



(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)



1-0040667

(51)¹⁹ A61K 31/737; A61P 17/16; A61Q 19/00; (13) B
A61K 8/73

-
- (21) 1-2019-07391 (22) 30/05/2018
(86) PCT/JP2018/020644 30/05/2018 (87) WO 2018/221547 06/12/2018
(30) 2017-108001 31/05/2017 JP; 2017-175133 12/09/2017 JP; 2017-244051 20/12/2017 JP
(45) 26/08/2024 437 (43) 25/02/2020 383A
(73) OJI HOLDINGS CORPORATION (JP)
7-5, Ginza 4-chome, Chuo-ku, Tokyo 1040061, Japan
(72) ISHIKAWA Kotaro (JP); KASHIWAMURA Takuro (JP); KATO Takuya (JP);
KOGA Toru (JP); ISHIKAWA Suguru (JP).
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)
-

(54) CHẾ PHẨM DƯỠNG ÂM TẠI CHỖ

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm dưỡng âm tại chỗ mới chứa ít nhất một chất được chọn từ pentosan polysulfat; muối được dụng của pentosan polysulfat; và solvat được dụng của nó làm thành phần hoạt tính. Chế phẩm dưỡng âm tại chỗ theo sáng chế, mà chứa chất không có thành phần có nguồn gốc động vật làm thành phần hoạt tính, có thể được sản xuất làm chế phẩm dưỡng âm tại chỗ không có thành phần có nguồn gốc động vật, khi cần thiết.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thông thường, glycerin, propylen glycol, socbitol, dietylen glycol monoetyl ete, và tương tự được dùng làm kem dưỡng ẩm. Ngoài ra, mucopolysacarit polysulfat hóa, như chondroitin sulfat, cũng được dùng làm kem dưỡng ẩm (ví dụ, tài liệu sáng chế (PTL) 1). Mucopolysacarit polysulfat hóa, như chondroitin sulfat, đã được biết là chất heparinoid (heparin), và được chiết từ nội tạng của động vật, như bò và lợn.

Pentosan polysulfat đã được biết là chất heparin thay thế mà có thể sử dụng làm chất điều trị chứng huyết khối, bệnh viêm khớp xương mãn tính, v.v... (ví dụ, tài liệu sáng chế (PTL) 2). Pentosan polysulfat có thể thu được bằng cách sulfat hóa xylooligosacarit có nguồn gốc thực vật.

Tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

PTL 1: JPS62-4362A

PTL 2: WO2010/000013

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ mới.

Cách thức giải quyết vấn đề

Pentosan polysulfat đã được biết là chất heparin thay thế mà có thể sử dụng làm chất điều trị chứng huyết khối, bệnh viêm khớp xương mãn tính và tương tự. Do heparin là chất có nguồn gốc từ một số động vật cụ thể, nên có một số trường hợp do dự sử dụng nó làm kem dưỡng ẩm vì vấn đề về đạo đức tôn giáo v.v... Pentosan polysulfat có thể được sản xuất từ nguyên liệu thô có nguồn gốc thực vật; tuy nhiên, hoạt tính dưỡng ẩm của pentosan polysulfat là chưa được biết đến. Do đó, các tác giả sáng chế đã tiến hành

các nghiên cứu chuyên sâu. Kết quả là, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra pentosan polysulfat có tác dụng tuyệt vời làm chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ.

Cụ thể là, sáng chế đề xuất các mục [1] đến [7] dưới đây.

[1] Chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ chứa ít nhất một chất được chọn từ pentosan polysulfat; muối được dụng của pentosan polysulfat; và solvat được dụng của nó làm thành phần hoạt tính.

[2] Chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ theo mục [1], trong đó pentosan polysulfat có hàm lượng axit uronic là 0,0% theo khối lượng đến 15,0% theo khối lượng.

[3] Chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ theo mục [2], trong đó pentosan polysulfat có hàm lượng axit uronic là 7,0% theo khối lượng đến 15,0% theo khối lượng, và hàm lượng nhóm axetyl là 0% theo khối lượng đến 2,0% theo khối lượng.

[4] Chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ theo mục [2], trong đó pentosan polysulfat có hàm lượng axit uronic là 0,0% theo khối lượng đến 6,0% theo khối lượng.

[5] Chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [4], mà chứa natri pentosan polysulfat là muối được dụng của pentosan polysulfat.

[6] Chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 5, trong đó pentosan polysulfat có độ phân tán là 1,00 hoặc cao hơn và 1,40 hoặc nhỏ hơn.

[7] Chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6], mà là dung dịch nước chứa pentosan polysulfat, muối được dụng của pentosan polysulfat, và solvat được dụng của nó, với lượng là 0,05% theo khối lượng hoặc cao hơn và 40% theo khối lượng hoặc nhỏ hơn, tính theo tổng khối lượng của chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ.

Ngoài ra, sáng chế còn mô tả:

sử dụng ít nhất một chất được chọn từ pentosan polysulfat; muối được dụng của pentosan polysulfat; và solvat được dụng của nó;

sử dụng ít nhất một hợp chất để sản xuất chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ, hợp chất này được chọn từ pentosan polysulfat, muối được dụng của pentosan polysulfat, và solvat được dụng của nó; và

phương pháp dưỡng ẩm bao gồm bước bôi lên da người hoặc động vật ít nhất

một chất được chọn từ pentosan polysulfat; muối được dụng của pentosan polysulfat; và solvat được dụng của nó, với lượng là liều dùng hiệu quả cho hoạt tính dưỡng ẩm.

Hiệu quả của sáng chế

Theo sáng chế, chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ mới được đề xuất. Do chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ theo sáng chế chứa chất không có thành phần có nguồn gốc động vật làm thành phần hoạt tính, chế phẩm này có thể được sản xuất làm chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ không chứa thành phần có nguồn gốc động vật, khi cần thiết. Hơn nữa, việc kiểm soát chất lượng của chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ theo sáng chế là khá dễ dàng.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 biểu đồ thể hiện hàm lượng nước của lớp sừng (*stratum corneum*) trước và sau khi sử dụng chế phẩm tại chỗ thu được trong Ví dụ và Ví dụ so sánh.

Fig. 2 biểu đồ thể hiện mối quan hệ giữa hàm lượng axit uronic của pentosan polysulfat và lượng dung dịch nước axit clohydric 0,01N cần thiết để điều chỉnh độ pH từ pH 6 xuống pH 4.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế được mô tả chi tiết dưới đây. Các đặc điểm cấu tạo có thể được mô tả dưới đây dựa trên các phương án tiêu biểu và ví dụ cụ thể; tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn ở các phương án này.

Chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ

Chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ (kem dưỡng ẩm) theo sáng chế chứa ít nhất một chất được chọn từ pentosan polysulfat; muối được dụng của pentosan polysulfat; và solvat được dụng của hoặc pentosan polysulfat hoặc muối được dụng của pentosan polysulfat. Trong phần mô tả này, pentosan polysulfat, muối được dụng của pentosan polysulfat, solvat được dụng của pentosan polysulfat, và solvat được dụng của muối được dụng của pentosan polysulfat có thể gọi chung là pentosan polysulfat.

Chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ theo sáng chế chứa pentosan polysulfat làm thành phần hoạt tính cho hoạt tính dưỡng ẩm. Cụm “chứa ... làm thành phần hoạt tính” được sử dụng ở đây có nghĩa là chứa làm thành phần hoạt tính chính, hoặc nghĩa là chứa lượng mà hiệu quả được bộc lộ. Nghĩa là, chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ theo sáng chế ít nhất có

tác dụng dưỡng ẩm. Chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ theo sáng chế có thể có tác dụng dưỡng ẩm tuyệt vời trên cơ sở chứa pentosan polysulfat làm thành phần hoạt tính cho hoạt tính dưỡng ẩm. Chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ có thể sử dụng, ví dụ, làm chế phẩm tại chỗ để duy trì hàm lượng nước của lớp sừng trên bề mặt da, hoặc làm chế phẩm tại chỗ để tăng hàm lượng nước của lớp sừng trên bề mặt da.

Pentosan polysulfat, mà là thành phần hoạt tính của chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ theo sáng chế, đã được biết là thành phần hoạt tính của thuốc, như thuốc điều trị bệnh viêm khớp xương mãn tính (ví dụ, PTL 2). Chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ theo sáng chế có thể có tác dụng dược lý khác ngoài tác dụng dưỡng ẩm có nguồn gốc từ hoạt tính của pentosan polysulfat chứa trong chế phẩm làm thành phần hoạt tính. Hơn nữa, chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ theo sáng chế có thể có tác dụng dược lý, ngoài tác dụng dưỡng ẩm, có nguồn gốc từ hoạt tính của thành phần không phải pentosan polysulfat. Ví dụ, ngoài tác dụng dưỡng ẩm, chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ theo sáng chế có thể có tác dụng chống viêm, tác dụng chống lão hóa da, tác dụng làm trắng da, tác dụng chống dị ứng, và tương tự. Khi chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ theo sáng chế có tác dụng chống viêm, ví dụ, chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ theo sáng chế có thể sử dụng làm chế phẩm chống viêm tại chỗ (thuốc chống viêm) có hoạt tính dưỡng ẩm.

Chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ theo sáng chế có thể dùng cho người hoặc động vật (không phải người). Chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ theo sáng chế tốt hơn là dùng cho da hoặc niêm mạc của người hoặc động vật, tốt hơn nữa là dùng cho da hoặc niêm mạc của người, và còn tốt hơn nữa là dùng cho da người.

Dạng liều của chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ là không bị giới hạn cụ thể, và có thể là dạng lỏng, nhũ tương, gel, dạng phun, dạng nhẹ, mịn kết hợp nhiều bọt khí (mousse), hoặc tương tự; dạng liều tốt hơn là chất lỏng. Ví dụ cụ thể về chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ bao gồm nhiều dạng như thuốc mỡ, các loại kem mỹ phẩm, nhũ tương, dưỡng da, tinh chất làm đẹp, gói, dưỡng môi, son, kem lót trang điểm, kem nền, kem chống nắng, nước rửa cơ thể, chế phẩm dạng thạch, và sol khí. Chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ theo sáng chế tốt hơn là ở dạng kem dưỡng.

Khi chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ theo sáng chế được điều chế ở dạng lỏng, chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ có thể tạo thành, ví dụ, dung dịch nước, mà được điều chế bằng

cách hòa tan pentosan polysulfat trong nước. Chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ ở dạng dung dịch nước tốt hơn là chứa pentosan polysulfat với lượng là 0,05% theo khối lượng hoặc lớn hơn, tốt hơn nữa là 0,1% theo khối lượng hoặc lớn hơn, và còn tốt hơn nữa là 0,3% theo khối lượng hoặc lớn hơn, tính theo tổng khối lượng của chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ. Mặt khác, chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ tốt hơn là chứa pentosan polysulfat với lượng là 50% theo khối lượng hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa là 40% theo khối lượng hoặc nhỏ hơn, và còn tốt hơn nữa là 30% theo khối lượng hoặc nhỏ hơn, tính theo tổng khối lượng của chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ. Khi hàm lượng pentosan polysulfat của chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ nằm trong khoảng được đề cập ở trên, tác dụng dưỡng ẩm được thể hiện rõ rệt hơn.

Chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ theo sáng chế cũng có thể chứa thành phần không phải là pentosan polysulfat, nếu muốn. Ví dụ về các thành phần khác đó bao gồm glyxerin, propylen glycol, socbitol, dietylen glycol monoetyl ete, và mucopolysacarit polysulfat như chondroitin sulfat; kem dưỡng ẩm khác; chất chống viêm hoặc thành phần làm đẹp đã biết được thêm vào chế phẩm dùng ngoài da hoặc mỹ phẩm; và tương tự. Chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ theo sáng chế cũng có thể bao gồm, ví dụ, bazơ dầu, chất hoạt động bề mặt, rượu, chất làm đặc, chất tạo gel, chất chống oxy hóa, chất bảo quản, chất diệt khuẩn, chất tạo chelat, chất điều chỉnh độ pH, chất hấp thụ tia cực tím, chất làm trắng, dung môi, chất tẩy tế bào chết, chất hòa tan, chất trị ngứa, chất chống chảy mồ hôi, chất làm thơm mát, chất khử/chất oxy hóa, bột polyme, vitamin và/hoặc dẫn xuất của nó, sacarit và/hoặc dẫn xuất của nó, axit hữu cơ, axit vô cơ, chất tạo hương thơm, chất tạo màu, thuốc nhuộm, và thành phần tương tự đã biết đến là các chất phụ gia cho sản phẩm mỹ phẩm hoặc sản phẩm dược. Chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ theo sáng chế tốt hơn là không chứa bất kỳ thành phần nào có nguồn gốc động vật từ quan điểm tạo ra chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ không có thành phần có nguồn gốc động vật; tuy nhiên, chế phẩm này có thể chứa thành phần có nguồn gốc động vật tùy mục đích.

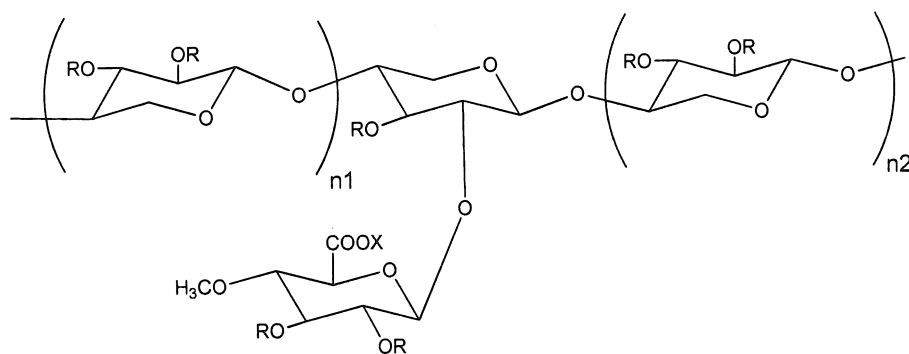
Pentosan polysulfat

Pentosan polysulfat có cấu trúc trong đó ít nhất một nhóm hydroxyl của xylooligosacarit bị sulfat hóa. Pentosan polysulfat tốt hơn là thu được bằng cách sulfat hóa xylooligosacarit có tính axit hoặc xylooligosacarit trung tính, và tốt hơn nữa là thu

được bằng cách sulfat hóa xylooligosacarit có tính axit. Trong số các xylooligosacarit có cấu trúc mà trong đó xylooligosacarit bị sulfat hóa, xylooligosacarit trung tính là xylooligosacarit không chứa axit uronic. Xylooligosacarit có tính axit là xylooligosacarit trong đó ít nhất một axit uronic liên kết với ít nhất một đơn vị xyloza trong một phân tử xylooligosacarit. Tức là, xylooligosacarit có tính axit có ít nhất một gốc axit uronic là mạch bên trong một phân tử xylooligosacarit. Số lượng gốc axit uronic trung bình trong mỗi phân tử của xylooligosacarit có tính axit tốt hơn là 1 hoặc cao hơn và 3 hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa là 1 hoặc cao hơn và 2 hoặc nhỏ hơn. Số lượng gốc axit uronic chứa trong một phân tử xylooligosacarit có thể đo bằng phương pháp axit carbazol-sulfuric, hoặc phương pháp đo màu sử dụng natri tetraborat. Hàm lượng axit uronic (% khối lượng) của pentosan polysulfat là giá trị được tính từ số lượng gốc axit uronic trong một lượng pentosan polysulfat định trước, thu được bằng phương pháp axit carbazol-sulfuric, như mô tả trong phần ví dụ thực hiện sáng chế.

Trong bản mô tả này, pentosan polysulfat bao gồm muối của pentosan polysulfat, solvat của pentosan polysulfat, và solvat của muối của pentosan polysulfat. Muối của pentosan polysulfat tốt hơn là muối được dùng; và ví dụ của nó bao gồm natri pentosan polysulfat, kali pentosan polysulfat, canxi pentosan polysulfat, và tương tự. Solvat tốt hơn là solvat được dùng. Ví dụ của solvat bao gồm nước.

Pentosan polysulfat tốt hơn là có cấu trúc được thể hiện bởi công thức II dưới đây.



Công thức II

Trong công thức II, mỗi R độc lập là nguyên tử hydro, $-\text{COCH}_3$, hoặc $-\text{SO}_3\text{X}^1$; và ít nhất một R trong phân tử của pentosan polysulfat là $-\text{SO}_3\text{X}^1$. X^1 là nguyên tử hydro, hoặc kim loại hóa trị một hoặc hóa trị hai; và X^1 tốt hơn là nguyên tử hydro, natri, kali,

hoặc canxi, tốt hơn nữa là natri, kali, hoặc canxi, và đặc biệt tốt hơn là natri. X là nguyên tử hydro, hoặc kim loại hóa trị một hoặc hóa trị hai; và X tốt hơn là nguyên tử hydro, natri, kali, hoặc canxi, tốt hơn nữa là natri, kali, hoặc canxi, và đặc biệt tốt hơn là natri. Mỗi n_1 và n_2 độc lập là số nguyên bằng 0 hoặc lớn hơn và 30 hoặc nhỏ hơn, và ít nhất một trong số n_1 và n_2 là số nguyên bằng 1 hoặc lớn hơn.

Trong công thức II, X tốt hơn là kim loại hóa trị một hoặc hóa trị hai, và hợp chất tốt hơn là muối được dụng của pentosan polysulfat. Ví dụ, X tốt hơn là natri, kali, hoặc canxi. Trong trường hợp này, muối của pentosan polysulfat là natri pentosan polysulfat, kali pentosan polysulfat, hoặc canxi pentosan polysulfat. Trong số đó, muối của pentosan polysulfat đặc biệt tốt hơn là natri pentosan polysulfat. Chế phẩm đường ẩm tại chỗ tốt hơn là chứa natri pentosan polysulfat là muối của pentosan polysulfat.

Trong công thức II, $n_1 + n_2$ tốt hơn là 1 đến 90, tốt hơn nữa là 1 đến 27, còn tốt hơn nữa là 2 đến 18, và đặc biệt tốt hơn là 3 đến 10.

Một phân tử pentosan polysulfat có thể chứa một công thức cấu trúc được thể hiện bởi công thức II, hoặc hai hoặc nhiều cấu trúc được thể hiện bởi công thức II. Khi một phân tử pentosan polysulfat chứa hai hoặc nhiều cấu trúc được thể hiện bởi công thức II, pentosan polysulfat tốt hơn là chứa cấu trúc là cấu trúc có các đơn vị lặp lại. Pentosan polysulfat có thể có cấu trúc được thể hiện bởi công thức II, hoặc có thể có cấu trúc chứa chỉ cấu trúc được thể hiện bởi công thức II là đơn vị lặp lại, hoặc còn có thể chứa các đơn vị cấu trúc khác. Cấu trúc được thể hiện bởi công thức II hoặc cấu trúc bao gồm chỉ những cấu trúc được thể hiện bởi công thức II là đơn vị lặp lại là được ưu tiên.

Pentosan polysulfat tốt hơn là không chứa đơn vị đường có nguồn gốc từ arabinosa (gốc arabinofuranoza).

Phần mà có phần cuối có cấu trúc được thể hiện bởi công thức II và không liên kết với cấu trúc được thể hiện bởi công thức II có thể là $-OR$. Nghĩa là, $-OR$ có thể liên kết với đầu tận cùng bên trái (phía n_1) của công thức II, trái lại $-R$ có thể liên kết với đầu tận cùng bên phải (phía n_2) của công thức II. Đặc biệt ưu tiên là $-OR^X$ liên kết với đầu tận cùng bên trái (phía n_1) của công thức II, và $-R^X$ liên kết với đầu tận cùng bên phải (phía n_2) của công thức II. Trong công thức II, R^X là nguyên tử hydro hoặc

$-\text{SO}_3\text{X}^1$; X^1 là nguyên tử hydro hoặc kim loại hóa trị một hoặc hóa trị hai; và X^1 tốt hơn là nguyên tử hydro, natri, kali, hoặc canxi, tốt hơn nữa là natri, kali, hoặc canxi, và đặc biệt tốt hơn là natri.

Pentosan polysulfat có thể là hỗn hợp của phân tử được thể hiện bởi công thức II, mà khác với phân tử khác trong giá trị của n_1 và n_2 , loại phân tử thể R , và/hoặc mức độ thể.

Pentosan polysulfat có thể chứa lượng nhất định của đơn vị xyloza mà liên kết với nhóm axetyl ($-\text{COCH}_3$) cũng như gốc axit uronic. Ví dụ, hàm lượng của nhóm axetyl của pentosan polysulfat có thể là lớn hơn 2,0% khối lượng và 6,0% khối lượng hoặc nhỏ hơn.

Pentosan polysulfat tốt hơn là có hàm lượng nhóm axetyl là 0 đến 2,0% khối lượng, tốt hơn là 0 đến 1,0% khối lượng, tốt hơn nữa là 0 đến 0,4% khối lượng, và còn tốt hơn nữa là 0 đến 0,3% khối lượng. Đặc biệt tốt hơn là pentosan polysulfat có hàm lượng nhóm axetyl về cơ bản là 0% khối lượng. Số lượng của R mà là $-\text{COCH}_3$ tốt hơn là chiếm 8% hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa là 4% hoặc nhỏ hơn, và còn tốt hơn nữa là 1% hoặc nhỏ hơn, trong tổng số lượng của R trong công thức II. Đặc biệt tốt hơn là không có R là $-\text{COCH}_3$. Nghĩa là, đặc biệt tốt hơn là mỗi R độc lập là nguyên tử hydro hoặc $-\text{SO}_3\text{X}$.

Để thu được pentosan polysulfat có hàm lượng nhóm axetyl là 0 đến 2,0% khối lượng, pentosan polysulfat tốt hơn là được sản xuất bằng bước loại bỏ nhóm axetyl được mô tả dưới đây. Khi pentosan polysulfat có hàm lượng nhóm axetyl thấp, natri pentosan polysulfat có thể được sản xuất từ xylooligosacarit có tính axit với hiệu năng cao.

Hàm lượng nhóm axetyl của polysulfat pentosan có thể tính từ tỉ lệ tích phân của đỉnh trong phép đo $^1\text{H-NMR}$. Cụ thể là, đầu tiên, phép đo $^1\text{H-NMR}$ được tiến hành bằng cách sử dụng dung dịch đo $^1\text{H-NMR}$ chứa lượng cụ thể của pentosan polysulfat và lượng cụ thể của chất chuẩn nội. Trong phổ thu được, bằng cách so sánh tỉ lệ tích phân của đỉnh đối với nhóm cụ thể của chất chuẩn nội và đỉnh đối với nhóm axetyl, thu được số mol của nhóm axetyl trong dung dịch. Số mol của nhóm axetyl sau đó được nhân với 43; và giá trị thu được được chia cho trọng lượng phân tử trung bình thu được một cách riêng rẽ, để thu được % khối lượng của nhóm axetyl.

