dụ 12	0	2,10	2,87	1:1

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

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

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

(2) Đánh giá độ ổn định trong thời gian dài và độ ổn định được tăng cường của chế phẩm thẩm tách dạng rắn A

Đối với mỗi chế phẩm thẩm tách A (các ví dụ 9 đến 12), tổng lượng của mỗi trong các chế phẩm rắn A thu được được đựng trong túi polyetylen. Hơn nữa, nó được đựng trong túi PET/AL/PE được thể hiện trong bảng 8, được bịt kín và bảo quản ở 25°C và RH 60%, và 40°C và RH 75% trong hai tháng.

Nồng độ axit axetic bay hơi của mỗi chế phẩm thẩm tách A trước khi bảo quản, sau hai tuần bảo quản, và sau một tháng bảo quản được đo theo cách như trong dụ thí nghiệm 2. Hơn nữa, dung dịch chế phẩm A được cô 175 lần được điều chế bằng cách hòa tan trong nước tinh khiết tổng lượng mỗi chế phẩm

thẩm tách dạng rắn A trước khi bảo quản, sau hai tuần bảo quản, và sau một tháng bảo quản đến thể tích 100 ml trong đó such chế phẩm A được cô đến 175 lần nồng độ của mỗi thành phần trong chất lỏng thẩm tách được điều chế cuối cùng. Độ pH và lượng 5-HMF của dung dịch chế phẩm A được cô 175 lần thu được được đo theo cách giống như trong ví dụ thí nghiệm 2.

Các kết quả thu được được thể hiện trong các bảng 17 và 18. Từ các kết quả này, các chế phẩm thẩm tách dạng rắn A ở các ví dụ 9 đến 12 đã ngăn đủ sự bay hơi của axit axetic và sự thoái biến của glucoza sau thời gian dài và việc thử nghiệm tăng cường. Điều này thể hiện các chế phẩm A như vậy có độ bền bảo quản vượt trội.

Bảng 17

25°C, RH 60%

	Độ pH của dung dịch chế phẩm A được cô 175 lần	Nồng độ axit axetic bay hơi (ppm)				5-HMF (độ hấp phụ: 284 nm)			
	Trước khi bảo quản	Trước khi bảo quản	Sau hai tuần bảo quản	Sau một tháng bảo quản	Sau hai tháng bảo quản	Trước khi bảo quản	Sau hai tuần bảo quản	Sau một tháng bảo quản	Sau hai tháng bảo quản
Ví dụ 9	4,31	10	40	10	60	0,0193	0,0188	0,0178	0,0190
Ví dụ 10	4,32	5	30	35	40	0,0176	0,0196	0,0180	0,0189
Ví dụ 11	4,31	10	20	10	40	0,0176	0,0182	0,0151	0,0158
Ví dụ 12	4,31	5	20	5	10	0,0156	0,0175	0,0138	0,0142

Bảng 18

40°C, RH 75%

	Độ pH của dung dịch chế phẩm A được cô 175 lần	Nồng độ axit axetic bay hơi (ppm)				5-HMF (độ hấp phụ: 284 nm)			
	Trước khi bảo quản	Trước khi bảo quản	Sau hai tuần bảo quản	Sau một tháng bảo quản	Sau hai tháng bảo quản	Trước khi bảo quản	Sau hai tuần bảo quản	Sau một tháng bảo quản	Sau hai tháng bảo quản
Ví dụ 9	4,31	10	55	15	20	0,0193	0,0225	0,0212	0,0214
Ví dụ 10	4,32	5	20	20	20	0,0176	0,0196	0,0197	0,0205
Ví dụ 11	4,31	10	60	20	5	0,0176	0,0197	0,0187	0,0192
Ví dụ 12	4,31	5	20	5	15	0,0156	0,0193	0,0172	0,0176

Ví dụ thí nghiệm 4

(1) Điều chế chế phẩm rắn A (các ví dụ 13 đến 15)

Kali clorua 2,61g, canxi clorua hydrat 3,86g, và magie clorua hydrat 1,78g được thêm vào và trộn để thu được chế phẩm chất điện giải. Hơn nữa, một cách riêng biệt, axit axetic băng 0,105kg và natri axetat khan 0,144kg được trộn để tạo ra hỗn hợp axit axetic/natri axetat. Chế phẩm chất điện giải 8,25g được trộn với glucoza 17,50g, hỗn hợp (lượng định trước được thể hiện trong bảng 19) của axit axetic và muối axetat, và natri diaxetat (lượng định trước được thể hiện trong bảng 19) cùng với khuấy để thu được chế phẩm thẩm tách dạng rắn A.

(2) Điều chế chế phẩm rắn A (các ví dụ 16 đến 18)

Kali clorua 2,61g, canxi clorua khan 2,91g, và magie clorua khan 0,83g được thêm vào và trộn để thu được chế phẩm chất điện giải. Hơn nữa, một cách riêng biệt, axit axetic băng 0,105kg và natri axetat khan 0,144kg được trộn để tạo ra hỗn hợp axit axetic/natri axetat. Chế phẩm chất điện giải 6,35g được trộn

với glucoza 17,50g, hỗn hợp (lượng định trước được thể hiện trong bảng 19) của axit axetic và muối axetat, và natri axetat (lượng định trước được thể hiện trong bảng 19) cùng với khuấy để thu được chế phẩm thẩm tách dạng rắn A.

