



(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)



1-0034000

(51)^{2020.01} C07C 51/47; C07C 62/32

(13) B

(21) 1-2020-01621

(22) 23/08/2018

(86) PCT/JP2018/031182 23/08/2018

(87) WO 2019/039553 28/02/2019

(30) 2017-161507 24/08/2017 JP

(45) 25/11/2022 416

(43) 25/08/2020 389ASC

(73) HAKKAKU-HEIWAKEIKAKU-KENNKYUUYO (JP)

1-1-1 Kaigan, Minato-ku, Tokyo 105-0022, Japan

(72) UTSUMI, Kazuo (JP); NAKAMURA, Yasushi (JP); TOYOSHIMA, Hirokazu (JP);
TAKEDA, Tooru (JP).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT AXIT SIKIMIC

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp sản xuất axit sikimic, nhờ đó axit sikimic có thể thu được với hiệu suất cao. Phương pháp sản xuất axit sikimic bao gồm bước thu hồi axit sikimic từ dung dịch chứa axit sikimic, và khác biệt ở chỗ bước thu hồi axit sikimic này bao gồm bước (P1) trong đó dung dịch chứa axit sikimic được xử lý bằng chất hấp phụ tổng hợp kỵ nước, nhờ đó thu được dung dịch đã được xử lý, và bước (P2) trong đó phần chiết chứa axit sikimic thu được từ dung dịch đã được xử lý, mà đã được xử lý bằng ít nhất là bước (P1), bằng phương pháp sắc ký trao đổi ion sử dụng nhựa trao đổi ion lưỡng tính.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp sản xuất axit sikimic.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Axit sikimic, một hợp chất hữu cơ tự nhiên, là hợp chất trung gian quan trọng trong quá trình sinh tổng hợp các axit amin thơm, alkanoit, và các chất tương tự, và được sử dụng trong công nghiệp làm hợp chất nguyên liệu thô để sản xuất dược phẩm, thuốc diệt cỏ, các chất kháng khuẩn, và các sản phẩm tương tự. Ví dụ, axit sikimic được biết là hợp chất nguyên liệu thô của oseltamivir, oseltamivir được biết đến là được chất điều trị nhiễm virus cúm.

Một trong những phương pháp sản xuất axit sikimic, được chiết từ một loại thực vật có tên là “đại hồi (*Illicium verum*)” là đã biết. Từ chất lỏng chứa axit sikimic được chiết từ “*Illicium verum*” bằng dung môi, axit sikimic được tách ra và sản xuất.

Ví dụ, tài liệu sáng chế 1 bộc lộ phương pháp chiết và tách axit sikimic bằng cách kết tinh từ các tinh thể thô sau khi khử màu bằng than hoạt tính sau khi chiết bằng etanol hoặc metanol từ “*Illicium verum*” đã được nghiền và khử chất béo.

Tài liệu sáng chế 2 bộc lộ phương pháp thu được axit sikimic bằng cách loại bỏ chất lỏng ion bằng nhựa trao đổi anion bazơ mạnh sau khi chiết axit sikimic từ thực vật bằng cách thêm chất lỏng ion có khả năng hòa tan xenluloza.

Danh mục tài liệu viện dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: CN101168503 B

Tài liệu sáng chế 2: JP2012188374 A

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Tuy nhiên, phương pháp sản xuất được mô tả trong tài liệu sáng chế 1 có một vấn đề là hiệu suất của axit sikimic có trong thực vật thấp. Ngoài ra, phương pháp sản xuất được mô tả trong tài liệu sáng chế 2 cũng có hiệu suất axit sikimic thấp và yêu cầu sử dụng dung môi đặc biệt như chất lỏng ion.

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất phương pháp sản xuất axit sikimic, mà có thể tạo ra axit sikimic với hiệu suất cao.

Là kết quả của các nghiên cứu chuyên sâu, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng sáng chế sau đây đáp ứng mục đích nêu trên, và đã hoàn thành sáng chế.

Giải pháp khắc phục vấn đề

Tức là, sáng chế đề cập đến các đối tượng sau đây.

<1> Phương pháp sản xuất axit sikimic, phương pháp này bao gồm bước thu hồi axit sikimic từ dung dịch chứa axit sikimic,

trong đó bước thu hồi axit sikimic bao gồm các bước:

bước (P1) xử lý dung dịch chứa axit sikimic bằng chất hấp phụ tổng hợp kỵ nước để thu được chất lỏng xử lý; và

bước (P2) thu được phần chiết chứa axit sikimic từ chất lỏng xử lý được thực hiện ít nhất là bước (P1), bằng phương pháp sắc ký trao đổi ion sử dụng nhựa trao đổi ion lưỡng tính.

<2> Phương pháp sản xuất axit sikimic theo mục <1>, phương pháp này bao gồm bước (P3) trong bước thu hồi axit sikimic sau bước (P2),

trong đó bước (P3) là bước cô đặc và sấy khô phần chiết thu được trong bước (P2).

<3> Phương pháp sản xuất axit sikimic theo mục <1> hoặc <2>, phương

pháp này bao gồm bước thu được dung dịch chứa axit sikimic trước bước thu hồi axit sikimic,

trong đó bước thu được dung dịch chứa axit sikimic bao gồm các bước:

bước (E1) chiết axit sikimic từ thực vật chứa axit sikimic; và

bước (E2) phân tách rắn-lỏng dịch chiết chứa axit sikimic sau bước (E1).

<4> Phương pháp sản xuất axit sikimic theo mục <3>, phương pháp này còn bao gồm bước (E0) và bước (E1a),

trong đó bước (E0) là bước nghiền thực vật chứa axit sikimic để thu được sản phẩm nghiền trước bước (E1), và

trong đó bước (E1a) là bước xử lý dịch chiết chứa axit sikimic bằng enzym giữa bước (E1) và bước (E2).

<5> Phương pháp sản xuất axit sikimic theo mục bất kỳ trong số các mục từ <1> đến <4>, phương pháp này còn bao gồm bước (P1a) giữa bước (P1) và bước (P2) trong bước thu hồi axit sikimic,

trong đó bước (P1a) là bước cho chất lỏng xử lý thu được trong bước (P1) tiếp xúc với nhựa trao đổi anion bazơ mạnh, và hấp phụ axit sikimic có trong nhựa trao đổi anion bazơ mạnh này, sau đó tách rửa axit sikimic bằng dung dịch axit ra khỏi nhựa trao đổi anion bazơ mạnh mà axit sikimic được hấp phụ vào.

<6> Phương pháp sản xuất axit sikimic theo mục bất kỳ trong số các mục từ <1> đến <5>, trong đó chất hấp phụ tổng hợp kỵ nước là chất hấp phụ tổng hợp dây thom.

<7> Phương pháp sản xuất axit sikimic theo mục <3> hoặc <4>, trong đó thực vật chứa axit sikimic là thực vật thuộc họ Shikimi.

<8> Phương pháp sản xuất axit sikimic theo mục <4>, trong đó enzym là enzym phân hủy thành tế bào thực vật.

<9> Phương pháp sản xuất axit sikimic, phương pháp này bao gồm bước thu được dung dịch chứa axit sikimic,

trong đó bước thu được dung dịch chứa axit sikimic bao gồm các bước:

bước (e0) nghiền thực vật chứa axit sikimic để thu được sản phẩm nghiền;

bước (e1) thu được dịch chiết từ thực vật chứa axit sikimic đã được nghiền bằng dung môi chứa nước;

bước (e1a) xử lý dịch chiết thu được trong bước (e1) bằng enzym; và

bước (e2) phân tách rắn-lỏng dịch chiết đã được xử lý trong bước (e1a).

<10> Phương pháp sản xuất axit sikimic theo mục <9>, phương pháp này bao gồm bước thu hồi axit sikimic từ dung dịch chứa axit sikimic, sau bước thu được dung dịch chứa axit sikimic,

trong đó bước thu hồi axit sikimic bao gồm các bước:

bước (P1) xử lý dung dịch chứa axit sikimic bằng chất hấp phụ tổng hợp kỵ nước để thu được chất lỏng xử lý; và

bước (P2) thu được phần chiết chứa axit sikimic từ chất lỏng xử lý được thực hiện ít nhất là bước (P1), bằng phương pháp sắc ký trao đổi ion sử dụng nhựa trao đổi ion lưỡng tính.

<11> Phương pháp sản xuất axit sikimic theo mục <10>, phương pháp này bao gồm bước (P3) trong bước thu hồi axit sikimic sau bước (P2),

trong đó bước (P3) là bước cô đặc và sấy khô phần chiết thu được trong bước (P2).

<12> Phương pháp sản xuất axit sikimic theo mục <10> hoặc <11>, phương pháp này còn bao gồm bước (P1a) giữa bước (P1) và bước (P2) trong bước thu hồi axit sikimic,

trong đó bước (P1a) là bước cho chất lỏng xử lý thu được trong bước

(P1) tiếp xúc với nhựa trao đổi anion bazơ mạnh, và hấp phụ axit sikimic có trong nhựa trao đổi anion bazơ mạnh này, sau đó tách rửa axit sikimic bằng dung dịch axit ra khỏi nhựa trao đổi anion bazơ mạnh mà axit sikimic được hấp phụ vào.

<13> Phương pháp sản xuất axit sikimic theo mục bất kỳ trong số các mục từ <10> đến <12>, trong đó chất hấp phụ tổng hợp kỵ nước là chất hấp phụ tổng hợp dây thom.

<14> Phương pháp sản xuất axit sikimic theo mục bất kỳ trong số các mục từ <9> đến <13>, trong đó thực vật chứa axit sikimic là thực vật thuộc họ Shikimi.

<15> Phương pháp sản xuất axit sikimic theo mục bất kỳ trong số các mục từ <9> đến <14>, trong đó enzym là enzym phân hủy thành tế bào thực vật.

<16> Phương pháp sản xuất axit sikimic theo mục <5> hoặc <12>, trong đó nhựa trao đổi anion bazơ mạnh chứa nhóm dimetyletanol amoni.

Các tác dụng có lợi của sáng chế

Theo sáng chế, phương pháp sản xuất axit sikimic có thể thu được axit sikimic với hiệu suất cao được đề xuất.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, các phương án theo sáng chế sẽ được mô tả một cách chi tiết. Tuy nhiên, việc mô tả các yếu tố cấu thành được nêu dưới đây là ví dụ (ví dụ đại diện) về phương án của sáng chế và sáng chế được mô tả dưới đây không bị giới hạn ở nội dung này, trừ khi nội dung chính được thay đổi.