Trọng lượng phân tử trung bình khối (M_w) của pentosan polysulfat là không bị giới hạn cụ thể, và có thể là, ví dụ, 4000 hoặc nhỏ hơn, 3900 hoặc nhỏ hơn, hoặc 3800 hoặc nhỏ hơn. Trong trường hợp này, pentosan polysulfat tốt hơn là có trọng lượng phân tử trung bình khối (M_w) là 1000 hoặc lớn hơn, tốt hơn nữa là 1500 hoặc lớn hơn, và còn tốt hơn nữa là 2000 hoặc lớn hơn. Trọng lượng phân tử trung bình khối (M_w) của pentosan polysulfat có thể là lớn hơn 4000, có thể là 5000 hoặc lớn hơn, có thể là 8000 hoặc lớn hơn, có thể là 10000 hoặc lớn hơn, có thể là 15000 hoặc lớn hơn, và có thể là 20000 hoặc lớn hơn. Trong trường hợp này, trọng lượng phân tử trung bình khối (M_w) của pentosan polysulfat tốt hơn là 50000 hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa là 45000 hoặc nhỏ hơn, và còn tốt hơn nữa là 40000 hoặc nhỏ hơn. Trọng lượng phân tử trung bình khối (M_w) của pentosan polysulfat cũng có thể được điều chỉnh một cách thích hợp theo hiệu quả yêu cầu của chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ.

Trọng lượng phân tử trung bình số (M_n) của pentosan polysulfat là không bị giới hạn cụ thể, và có thể là, ví dụ, 4000 hoặc nhỏ hơn, 3900 hoặc nhỏ hơn, 3800 hoặc nhỏ hơn, hoặc 3750 hoặc nhỏ hơn. Trong trường hợp này, giới hạn dưới của trọng lượng phân tử trung bình số (M_n) của pentosan polysulfat tốt hơn là 1000.

Trọng lượng phân tử trung bình số (M_n) của pentosan polysulfat có thể là 5000 hoặc lớn hơn, 7000 hoặc lớn hơn, 10000 hoặc lớn hơn, 15000 hoặc lớn hơn, hoặc 20000 hoặc lớn hơn.

Trọng lượng phân tử trung bình khối (M_w) và trọng lượng phân tử trung bình số (M_n) của pentosan polysulfat có thể đo bằng GPC (sắc ký thẩm thấu gel). Đối với cột GPC, TSKgel G2000SWXL, được sản xuất bởi Tosoh Corporation, có thể sử dụng. Đối với điều kiện GPC, ví dụ, các điều kiện sau được sử dụng.

Dung môi rửa giải: 300 mM natri clorua/50 mM chất đệm natri axetat (pH 4,0)

Tốc độ dòng: 1 ml/phút

Nhiệt độ đo: 40°C

Máy dò: máy đo chỉ số khúc xạ

Thời gian phân tích: 15 phút

Độ phân tán của pentosan polysulfat tốt hơn là 1,00 hoặc cao hơn đến 1,40 hoặc

nhỏ hơn, tốt hơn nữa là 1,00 hoặc cao hơn đến 1,35 hoặc nhỏ hơn. Độ phân tán của pentosan polysulfat có thể là 1,05 hoặc lớn hơn, hoặc có thể là 1,10 hoặc lớn hơn. Độ phân tán (D) của pentosan polysulfat được tính theo công thức sau.

Độ phân tán (D) = Trọng lượng phân tử trung bình khối (Mw)/ Trọng lượng phân tử trung bình số (Mn)

Bằng cách thiết lập độ phân tán của pentosan polysulfat trong khoảng được mô tả ở trên, chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ có thể thể hiện một cách hiệu quả nhiều tác dụng, như tác dụng dưỡng ẩm.

Trong pentosan polysulfat, số lượng của R mà là $-SO_3X$ tốt hơn là chiếm 50% hoặc lớn hơn, tốt hơn nữa là 70% hoặc lớn hơn, và còn tốt hơn nữa là 90% hoặc lớn hơn trong tổng số R trong công thức II.

Tỷ lệ trên không cần được đáp ứng bởi một phân tử đơn lẻ, nhưng có thể thỏa mãn bởi polysulfat pentosan là toàn bộ hỗn hợp của các phân tử riêng lẻ.

Hàm lượng lưu huỳnh của pentosan polysulfat tốt hơn là 10,0% khối lượng hoặc lớn hơn, tốt hơn nữa là 12,0% khối lượng hoặc lớn hơn, và còn tốt hơn nữa là 15,0% khối lượng hoặc lớn hơn. Hàm lượng lưu huỳnh của pentosan polysulfat tốt hơn là 20,0% khối lượng hoặc nhỏ hơn. Ở đây, hàm lượng lưu huỳnh của pentosan polysulfat là giá trị được xác định theo phương pháp đốt bình oxy được mô tả trong Dược điển Nhật Bản.

Hàm lượng axit uronic của pentosan polysulfat tốt hơn là 0,0% khối lượng đến 15,0% khối lượng. Giá trị được đề cập ở đây để mô tả hàm lượng axit uronic không cần được đáp ứng bởi một phân tử đơn lẻ, nhưng có thể thỏa mãn bởi pentosan polysulfat là toàn bộ hỗn hợp của các phân tử riêng lẻ.

Theo một phương án trong đó pentosan polysulfat có hàm lượng axit uronic cao, pentosan polysulfat tốt hơn là có hàm lượng axit uronic là 7,0% khối lượng đến 15,0% khối lượng, tốt hơn nữa là 7,5% khối lượng đến 14,0% khối lượng, và còn tốt hơn nữa là 7,7% khối lượng đến 13,0% khối lượng. Theo phương án này, pentosan polysulfat tốt hơn là có hàm lượng axetyl là 0 đến 2,0% khối lượng, tốt hơn nữa là 0 đến 1,0% khối lượng, còn tốt hơn nữa là 0 đến 0,4% khối lượng, và đặc biệt tốt hơn là 0 đến 0,3% khối lượng. Tốt nhất là pentosan polysulfat có hàm lượng nhóm axetyl về cơ bản là 0% khối

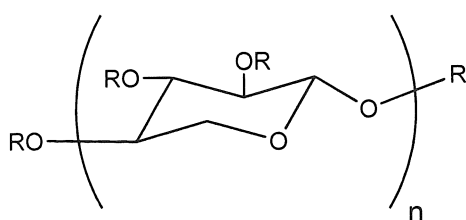
lượng. Theo phương án này, pentosan polysulfat tốt hơn là có trọng lượng phân tử trung bình khối (Mw) là 5000 hoặc nhỏ hơn, và tốt hơn nữa là 4000 hoặc nhỏ hơn. Ngoài ra, trọng lượng phân tử trung bình số (Mn) tốt hơn là 5000 hoặc nhỏ hơn, và tốt hơn nữa là 4000 hoặc nhỏ hơn.

Như thể hiện trong phần ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây, pentosan polysulfat với hàm lượng axit uronic cao có hoạt tính đệm pH. Do đó, bằng cách sử dụng pentosan polysulfat có hàm lượng axit uronic cao làm thành phần hoạt tính của chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ theo sáng chế, độ pH của chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ có thể điều chỉnh dễ dàng, ví dụ, ngay cả khi không thêm chất điều chỉnh độ pH hoặc chất đệm pH, hoặc ngay cả khi lượng chất điều chỉnh độ pH hoặc chất đệm pH nhỏ.

Nồng độ của pentosan polysulfat trong dung dịch nước để thể hiện đầy đủ hoạt tính đệm pH tốt hơn là 10 đến 500 mg/ml, và tốt hơn nữa là 50 đến 300 mg/ml.

Theo phương án mà pentosan polysulfat có hàm lượng axit uronic thấp, pentosan polysulfat tốt hơn là có hàm lượng axit uronic là 0,0% khối lượng đến 4,0% khối lượng, tốt hơn nữa là 0,0% khối lượng đến 2,0% khối lượng, và còn tốt hơn nữa là 0,0% khối lượng đến 1,0% khối lượng. Đặc biệt tốt hơn là pentosan polysulfat theo sáng chế có hàm lượng axit uronic về cơ bản là 0,0% khối lượng.

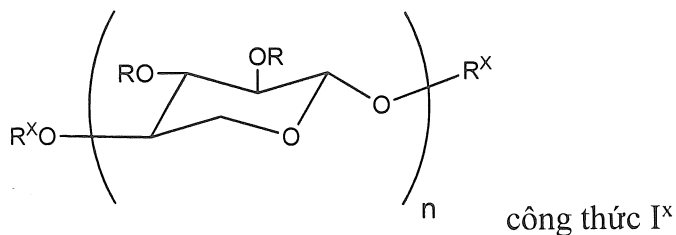
Cụ thể là, pentosan polysulfat có thể có cấu trúc được thể hiện bởi công thức I.



công thức I

Trong công thức I, mỗi R độc lập là nguyên tử hydro, $-\text{COCH}_3$, hoặc $-\text{SO}_3\text{X}$; ít nhất một R trong phân tử là $-\text{SO}_3\text{X}$; X là nguyên tử hydro hoặc kim loại hóa trị một hoặc hóa trị hai; và n là số nguyên bằng 1 hoặc cao hơn và 30 hoặc nhỏ hơn.

Hợp chất được thể hiện bởi công thức I tốt hơn là hợp chất được thể hiện bởi công thức I^x sau. Cụ thể hơn, đầu tận cùng R tốt hơn không phải là $-\text{COCH}_3$.



Trong công thức I^x, mỗi R^x độc lập là nguyên tử hydro hoặc -SO₃X.

Như thể hiện trong phần ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây, khi natri pentosan polysulfat có hàm lượng axit uronic thấp, bột natri pentosan polysulfat có thể sản xuất từ bột xylooligosacarit với hiệu năng cao. Hơn nữa, natri pentosan polysulfat ở dạng dung dịch nước ít có khả năng chuyển màu vàng, ngay cả sau khi lưu trữ với thời gian dài ở nhiệt độ cao. Do đó, bằng cách sử dụng pentosan polysulfat với hàm lượng axit uronic thấp làm thành phần hoạt tính của chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ theo sáng chế, có thể thu được chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ mà ít có khả năng bị đổi màu.

Phương pháp sản xuất Pentosan Polysulfat

Pentosan polysulfat cũng có thể thu được, ví dụ, bằng phương pháp sản xuất pentosan polysulfat, bao gồm bước đầu tiên là lấy xylooligosacarit (xylooligosacarit có tính axit, xylooligosacarit trung tính, hoặc hỗn hợp của những xylooligosacarit này) từ nguyên liệu thô có nguồn gốc thực vật; và bước thứ hai là bước lấy pentosan polysulfat từ xylooligosacarit. Bước đầu tiên bao gồm bước khử polyme hóa nguyên liệu thô có nguồn gốc thực vật. Bằng cách thực hiện bước khử polyme hóa nguyên liệu thô có nguồn gốc thực vật và bước sulfat hóa theo thứ tự này, có thể điều chế một cách hiệu quả pentosan polysulfat. Cách này có thể tăng hiệu suất của pentosan polysulfat; và cũng có thể giảm chi phí sản xuất pentosane polysulfat, từ đó tạo ra pentosan polysulfat với chi phí thấp hơn.

Xylooligosacarit trung tính có thể được sản xuất bằng cách polyme hóa D-xyloza.

Phương pháp sản xuất pentosan polysulfat có thể còn bao gồm bước loại bỏ nhóm axetyl. Bằng cách loại bỏ nhóm axetyl, có thể sản xuất pentosan polysulfat có hàm lượng axetyl thấp.

Mức độ polyme hóa trung bình của xylooligosacarit được cho tham gia vào quá trình sulfat hóa tốt hơn là, nếu phù hợp, theo trọng lượng phân tử của pentosan polysulfat

để thu được ở dạng sản phẩm cuối cùng.

Mức độ polyme hóa trung bình của xylooligosacarit có thể tính được bằng cách chia lượng đường tổng của xylooligosacarit cho lượng đường khử. Để tính lượng đường tổng, đầu tiên, dung dịch xylooligosacarit được duy trì ở 50°C và ly tâm ở 15000 vòng/phút trong 15 phút. Sau đó, lượng đường tổng của dịch nổi được định lượng bằng phương pháp phenol-axit sulfuric ("*Kangento no Teiryō-Ho* (Method of Quantifying Reducing Sugar)"; do Gakkai Shuppan Center xuất bản). Đường cong chuẩn được sử dụng trong phương pháp định lượng này được đưa ra bằng cách sử dụng D-xyloza (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Lượng đường khử được định lượng bằng phương pháp Somogyi-Nelson ("*Kangento no Teiryō-Ho* (Method of Quantifying Reducing Sugar)"; do Gakkai Shuppan Center xuất bản). Đường cong chuẩn được sử dụng trong phương pháp định lượng này được đưa ra bằng cách sử dụng D-xyloza (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.).