Bảng 19

	Lượng bổ sung hỗn hợp axit axetic:muối axetat (g)	Lượng bổ sung natri axetat (g)	Tỷ lệ mol của axit axetic:natri axetat
Ví dụ 13	4,97	0	1:1
Ví dụ 14	4,97	0,72	1:1,25
Ví dụ 15	4,97	1,44	1:1,5
Ví dụ 16	4,97	0	1:1
Ví dụ 17	4,97	0,72	1:1,25
Ví dụ 18	4,97	1,44	1:1,5

(3) Đánh giá chế phẩm rắn A

Độ pH của dung dịch chế phẩm A được cô 175 lần

Sử dụng từng chế phẩm rắn A thu được nêu trên, độ pH, nồng độ axit axetic bay hơi, và lượng 5-HMF của dung dịch chế phẩm A được cô 175 lần được đo theo cách như trong ví dụ thí nghiệm 2.

Các kết quả đo độ pH của dung dịch chế phẩm A được cô 175 lần được thể hiện trong bảng 20, các kết quả đo nồng độ axit axetic bay hơi được thể hiện trong bảng 21, và các kết quả đo lượng 5-HMF được thể hiện trong bảng 22.

Tất cả các dung dịch chế phẩm A được cô 175 lần thu được bằng cách sử dụng các chế phẩm thẩm tách dạng rắn A (các ví dụ 13 đến 18) có tỷ lệ mol của axit axetic:natri axetat là 1:1 đến 1,5 đã thể hiện độ pH là 4 hoặc cao hơn, mà có thể được xử lý an toàn trong thực tiễn lâm sàng và sẽ không gây ra sự ăn mòn thiết bị điều chế chất lỏng thẩm tách và thiết bị thẩm tách. Trong các ví dụ 13 đến 15 mà trong đó canxi clorua hydrat và magie clorua hydrat được sử dụng và không bao gồm quy trình làm khô, nồng độ axit axetic bay hơi trước khi bảo quản là thấp khi so sánh với các ví dụ so sánh 3 và 4 của ví dụ thí nghiệm 2 mà trong đó bao gồm quy trình làm khô. Trong các ví dụ 16 đến 18 mà trong đó canxi clorua khan và magie clorua khan được sử dụng, dung dịch chế phẩm A

được cô 175 lần như vậy thể hiện các trị số thấp nồng độ axit axetic bay hơi và độ hấp phụ ở bước sóng 284nm, mà là bước sóng hấp phụ của 5-HMF, trước khi bảo quản và cả trong khi bảo quản ở 40°C và RH 75% khi so sánh với các ví dụ 13 đến 15 mà trong đó canxi clorua hydrat và magie clorua hydrat được sử dụng và không bao gồm quy trình làm khô. Nó tiết lộ rằng sự cải thiện độ ổn định của chế phẩm thẩm tách cũng như sự giảm mùi axit axetic có thể đạt được một cách hiệu quả bằng cách sử dụng anhydrit cho các thành phần chất điện giải được kết hợp.

Bảng 20

Chế phẩm thẩm tách dạng rắn A được sử dụng	Tỷ lệ mol của axit axetic: natri axetat	Độ pH của chế phẩm lỏng thẩm tách A
Ví dụ 13	1:1	4,28
Ví dụ 14	1:1,25	4,39
Ví dụ 15	1:1,5	4,49
Ví dụ 16	1:1	4,29
Ví dụ 17	1:1,25	4,40
Ví dụ 18	1:1,5	4,50

Bảng 21

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

40°C, RH 75%

	Trước khi bảo quản	Sau hai tuần	Sau một tháng	Sau hai tháng
		Túi PET/AL/PE	Túi PET/AL/PE	Túi PET/AL/PE
Ví dụ 13	700	>1000	>1000	>1000
Ví dụ 14	800	>1000	>1000	>1000
Ví dụ 15	400	>1000	>1000	>1000
Ví dụ 16	40	30	140	150
Ví dụ 17	30	400	110	100
Ví dụ 18	60	150	160	140

Bảng 22

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

40°C, RH 75%

	Trước khi bảo quản	Sau hai tuần	Sau một tháng	Sau hai tháng
		Túi PET/AL/PE	Túi PET/AL/PE	Túi PET/AL/PE
Ví dụ 13	0,0103	0,3745	1,9619	3,4302
Ví dụ 14	0,0106	0,3415	1,1608	2,7101
Ví dụ 15	0,0090	0,2567	0,8680	2,9590
Ví dụ 16	0,0114	0,0110	0,0129	0,0126
Ví dụ 17	0,0108	0,0147	0,0121	0,0123
Ví dụ 18	0,0115	0,0110	0,0121	0,0153

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm thẩm tách loại ba phần dùng để bào chế chất lỏng thẩm tách bicarbonat, bao gồm chế phẩm S chứa natri clorua, chế phẩm B chứa natri bicarbonat, và chế phẩm A chứa thành phần chất điện giải khác với natri clorua và natri bicarbonat và chứa glucoza, trong đó:

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

muối axetat là natri axetat và/hoặc kali axetat, và

chế phẩm thẩm tách loại ba phần được sử dụng để điều chế chất lỏng thẩm tách có tổng nồng độ ion axetat là 2 mEq/L hoặc lớn hơn nhưng nhỏ hơn 6 mEq/L.