Sáng chế bao gồm bước thu hồi axit sikimic từ dung dịch chứa axit sikimic. Bước này bao gồm bước (P1) xử lý dung dịch chứa axit sikimic bằng chất hấp phụ tổng hợp kỵ nước để thu được chất lỏng xử lý, và bước (P2) thu được axit sikimic từ chất lỏng xử lý sau khi thực hiện bước nêu trên bằng

phương pháp sắc ký trao đổi ion sử dụng nhựa trao đổi ion lưỡng tính. Đây là hai trong số các bước để thu được phần chiết mong muốn. Phương pháp sản xuất axit sikimic bao gồm bước (P2) thu được phần chiết chứa axit sikimic từ chất lỏng xử lý sau khi thực hiện bước (P1) có thể được gọi là “phương pháp sản xuất (I) của sáng chế”.

Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng trong phương pháp thu được axit sikimic bằng cách xử lý dịch chiết chứa axit sikimic bằng than hoạt tính hoặc kết tinh ra khỏi các tinh thể thô, lượng axit sikimic không được thu hồi là lớn, và điều này làm giảm hiệu suất. Trong phương pháp sản xuất (I) của sáng chế, bằng cách bao gồm bước (P1) và bước (P2), axit sikimic có độ tinh khiết cao có thể thu được với hiệu suất cao từ dung dịch chứa axit sikimic. Điều này được cho là bởi vì, trong phương pháp sản xuất (I) của sáng chế, nhiều tạp chất có trong dung dịch chứa axit sikimic có thể được loại bỏ bằng cách xử lý dung dịch chứa axit sikimic bằng chất hấp phụ tổng hợp kỵ nước, và làm cho dễ dàng hơn để phân tách axit sikimic và các tạp chất khi phân tách và tách rửa axit sikimic bằng sắc ký trao đổi ion.

Ngoài ra, sáng chế bao gồm bước thu được “dung dịch chứa axit sikimic”. Bước thu được “dung dịch chứa axit sikimic” gồm bước (e0), bước (e1), bước (e1a), và bước (e2). Bước (e0) là bước nghiền thực vật chứa axit sikimic thành sản phẩm nghiền. Bước (e1) là bước chiết axit sikimic từ thực vật đã nghiền chứa axit sikimic thu được trong bước (e0) bằng dung môi, bao gồm nước, để thu được dịch chiết. Bước (e1a) là bước xử lý dịch chiết thu được trong bước (e1) bằng enzym. Bước (e2) là bước trong đó dịch chiết thu được trong bước (e1a) được cho phân tách rắn-lỏng. Các bước (e0), bước (e1), bước (e1a) và bước (e2) này có thể được mô tả là “phương pháp sản xuất (II) của sáng chế”, mà đề cập đến phương pháp sản xuất axit sikimic.

Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra vấn đề là khả năng lọc của dịch chiết là thấp khi chiết từ nguyên liệu thực vật chứa axit sikimic đã được nghiền bằng

dung môi, bao gồm nước, mà không cần sử dụng dung môi đặc biệt. Trong phương pháp sản xuất (II) của sáng chế, bằng cách bao gồm bước (e0), bước (e1), bước (e1a) và bước (e2), lượng axit sikimic được chiết được cải thiện, và khả năng lọc được cải thiện. Điều này được cho là do các hạt mịn (đặc biệt là các hạt mịn từ 1 μm trở xuống) có trong dịch chiết axit sikimic, các hạt mịn này làm giảm khả năng lọc của dịch chiết axit sikimic được chiết bằng dung môi, bao gồm nước, bị phân hủy nhờ xử lý bằng enzym. Tức là, một lượng lớn các hạt mịn có trong dịch chiết axit sikimic được chiết bằng dung môi chứa nước, và các hạt mịn này có khả năng bị tắc trong bộ lọc hoặc tương tự trong quá trình phân tách rắn-lỏng như lọc. Bằng cách xử lý dịch chiết bằng enzym, các hạt mịn trong dịch chiết bị phân hủy, và việc gây tắc bộ lọc hoặc tương tự được ngăn chặn. Cho rằng việc này cải thiện khả năng lọc.

Sau đây, phương pháp sản xuất (I) của sáng chế và phương pháp sản xuất (II) của sáng chế sẽ được mô tả lần lượt.

[Phương pháp sản xuất (I) của sáng chế]

Phương pháp sản xuất (I) của sáng chế bao gồm bước thu hồi axit sikimic từ dung dịch chứa axit sikimic. Bước thu hồi axit sikimic bao gồm bước (P1), xử lý dung dịch chứa axit sikimic bằng chất hấp phụ tổng hợp kỵ nước để thu được chất lỏng xử lý, và bước (P2), thu được phần chiết chứa axit sikimic bằng phương pháp in thạch bản bằng cách xử lý chất lỏng xử lý thu được trong bước (P1) bằng sắc ký trao đổi ion sử dụng nhựa trao đổi ion lưỡng tính.

[Bước (P1)]

Bước (P1) là bước xử lý dung dịch chứa axit sikimic bằng chất hấp phụ tổng hợp kỵ nước để thu được chất lỏng xử lý. Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng nhiều tạp chất (chất màu và các chất tương tự) có trong dung dịch chứa axit sikimic (đặc biệt là dịch chiết thu được bằng cách chiết axit sikimic từ thực vật chứa axit sikimic) được hấp phụ vật lý một cách dễ dàng trong chất hấp phụ tổng hợp kỵ nước. Do đó, bằng cách xử lý bằng chất hấp phụ tổng hợp

ky nước, axit sikimic có vòng xyclohexen được tách rửa mà không bị hấp phụ vật lý vào chất hấp phụ tổng hợp ky nước. Mặt khác, nhiều tạp chất có thể được hấp phụ vật lý vào chất hấp phụ tổng hợp ky nước này và được loại bỏ.

Các ví dụ về dung dịch chứa axit sikimic bao gồm dịch chiết thu được bằng cách chiết axit sikimic từ thực vật chứa axit sikimic. Dung dịch chứa axit sikimic có thể được sử dụng ở dạng như vậy, hoặc có thể được sử dụng sau khi được cô đặc hoặc pha loãng thích hợp.

Phương pháp điều chế dung dịch chứa axit sikimic sẽ được mô tả chi tiết sau.

“Chất hấp phụ tổng hợp ky nước” là chất hấp phụ ky nước gồm polyme liên kết ngang có cấu trúc rỗng. Nó có đặc tính hấp phụ các chất hữu cơ khác nhau trong dung dịch nhờ sự tương tác vật lý giữa các lỗ rỗng và chất được hấp phụ.

Loại chất hấp phụ tổng hợp ky nước không bị giới hạn cụ thể miễn là có thể đạt được mục đích của sáng chế, và có thể được lựa chọn một cách thích hợp. Chất hấp phụ tổng hợp ky nước tốt hơn là chất hấp phụ tổng hợp dây thơm để cải thiện hơn nữa hiệu quả loại bỏ các tạp chất hữu cơ được tạo ra trong con đường sikimat có vòng benzen. “Chất hấp phụ tổng hợp dây thơm” là một chất trong đó polyme liên kết ngang tạo thành chất hấp phụ tổng hợp có một nhóm vòng thơm như vòng benzen. Ví dụ về chất hấp phụ tổng hợp dây thơm bao gồm vật liệu rỗng làm từ copolyme styren-divinylbenzen.

Độ rỗng của chất hấp phụ tổng hợp ky nước không bị giới hạn cụ thể. Thể tích lỗ rỗng của chất hấp phụ tổng hợp ky nước tốt hơn là 0,5 đến 3 mL/g, tốt hơn nữa là 1 đến 3 mL/g, thậm chí tốt hơn là 1 đến 2 mL/g. Ngoài ra, chất hấp phụ tổng hợp ky nước thường có dạng hình cầu. Ngoài ra, tốt hơn là 90% hoặc lớn hơn chất hấp phụ tổng hợp ky nước nói trên có đường kính hạt lớn hơn 250 μm .

Các ví dụ cụ thể của chất hấp phụ tổng hợp ky nước bao gồm “Diaion

(nhãn hiệu đã đăng ký) HP20”, (được sản xuất bởi Mitsubishi Chemical Corporation) và “Diaion (nhãn hiệu đã đăng ký) HP21” (được sản xuất bởi Mitsubishi Chemical Corporation).

Theo sáng chế, phương pháp xử lý dung dịch chứa axit sikimic bằng chất hấp phụ tổng hợp kỵ nước không bị giới hạn cụ thể miễn là dung dịch chứa axit sikimic có thể được cho tiếp xúc với chất hấp phụ tổng hợp kỵ nước.

Ví dụ, phương pháp theo mẻ trong đó dung dịch chứa axit sikimic, chất hấp phụ tổng hợp kỵ nước, và dung môi nếu cần, được thêm vào bình phản ứng và khuấy, hoặc dung dịch chứa axit sikimic được cho đi qua cột được nạp đầy chất hấp phụ tổng hợp kỵ nước, và tương tự.

Lượng chất hấp phụ tổng hợp kỵ nước được sử dụng không bị giới hạn cụ thể miễn là nó ít nhất là lượng có khả năng hấp phụ các tạp chất có trong dung dịch chứa axit sikimic. Khi nguyên liệu thô là hoa hồi, tốt hơn là sử dụng chất hấp phụ tổng hợp kỵ nước với lượng 2 L hoặc lớn hơn cho 1 kg hoa hồi.

Ngoài ra, khi dung dịch chứa axit sikimic được cho đi qua cột được nạp đầy chất hấp phụ tổng hợp kỵ nước, có nhiều trường hợp chất lỏng không được xử lý vẫn còn trong cột khi quá trình cho dung dịch chứa axit sikimic đi qua đã hoàn thành. Vì lý do này, tốt hơn là thực hiện việc rửa bằng cách sử dụng nhiều dung môi hơn nữa. Để loại bỏ gần như toàn bộ axit sikimic còn lại khỏi cột, tốt hơn là rửa chất hấp phụ tổng hợp kỵ nước bằng dung môi có thể tích bằng 1,5 lần hoặc lớn hơn thể tích của chất hấp phụ tổng hợp kỵ nước.