Nguyên liệu thô có nguồn gốc thực vật

Theo sáng chế, xylooligosacarit (xylooligosacarit có tính axit hoặc xylooligosacarit trung tính, hoặc hỗn hợp của những xylooligosacarit này) có thể thu được bằng cách khử polyme hóa nguyên liệu thô có nguồn gốc thực vật. Ví dụ về nguyên liệu thô có nguồn gốc thực vật bao gồm nguyên liệu thô có nguồn gốc từ gỗ, nguyên liệu thô có nguồn gốc từ hạt, nguyên liệu thô có nguồn gốc từ hạt ngũ cốc, nguyên liệu thô có nguồn gốc từ hoa quả, và tương tự. Hơn nữa, ví dụ về nguyên liệu có nguồn gốc thực vật bao gồm vải bông như xơ nhung trên hạt bông và xơ bông; cây thảo mộc như cây dâm bụt Đông Ấn Độ, cây gai dầu, cây gai, và rơm; và tương tự. Đối với nguyên liệu thô có nguồn gốc thực vật, nguyên liệu thô được đề cập ở trên có nguồn gốc từ nhiều nguồn khác nhau cũng có thể được sử dụng kết hợp.

Trong số đó, nguyên liệu thô có nguồn gốc từ gỗ tốt hơn là được sử dụng làm nguyên liệu thô có nguồn gốc thực vật. Ví dụ về nguyên liệu thô có nguồn gốc từ gỗ có thể sử dụng được bao gồm gỗ mềm, gỗ cứng, hoặc nguyên liệu thô từ gỗ tương tự. Nguyên liệu thô có nguồn gốc từ gỗ tốt hơn là ít nhất một nguyên liệu được chọn từ gỗ mềm và gỗ cứng; và tốt hơn nữa là sử dụng gỗ cứng. Nguyên liệu thô có nguồn gốc từ gỗ có thể là hỗn hợp của gỗ mềm và gỗ cứng. Vỏ cây cũng có thể được sử dụng làm

nguyên liệu thô có nguồn gốc từ gỗ.

Ví dụ về gỗ cứng bao gồm gỗ sồi, *Eucalyptus globulus*, *Eucalyptus grandis*, *Eucalyptus urograndis*, *Eucalyptus pellita*, *Eucalyptus brachiana*, *Acacia mearnsii*, và tương tự. Ví dụ về gỗ mềm bao gồm cây tuyết tùng Nhật Bản, cây bách Nhật Bản, cây thông, cây hiba (hiba là một loại bách), cây độc cần Nhật Bản, và tương tự.

Nguyên liệu thô có nguồn gốc từ gỗ tốt hơn là có trọng lượng riêng là 450 kg/m^3 hoặc cao hơn và 700 kg/m^3 hoặc nhỏ hơn, và tốt hơn nữa là 500 kg/m^3 hoặc cao hơn và 650 kg/m^3 hoặc nhỏ hơn. Bằng cách thiết lập trọng lượng riêng của nguyên liệu thô có nguồn gốc từ gỗ trong khoảng được mô tả ở trên, có thể nâng cao hơn nữa hiệu quả sản xuất xylooligosacarit.

Nguyên liệu thô có nguồn gốc từ gỗ tốt hơn là gỗ vụn thu được bằng cách nghiền một hoặc nhiều loại gỗ được đề cập ở trên. Bằng cách sử dụng gỗ vụn làm nguyên liệu thô có nguồn gốc thực vật, việc khử polyme hóa của nguyên liệu thô có nguồn gốc thực vật có thể thực hiện một cách hiệu quả hơn, và có thể nâng cao hơn nữa hiệu quả sản xuất xylooligosacarit.

Bước đầu tiên

Bước khử polyme hóa

Phương pháp sản xuất pentosan polysulfat bao gồm bước đầu tiên là khử polyme hóa nguyên liệu thô có nguồn gốc thực vật để thu được xylooligosacarit. Bước khử polyme hóa nguyên liệu có nguồn gốc thực vật là bước phân hủy hóa học và/hoặc vật lý nguyên liệu có nguồn gốc thực vật để sản xuất xylooligosacarit. Ví dụ về bước phân hủy hóa học và/hoặc vật lý bao gồm bước xử lý nhiệt, bước xử lý kiềm, bước xử lý axit, bước xử lý enzym, bước xử lý chất lỏng ion, bước xử lý chất xúc tác, và tương tự. Trong số các bước đó, bước khử polyme hóa tốt hơn là ít nhất một bước được chọn từ bước xử lý nhiệt, bước xử lý kiềm, và bước xử lý enzym; và tốt hơn nữa là bước xử lý nhiệt. Bước xử lý nhiệt có thể là bước gia nhiệt và tăng áp suất. Bước khử polyme hóa tốt hơn là được thực hiện trong điều kiện không kiềm (pH là 9 hoặc nhỏ hơn, tốt hơn là pH là 8 hoặc nhỏ hơn).

Bước xử lý nhiệt là bước gia nhiệt nguyên liệu thô có nguồn gốc thực vật với sự

có mặt của dung dịch. Do nguyên liệu thô có nguồn gốc thực vật bị thủy phân trong bước xử lý nhiệt, bước xử lý nhiệt đôi khi được gọi là bước xử lý thủy phân hoặc bước xử lý trước khi thủy phân. Dung dịch được sử dụng trong bước xử lý nhiệt tốt hơn là nước. Tỷ lệ (tỷ lệ khối lượng) của nước vào nguyên liệu thô có nguồn gốc thực vật tốt hơn là trong khoảng 1:1 đến 1:10. Bằng cách thiết lập tỷ lệ nước vào nguyên liệu thô có nguồn gốc thực vật trong khoảng được mô tả ở trên, phản ứng thủy phân có thể được thực hiện một cách hiệu quả. Nước được sử dụng trong bước xử lý nhiệt có thể là nước được thêm vào riêng biệt từ nguyên liệu thô có nguồn gốc từ thực vật; hoặc một phần nước có thể là nước ban đầu chứa trong nguyên liệu thô có nguồn gốc thực vật.

Trong bước xử lý nhiệt, ngoài nguyên liệu thô có nguồn gốc từ thực vật và nước, các chất hóa học khác cũng có thể được thêm vào. Ví dụ về các chất hóa học khác bao gồm kiềm, axit và các tác nhân tạo chelat. Hơn nữa, các chất hóa học trực tiếp hoặc gián tiếp hỗ trợ quá trình khử polyme hóa của polysacarit, như chất chống đông cặn, chất kiểm soát dầu hắc ín và chất lỏng ion, cũng có thể được thêm vào.

Bước xử lý nhiệt là bước gia nhiệt nguyên liệu thô có nguồn gốc thực vật có nước. Nhiệt độ gia nhiệt (nhiệt độ chất lỏng) trong bước này tốt hơn là 30°C hoặc cao hơn, tốt hơn nữa là 50°C hoặc cao hơn, còn tốt hơn nữa là 75°C hoặc cao hơn, vẫn còn tốt hơn nữa là 90°C hoặc cao hơn, đặc biệt tốt hơn là 100°C hoặc cao hơn, và tốt nhất là 120°C hoặc cao hơn. Mặt khác, nhiệt độ gia nhiệt (nhiệt độ chất lỏng) tốt hơn là 300°C hoặc thấp hơn, tốt hơn nữa là 250°C hoặc thấp hơn, và còn tốt hơn nữa là 200°C hoặc thấp hơn.

Thời gian xử lý trong bước xử lý nhiệt có thể xác định, khi phù hợp, tùy vào nhiệt độ xử lý. Thời gian xử lý, ví dụ, tốt hơn là 5 phút hoặc lớn hơn, tốt hơn nữa là 10 phút hoặc lớn hơn, và còn tốt hơn nữa là 20 phút hoặc lớn hơn. Kết quả P thể hiện trong công thức dưới đây là kết quả của nhiệt độ xử lý nhiệt và thời gian xử lý nhiệt. Tốt hơn là điều chỉnh kết quả P trong khoảng được ưu tiên.

$$P = \int_{t_0}^t \frac{k_{H1(T)}}{k_{100^\circ\text{C}}} \cdot dt = \int_{t_0}^t \text{Exp} \cdot \left(40.48 - \frac{15106}{T} \right) \cdot dt$$

Trong công thức trên, P là kết quả P, T là nhiệt độ tuyệt đối ($^{\circ}\text{C} + 273,5$), t là thời gian xử lý nhiệt, và $K_{H1(T)}/K_{100^{\circ}\text{C}}$ là tỉ lệ tương đối thủy phân các liên kết glycosit.

Trong bước xử lý nhiệt, kết quả P tốt hơn là được thiết lập ở 200 hoặc lớn hơn, tốt hơn nữa là 250 hoặc lớn hơn, và còn tốt hơn nữa là 300 hoặc lớn hơn. Mặt khác, kết quả P tốt hơn là 1000 hoặc nhỏ hơn. Trong bước xử lý nhiệt, kết quả P được điều chỉnh nếu phù hợp để mức độ polyme hóa trung bình của xylooligosacarit là trong khoảng mong muốn, và từ đó có thể điều chỉnh trọng lượng phân tử của pentosan polysulfat thu được.

Trong bước xử lý nhiệt, giá trị pH của dung dịch chứa nguyên liệu thô có nguồn gốc thực vật tốt hơn là pH 9 hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa là pH 8 hoặc nhỏ hơn, và còn tốt hơn nữa là pH 7 hoặc nhỏ hơn. Nghĩa là, bước xử lý nhiệt tốt hơn là được thực hiện trong điều kiện không kiềm. Giá trị pH được mô tả ở trên dùng để chỉ độ pH của dung dịch trước khi xử lý nhiệt.

Trong bước xử lý nhiệt, axit có nguồn gốc từ nguyên liệu thô có thể bị phân tách, và việc thủy phân trong môi trường axit có thể ít nhất được thực hiện một phần. Ví dụ về axit có nguồn gốc từ nguyên liệu thô là thực vật bao gồm axit hữu cơ, như axit axetic và axit formic. Trong trường hợp này, độ pH của dung dịch chứa nguyên liệu thô có nguồn gốc thực vật hơn nữa bị giảm sau khi thủy phân trong môi trường axit.

Quá trình sản xuất pentosan polysulfat tốt hơn là bao gồm bước xử lý nhiệt là bước đầu tiên. Điều này có thể làm tăng hiệu quả sản xuất xylooligosacarit, và hơn nữa tăng hiệu quả sản xuất pentosan polysulfat. Bằng cách bao gồm bước xử lý nhiệt là bước đầu tiên, quy trình sản xuất có thể giảm đáng kể số bước cần thiết để sản xuất xylooligosacarit, so với các phương pháp thông thường. Bằng cách bao gồm bước đầu tiên là bước xử lý nhiệt trong điều kiện không kiềm, quy trình sản xuất có thể sản xuất hiệu quả xylooligosacarit có khả năng ức chế nhuộm màu vì xylooligosacarit không được thay thế bằng axit hexenuronic.