2. Chế phẩm thẩm tách loại ba phần theo điểm 1, trong đó tỷ lệ mol của axit axetic:muối axetat trong chế phẩm A là 1:1 đến 1,5.

3. Chế phẩm thẩm tách loại ba phần theo điểm 1 hoặc 2, trong đó chất lỏng thẩm tách có tổng nồng độ ion axetat là từ 2 đến 5 mEq/L.

4. Chế phẩm thẩm tách loại ba phần theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó khi chế phẩm A được chuyển hóa thành trạng thái dung dịch nước mà được cô đến 175 lần nồng độ của mỗi thành phần trong chất lỏng thẩm tách được điều chế sau cùng, dung dịch nước này có độ pH từ 3,9 đến 4,7.

5. Chế phẩm thẩm tách loại ba phần theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó chế phẩm A còn chứa thành phần chất điện giải sinh lý dụng khác với axit axetic, muối axetat, natri clorua và natri bicarbonat.

6. Chế phẩm thẩm tách loại ba phần theo điểm 5, trong đó chất điện giải bao gồm kali clorua, magie clorua và canxi clorua.

7. Chế phẩm thẩm tách loại ba phần theo điểm 5 hoặc 6, trong đó chế phẩm A

còn chứa muối của axit hữu cơ khác với muối axetat làm chất điện giải và/hoặc chứa axit hữu cơ khác với axit axetic làm chất điều chỉnh độ pH.

8. Chế phẩm thẩm tách loại ba phần theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó chế phẩm A ở dạng chất rắn.

9. Chế phẩm thẩm tách loại ba phần theo điểm 6, trong đó chế phẩm A là dạng chất rắn và magie clorua và/hoặc canxi clorua là chất khô hoặc anhydrit.

10. Chế phẩm thẩm tách loại ba phần theo điểm 8 hoặc 9, trong đó axit axetic và muối axetat được chứa dưới dạng hỗn hợp của chúng.

11. Chế phẩm thẩm tách loại ba phần theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 8 đến 10, trong đó ít nhất một số axit axetic và muối axetat được chứa ở dạng diaxetat kim loại kiềm.

12. Chế phẩm thẩm tách loại ba phần theo điểm 11, trong đó diaxetat kim loại kiềm là natri diaxetat và/hoặc kali diaxetat.

13. Chế phẩm thẩm tách loại ba phần theo điểm 7, trong đó muối của axit hữu cơ ít nhất là một loại được chọn từ nhóm bao gồm natri lactat, natri gluconat, natri xitrat, natri malat và natri succinat.

14. Chế phẩm thẩm tách loại ba phần theo điểm 7, trong đó axit hữu cơ là ít nhất một loại được chọn từ nhóm bao gồm axit lactic, axit gluconic, glucono- δ -lacton, axit xitric, axit malic và axit succinic.

15. Chế phẩm thẩm tách loại ba phần theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 8 đến 14, trong đó:

chế phẩm A bao gồm thành phần thứ nhất chứa hỗn hợp của axit axetic và muối axetat, và thành phần thứ hai chứa chế phẩm gồm chất điện giải sinh lý dụng khác với axit axetic và muối axetat,

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 hai, và

glucoza được chứa trong chế phẩm của thành phần thứ hai, và/hoặc thành phần thứ ba chứa glucoza một cách riêng biệt với thành phần thứ nhất và thành phần thứ hai được chứa.

16. Chế phẩm thẩm tách loại ba phần theo điểm 15, trong đó thành phần thứ hai chứa kali clorua, magie clorua và canxi clorua làm chất điện giải.

17. Chế phẩm thẩm tách loại ba phần theo điểm 15 hoặc 16, trong đó thành phần thứ hai còn chứa muối của axit hữu cơ khác với muối axetat làm chất điện giải.

18. Chế phẩm thẩm tách loại ba phần theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 8 đến 17, trong đó chế phẩm S, chế phẩm B, và chế phẩm A được đựng trong đồ chứa dạng bao gói có độ thấm hơi nước là $0,5 \text{ g/m}^2 \cdot 24$ giờ hoặc thấp hơn.

19. Chế phẩm thẩm tách loại ba phần theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 8 đến 18, trong đó chế phẩm S, chế phẩm B, và chế phẩm A được đựng trong đồ chứa dạng bao gói cùng với chất hút ẩm.