Dung môi được sử dụng để rửa thường là nước, như nước đã khử khoáng, nước cất, và nước tinh khiết.

Tốc độ dòng chảy trong không gian (sau đây gọi là SV (space velocity)) mà tại đó dung dịch chứa axit sikimic được cho đi qua chất hấp phụ tổng hợp kỵ nước thường là “SV = 0,5 đến 5 (1/giờ), và SV = 1 đến 2 (1/giờ)”.

SV là đơn vị cho biết thể tích nhựa (chất hấp phụ tổng hợp, nhựa trao

đổi ion hoặc nhựa trao đổi ion lưỡng tính) đã đi qua bao nhiêu lần mỗi giờ. SV có thể thu được bằng công thức sau: $SV = \text{tốc độ dòng (L/giờ)} / \text{lượng nhựa được nạp đầy (L)}$. Ví dụ, tốc độ dòng chảy trong không gian (SV) khi 500 mL nhựa được cho đi qua 100 mL nhựa trong một giờ là 5 (1/giờ).

[Bước (P2)]

Bước (P2) là bước thu được phần chiết chứa axit sikimic từ chất lỏng xử lý sau bước (P1) bằng phương pháp sắc ký trao đổi ion sử dụng nhựa trao đổi ion lưỡng tính.

Bằng bước (P2), các tạp chất không được loại bỏ trong bước (P1) có thể được tách ra khỏi axit sikimic, do đó có thể thu được axit sikimic có độ tinh khiết cao với hiệu suất cao.

Đặc biệt, trong phương pháp sản xuất (I) của sáng chế, vì bước (P2) được thực hiện sau bước (P1), nên việc tách axit sikimic và các tạp chất là tốt trong bước (P2). Do đó, ngay cả phần chiết có độ tinh khiết axit sikimic bằng 95% hoặc lớn hơn hoặc phần chiết có độ tinh khiết axit sikimic bằng 98% hoặc lớn hơn có thể được thu hồi với hiệu suất cao.

Do đó, phương pháp sản xuất (I) của sáng chế thích hợp làm phương pháp sản xuất axit sikimic đã tinh chế có độ tinh khiết bằng 95% hoặc lớn hơn và thích hợp hơn làm phương pháp sản xuất axit sikimic đã tinh chế có độ tinh khiết bằng 98% hoặc lớn hơn.

Phương pháp xác định độ tinh khiết của axit sikimic sẽ được mô tả trong các ví dụ.

"Nhựa trao đổi ion lưỡng tính" là nhựa có nền nhựa là copolyme liên kết ngang của acrylic hoặc styren và có nhóm trao đổi anion và nhóm trao đổi cation.

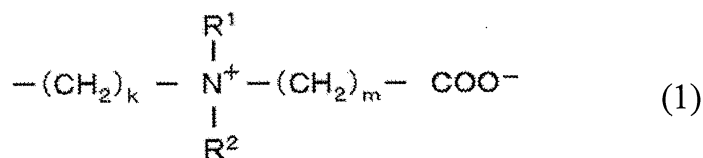
Ngoài ra, nhựa trao đổi ion lưỡng tính có thể là loại gel hoặc loại có lỗ lớn. Theo cách khác, có thể sử dụng nhựa được gọi là loại lỏng sóng thu được

bằng cách polyme hóa nhựa trao đổi ion bazơ mạnh và thấm axit acrylic.

Ví dụ về nhóm trao đổi anion bao gồm nhóm trimetylamoni, nhóm dimethylhydroxyetylamoni, và nhóm dimetylamino. Ví dụ về nhóm trao đổi cation bao gồm nhóm carboxyl, nhóm axit sulfonic, nhóm axit phosphonic, và nhóm tạo thành cấu trúc betaine kết hợp với nhóm trao đổi anion nêu trên.

Copolyme liên kết ngang, mà là nền nhựa, thường có dạng hình cầu. Đường kính hạt trung bình (D50) tốt hơn là từ 0,05 đến 2 mm, tốt hơn nữa là từ 0,2 đến 1,3 mm.

Làm nhựa trao đổi ion lưỡng tính, nhựa trao đổi ion lưỡng tính trong đó nhóm trao đổi ion được đặc trưng bởi công thức sau (1) sau đây được liên kết với nền nhựa của copolyme liên kết ngang trên cơ sở acrylic hoặc styren là được ưu tiên.



Trong công thức (1) nêu trên, R^1 và R^2 mỗi nhóm độc lập là nhóm alkyl có từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon. k và m mỗi ký hiệu độc lập là số nguyên từ 1 đến 4. Nhóm trao đổi ion được liên kết với nền nhựa thông qua nhóm alkylen ngoài cùng bên trái. Tốt hơn nữa, nếu R^1 và R^2 là nhóm metyl, và k và m là 1.

Ví dụ về nhựa trao đổi ion lưỡng tính bao gồm “DOWEX (nhãn hiệu đã đăng ký) retardation 11A8” (được sản xuất bởi Dow Chemical Company). Ví dụ về nhựa trao đổi ion lưỡng tính có nhóm trao đổi ion được đặc trưng bởi công thức (1) bao gồm “Diaion (nhãn hiệu đã đăng ký) AMP03” (được sản xuất bởi Mitsubishi Chemical Corporation).

Chất lỏng xử lý được cung cấp cho bước (P2) có thể là chất lỏng xử lý bất kỳ sau ít nhất là bước (P1). Chất lỏng xử lý thu được trong bước (P1) có thể được sử dụng, hoặc chất lỏng xử lý thu được sau khi thực hiện bước bổ sung

khác cho bước (P1) có thể được sử dụng.

Ngoài ra, chất lỏng xử lý sau khi thực hiện ít nhất bước (P1) có thể được sử dụng ở dạng như vậy, hoặc có thể được sử dụng sau khi được cô đặc hoặc pha loãng thích hợp.

Làm dung môi phát triển (tách rửa), thông thường, có thể sử dụng nước như nước đã khử khoáng, nước cất, và nước tinh khiết, tương tự. Lượng dung môi phát triển được sử dụng không bị giới hạn cụ thể miễn là nó không ít hơn lượng mà có thể tách các tạp chất và axit sikimic bằng sắc ký trao đổi ion sử dụng nhựa trao đổi ion lưỡng tính. Ví dụ, khi Diaion (nhãn hiệu đã đăng ký) AMP03 được sử dụng làm nhựa trao đổi ion lưỡng tính, tốt hơn là cung cấp dung môi phát triển cho nhựa trao đổi ion lưỡng tính với thể tích bằng 1,3 lần hoặc lớn hơn. Tốc độ dòng chảy trong không gian (SV) mà tại đó dung môi phát triển chảy qua nhựa trao đổi ion lưỡng tính thường là $SV = 0,5$ đến 5 (1/giờ), và tốt hơn là $SV = 1$ đến 2 (1/giờ). Ngoài ra, bước (P2) có thể là bước bất kỳ trong hệ thống tăng cố định theo mẻ và hệ thống tăng di động.

Trong phương pháp sản xuất (I) của sáng chế, đặc biệt tốt hơn là cô đặc và sấy khô phần chiết thu được trong bước (P2) để thu được axit sikimic. Tức là, tốt hơn là bao gồm bước (P3) cô đặc và sấy khô phần chiết thu được trong bước (P2) sau bước (P2).

Trong phương pháp sản xuất (I) của sáng chế, bằng cách thực hiện bước (P2) sau bước (P1), có thể thu được phần chiết có độ tinh khiết cao của axit sikimic (ví dụ, phần chiết chứa axit sikimic đã tinh chế có độ tinh khiết bằng 95% hoặc lớn hơn hoặc axit sikimic đã tinh chế có độ tinh khiết bằng 98% hoặc lớn hơn). Do đó, axit sikimic có độ tinh khiết cao có thể thu được mà không cần tinh chế thêm bằng phương pháp kết tinh hoặc phương pháp tương tự.

Khi phần chiết chứa axit sikimic được cô đặc và sấy khô để thu được axit sikimic, axit sikimic nồng độ cao có thể thu được với hiệu suất cao vì axit sikimic không còn lại trong dung môi mà không được kết tinh như trong

phương pháp tinh chế thông thường bằng phương pháp kết tinh.

Phương pháp đã biết thông thường có thể được sử dụng cho phương pháp cô đặc và sấy khô. Ví dụ, các phương pháp như gia nhiệt dưới áp suất giảm, gia nhiệt dưới áp suất bình thường, sấy phun, sấy bằng trống, và sấy khô nhiệt độ thấp được lấy làm ví dụ.

Như nêu trên, chất lỏng xử lý được tạo ra trong bước (P2) phải là chất lỏng xử lý ít nhất là sau bước (P1). Chất lỏng này bao gồm chất lỏng xử lý sau khi thực hiện thêm các bước khác với bước (P1) và chất lỏng xử lý thu được chỉ trong bước (P1).

Tức là, phương pháp sản xuất (I) của sáng chế có thể bao gồm một bước khác với bước (P1), trước bước (P2).

Ví dụ, bước thực hiện lọc bằng màng siêu lọc có thể được đề xuất giữa bước (P1) và bước (P2). Màng siêu lọc, màng có giới hạn khối lượng phân tử từ 1.000 đến 100.000 hoặc 3.000 đến 80.000 có thể được sử dụng.

Ngoài ra, trong phương pháp sản xuất (I) của sáng chế, tốt hơn là bao gồm thêm bước (P1a), quá trình tách rửa axit sikimic từ nhựa trao đổi anion bazơ mạnh mà axit sikimic được hấp phụ trên đó bằng dung dịch axit, giữa bước (P1) và bước (P2), sau khi chất lỏng xử lý thu được trong bước (P1) được cho tiếp xúc với nhựa trao đổi anion bazơ mạnh và axit sikimic có trong chất lỏng xử lý được hấp phụ trên nhựa trao đổi anion bazơ mạnh.

[Bước (P1a)]

Bước (P1a) là bước tách rửa axit sikimic ra khỏi nhựa trao đổi anion bazơ mạnh mà axit sikimic đã được hấp phụ vào đó bằng dung dịch axit. "Nhựa trao đổi anion bazơ mạnh mà axit sikimic được hấp phụ vào đó" thu được bằng cách cho chất lỏng xử lý thu được trong bước (P1) tiếp xúc với nhựa trao đổi anion bazơ mạnh, và chuyển hóa axit sikimic có trong chất lỏng xử lý vào nhựa trao đổi anion bazơ mạnh.