Bước khử polyme hóa tốt hơn là bước xử lý nhiệt, nhưng có thể không phải là bước xử lý nhiệt. Ví dụ, khi bước khử polyme hóa là bước xử lý enzym, bước khử polyme hóa bao gồm bước trộn nguyên liệu thô có nguồn gốc thực vật với enzym. Ví dụ về enzym có thể sử dụng bao gồm hemixenlulaza và tương tự. Ví dụ cụ thể bao gồm

chế phẩm enzym có sẵn trên thị trường, như Cellulosin HC100 (tên thương mại, được sản xuất bởi HBI Enzymes Inc.), Cellulosin TP25 (tên thương mại, được sản xuất bởi HBI Enzymes Inc.), Cellulosin HC (tên thương mại, được sản xuất bởi HBI Enzymes Inc.), Cartazyme (tên thương mại, được sản xuất bởi Clariant AG), Ecopulp (tên thương mại, được sản xuất bởi Rohm Enzyme GmbH), Sumizyme (tên thương mại, được sản xuất bởi Shin Nihon Chemicals Corporation), Pulpzyme (được sản xuất bởi Novo Nordisk), và Multifect 720 (Genencor); và xylanase được sản xuất bởi vi sinh vật thuộc giống *Trichoderma*, giống *Thermomyces*, giống *Aureobasidium*, giống *Streptomyces*, giống *Aspergillus*, giống *Clostridium*, giống *Bacillus*, giống *Thermotoga*, giống *Thermoascus*, giống *Cardoceram*, giống *Thermomonospora*, hoặc tương tự.

Trong bước xử lý enzym, enzym được thêm vào dung dịch được điều chế bằng cách trộn nguyên liệu thô có nguồn gốc thực vật với nước. Nhiệt độ của dung dịch trong quá trình xử lý này tốt hơn là 10°C hoặc cao hơn và 90°C hoặc thấp hơn, và tốt hơn nữa là 30°C hoặc cao hơn và 60°C hoặc thấp hơn. Nhiệt độ của dung dịch tốt hơn là nhiệt độ gần với nhiệt độ tối ưu của enzym được sử dụng. Độ pH của dung dịch cũng tốt hơn là được điều chỉnh theo phạm vi mà hoạt động của enzym được tăng cường. Ví dụ, độ pH của dung dịch tốt hơn là được điều chỉnh với độ pH là 3 hoặc cao hơn và độ pH là 10 hoặc nhỏ hơn.

Khi bước khử polyme hóa là bước xử lý kiềm hoặc bước xử lý axit, bước khử polyme hóa bao gồm bước trộn nguyên liệu thô có nguồn gốc thực vật với dung dịch kiềm hoặc dung dịch axit. Trong bước xử lý kiềm, tốt hơn là bổ sung natri hydroxit hoặc kali hydroxit. Trong bước xử lý axit, tốt hơn là được bổ sung axit clohydric, axit sunfuric, axit axetic hoặc tương tự. Trong các trường hợp trên, cũng có thể thực hiện việc gia nhiệt hoặc điều áp, khi thích hợp.

Khi bước khử polyme hóa là ít nhất một bước được chọn từ bước xử lý enzym, bước xử lý kiềm và bước xử lý axit, phương pháp sản xuất còn có thể bao gồm, sau bước xử lý, bước ép, bước chiết, bước gia nhiệt, bước lọc, bước tách, bước tinh chế, bước cô đặc, bước khử muối hoặc tương tự. Phương pháp có thể bao gồm thêm bước giảm trọng lượng phân tử sau bước xử lý. Ví dụ về các bước khác bao gồm các bước được mô tả trong JP2003-183303A, nội dung của nó được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn.

Bước lọc

Trong phương pháp sản xuất polysulfat pentosan, bước đầu tiên có thể bao gồm thêm bước lọc sau bước khử polyme hóa được mô tả ở trên. Trong bước lọc, hỗn hợp phản ứng được tách thành chất rắn của nguyên liệu thô có nguồn gốc thực vật và dịch khác không phải chất rắn. Cụ thể hơn, bằng cách bao gồm bước lọc sau bước khử polymer hóa, sản phẩm phản ứng được tách thành dịch lọc và chất rắn, được sử dụng làm nguyên liệu bột giấy. Chất rắn được sử dụng làm nguyên liệu bột giấy được trải qua bước phân hủy hoặc tương tự là bước sau để tạo ra nguyên liệu xenluloza (bột giấy hòa tan).

Dịch lọc thu lại có thể được chia thành lớp khí và lớp lỏng. Vì lớp khí chứa một lượng lớn fufuran, fufuran này có thể được thu lại và tách. Mặt khác, lớp lỏng chứa một lượng lớn hemiaenluloza chứa xylooligosacarit có tính axit và xylooligosacarit trung tính. Trong bước được mô tả dưới đây, xylooligosacarit có tính axit hoặc xylooligosacarit trung tính có trong lớp lỏng này có thể được tách ra và tinh chế.

Bước tách/tinh chế

Trong phương pháp sản xuất pentosan polysulfat, bước đầu tiên còn có thể bao gồm bước tách/tinh chế sau bước khử polyme hóa. Khi bước đầu tiên bao gồm bước lọc được mô tả ở trên, thì bước tách/tinh chế tốt hơn là thực hiện sau bước lọc.

Bước đầu tiên có thể bao gồm bước tách/tinh chế ngay sau bước khử polyme hóa. Tuy nhiên, bước đầu tiên tốt hơn là bước lọc sau bước khử polyme hóa; và bước tách xylooligosacarit mong muốn khỏi dịch lọc thu được, và tinh chế xylooligosacarit. Bước lọc có thể là một phần của bước tách/tinh chế, hoặc có thể là một bước độc lập với bước tách/tinh chế. Bước tách/tinh chế là bước tách và tinh chế xylooligosacarit có tính axit hoặc xylooligosacarit trung tính. Do dịch lọc thu được trong bước lọc chứa xylooligosacarit có tính axit và xylooligosacarit trung tính, bước tách/tinh chế cũng là bước chọn xylooligosacarit có tính axit hoặc xylooligosacarit trung tính.

Trong bước tách/tinh chế, tốt hơn là sử dụng, ví dụ, phương pháp sắc ký trao đổi ion, sắc ký ái lực, lọc gel, xử lý trao đổi ion, xử lý màng NF, xử lý màng UF, xử lý màng RO, xử lý than hoạt tính, hoặc phương pháp tương tự. Trong bước tách/tinh chế, cũng tốt hơn là thực hiện một cách kết hợp các phương pháp trên. Trong số đó, sắc ký trao

đổi ion có thể thực hiện trong bước tách/tinh chế để từ đó tách và tinh chế một cách chọn lọc xylooligosacarit có tính axit hoặc xylooligosacarit trung tính. Ví dụ, trong sắc ký trao đổi ion, xylooligosacarit có tính axit được hấp thụ để từ đó thu được xylooligosacarit trung tính từ phần không được hấp thụ. Cụ thể là, đầu tiên, đường lỏng được xử lý bằng nhựa trao đổi cation mạnh để loại bỏ ion kim loại khỏi đường lỏng. Tiếp theo, sử dụng nhựa trao đổi anion mạnh, ion sulfat hoặc tương tự được loại bỏ khỏi đường lỏng. Đường lỏng tạo thành được xử lý bằng nhựa trao đổi anion yếu để hấp thụ xylooligosacarit có tính axit trên nhựa. Xylooligosacarit trung tính thu được từ phần không được hấp thụ. Mặt khác, oligosacarit có tính axit được hấp thụ trên nhựa được rửa giải bằng muối nồng độ thấp (NaCl, CaCl₂, KCl, MgCl₂, v.v...) để từ đó thu được dung dịch xylooligosacarit có tính axit chứa lượng nhỏ tạp chất.

Bước cô đặc

Trong phương pháp sản xuất pentosan polysulfat, bước đầu tiên còn có thể là bước cô đặc. Bước cô đặc tốt hơn là thực hiện, ví dụ, sau bước lọc và trước bước tách/tinh chế. Bằng cách bao gồm bước cô đặc, bước tách/tinh chế có thể thực hiện hiệu quả hơn, và có thể nâng cao hiệu quả sản xuất pentosan polysulfat.

Ví dụ về bước cô đặc bao gồm bước xử lý màng sử dụng màng NF, màng siêu lọc, màng thẩm thấu ngược, hoặc tương tự; bước cô đặc bao gồm quá trình làm bay hơi hoặc tương tự; và tương tự.

Trong bước cô đặc, dung dịch tốt hơn là được cô đặc, sao cho hàm lượng của xylooligosacarit mong muốn là 10% hoặc lớn hơn và 80% hoặc nhỏ hơn, và tốt hơn nữa là 20% hoặc lớn hơn và 60% hoặc nhỏ hơn, tính theo tổng khối lượng của sản phẩm cô đặc.

Bước khử nước

Xylooligosacarit thu được trong bước đầu tiên có thể ở dạng dung dịch xylooligosacarit. Xylooligosacarit cũng có thể thu được ở dạng sản phẩm cô đặc xylooligosacarit hoặc bột xylooligosacarit bằng cách cho tham gia vào bước khử nước. Khi sản xuất bột xylooligosacarit, phương pháp sản xuất tốt hơn là bao gồm thêm bước tạo bột sau bước tách/tinh chế. Bằng cách bao gồm bước khử nước theo sáng chế, quá trình sulfat hóa trong bước sulfat hóa được mô tả dưới đây có thể thực hiện một cách

hiệu quả hơn.

Trong bước tạo bột, dung dịch xylooligosacarit thu được trong bước tách/tinh chế được xử lý, ví dụ, sử dụng máy sấy khô dạng phun, máy sấy khô lạnh, máy sấy khô bằng không khí nóng, hoặc dung môi hữu cơ hòa tan trong nước, từ đó thu được bột xylooligosacarit.

Bước thứ hai

Bước sulfat hóa

Trong bước thứ hai, xylooligosacarit thu được trong bước đầu tiên được sulfat hóa để thu được pentosan polysulfat. Nghĩa là, bước thứ hai bao gồm bước sulfat hóa.

Trong bước sulfat hóa, axit sulfuric hoặc dẫn xuất của axit sulfuric được thêm vào dung dịch xylooligosacarit để sulfat hóa xylooligosacarit. Ví dụ về dẫn xuất của axit sulfuric bao gồm phức chất pyridine lưu huỳnh trioxit, axit closulfonic, và tương tự. Trong bước này, nồng độ của dung dịch xylooligosacarit tốt hơn là 0,1% khối lượng hoặc cao hơn và 20% khối lượng hoặc nhỏ hơn, và axit sulfuric tốt hơn là được thêm vào dung dịch xylooligosacarit có nồng độ như vậy để đạt được nồng độ là 0,1% khối lượng hoặc cao hơn và 50% khối lượng hoặc nhỏ hơn. Dung dịch xylooligosacarit sau khi được bổ sung axit sulfuric tốt hơn là có độ pH là 1 hoặc cao hơn và độ pH là 9 hoặc nhỏ hơn.

Bước tinh chế sau khi sulfat hóa

Trong phương pháp sản xuất pentosan polysulfat, bước thứ hai có thể còn bao gồm bước tinh chế sau khi sulfat hóa sau khi sulfat hóa. Bằng cách bao gồm bước tinh chế sau khi sulfat hóa, có thể thu được pentosan polysulfat có độ tinh khiết cao.

Trong bước tinh chế sau khi sulfat hóa, tốt hơn là sử dụng phương pháp ly tâm, lọc bằng màng, thẩm tách, xử lý bằng dung môi hữu cơ hòa tan trong nước, xử lý bằng than hoạt tính, hoặc phương pháp tương tự. Trong số đó, tốt hơn là sử dụng phương pháp xử lý bằng dung môi hữu cơ hòa tan trong nước và xử lý bằng than hoạt tính, vì pentosan polysulfat được sulfonat hóa có thể được tách và tinh chế một cách chọn lọc.

Bước tạo bột

Trong bước thứ hai, pentosan polysulfat đã được sulfat hóa có thể thu được ở

dạng dung dịch pentosan polysulfat, hoặc ở dạng bột pentosan polysulfat, mà được tạo ra bằng cách tham gia bước tạo bột. Khi sản xuất bột pentosan polysulfat, phương pháp sản xuất tốt hơn là còn bao gồm bước tạo bột sau bước tinh chế sau khi sulfat hóa.

Đối với bước tạo bột, ví dụ, dung dịch pentosan polysulfat thu được trong bước tinh chế sau khi sulfat hóa có thể được xử lý bằng cách sử dụng máy sấy khô dạng phun, máy sấy khô lạnh, máy sấy khô bằng không khí nóng, dung môi hữu cơ hòa tan trong nước, hoặc tương tự, từ đó thu được bột pentosan polysulfat.

Bước loại bỏ nhóm axetyl

Trong quá trình sản xuất pentosan polysulfat, việc loại bỏ nhóm axetyl có thể được thực hiện. Bước loại bỏ nhóm axetyl tốt hơn là được thực hiện ở bất kỳ giai đoạn nào sau bước khử polyme hóa. Bước loại bỏ nhóm axetyl có thể làm giảm hàm lượng nhóm axetyl của pentosan polysulfat. Cụ thể là, bước loại bỏ nhóm axetyl là bước thêm bazơ vào dung dịch chứa chất thu được từ nguyên liệu thô có nguồn gốc thực vật, như xylooligosacarit, (ở đây cũng dùng để chỉ “dung dịch chứa xylooligosacarit hoặc tương tự”) để điều chỉnh dung dịch tới độ pH 11 hoặc lớn hơn. Trong bước loại bỏ nhóm axetyl, dung dịch thu được sau khi khử polymer hóa, dịch lọc thu được nhờ bước lọc, dung dịch chứa xylooligosacarit sau bước tách/tinh chế và trước bước sulfat hóa, dung dịch chứa xylooligosacarit sau bước sulfat hóa (pentosan polysulfat), hoặc tương tự có thể có độ pH là 11 hoặc lớn hơn. Trong số dung dịch đó, khi dung dịch chứa xylooligosacarit sau bước tách/tinh chế và trước bước sulfat hóa được điều chỉnh để đạt độ pH là 11 hoặc lớn hơn, có thể thu được pentosan polysulfat có chất lượng ổn định và hàm lượng nhóm axetyl giảm, và vị trí mà nhóm axetyl được liên kết cũng có thể được sulfat hóa. Do đó, có thể cải thiện hiệu quả sulfat hóa và hiệu quả sản xuất pentosan polysulfat. Khi dung dịch chứa xylooligosacarit (pentosan polysulfat) thu được sau bước sulfat hóa được điều chỉnh để đạt độ pH là 11 hoặc lớn hơn, bước tinh chế có thể thực hiện một cách hiệu quả hơn. Dung dịch chứa xylooligosacarit hoặc tương tự tốt hơn là dung dịch nước. Dung dịch chứa xylooligosacarit cũng có thể được dùng trong bản mô tả này để chỉ dung dịch xylooligosacarit.

Độ pH trong bước loại bỏ nhóm axetyl tốt hơn là pH 11 đến 14, và tốt hơn nữa là pH 12 đến 13. Dung dịch được cho tham gia vào bước loại bỏ nhóm axetyl tốt hơn là

duy trì độ pH ở 11 hoặc cao hơn trong 0,5 giờ hoặc lâu hơn, tốt hơn nữa là độ pH ở 11 hoặc cao hơn trong 1,0 giờ hoặc lâu hơn, còn tốt hơn nữa là độ pH ở 11 hoặc cao hơn trong 2,0 giờ hoặc lâu hơn, và đặc biệt tốt hơn là pH 11 hoặc cao hơn trong 3,0 giờ hoặc lâu hơn. Đặc biệt, khi pH là nhỏ hơn 12, dung dịch tốt hơn là được duy trì trong 1,0 giờ hoặc lâu hơn. Điều kiện được ưu tiên đặc biệt có thể là, ví dụ, điều kiện duy trì dung dịch ở độ pH 12 đến 13 trong 3 giờ hoặc lâu hơn.

Trong khi dung dịch được duy trì trong khoảng pH được mô tả ở trên, tốt hơn là dung dịch được khuấy. Nhiệt độ trong khi dung dịch được duy trì ở khoảng pH được mô tả ở trên là không bị giới hạn cụ thể, và tốt hơn là nhiệt độ phòng.

Trong bước loại bỏ nhóm axetyl, bazơ có thể được thêm vào dung dịch đã tham gia bước loại bỏ nhóm axetyl (dung dịch chứa xylooligosacarit hoặc tương tự). Bazơ được thêm vào là không bị giới hạn cụ thể, miễn là đạt được độ pH mong muốn. Bazơ tốt hơn là natri hydroxit.

Bước loại bỏ nhóm axetyl có thể bao gồm bước điều chỉnh độ pH để điều chỉnh độ pH của dung dịch có độ pH 11 hoặc lớn hơn xuống độ pH nhỏ hơn 11 mà có tạo thành từ việc thêm bazơ sau khi được duy trì ở độ pH được mô tả ở trên. Trong bước điều chỉnh độ pH, giá trị độ pH của dung dịch có thể điều chỉnh đến, ví dụ, pH 9 hoặc nhỏ hơn, pH 8 hoặc nhỏ hơn, pH 7 hoặc nhỏ hơn, pH 6 hoặc nhỏ hơn, pH 5 hoặc nhỏ hơn, pH 4 hoặc nhỏ hơn, hoặc tương tự. Việc điều chỉnh có thể được thực hiện bằng cách bổ sung axit. Ví dụ về axit có thể sử dụng bao gồm axit clohydric.

Bước loại bỏ nhóm axetyl tốt hơn là bao gồm bước khử muối sau bước điều chỉnh độ pH. Muối thu được có thể loại bỏ, ví dụ, bằng cách sử dụng màng thẩm tách hoặc màng NF.

Bước loại bỏ nhóm axetyl có thể còn bao gồm bước tạo bột sản phẩm thu được cho quá trình xử lý tiếp theo.

Các bước khác

Bước điều chỉnh trọng lượng phân tử

Phương pháp sản xuất pentosan polysulfat có thể còn bao gồm bước điều chỉnh trọng lượng phân tử giữa bước đầu tiên và bước thứ hai. Fig. 2 là biểu đồ thể hiện bước

điều chỉnh trọng lượng phân tử giữa bước đầu tiên và bước thứ hai. Như thể hiện trong Fig. 2, trong bước điều chỉnh trọng lượng phân tử, trọng lượng phân tử của xylooligosacarit thu được trong bước đầu tiên được điều chỉnh. Ví dụ, trong bước điều chỉnh trọng lượng phân tử, trọng lượng phân tử của xylooligosacarit có thể giảm.

Trong bước điều chỉnh trọng lượng phân tử, ví dụ, việc xử lý axit, xử lý kiềm, xử lý enzym, xử lý màng NF, xử lý màng UF, xử lý màng RO, xử lý lọc gel, xử lý than hoạt tính, xử lý trao đổi ion, xử lý điện di, hoặc tương tự có thể thực hiện để từ đó thu được pentosan polysulfat có trọng lượng phân tử trung bình khối mong muốn. Hơn nữa, trong bước điều chỉnh trọng lượng phân tử, cũng có thể sử dụng phương pháp bao gồm việc xử lý màng hoặc tương tự để thu hồi một cách có chọn lọc pentosan polysulfat có trọng lượng phân tử trung bình khối mong muốn.

Bước tách/tinh chế sau khi điều chỉnh trọng lượng phân tử khối

Phương pháp sản xuất pentosan polysulfat có thể còn bao gồm bước tách/tinh chế sau khi điều chỉnh trọng lượng phân tử khối, diễn ra sau bước điều chỉnh trọng lượng phân tử. Ví dụ về bước tách/tinh chế sau khi điều chỉnh trọng lượng phân tử khối có thể bao gồm lọc gel, xử lý trao đổi ion, xử lý màng NF, xử lý màng UF, xử lý màng RP, xử lý điện di, xử lý than hoạt tính, xử lý dung môi hữu cơ hòa tan trong nước, xử lý sắc ký, và tương tự. Khi phương pháp sản xuất bao gồm bước tách/tinh chế sau khi điều chỉnh trọng lượng phân tử khối này, xylooligosacarit có trọng lượng phân tử mong muốn thu được trong bước điều chỉnh trọng lượng phân tử có thể thu hồi một cách chọn lọc, và có thể thu được một cách hiệu quả pentosan polysulfat có sự phân bố trọng lượng phân tử hẹp.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các đặc điểm của sáng chế được mô tả chi tiết hơn dưới đây với sự viện dẫn đến các ví dụ điều chế. Nguyên liệu, lượng sử dụng, tỉ lệ, hàm lượng xử lý, quy trình xử lý, và tương tự được mô tả trong phần ví dụ điều chế có thể thay đổi một cách thích hợp trong phạm vi không vượt ra khỏi tinh thần của sáng chế. Do đó, phạm vi của sáng chế cũng không được hiểu là bị giới hạn ở các ví dụ cụ thể dưới đây.

Hiệu quả dưỡng ẩm của pentosan polysulfat

Ví dụ 1

Điều chế xylooligosacarit có tính axit

40 phần khối lượng nước được bổ sung vào 10 phần gỗ vụn (gỗ cứng), và thực hiện xử lý nhiệt ở 160°C trong 3 giờ. Hỗn hợp tạo thành sau đó được cho tham gia vào quá trình tách chất rắn-lỏng dùng Screw Press (được sản xuất bởi Shinryo Seisakusho: 250 × 1000 SPH-EN), và thu hồi được dịch lọc. Dịch lọc được lọc qua bộ lọc túi với tỉ lệ micromet là 1µm (được sản xuất bởi ISP Filters). Sau khi 5 phần khối lượng của than hoạt tính (PM-SX; được sản xuất bởi Mikura Kasei Kabushiki Kaisha) được bổ sung vào dịch lọc thu được và tiến hành quá trình xử lý ở 50°C trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng, bao gồm than hoạt tính, còn được lọc thông qua bộ lọc gốm với tỉ lệ micromet là 0,2µm (được sản xuất bởi Nihon Pall Co., Ltd.) để thu hồi dịch lọc trong. Sau khi dịch lọc trong được cô đặc 20 lần bằng màng thẩm thấu ngược (NTR-7450; được sản xuất bởi Nitto Denko Corporation) để thu được đường lỏng cô đặc, đường lỏng cô đặc được cho đi qua SV 1,5 nhờ hệ thống nhựa trao đổi ion loại 4 tháp 4 tầng bao gồm nhựa ion dương mạnh (PK-218; được sản xuất bởi Mitsubishi Chemical Corporation), nhựa ion âm yếu (WA30; được sản xuất bởi Mitsubishi Chemical Corporation), nhựa ion dương mạnh (PK-218; được sản xuất bởi Mitsubishi Chemical Corporation), và nhựa ion âm yếu (WA30; được sản xuất bởi Mitsubishi Chemical Corporation). Xylooligosacarit có tính axit được hấp thụ trên nhựa ion âm yếu của tháp thứ hai và thứ tư. 50mM dung dịch nước natri clorua sau đó đi qua tháp thứ hai và thứ tư ở SV 1,5 để thu được dung dịch xylooligosacarit có tính axit với mức độ polyme hóa trung bình là nhỏ hơn 8. Sau đó, dung dịch xylooligosacarit có tính axit thu được được tạo bột sử dụng máy làm khô dạng phun (được sản xuất bởi Okawara Kogyo Co., Ltd.).