Ví dụ, bằng cách cho chất lỏng xử lý thu được trong bước (P1) đi qua cột được nạp đầy nhựa trao đổi anion bazơ mạnh, axit sikimic có trong chất lỏng xử lý có thể được hấp phụ trên nhựa trao đổi anion bazơ mạnh. Ngoài ra, axit sikimic có thể được tách rửa bằng cách cho dung môi rửa giải là dung dịch axit đi qua nhựa trao đổi anion bazơ mạnh mà axit sikimic được hấp phụ vào đó.

Bằng cách tách rửa axit sikimic một lần sau khi hấp phụ nó trên nhựa trao đổi anion bazơ mạnh, có thể tách axit sikimic ra khỏi các thành phần không bị hấp phụ trên nhựa trao đổi anion bazơ mạnh. Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng dung dịch chứa axit sikimic (đặc biệt là dịch chiết thu được bằng cách chiết axit sikimic từ thực vật chứa axit sikimic) chứa các tạp chất là sacarit. Vì sacarit này không hấp phụ vào nhựa trao đổi anion, bằng cách xử lý với nhựa trao đổi anion, axit sikimic và sacarit có thể được tách ra một cách hiệu quả.

Như nêu trên, trước bước (P2) nêu trên (xử lý bằng nhựa trao đổi ion lưỡng tính), việc xử lý bằng nhựa trao đổi anion bazơ mạnh được thực hiện để loại bỏ các tạp chất như sacarit trước, nhờ đó bước (P2) phân tách sắc ký trao đổi ion bằng nhựa trao đổi ion lưỡng tính ở trên trở nên tốt hơn, và axit sikimic có độ tinh khiết cao có thể thu được với hiệu suất cao hơn. Đặc biệt, axit sikimic đã tinh chế có độ tinh khiết bằng 95% hoặc lớn hơn và axit sikimic đã tinh chế có độ tinh khiết bằng 98% hoặc lớn hơn có thể thu được với hiệu suất cao hơn.

“Nhựa trao đổi anion bazơ mạnh” là nhựa có nền nhựa là polyme liên kết ngang và có nhóm trao đổi anion. Ví dụ, có thể sử dụng nhựa trao đổi anion có nhựa styren làm bazơ và có nhóm amoni bậc bốn hoặc nhóm amino làm nhóm trao đổi anion. Nhựa trao đổi anion bazơ mạnh được sử dụng có thể là loại gel hoặc loại lỗ lớn, nhưng tốt hơn là loại gel. Nhựa trao đổi anion bazơ mạnh có thể là nhựa loại OH có bán trên thị trường, hoặc có thể là nhựa loại Cl được chuyển hóa thành loại OH bằng cách sử dụng như dung dịch nước natri

hydroxit, tương tự.

Ví dụ về nhóm trao đổi anion bao gồm nhóm amino, nhóm trimetylamoni, và nhóm dimetyletanolamoni. Nhựa trong đó nhóm trao đổi anion là nhóm dimetyletanolamoni là được ưu tiên vì nó dễ tái sinh (tức là, chuyển hóa Cl thành OH).

Ví dụ cụ thể về nhựa trao đổi anion bao gồm “Diaion (nhãn hiệu đã đăng ký) PA20”, “Diaion (nhãn hiệu đã đăng ký) PA408”, “Diaion (nhãn hiệu đã đăng ký) PA412”, và “Diaion (nhãn hiệu đã đăng ký) PA418” (tất cả được sản xuất bởi Mitsubishi Chemical Corporation), “Dowex (nhãn hiệu đã đăng ký) Marathon A2” (được sản xuất bởi Dow Chemical Company), “Amberlite (nhãn hiệu đã đăng ký) IRA410J”, “Amberlite (nhãn hiệu đã đăng ký) IRA411”, “Amberlite” (nhãn hiệu đã đăng ký) IRA910CT (tất cả được sản xuất bởi Organo), “Purolite (nhãn hiệu đã đăng ký) A200”, “Purolite (nhãn hiệu đã đăng ký) A300”, “Purolite (nhãn hiệu đã đăng ký) A510” (tất cả được sản xuất bởi Purolite), “Duolite” Light (nhãn hiệu đã đăng ký) A116” (được sản xuất bởi Sumika Chemtex Co.) có thể được sử dụng.

Ngoài ra, chất lỏng xử lý thu được trong bước (P1) có thể được xử lý bằng bước (P1a), hoặc có thể được cô đặc hoặc pha loãng thích hợp. Lượng nhựa trao đổi ion bazơ mạnh được sử dụng không bị giới hạn cụ thể miễn là lượng axit sikimic trong dung dịch xử lý có thể được hấp phụ. Ví dụ, khi nguyên liệu thô là hoa hồi, tốt hơn là sử dụng nhựa trao đổi ion bazơ mạnh với lượng 1,3 L hoặc lớn hơn cho 1 kg hoa hồi. Mặc dù giới hạn trên không bị giới hạn cụ thể, ví dụ, nó có thể là 50 L hoặc nhỏ hơn hoặc 20 L hoặc nhỏ hơn cho 1 kg hoa hồi.

Dung dịch axit làm dung môi rửa giải có thể được điều chế bằng cách sử dụng axit clohydric, axit nitric, axit sulfuric, hoặc các axit tương tự. Nồng độ của dung dịch axit thường từ 0,5 đến 3 mol/L, tốt hơn là từ 1 đến 2 mol/L.

Tốt hơn là cho dung môi rửa giải đi qua với lượng mà lượng axit bằng

0,8 đến 1,5 lần tổng dung tích trao đổi của nhựa trao đổi anion bazơ mạnh. Tốt hơn nữa là, axit được sử dụng với lượng bằng 1,05 đến 1,35 lần và ngoài ra, 1,15 đến 1,25 lần tổng dung tích trao đổi của nhựa trao đổi anion bazơ mạnh là được ưu tiên. Nếu lượng axit quá nhỏ, axit sikimic có thể không được rửa giải đủ và hiệu suất có thể bị giảm. Nếu lượng axit quá lớn, khả năng tách khi tách axit sikimic bằng nhựa trao đổi ion lưỡng tính có thể giảm, và hiệu suất có thể giảm.

Ngoài ra, tốc độ dòng chảy trong không gian (SV) thường là $SV = 0,5$ đến 5 (1/giờ), và tốt hơn là $SV = 1$ đến 2 (1/giờ).

Bước (P1) và bước (P1a) có thể được thực hiện bằng cách sử dụng cột loại nhiều cột trong đó các cột để thực hiện các bước tương ứng được kết nối theo dãy.

Trong bước thu hồi axit sikimic từ dung dịch chứa axit sikimic trong phương pháp sản xuất (I) của sáng chế, phương pháp sau đây được đề cập làm phương án được ưu tiên. Tức là bao gồm bước (P1) xử lý dung dịch chứa axit sikimic bằng "chất hấp phụ tổng hợp kỵ nước", và cho dung dịch xử lý thu được trong bước (P1) tiếp xúc với "nhựa trao đổi anion bazơ mạnh" để hấp phụ axit sikimic trên "nhựa trao đổi anion bazơ mạnh", và bước (P1a) tách rửa axit sikimic từ "nhựa trao đổi anion bazơ mạnh" mà axit sikimic được hấp phụ trên đó bằng dung dịch axit, và bước (P2) tách và tách rửa axit sikimic từ dung dịch xử lý thu được trong bước (P1a) bằng "phương pháp sắc ký trao đổi ion" sử dụng "nhựa trao đổi ion lưỡng tính".

Dung dịch chứa axit sikimic được sử dụng trong phương pháp sản xuất (I) của sáng chế tốt hơn là dung dịch thu được bằng cách loại bỏ chất rắn từ dịch chiết thu được bằng cách chiết axit sikimic từ thực vật chứa axit sikimic. Tức là, phương pháp sản xuất (I) của sáng chế bao gồm bước thu được dung dịch chứa axit sikimic trước bước thu hồi axit sikimic từ dung dịch chứa axit sikimic. Bước thu được dung dịch chứa axit sikimic bao gồm bước (E1) chiết

axit sikimic từ thực vật chứa axit sikimic, và bước (E2) phân tách rắn-lỏng dịch chiết chứa axit sikimic sau bước (E1).

[Bước (E1)]

Bước (E1) là bước chiết axit sikimic từ thực vật chứa axit sikimic. Cụ thể, đây là bước trộn thực vật chứa axit sikimic với dung môi và chiết axit sikimic từ thực vật chứa axit sikimic vào dung môi.

Ví dụ về thực vật chứa axit sikimic bao gồm thực vật thuộc họ cây bạch quả (Ginkgo), nhóm hồi (*Illicium*), và thực vật thuộc nhóm hồi là được ưu tiên.

Thực vật thuộc họ *Illicium* bao gồm *Illicium floridanum*, *Illicium diffengri*, *Illicium henryi*, *Illicium verum*, *Illicium lancealatum*, *Illicium pachyphyllum*, *Illicium anisatum*, và *Illicium religiosum*.

Từ quan điểm về hàm lượng axit sikimic và sự có mặt hoặc không có mặt của các thành phần độc hại, thực vật chứa axit sikimic tốt hơn là được chọn từ nhóm bao gồm *Illicium henryi*, *Illicium verum* và *Illicium pachyphyllum*, và tốt hơn là phần quả của các thực vật này.

Một nguyên liệu thô đặc biệt thích hợp là quả *Illicium verum* khô, được gọi là hoa hồi (Hakkaku trong tiếng Nhật).

Trong bước (E1), hình dạng của thực vật chứa axit sikimic làm nguyên liệu thô không bị giới hạn cụ thể. Phần quả hoặc phần tương tự của thực vật thuộc chi *Illicium* có thể được sử dụng như vậy, hoặc có thể được sử dụng sau khi được cắt hoặc nghiền thành kích thước phù hợp.

Để cải thiện thêm hiệu quả chiết, hình dạng của thực vật tốt hơn là dạng bột. Tức là, bước thu được dung dịch chứa axit sikimic tốt hơn là còn bao gồm, trước bước (E1), một bước (E0) nghiền thực vật chứa axit sikimic thành sản phẩm nghiền.

Phương pháp nghiền không bị giới hạn cụ thể miễn là nó có thể nghiền thực vật chứa axit sikimic, và phương pháp đã biết thông thường có thể được sử dụng.

dụng. Ví dụ, có thể sử dụng máy nghiền sử dụng lực nén, lực cắt, lực va chạm, lực ma sát, và các loại tương tự. Ví dụ cụ thể bao gồm máy nghiền kẹp hàm, máy nghiền trục, máy nghiền trục vít, máy nghiền bi và các máy nghiền tương tự.

Nước, rượu, hoặc các loại tương tự có thể được sử dụng làm dung môi chiết. Từ quan điểm loại bỏ dễ dàng các thành phần dầu có trong thực vật chứa axit sikimic và an toàn, dung môi chứa nước làm thành phần chính (bằng 50% theo khối lượng hoặc lớn hơn) là được ưu tiên, và nước là được đặc biệt ưu tiên.

Lượng dung môi chiết được xác định một cách thích hợp. Nếu lượng dung môi chiết quá nhỏ, hiệu suất chiết có thể giảm. Do đó, lượng dung môi chiết tốt hơn là gấp 5 lần theo khối lượng hoặc lớn hơn, tốt hơn nữa là gấp 7 lần theo khối lượng hoặc lớn hơn so với thực vật chứa axit sikimic. Mặt khác, ngay cả khi lượng dung môi chiết quá lớn, cần có thời gian để phân tách rắn-lỏng và tương tự. Ngoài ra, nó làm tăng chi phí. Do đó, giới hạn trên của lượng dung môi chiết trên thực vật chứa axit sikimic tốt hơn là gấp 15 lần theo khối lượng hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa là gấp 10 lần theo khối lượng hoặc nhỏ hơn.

Nhiệt độ chiết được xác định một cách thích hợp tùy thuộc vào dung môi chiết và tương tự trong phạm vi mà axit sikimic có thể được chiết. Nó có thể là 90°C hoặc cao hơn, nhưng tốt hơn là 100°C hoặc cao hơn. Nếu nhiệt độ chiết quá thấp, hiệu suất chiết có thể giảm. Mặt khác, giới hạn trên của nhiệt độ chiết là tùy ý miễn là nó thấp hơn nhiệt độ mà tại đó axit sikimic không phân hủy hoặc thoái biến. Ví dụ, nhiệt độ có thể được đặt ở 200°C hoặc thấp hơn.

Thời gian chiết được xác định một cách thích hợp theo lượng nguyên liệu thô và dung môi chiết. Thực vật chứa axit sikimic thường chứa thành phần dầu, và nếu thành phần dầu này vẫn còn trong dịch chiết, việc phân tách rắn-lỏng có thể khó khăn do giảm khả năng lọc và tương tự. Do đó, tốt hơn là chiết axit sikimic từ thực vật chứa axit sikimic và đồng thời loại bỏ các thành phần dầu có trong thực vật chứa axit sikimic. Thời gian chiết tốt hơn là lâu hơn so với thời

gian mà axit sikimic có thể được chiết và thành phần dầu có trong thực vật chứa axit sikimic có thể được loại bỏ. Ví dụ, thời gian chiết có thể là 1 giờ hoặc lớn hơn, 5 giờ hoặc lớn hơn, hoặc 10 giờ hoặc lớn hơn. Giới hạn trên không bị giới hạn cụ thể, nhưng có thể là, ví dụ, 48 giờ hoặc nhỏ hơn hoặc 24 giờ hoặc nhỏ hơn khi xem xét phản ứng phụ hoặc tương tự.

Ví dụ, khi dung môi chiết là nước, dung môi chiết và thành phần dầu được chung cất đồng sôi trong bể nơi thực hiện thao tác chiết, và dung môi chiết và thành phần dầu được chung cất ra khỏi bể. Sau khi chung cất, dung môi chiết ở lớp dưới của phần cất đã chung cất quay trở lại bể. Bằng cách đó, có thể chiết axit sikimic và loại bỏ các thành phần dầu trong khi vẫn giữ lượng dung môi chiết không đổi.

[Bước (E2)]

Bước (E2) là bước phân tách rắn-lỏng dịch chiết chứa axit sikimic, và bước loại bỏ các chất rắn như thực vật chứa axit sikimic đã nghiền ra khỏi dịch chiết chứa axit sikimic. Phương pháp phân tách rắn-lỏng không bị giới hạn cụ thể, và có thể sử dụng phương pháp đã biết thông thường. Ví dụ, việc phân tách rắn-lỏng có thể được thực hiện bằng cách lọc sử dụng môi trường lọc tùy ý, lọc dưới áp suất giảm, ly tâm, hoặc tương tự. Tốt hơn, nếu lọc bằng cách sử dụng môi trường lọc tùy ý.

Ngoài ra, phương pháp sản xuất (I) của sáng chế tốt hơn là bao gồm thêm, trước bước (E2), bước (E1a) xử lý dịch chiết chứa axit sikimic bằng enzyme. Việc xử lý bằng enzyme có thể được thực hiện trước bước (E1), nhưng tốt hơn là được thực hiện giữa bước (E1) và bước (E2). Bằng cách đó, khả năng lọc của dịch chiết tại thời điểm phân tách rắn-lỏng có thể được cải thiện.

Enzyme tốt hơn là enzyme phân hủy thành tế bào thực vật.

Ví dụ về enzyme phân hủy thành tế bào thực vật bao gồm xenulaza, pectinaza, xylanaza, và lysozym và tốt hơn là chứa xenulaza và/hoặc pectinaza.

Ngoài ra, hai hoặc nhiều enzym có thể được sử dụng kết hợp. Khi hai hoặc nhiều loại enzym được sử dụng, hai hoặc nhiều loại enzym có thể được thêm vào cùng một lúc và việc xử lý bằng enzym có thể được thực hiện, hoặc việc xử lý bằng enzym có thể được thực hiện nhiều lần bằng cách sử dụng từng enzym riêng lẻ.

Việc xử lý bằng enzym thường được thực hiện bằng cách hòa tan hoặc phân tán enzym trong dịch chiết và khuấy trong thời gian tùy ý. Nhiệt độ xử lý bằng enzym được xác định một cách thích hợp tùy thuộc vào loại enzym được sử dụng, hình dạng của nguyên liệu thô, và tương tự miễn là mục đích của sáng chế không bị ảnh hưởng, nhưng thường là 35°C đến 60°C.

Thời gian xử lý bằng enzym được xác định một cách thích hợp tùy thuộc vào nhiệt độ xử lý bằng enzym và tương tự, và tốt hơn là 0,5 giờ hoặc lớn hơn. Giới hạn trên của thời gian xử lý bằng enzym không bị giới hạn cụ thể, nhưng có thể là, ví dụ, 24 giờ hoặc nhỏ hơn, hoặc 15 giờ hoặc nhỏ hơn.

Lượng enzym cần thêm vào được xác định một cách thích hợp tùy thuộc vào enzym được sử dụng và tương tự, và tốt hơn là 0,05% theo khối lượng hoặc lớn hơn tính theo 100% theo khối lượng của thực vật được chiết (thực vật chứa axit sikimic) trong bước (E1). Lượng enzym được thêm vào không bị giới hạn cụ thể, nhưng nếu lượng này vượt quá một lượng nhất định, có một mối lo ngại là hiệu quả có thể bị giảm đi và tốt hơn là 10% theo khối lượng hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa là 5% theo khối lượng hoặc nhỏ hơn tính theo 100% theo khối lượng của thực vật.

Sau khi xử lý bằng enzym, tốt hơn là thực hiện thêm việc xử lý nhiệt. Nhiệt độ tại thời điểm xử lý nhiệt này không bị giới hạn cụ thể miễn là nó không thấp hơn nhiệt độ mà tại đó enzym có thể bị khử hoạt tính. Ví dụ, nhiệt độ có thể được đặt ở 60°C hoặc cao hơn hoặc 90°C hoặc cao hơn. Giới hạn trên của nhiệt độ xử lý nhiệt có thể thấp hơn nhiệt độ mà tại đó axit sikimic không bị phân hủy hoặc biến tính. Ví dụ, nhiệt độ có thể là 200°C hoặc thấp hơn, hoặc

150°C hoặc thấp hơn.

Ngoài ra, thời gian xử lý nhiệt có thể là bất kỳ miễn là enzym có thể bị khử hoạt tính. Ví dụ, thời gian tốt hơn là 20 phút hoặc lớn hơn, và tốt hơn nữa là 30 phút hoặc lớn hơn. Nếu thời gian gia nhiệt quá ngắn, enzym có thể không được khử hoạt tính một cách đầy đủ. Giới hạn trên của thời gian gia nhiệt không bị giới hạn cụ thể, và có thể là 24 giờ hoặc nhỏ hơn, 12 giờ hoặc nhỏ hơn, hoặc 5 giờ hoặc nhỏ hơn.

Bằng cách thực hiện việc xử lý nhiệt, hiệu suất của axit sikimic trong bước (P1) hoặc bước (P2) được cải thiện thêm.

Cụ thể là, trong phương pháp sản xuất (I) của sáng chế, ngoài bước (E1) và bước (E2), phương pháp thu được dung dịch chứa axit sikimic sẽ được ưu tiên bao gồm bước (E0), bước nghiền thực vật chứa axit sikimic để thu được sản phẩm nghiền, trước bước (E1). Ngoài ra, ưu tiên bao gồm bước (E1a), bước xử lý dịch chiết chứa axit sikimic bằng enzym, giữa bước (E1) và bước (E2). Tức là, tốt hơn là sử dụng dung dịch thu được bằng phương pháp bao gồm bước (E0) nghiền thực vật chứa axit sikimic thành sản phẩm nghiền, bước (E1) chiết axit sikimic từ sản phẩm nghiền, bước (E1a) xử lý dịch chiết thu được bằng bước (E1) bằng enzym, bước (E2) thực hiện phân tách rắn-lỏng với dịch chiết thu được sau bước (E1a).

Bước thu được dung dịch chứa axit sikimic và bước thu hồi axit sikimic từ dung dịch chứa axit sikimic có thể được thực hiện một cách liên tục hoặc có thể được thực hiện sau một thời gian xác định trước.