Điều chế natri pentosan polysulfat

25ml N,N-dimetylformamit, 10 g phức chất pyridin lưu huỳnh trioxit, và 2g bột xylooligosacarit có tính axit được điều chế theo phương pháp được mô tả ở trên được cho vào bình tách 100ml, và phản ứng diễn ra ở 40°C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng thu được được bổ sung từng giọt vào 200ml etanol. Thu được chất kết tủa bằng cách lọc, và 10ml nước được thêm vào để hòa tan chất kết tủa trong đó. Dung dịch natri hydroxit được bổ sung vào dung dịch thu được để điều chỉnh dung dịch đạt độ pH 10. Dung dịch tạo thành được thêm từng giọt vào 200ml etanol, và thu được

chất kết tủa bằng cách lọc. Sau đó, 10ml nước được thêm vào để hòa tan chất kết tủa trong đó, và than hoạt tính được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp tạo thành được khuấy và sau đó lọc. Quy trình thêm từng giọt dung dịch thu được vào 200ml etanol và sau đó thu được chất kết tủa bằng cách lọc được lặp lại ba lần để tinh chế. Sau đó, thu được natri pentosan polysulfat. Nước cất được bổ sung vào natri pentosan polysulfat thu được để điều chế chế phẩm tại chỗ chứa natri pentosan polysulfat với nồng độ 1% khối lượng.

Ví dụ 2

50 phần khối lượng natri hydroxit 3N được bổ sung vào 10 phần gỗ vụn (gỗ cứng), và quá trình xử lý nhiệt được thực hiện ở 155°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp tạo thành được cho tham gia vào quá trình tách chất rắn-lỏng dùng Screw Press (250 × 1000 SPH-EN; được sản xuất bởi Shinryo Seisakusho). Phần cặn rắn thu được được rửa với nước trao đổi ion ba lần. 100 phần khối lượng của 1N natri hydroxit được bổ sung vào 10 phần khối lượng của phần cặn rắn thu được, và quá trình xử lý nhiệt được thực hiện ở 70°C trong 3 giờ. Hỗn hợp tạo thành sau đó được cho tham gia vào quá trình tách chất rắn-lỏng dùng Screw Press (250 × 1000 SPH-EN; được sản xuất bởi Shinryo Seisakusho), và thu lại được dịch lọc. Dịch lọc được trung hòa bằng cách bổ sung 1N axit clohydric, và thu được chất kết tủa tạo thành bằng cách lọc. Chất kết tủa tạo thành được rửa hoàn toàn bằng nước trao đổi ion, và sau đó làm khô dưới áp suất giảm để điều chế xylooligosacarit có tính axit. Ngoài quy trình được mô tả ở trên, natri pentosan polysulfat thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 1. Nước cất được bổ sung vào natri pentosan polysulfat thu được để điều chế chế phẩm tại chỗ chứa natri pentosan polysulfat với nồng độ 1% khối lượng.

Ví dụ so sánh 1

Trong ví dụ so sánh 1, nước cất được sử dụng làm chế phẩm tại chỗ.

Phân tích và đánh giá

Trọng lượng phân tử trung bình khối của natri pentosan polysulfat

Natri pentosan polysulfat thu được trong mỗi ví dụ được cho đi qua Cột GPC (TSKgel G2000SWXL; được sản xuất bởi Tosoh Corporation) sử dụng 300 mM natri clorua/50 mM chất đệm natri axetat (pH 4,0) làm dung môi rửa giải để tiến hành đo sự

phân bố của trọng lượng phân tử. Sự phân bố của trọng lượng phân tử trung bình khối và trọng lượng phân tử (độ phân tán) của natri pentosan polysulfat thu được trong mỗi ví dụ được đo bằng cách sử dụng pullulan (trọng lượng phân tử trung bình khối: 1080-47100; được sản xuất bởi Sigma-Aldrich) là mẫu đường cong chuẩn.

Hàm lượng lưu huỳnh

Hàm lượng lưu huỳnh của natri pentosan polysulfat được đo bằng phương pháp đốt bình oxy được mô tả trong Dược điển Nhật Bản.

Hàm lượng axit uronic

Natri pentosan polysulfat thu được trong mỗi ví dụ được hòa tan trong nước để đạt nồng độ 0,5 mg/ml. 1ml dung dịch này được đặt trong ống thử nghiệm. Trong khi dung dịch được làm lạnh trong nước đá, 5ml dung dịch axit borax/sulfuric được thêm vào, và hỗn hợp được gia nhiệt trong bồn nước trong 10 phút. Hỗn hợp tạo thành sau đó được làm lạnh bằng nước đá, 0,2ml chất phản ứng carbazol được thêm vào, và hỗn hợp được gia nhiệt trong bồn nước trong 15 phút. Mỗi 1ml dung dịch tiêu chuẩn chứa D-glucaxit uronic với nồng độ là 10 ml/ml, 20 µg/ml, 30 µg/ml, 40 µg/ml, và 50 µg/ml được đặt riêng trong các ống thử nghiệm khác; và thực hiện quy trình tương tự như trên. Hơn nữa, 1ml nước cũng được cho vào quy trình tương tự, và chất lỏng tạo thành được sử dụng làm đối chứng. Đo độ hấp thụ ở bước sóng 530nm. Đường cong chuẩn được tạo ra từ độ hấp thụ của dung dịch tiêu chuẩn. Hàm lượng axit uronic là natri pentosan polysulfat được đo bằng cách sử dụng đường cong chuẩn.

Bảng 1

	Ví dụ 1	Ví dụ 2
Trọng lượng phân tử trung bình khối (Mw)	3705	25487
Độ phân tán	1,16	1,31
Hàm lượng lưu huỳnh (% khối lượng)	18,8	15,3
Hàm lượng axit uronic (% khối lượng)	6,97	6,38

Hàm lượng nước của *Lốp sừng*

Sau khi phần căng tay của đối tượng được rửa kỹ bằng xà phòng, và loại bỏ nước, để làm quen trong môi trường 20 đến 25°C trong 5 phút. Ba vùng $2 \times 2\text{cm}$ được đặt bên trong phần căng tay của mỗi đối tượng, và đo hàm lượng nước của lớp sừng (μS (microsiemens)) của mỗi vùng sử dụng SKICON-200EX (được sản xuất bởi IBS Co., Ltd.) (hàm lượng nước của *lớp sừng* A). Sau đó, 20 μL chế phẩm tại chỗ thu được trong ví dụ và ví dụ so sánh được sử dụng đồng thời cho mỗi trong các vùng $2 \times 2\text{cm}$ đặt bên trong phần căng tay. Đo hàm lượng nước của *lớp sừng* (μS) 3 phút sau khi sử dụng (hàm lượng nước của *lớp sừng* B).

Bảng 2

	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ so sánh 1
Hàm lượng nước của <i>lớp sừng</i> A (μS)	30	33	37
Hàm lượng nước của <i>lớp sừng</i> B (μS)	289	219	46

Như thể hiện trong bảng 2, khi so sánh với kết quả thu được bằng cách sử dụng nước cất trong ví dụ so sánh, chế phẩm tại chỗ thu được trong các ví dụ có hàm lượng nước của *lớp sừng* cao ngay 3 phút sau khi sử dụng. Từ đó, kết quả chỉ ra rằng chế phẩm tại chỗ thu được trong các ví dụ có đặc tính dưỡng ẩm.

Pentosan polysulfat có hàm lượng axit uronic khác nhau

Điều chế xylooligosacarit có tính axit

50 phần khối lượng nước được bổ sung vào 10 phần gỗ vụn (gỗ cứng), và quá trình xử lý nhiệt được thực hiện ở 165°C trong 3 giờ. Hỗn hợp tạo thành sau đó được cho vào quá trình tách chất rắn-lỏng dùng Screw Press (250 $\times$ 1000 SPH-EN; được sản xuất bởi Shinryo Seisakusho), và thu hồi được dịch lọc. Dịch lọc được lọc qua bộ lọc túi với tỉ lệ micromet là 1 μm (được sản xuất bởi ISP Filters). Sau khi 5 phần khối lượng của than hoạt tính (PM-SX; được sản xuất bởi Mikura Kasei Kabushiki Kaisha) được bổ sung vào dịch lọc thu được và tiến hành quá trình xử lý ở 50°C trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng, bao gồm than hoạt tính, còn được lọc thông qua bộ lọc gốm với tỉ lệ micromet

là 0,2 μ m (được sản xuất bởi Nihon Pall Co., Ltd.) để thu hồi dịch lọc trong. Sau khi dịch lọc trong được cô đặc 20 lần bằng màng thẩm thấu ngược (NTR-7450; được sản xuất bởi Nitto Denko Corporation) để thu được đường lỏng cô đặc, đường lỏng cô đặc được cho đi qua SV 1,5 nhờ hệ thống nhựa trao đổi ion loại 4 tháp 4 tầng bao gồm nhựa ion dương mạnh (PK-218; được sản xuất bởi Mitsubishi Chemical Corporation), nhựa ion âm yếu (WA30; được sản xuất bởi Mitsubishi Chemical Corporation), nhựa ion dương mạnh (PK-218; được sản xuất bởi Mitsubishi Chemical Corporation), và nhựa ion âm yếu (WA30; được sản xuất bởi Mitsubishi Chemical Corporation). Xylooligosacarit có tính axit được hấp thụ trên nhựa ion âm yếu của tháp thứ hai và thứ tư. 50mM dung dịch nước natri clorua sau đó đi qua tháp thứ hai và thứ tư ở SV 1,5 từ đó thu được xylooligosacarit có tính axit dung dịch. Natri hydroxit được bổ sung vào dung dịch xylooligosacarit có tính axit thu được để đạt độ pH là 13, và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ để loại bỏ nhóm axetyl. Sau khi axit clohydric được bổ sung vào dung dịch tạo thành để đạt độ pH nhỏ hơn 5 và muối tạo thành được loại bỏ bằng cách sử dụng màng thẩm tách (Spectra/Por 7, màng CE, MWCO 100-500; được sản xuất bởi Spectrum), hỗn hợp tạo thành được tạo bột sử dụng máy làm khô lạnh (được sản xuất bởi Eyela).

Điều chế xylooligosacarit trung tính

50 phần nước được bổ sung vào 10 phần khối lượng gỗ vụn (gỗ cứng), và quá trình xử lý nhiệt được thực hiện ở 165°C trong 3 giờ. Hỗn hợp tạo thành sau đó được cho vào quá trình tách chất rắn-lỏng sử dụng Screw Press (250 × 1000 SPH-EN; được sản xuất bởi Shinryo Seisakusho), và thu hồi được dịch lọc. Dịch lọc được lọc qua bộ lọc túi với tỉ lệ micromet là 1 μ m (được sản xuất bởi ISP Filters). Sau khi 5 phần khối lượng của than hoạt tính (PM-SX; được sản xuất bởi Mikura Kasei Kabushiki Kaisha) được bổ sung vào dịch lọc thu được và tiến hành quá trình xử lý ở 50°C trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng, bao gồm than hoạt tính, còn được lọc thông qua bộ lọc gốm với tỉ lệ micromet là 0,2 μ m (được sản xuất bởi Nihon Pall Co., Ltd.) để thu hồi dịch lọc trong. Sau khi dịch lọc trong được cô đặc 20 lần bằng màng thẩm thấu ngược (NTR-7450; được sản xuất bởi Nitto Denko Corporation) để thu được đường lỏng cô đặc, đường lỏng cô đặc được cho đi qua SV 1,5 nhờ hệ thống nhựa trao đổi ion loại 4 tháp 4 tầng bao gồm nhựa ion dương mạnh (PK-218; được sản xuất bởi Mitsubishi Chemical

Corporation), nhựa ion âm yếu (WA30; được sản xuất bởi Mitsubishi Chemical Corporation), nhựa ion dương mạnh (PK-218; được sản xuất bởi Mitsubishi Chemical Corporation), và nhựa ion âm yếu (WA30; được sản xuất bởi Mitsubishi Chemical Corporation) để từ đó thu được dung dịch xylooligosacarit trung tính. Natri hydroxit được bổ sung vào dung dịch xylooligosacarit trung tính thu được để đạt độ pH là 13, và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ để loại bỏ nhóm axetyl. Sau khi axit clohydric được bổ sung vào dung dịch tạo thành để đạt độ pH nhỏ hơn 5 và muối tạo thành được loại bỏ bằng cách sử dụng màng thẩm tách (Spectra/Por 7, màng CE, MWCO 100-500; được sản xuất bởi Spectrum), hỗn hợp tạo thành được tạo bột sử dụng máy làm khô lạnh (được sản xuất bởi Eyela).