[Phương pháp sản xuất (II) của sáng chế]

Phương pháp sản xuất (II) của sáng chế là phương pháp sản xuất axit sikimic, bao gồm bước thu được dung dịch chứa axit sikimic. Bước thu được dung dịch chứa axit sikimic bao gồm bước (e0) nghiền thực vật chứa axit sikimic thành sản phẩm nghiền, bước (e1) thu được dịch chiết bằng cách chiết bằng dung môi chứa nước từ thực vật chứa axit sikimic thu được bằng bước

(E0), bước (e1a) xử lý dịch chiết thu được trong bước (e1) bằng enzym, bước (e2) phân tách dịch chiết thành chất rắn và chất lỏng sau khi dịch chiết được xử lý bằng bước (e1a).

[Bước e0]

Bước (e0) là bước nghiền thực vật chứa axit sikimic thành sản phẩm nghiền. Hiệu suất chiết có thể được tăng lên bằng cách nghiền thực vật chứa axit sikimic thành bột.

Làm thực vật chứa axit sikimic, là nguyên liệu thô để thu được axit sikimic, nguyên liệu thu được bằng cách sấy khô quả *Illicium verum* được gọi là hoa hồi (hay Hakkaku trong tiếng Nhật) là một trong những nguyên liệu thô thích hợp. Nó giống như trong phương pháp sản xuất (I) của sáng chế.

Phương pháp nghiền thực vật chứa axit sikimic không bị giới hạn cụ thể miễn là nó có thể nghiền nát thực vật chứa axit sikimic, và phương pháp đã biết thông thường có thể được sử dụng. Ví dụ, có thể sử dụng máy nghiền sử dụng lực nén, lực cắt, lực va chạm, lực ma sát, và các loại tương tự. Ví dụ cụ thể bao gồm máy nghiền kẹp hàm, máy nghiền trục, máy nghiền trục vít, máy nghiền bi và các máy nghiền tương tự.

[Bước (e1)]

Bước (e1) là bước chiết axit sikimic từ thực vật chứa axit sikimic đã được nghiền thu được trong bước (e0) bằng dung môi chứa nước. Cụ thể, đây là bước trộn thực vật chứa axit sikimic với dung môi và chiết axit sikimic từ thực vật chứa axit sikimic vào dung môi.

Dung môi chiết có thể là một mình nước, hoặc có thể chứa dung môi khác nếu nước là thành phần chính (50% theo khối lượng hoặc lớn hơn). Nước được ưu tiên từ quan điểm loại bỏ dễ dàng các thành phần dầu có trong thực vật chứa axit sikimic và an toàn.

Lượng dung môi chiết được xác định một cách thích hợp. Nếu lượng

dung môi chiết quá nhỏ, hiệu suất chiết có thể giảm. Do đó, lượng dung môi chiết tốt hơn là gấp 5 lần theo khối lượng hoặc lớn hơn, tốt hơn nữa là gấp 7 lần theo khối lượng hoặc lớn hơn so với thực vật chứa axit sikimic. Mặt khác, ngay cả khi lượng dung môi chiết quá lớn, sẽ mất thời gian để phân tách rắn-lỏng. Ngoài ra, nó làm tăng chi phí. Do đó, giới hạn trên của lượng dung môi chiết đối với thực vật chứa axit sikimic tốt hơn là gấp 15 lần theo khối lượng hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa là gấp 10 lần theo khối lượng hoặc nhỏ hơn.

Nhiệt độ chiết được xác định một cách thích hợp theo dung môi chiết và tương tự trong phạm vi mà axit sikimic có thể được chiết và có thể là 90°C hoặc cao hơn, nhưng tốt hơn là 100°C hoặc cao hơn. Nếu nhiệt độ chiết quá thấp, hiệu suất chiết có thể giảm. Mặt khác, giới hạn trên của nhiệt độ chiết là tùy ý miễn là nó thấp hơn nhiệt độ mà tại đó axit sikimic không phân hủy hoặc thoái biến, và có thể là, ví dụ, 200°C hoặc thấp hơn.

Thời gian chiết được xác định một cách thích hợp theo lượng nguyên liệu thô và dung môi chiết. Thực vật chứa axit sikimic thường chứa thành phần dầu, và nếu thành phần dầu này vẫn còn trong dịch chiết, việc phân tách rắn-lỏng có thể khó khăn do giảm khả năng lọc và tương tự. Do đó, tốt hơn là chiết axit sikimic từ thực vật chứa axit sikimic và đồng thời loại bỏ các thành phần dầu có trong thực vật chứa axit sikimic. Thời gian chiết tốt hơn là lâu hơn so với thời gian mà axit sikimic có thể được chiết và thành phần dầu có trong thực vật chứa axit sikimic có thể được loại bỏ. Ví dụ, thời gian chiết có thể là 1 giờ hoặc lớn hơn, 5 giờ hoặc lớn hơn, hoặc 10 giờ hoặc lớn hơn. Giới hạn trên không bị giới hạn cụ thể, nhưng có thể là 48 giờ hoặc nhỏ hơn hoặc 24 giờ hoặc nhỏ hơn khi xem xét các phản ứng phụ và tương tự.

Việc chiết axit sikimic và loại bỏ thành phần dầu được thực hiện bằng phương pháp sau đây chẳng hạn. Dung môi chiết và thành phần dầu được chung cất đồng sôi trong bể nơi thực hiện thao tác chiết, và dung môi chiết và thành phần dầu được chung cất ra khỏi bể. Sau khi chung cất, dung môi chiết ở

lớp dưới của phần cát đã chung cát quay trở lại bể. Bằng cách đó, có thể chiết axit sikimic và loại bỏ các thành phần dầu trong khi vẫn giữ lượng dung môi chiết không đổi.

[Bước (e1a)]

Bước (e1a) là bước xử lý dịch chiết thu được trong bước (e1) nêu trên bằng enzym.

Enzym tốt hơn là enzym phân hủy thành tế bào thực vật.

Ví dụ về enzym phân hủy thành tế bào thực vật bao gồm xenlulaza, pectinaza, xylanaza, và lysozym và tốt hơn là bao gồm xenlulaza và/hoặc pectinaza.

Ngoài ra, hai hoặc nhiều enzym có thể được sử dụng kết hợp. Khi hai hoặc nhiều loại enzym được sử dụng, hai hoặc nhiều loại enzym có thể được thêm vào cùng một lúc và việc xử lý bằng enzym có thể được thực hiện, hoặc việc xử lý bằng enzym có thể được thực hiện nhiều lần bằng cách sử dụng từng enzym riêng lẻ.

Việc xử lý bằng enzym thường được thực hiện bằng cách hòa tan hoặc phân tán enzym trong dịch chiết và khuấy trong thời gian tùy ý. Nhiệt độ xử lý bằng enzym được xác định một cách thích hợp tùy thuộc vào loại enzym được sử dụng, hình dạng của nguyên liệu thô, và tương tự miễn là mục đích của sáng chế không bị ảnh hưởng, nhưng thường là 35°C đến 60°C.

Thời gian xử lý bằng enzym được xác định một cách thích hợp tùy thuộc vào nhiệt độ xử lý bằng enzym và tương tự, và tốt hơn là 0,5 giờ hoặc lớn hơn. Giới hạn trên của thời gian xử lý bằng enzym không bị giới hạn cụ thể, nhưng có thể là, ví dụ, 24 giờ hoặc nhỏ hơn, hoặc 15 giờ hoặc nhỏ hơn.

Lượng enzym cần thêm vào được xác định một cách thích hợp tùy thuộc vào enzym được sử dụng và tương tự, và tốt hơn là 0,05% theo khối lượng hoặc lớn hơn tính theo 100% theo khối lượng của thực vật được chiết (thực vật chứa

axit sikimic) trong bước (e1). Lượng enzym được thêm vào không bị giới hạn cụ thể, nhưng nếu lượng này vượt quá một lượng nhất định, có một mối lo ngại là hiệu quả có thể bị giảm đi và tốt hơn là 10% theo khối lượng hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa là 5% theo khối lượng hoặc nhỏ hơn tính theo 100% theo khối lượng của thực vật.

Sau khi xử lý bằng enzym, tốt hơn là thực hiện thêm việc xử lý nhiệt. Nhiệt độ tại thời điểm xử lý nhiệt này không bị giới hạn cụ thể miễn là nó không thấp hơn nhiệt độ mà tại đó enzym có thể bị khử hoạt tính. Ví dụ, nhiệt độ có thể được đặt ở 60°C hoặc cao hơn hoặc 90°C hoặc cao hơn. Giới hạn trên của nhiệt độ xử lý nhiệt có thể thấp hơn nhiệt độ mà tại đó axit sikimic không bị phân hủy hoặc biến tính. Ví dụ, nhiệt độ có thể là 200°C hoặc thấp hơn, hoặc 150°C hoặc thấp hơn.

Ngoài ra, thời gian xử lý nhiệt có thể là bất kỳ miễn là enzym có thể bị khử hoạt tính. Ví dụ, thời gian tốt hơn là 20 phút hoặc lớn hơn, và tốt hơn nữa là 30 phút hoặc lớn hơn. Nếu thời gian gia nhiệt quá ngắn, enzym có thể không được khử hoạt tính một cách đầy đủ. Giới hạn trên của thời gian gia nhiệt không bị giới hạn cụ thể, và có thể là 24 giờ hoặc nhỏ hơn, 12 giờ hoặc nhỏ hơn, hoặc 5 giờ hoặc nhỏ hơn.

[Bước (e2)]

Bước (e2) là bước phân tách rắn-lỏng dịch chiết chứa axit sikimic, và bước loại bỏ các chất rắn như thực vật chứa axit sikimic đã nghiền ra khỏi dịch chiết chứa axit sikimic.

Phương pháp phân tách rắn-lỏng không bị giới hạn cụ thể, và có thể sử dụng phương pháp đã biết thông thường. Ví dụ, việc phân tách rắn-lỏng có thể được thực hiện bằng cách lọc sử dụng môi trường lọc tùy ý, lọc dưới áp suất giảm, ly tâm, hoặc tương tự. Tốt hơn, nếu lọc bằng cách sử dụng môi trường lọc tùy ý.

Ngoài ra, phương pháp sản xuất (II) của sáng chế thường bao gồm bước

thu hồi axit sikimic từ dung dịch chứa axit sikimic sau bước thu được dung dịch chứa axit sikimic. Bước thu hồi axit sikimic tốt hơn là bao gồm bước (p1) xử lý dung dịch chứa axit sikimic bằng chất hấp phụ tổng hợp kỵ nước để thu được dung dịch đã được xử lý và bước (p2) sắc ký trao đổi ion sử dụng nhựa trao đổi ion lưỡng tính để thu được phần chiết chứa axit sikimic từ dung dịch đã được xử lý sau bước (p1).

Ngoài ra, trong bước thu hồi axit sikimic từ dung dịch chứa axit sikimic, tốt hơn là bao gồm, sau bước (p2), bước (p3) cô đặc và sấy khô phần chiết thu được trong bước (p2).

Bước (p1) là giống như bước (P1) trong phương pháp sản xuất (I) của sáng chế. Bước (p2) là giống như bước (P2) trong phương pháp sản xuất (I) của sáng chế. Bước (p3) là giống như bước (P3) trong phương pháp sản xuất (I) của sáng chế.

Ngoài ra, một bước khác với bước (p1) có thể được bao gồm trước bước (p2). Ví dụ, bước thực hiện lọc bằng màng siêu lọc có thể được đề xuất giữa bước (p1) và bước (p2). Màng siêu lọc, màng có giới hạn khối lượng phân tử từ 1.000 đến 10.000 hoặc 3.000 đến 80.000 có thể được sử dụng.

Ngoài ra, trong phương pháp sản xuất (II) của sáng chế, bước thu hồi axit sikimic từ dung dịch chứa axit sikimic tốt hơn là bao gồm thêm bước (p1a), quá trình tách rửa axit sikimic từ nhựa trao đổi anion bazơ mạnh mà axit sikimic được hấp phụ trên đó bằng dung dịch axit, giữa bước (p1) và bước (p2), sau khi chất lỏng xử lý thu được trong bước (P1) được cho tiếp xúc với nhựa trao đổi anion bazơ mạnh và axit sikimic có trong chất lỏng xử lý được hấp phụ trên nhựa trao đổi anion bazơ mạnh. Bước (p1a) là giống như bước (P1a) trong phương pháp sản xuất (I) của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn có tham khảo các ví dụ. Tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ dưới đây trừ khi nội dung chính

được thay đổi.

[Ví dụ 1]

(Bước thu được dung dịch chứa axit sikimic)

150 g hoa hồi và 1050 g nước đã khử khoáng được cho vào bình bốn cổ 2 L được trang bị cánh khuấy, bình ngưng tụ và bể Dean-Stark, và đặt ở 100°C trong 6 giờ. Hỗn hợp được hồi lưu, và axit sikimic có trong hoa hồi được chiết để thu được dịch chiết (1a). Trong quá trình hồi lưu, thành phần dầu và nước (nước cất) có trong hoa hồi được tích tụ trong bể Dean Stark. Việc hồi lưu được thực hiện trong khi chiết nước cất một cách thích hợp và cho nước cất quay trở lại bình từ một lỗ khác của bình để các thành phần dầu tích tụ trong bể Dean-Stark không quay trở lại bình. Thành phần dầu tích tụ trong bể Dean Stark được loại bỏ.

Sau khi làm nguội đến 40°C, enzym (Sucraza C 0,75g, Sucraza N 0,75g, được sản xuất bởi Mitsubishi Chemical Foods) được thêm vào dịch chiết (1a), và hỗn hợp này được khuấy ở 40°C trong 12 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở 90°C trong 30 phút để làm bất hoạt enzym, và thu được dịch chiết (1b).

Sau khi làm nguội đến 30°C, dịch chiết (1b) được lọc (giấy lọc, Advantech số 5C, 110 mm) và rửa bằng 200 mL nước đã khử khoáng để loại bỏ các thành phần rắn có trong dịch chiết (1b) và để chứa axit sikimic. Thu được 1500 mL dịch chiết lỏng (1).

Hoa hồi được sử dụng là hoa hồi từ Trung quốc (Star Anise (Hall), được sản xuất bởi SB Foods Co., Ltd.).

(Bước thu hồi axit sikimic từ dung dịch chứa axit sikimic)

Cột (1) có đường kính trong 4,5 cm được nhồi 300 mL chất hấp phụ tổng hợp kỵ nước (Diaion (nhãn hiệu đã đăng ký) HP20, được sản xuất bởi Mitsubishi Chemical Corporation) (đường kính trong 4,5 × chiều cao 23 cm). 1500 mL dịch chiết (1) thu được được cho đi qua cột (1) với tốc độ dòng chảy

SV = 1 bằng bơm con lăn, và sau đó nước đã khử khoáng được cho đi qua để thu được 1700 mL chất lỏng xử lý (1).

Tiếp theo, dung dịch xử lý (1) được xử lý bằng màng siêu lọc sử dụng môđun màng UF (môđun kiểu bút chì UF SLP-0053 Microza (nhãn hiệu đã đăng ký), được sản xuất bởi Asahi Kasei Chemicals Corporation, giới hạn khối lượng phân tử 10.000), do đó, thu được 1650 mL dịch thấm qua (1). Dịch thấm qua (1) được cô đặc đến 110 mL bằng thiết bị bay hơi để thu được dịch cô đặc (1). Dung dịch cô đặc (1) này được sử dụng làm dung dịch gốc để xử lý nhựa trao đổi ion lưỡng tính.

Cột (3) có đường kính trong 5 cm được nhồi 500 mL (đường kính: 5 cm × 31,5 cm) nhựa trao đổi ion lưỡng tính (Diaion (nhãn hiệu đã đăng ký) AMP03, được sản xuất bởi Mitsubishi Chemical Corporation). 110 mL dung dịch cô đặc (1) được cho đi qua cột (3), và 1600 mL nước đã khử khoáng được cho đi qua. Dịch cô đặc (1) và nước đã khử muối được cung cấp với tốc độ dòng chảy SV = 1 (1/giờ) bằng bơm con lăn.

Trong số chất lỏng được tách rửa từ cột (3), 600 mL nước giải hấp thứ nhất được loại bỏ, và 1000 mL nước giải hấp (1) tiếp theo được thu gom. Nước giải hấp (1) được cô đặc bằng thiết bị bay hơi, và sấy khô trong máy sấy chân không (chân không hoàn toàn, 50°C) trong 13 giờ để thu được 4,8 g axit sikimic có độ tinh khiết 98% hoặc lớn hơn.

[Ví dụ 2]

(Bước thu được dung dịch chứa axit sikimic)

200 g hoa hồi được đưa vào máy xay cà phê Karita (máy xay cổ điển) và nghiền để thu được bột hoa hồi (bột). Trong bình bốn cổ 2 L được trang bị cánh khuấy, bình ngưng tụ, và bẫy Dean-Stark, 150 g bột hoa hồi đã nghiền và 1050 g nước đã khử khoáng được cho vào, và được hồi lưu ở 100°C trong 6 giờ để chiết axit sikimic có trong hoa hồi. Sau đó, thu được dịch chiết (2a). Trong quá trình hồi lưu, thành phần dầu và nước (nước cất) có trong hoa hồi được tích tụ

trong bẫy Dean Stark. Việc hồi lưu được thực hiện trong khi chiết nước cất một cách thích hợp và cho nước cất quay trở lại bình từ một lỗ khác của bình để thành phần dầu tích tụ trong bẫy Dean-Stark không quay trở lại bình. Thành phần dầu tích tụ trong bẫy Dean Stark được loại bỏ.

Sau khi làm nguội đến 40°C, enzym (Sucroza C 0,75g, Sucraza N 0,75g, được sản xuất bởi Mitsubishi Chemical Foods) được thêm vào dịch chiết (2a), và hỗn hợp này được khuấy ở 40°C trong 12 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở 90°C trong 30 phút để làm bất hoạt enzym, và thu được dịch chiết (2b).

Sau khi làm nguội đến 30°C, dịch chiết (2b) được lọc (giấy lọc, Advantech số 5C, 110 mm), rửa bằng 200 mL nước đã khử khoáng để loại bỏ các thành phần rắn có trong dịch chiết (2b), và thu được 1500 mL dịch chiết (2b).

(Bước thu hồi axit sikimic từ dung dịch chứa axit sikimic)

Việc tinh chế được thực hiện theo cách giống như trong bước thu hồi axit sikimic từ dung dịch chứa axit sikimic của ví dụ 1 ngoại trừ việc dịch chiết (2) được sử dụng thay cho dịch chiết (1), và độ tinh khiết là 98% hoặc lớn hơn. Thu được 6,2 g axit sikimic.

[Ví dụ 3]

(Bước thu được dung dịch chứa axit sikimic)

Dịch chiết (3) chứa axit sikimic thu được theo cách giống như trong bước thu được dung dịch chứa axit sikimic của ví dụ 2.

(Bước thu hồi axit sikimic từ dung dịch chứa axit sikimic)

Cột (1) có đường kính trong 4,5 cm được nhồi 300 mL chất hấp phụ tổng hợp kỵ nước (Diaion (nhãn hiệu đã đăng ký) HP20, được sản xuất bởi Mitsubishi Chemical Corporation) (đường kính trong 4,5 × chiều cao 23 cm). Ngoài ra, cột (2) có đường kính trong 4,5 cm được nạp đầy 200 ml nhựa trao đổi anion loại Cl (Diaion (nhãn hiệu đã đăng ký) SA20A, được sản xuất bởi

Mitsubishi Chemical Corporation) và được xử lý bằng dung dịch nước natri hydroxit (35 g / 500 ml). Do đó, thu được nhựa trao đổi anion loại OH. Tiếp theo, cột (1) và cột (2) được kết nối theo dãy, và thiết bị hai cột, hai tầng được lắp ráp để dung dịch xử lý được xử lý trong cột (1) có thể được xử lý trong cột (2).

Đầu tiên, 1500 mL dịch chiết (3) chứa axit sikimic thu được được cho đi qua thiết bị hai cột, hai tầng. Tại thời điểm này, axit sikimic đi qua cột (1) mà không được hấp phụ bởi chất hấp phụ tổng hợp kỵ nước, được cung cấp cho cột (2), và được hấp phụ bởi SA20A.

Tiếp theo, 230mL axit clohydric 1N được cho đi qua cột (2) chứa SA20A mà axit sikimic đã được hấp phụ vào, và 865 mL nước đã khử khoáng được cho đi qua tiếp để thu được 1100 mL dung môi rửa giải. Chất lỏng được cung cấp bằng bơm con lăn với tốc độ dòng chảy SV = 1 (1/giờ). Nước giải hấp thu được (3) được cô đặc bằng thiết bị bay hơi để thu được 110 mL dịch cô đặc (3).

110 mL dung dịch cô đặc (3) được cho đi qua cột (3) được nhồi 500 mL nhựa trao đổi ion lưỡng tính (*Diaion* (nhãn hiệu đã đăng ký) AMP03, được sản xuất bởi Mitsubishi Chemical Corporation) (đường kính trong 5 cm × 31,5 cm). Sau đó, 1600 mL nước đã khử khoáng được cho đi qua.

Trong số các dung dịch được tách rửa, 600 mL nước giải hấp thứ nhất được loại bỏ, và 1000 mL nước giải hấp (3) tiếp theo được thu gom. Nước giải hấp (3) được cô đặc bằng thiết bị bay hơi, và sấy khô trong máy sấy chân không (chân không hoàn toàn, 50°C) trong 13 giờ để thu được 12,8 g axit sikimic có độ tinh khiết 98% hoặc lớn hơn.

[Ví dụ 4]

(Bước thu được dung dịch chứa axit sikimic)

Dịch chiết (4) chứa axit sikimic thu được theo cách giống như trong bước thu được dung dịch chứa axit sikimic trong Ví dụ 2, ngoại trừ việc máy

xay cà phê được điều chỉnh để nghiền mịn và thực vật chứa axit sikimic được nghiền so với Ví dụ 2.

(Bước thu hồi axit sikimic từ dung dịch chứa axit sikimic)

Ngoại trừ dịch chiết (4) được sử dụng thay cho dịch chiết (3), quá trình tinh chế được thực hiện theo cách giống như trong bước thu hồi axit sikimic từ dung dịch chứa axit sikimic trong ví dụ 3, để thu được 14,3 g axit sikimic có độ tinh khiết 98% hoặc lớn hơn.

[Ví dụ so sánh 1]

200 g hoa hồi được đưa vào máy xay cà phê Karita và nghiền để thu được bột hoa hồi (bột).

362 g bột hoa hồi đã nghiền và 1.009 g metanol (được sản xuất bởi Nippon Steel Chemical Co., Ltd.) được cho vào bình 4 cổ 2 L có trang bị cánh khuấy và bình ngưng tụ, và hồi lưu ở 65°C trong 30 phút để thu được dịch chiết (5a).

Sau khi làm nguội đến 30°C, dịch chiết (5a) được lọc (giấy lọc, Advantech số 5C, 110 mm) để thu được 653 g dịch chiết (5b).

Dịch chiết (5b) này và 171 g ete dầu mỏ (loại đặc biệt của thuốc thử ligroin, được sản xuất bởi JXTG Energy Co., Ltd.) được đặt trong phễu tách, lắc đều trong khoảng 5 phút, và pha dưới đã phân tách (pha metanol) được chiết (5c).

Sau khi 322 g nước đã khử khoáng được trộn với dịch chiết đã thu hồi (5c), hỗn hợp này được lọc (giấy lọc, Advantech số 5C, 110 mm) để thu được 375 g dịch chiết (5d).

Ngoài ra, 21 g than hoạt tính (*Carbofin*, được sản xuất bởi Nippon Environmental Chemicals Co., Ltd.) được trộn với dịch chiết (5d) này, và hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 20 phút.

Sau khi làm nguội đến 30°C, dịch chiết (5d) sau khi xử lý bằng than hoạt

tính được lọc (giấy lọc, Advantech số 5C, 110 mm) để thu được 319 g dịch chiết (5e).

Dịch chiết (5e) được cô đặc ở 60°C và 80 Torr để thu được 25 g dịch cô đặc (5).

Một lượng nhỏ axit sikimic được thêm vào dung dịch cô đặc (5) làm tinh thể mầm, và dung dịch được để yên ở nơi mát và tối trong 24 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được lọc (giấy lọc, Advantech số 5C, 110 mm), và rửa bằng nước etanol (20 g etanol (được sản xuất bởi Nippon Alcohol Sales Co., Ltd.) + 3 g nước siêu tinh khiết). Dịch chiết được rửa thêm bằng nước etanol (15 g etanol + 3 g nước siêu tinh khiết) để thu được 62 g dịch chiết (5f).

Axit sikimic ướt trên giấy lọc được sấy khô (chân không hoàn toàn với máy sấy chân không, xử lý ở 60°C, 13 giờ) để thu được 3,6 g axit sikimic có độ tinh khiết 93,8%.

[Ví dụ so sánh 2]

200 g hoa hồi được đưa vào máy xay cà phê Carita (máy xay cổ điển) và nghiền để thu được bột hoa hồi (bột).

150 g bột hoa hồi đã nghiền và 1050 g nước đã khử khoáng được cho vào bình đầy tròn 2 L, và được hồi lưu ở 100°C trong 6 giờ để thu được dịch chiết (6a).

Sau khi làm nguội đến 30°C, dịch chiết (6a) được lọc (giấy lọc, Advantech số 5C, 110 mm), nhưng giấy lọc bị tắc với các hạt mịn và không thể lọc được.

Độ tinh khiết, tỷ lệ chiết và khả năng lọc của axit sikimic trong các ví dụ 1 đến 4 và ví dụ so sánh 1 được đánh giá.

[Độ tinh khiết]

Nồng độ axit sikimic được xác định bằng phương pháp HPLC (cột: Inertsil ODS-3 (cỡ hạt: 3 µm, chiều dài: 150 mm, đường kính trong: 4,6 mm),

pha động: (A) CH₃CN + (B) 2,1% dung dịch axit axetic (A / B) = 30/70 (thể tích/thể tích)), 0,5 mL/phút, nhiệt độ cột: 30°C, phát hiện: 254 nm).

Để xác định, đường cong hiệu chuẩn được chuẩn bị bằng cách sử dụng dung dịch axit sikimic từ 100 đến 1000 ppm (dung môi: nước siêu tinh khiết).

Hàm lượng axit sikimic được tính từ nồng độ axit sikimic thu được từ việc xác định này, và độ tinh khiết của axit sikimic được xác định theo phương trình sau.

$$\text{Độ tinh khiết của axit sikimic} = \text{hàm lượng axit sikimic} / \text{khối lượng mẫu} \times 100 (\%)$$

[Tỷ lệ chiết]

Tỷ lệ chiết được xác định như sau. Bảng 1 thể hiện các kết quả. Tỷ lệ chiết được tính bằng phương trình sau.

$$\text{Tỷ lệ chiết} = \text{khối lượng của axit sikimic chiết được} / \text{khối lượng của nguyên liệu thô} (\%)$$

Tỷ lệ chiết được xác định như sau. Bảng 1 thể hiện các kết quả.

[Khả năng lọc]

Trong quá trình thu được các dung dịch chứa axit sikimic trong các ví dụ 1 đến 4 và các ví dụ so sánh 1 và 2, khả năng lọc tại thời điểm loại bỏ các thành phần rắn có trong dịch chiết được đánh giá theo các tiêu chí sau.

Bảng 1 thể hiện các kết quả.

×: Thời gian cần thiết để lọc 1500 mL là 2 ngày hoặc lớn hơn

Δ: Thời gian cần thiết để lọc 1500 mL là 3 giờ hoặc nhỏ hơn

○: Thời gian cần thiết để lọc 1500 mL là 1 giờ hoặc nhỏ hơn

	Độ tinh khiết	Tỷ lệ chiết đối với hoa hồi	Khả năng lọc
Ví dụ 1	>98%	3,2%	Δ
Ví dụ 2	>98%	4,1%	○
Ví dụ 3	>98%	8,5%	○
Ví dụ 4	>98%	9,5%	○
Ví dụ so sánh 1	93,8%	1,0%	○
Ví dụ so sánh 2	—	—	×

Khả năng ứng dụng công nghiệp

Theo sáng chế, có thể thu được axit sikimic với hiệu suất cao. Axit sikimic thu được là hữu ích trong công nghiệp vì nó có thể được sử dụng làm nguyên liệu thô để tổng hợp các chất khác nhau.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp sản xuất axit sikimic, phương pháp này bao gồm bước thu được dung dịch chứa axit sikimic và bước thu hồi axit sikimic từ dung dịch này, trong đó bước thu được dung dịch bao gồm các bước:

bước (E0) nghiền hoa hồi để thu được sản phẩm nghiền;

bước (E1) chiết axit sikimic từ sản phẩm nghiền để thu được dịch chiết chứa axit sikimic;

bước (E1a) xử lý dịch chiết bằng enzym và sau đó;

bước (E2) phân tách rắn-lỏng dịch chiết này để thu được dung dịch chứa axit sikimic,

trong đó bước thu hồi axit sikimic bao gồm các bước:

bước (P1) xử lý dung dịch bằng chất hấp phụ tổng hợp kỵ nước để thu được chất lỏng xử lý; và

bước (P2) thu được phần chiết chứa axit sikimic từ chất lỏng xử lý được thực hiện ít nhất là bước (P1), bằng phương pháp sắc ký trao đổi ion sử dụng nhựa trao đổi ion lưỡng tính.

2. Phương pháp sản xuất axit sikimic theo điểm 1, trong đó phương pháp này bao gồm bước (P3) sau bước (P2) trong bước thu hồi axit sikimic,

trong đó bước (P3) là bước cô đặc và sấy khô phần chiết thu được trong bước (P2).

3. Phương pháp sản xuất axit sikimic theo điểm 1 hoặc 2, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước (P1a) giữa bước (P1) và bước (P2) trong bước thu hồi axit sikimic,

trong đó bước (P1a) là bước cho chất lỏng xử lý thu được trong bước (P1) tiếp xúc với nhựa trao đổi anion bazơ mạnh, và hấp phụ axit sikimic có trong nhựa trao đổi anion bazơ mạnh này, sau đó tách rửa axit sikimic bằng

dung dịch axit ra khỏi nhựa trao đổi anion bazơ mạnh mà axit sikimic được hấp phụ vào.

4. Phương pháp sản xuất axit sikimic theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó chất hấp phụ tổng hợp kỵ nước là chất hấp phụ tổng hợp dây thom.

5. Phương pháp sản xuất axit sikimic theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó enzym là enzym phân hủy thành tế bào thực vật.

6. Phương pháp sản xuất axit sikimic theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó dung môi chứa nước được sử dụng trong bước (E1).

7. Phương pháp sản xuất axit sikimic theo điểm 3, trong đó nhựa trao đổi anion bazơ mạnh chứa nhóm dimetyletanol amoni.