Điều chế của natri pentosan polysulfat

Ví dụ tham khảo 11

25ml N,N-dimetylformamit, 12,4g phức chất pyridin lưu huỳnh trioxit, và 1,5g bột xylooligosacarit trung tính được sản xuất theo phương pháp được mô tả ở trên được cho vào bình tách 100ml, và phản ứng diễn ra ở 40°C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng thu được được bổ sung từng giọt vào 500ml etanol. Thu được chất kết tủa bằng cách lọc, và 30ml nước được thêm vào để hòa tan chất kết tủa trong đó. Dung dịch natri hydroxit được bổ sung vào dung dịch thu được để đạt độ pH là 10. Dung dịch tạo thành được thêm từng giọt vào 500ml etanol, và chất kết tủa tạo thành sau đó thu được bằng cách lọc. Sau đó, 30ml nước được thêm vào để hòa tan chất kết tủa trong đó, và than hoạt tính được bổ sung vào dung dịch và khuấy, sau đó lọc. Dịch lọc được cô đặc sử dụng máy cô, và tạo bột sử dụng máy làm khô lạnh (được sản xuất bởi Eyela).

Ví dụ tham khảo 12

Natri pentosan polysulfat thu được theo cách tương tự như trong Ví dụ tham khảo 11, ngoại trừ là hỗn hợp bao gồm 1,125g bột xylooligosacarit trung tính và 0,375g xylooligosacarit có tính axit tạo ra theo phương pháp ở trên chứa bước loại bỏ nhóm axetyl được sử dụng thay vì 1,5g bột xylooligosacarit trung tính của Ví dụ tham khảo 11.

Ví dụ tham khảo 13

Natri pentosan polysulfat thu được theo cách tương tự như trong Ví dụ tham khảo 11, ngoại trừ là hỗn hợp bao gồm 0,75g bột xylooligosacarit trung tính và 0,75g xylooligosacarit có tính axit tạo ra theo phương pháp ở trên chứa bước loại bỏ nhóm axetyl được sử dụng thay vì 1,5g bột xylooligosacarit trung tính của Ví dụ tham khảo 11.

Ví dụ tham khảo 14

Natri pentosan polysulfat thu được theo cách tương tự như trong Ví dụ tham khảo 11, ngoại trừ là hỗn hợp bao gồm 0,375g bột xylooligosacarit trung tính và 1,125g xylooligosacarit có tính axit tạo ra theo phương pháp ở trên chứa bước loại bỏ nhóm axetyl được sử dụng thay vì 1,5g bột xylooligosacarit trung tính của Ví dụ tham khảo 11.

Ví dụ tham khảo 15

Natri pentosan polysulfat thu được theo cách tương tự như trong Ví dụ tham khảo 11, ngoại trừ là 1,5g xylooligosacarit có tính axit tạo ra theo phương pháp ở trên chứa bước loại bỏ nhóm axetyl được sử dụng thay vì 1,5g bột xylooligosacarit trung tính của Ví dụ tham khảo 11.

Giá trị đặc tính vật lý

Hàm lượng axit uronic, hàm lượng lưu huỳnh, trọng lượng phân tử trung bình, và hàm lượng axetyl chứa pentosan polysulfat thu được trong Ví dụ tham khảo 11 đến 15 được đo theo phương pháp sau. Bảng 3 thể hiện kết quả.

Hàm lượng axit uronic

Khoảng 10 mg của natri pentosan polysulfat thu được trong mỗi Ví dụ tham khảo 11 đến 14 được đo trọng lượng và hòa tan trong nước cất để có thể tích chính xác là 25ml. 1ml mỗi dung dịch được cho vào ống thử nghiệm. Trong khi dung dịch được làm lạnh trong nước đá, 5ml dung dịch natri tetraborat/axit sulfuric 0,025M được thêm vào và trộn, và hỗn hợp tạo thành được gia nhiệt trong bồn nước trong 10 phút. Ngay sau khi gia nhiệt, hỗn hợp tạo thành làm lạnh bằng nước đá, và 0,2ml chất phản ứng carbazol được thêm vào và trộn. Hỗn hợp tạo thành được gia nhiệt trong bồn nước trong 15 phút, và sau đó được làm nguội để thu được dung dịch mẫu. Một cách tách biệt, dung dịch

gốc chuẩn chứa axit glucuronic với nồng độ 10 đến 100 $\mu\text{g/ml}$ được điều chế và cho tham gia vào quá trình tương tự ở trên để thu được dung dịch chuẩn. 1ml nước cất được cho tham gia vào quá trình tương tự, và chất lỏng tạo thành được sử dụng làm đối chứng. Đo mức hấp thụ ở bước sóng 530nm. Đường cong chuẩn được tạo ra từ mức hấp thụ của dung dịch chuẩn, và lượng glucaxit uronic (g) được xác định. Hàm lượng axit uronic (% khối lượng) được tính theo công thức sau. Khi giá trị định lượng là âm, giá trị đó được coi là 0%.

Hàm lượng axit uronic (% khối lượng) =

Lượng glucaxit uronic (μg)/(lượng natri pentosan polysulfat đo được $\times 1/25$)/10

Hàm lượng lưu huỳnh

Hàm lượng lưu huỳnh được đo bằng phương pháp đốt bình oxy được mô tả trong Dược điển Nhật Bản.

Trọng lượng phân tử trung bình khối

Trọng lượng phân tử trung bình khối (M_w) của pentosan polysulfat được đo bằng GPC (sắc ký thẩm thấu gel). YMC-Pack Diol-300 và YMC-Pack Diol-60 (cả hai đều được sản xuất bởi YMC) được nối với nhau có thể sử dụng làm cột GPC. GPC được thực hiện trong các điều kiện sau đây.

Dung môi rửa giải: 25 mM kali dihydro phosphate / 25 mM dikali hydro phosphate / 50 mM kali clorua

Tốc độ dòng: 0,7 ml/phút

Nhiệt độ đo: 40°C

Máy dò: máy đo chỉ số khúc xạ

Hàm lượng nhóm axetyl

35mg natri 3-(trimetylsilyl)propionat-2,2,3,3-d₄ (Isotec Corporation) được hòa tan trong nước nặng (Kanto Kagaku). Sử dụng bình đo 25ml, dung dịch được pha loãng để điều chế dung dịch chuẩn nội. Natri pentosan polysulfat thu được trong mỗi ví dụ được đo trọng lượng (30 mg) và hòa tan trong 1ml dung dịch chuẩn nội để điều chế dung dịch để dùng trong NMR. Dung dịch thu được được chuyển sang ống mẫu NMR (Kanto

Kagaku), và tiến hành đo $^1\text{H-NMR}$ sử dụng FT-NMR (JNM-LA400; JEOL Ltd.). Hàm lượng axetyl được đo từ tỉ lệ tích phân của đỉnh đối với trimethylsilyl của chất chuẩn nội và đỉnh đối với nhóm axetyl của natri pentosan polysulfat.

Hiệu suất

Hiệu suất của bột natri pentosan polysulfat thu được từ bột xylooligosacarit được xác định. Bảng 3 thể hiện kết quả.

Đặc tính của dung dịch

2ml 100 mg/ml dung dịch nước natri pentosan polysulfat được đặt vào lọ thủy tinh nhỏ 5ml, và đặc tính của dung dịch được xác nhận sau 4 tuần bảo quản ở 40°C. Bảng 3 thể hiện kết quả.

Bảng 3

	Ví dụ tham khảo 15	Ví dụ tham khảo 14	Ví dụ tham khảo 13	Ví dụ tham khảo 12	Ví dụ tham khảo 11
Trọng lượng phân tử trung bình khối	2781	2487	2387	2168	2053
Hàm lượng axit uronic (% khối lượng)	12,61	7,94	5,67	1,64	0,00
Hàm lượng lưu huỳnh (% khối lượng)	13,28	14,33	15,12	15,09	15,34
Hàm lượng nhóm axetyl (% khối lượng)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Hiệu suất (g)	2,40	2,24	2,89	3,02	3,85
Ngoại quan của dung dịch (ban đầu)	Không màu trong suốt	Không màu trong suốt	Không màu trong suốt	Không màu trong suốt	Không màu trong suốt

Ngoại quan của dung dịch (bảo quản 4 tuần ở 40°C)	Màu vàng nhạt trong suốt	Màu vàng nhạt trong suốt	Không màu trong suốt	Không màu trong suốt	Không màu trong suốt
--	--------------------------	--------------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Kết quả ở bảng 3 thể hiện rõ ràng rằng hàm lượng axit uronic thấp hơn, natri pentosane polysulfat thu được với lượng lớn hơn (với hiệu suất cao). Hơn nữa, trong khi dung dịch nước natri pentosan polysulfat với hàm lượng axit uronic cao (Ví dụ tham khảo 14 và Ví dụ tham khảo 15) chuyển màu vàng sau khi bảo quản ở 40°C trong 4 tuần, không quan sát thấy sự thay đổi nào trong dung dịch nước natri pentosan polysulfat với hàm lượng axit uronic thấp (Ví dụ tham khảo 11 đến Ví dụ tham khảo 13).

Hoạt tính đệm pH

100 mg pentosan polysulfat thu được trong mỗi ví dụ tham khảo 11, 12, 14, và 15 được hòa tan trong nước để tạo ra tổng thể tích chính xác là 100 ml. Dung dịch này được điều chỉnh đến độ pH là 10 sử dụng dung dịch nước natri hydroxit 0,01N (Kanto Kagaku) bằng bộ chuẩn độ tự động (DKK Toa Corporation). Phép chuẩn độ, sau đó, được thực hiện bằng cách sử dụng dung dịch nước axit clohydric 0,01N (Kanto Kagaku) bằng bộ chuẩn độ tự động, và lượng dung dịch nước axit clohydric 0,01N yêu cầu để điều chỉnh độ pH của dung dịch pentosan polysulfat từ pH 6 xuống pH 4 được tính toán.

Fig. 2 thể hiện kết quả.

Kết quả của Fig. 2 thể hiện rõ ràng rằng pentosan polysulfat có hàm lượng axit uronic cao có hoạt tính đệm cao ở pH 4 đến 6.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ chứa ít nhất một chất được chọn từ pentosan polysulfat có hàm lượng nhóm axetyl là 0% theo khối lượng đến 0,3% theo khối lượng; muối được dụng của pentosan polysulfat này; và solvat được dụng của nó làm thành phần hoạt tính.
2. Chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ theo điểm 1, trong đó pentosan polysulfat có hàm lượng axit uronic là 0,0% theo khối lượng đến 15,0% theo khối lượng.
3. Chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ theo điểm 2, trong đó pentosan polysulfat có hàm lượng axit uronic là 7,0% theo khối lượng đến 15,0% theo khối lượng và hàm lượng nhóm axetyl là 0% theo khối lượng đến 2,0% theo khối lượng.
4. Chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ theo điểm 2, trong đó pentosan polysulfat có hàm lượng axit uronic là 0,0% theo khối lượng đến 6,0% theo khối lượng.
5. Chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ chứa ít nhất một chất được chọn từ pentosan polysulfat có hàm lượng nhóm axit uronic từ 0,0% theo khối lượng đến 6,0% theo khối lượng; muối được dụng của pentosan polysulfat này; và solvat được dụng của nó làm thành phần hoạt tính.
6. Chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, mà chứa natri pentosan polysulfat là muối được dụng của pentosan polysulfat.
7. Chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó pentosan polysulfat có độ phân tán là 1,00 hoặc cao hơn và 1,40 hoặc nhỏ hơn.
8. Chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, mà là dung dịch nước chứa pentosan polysulfat; muối được dụng của pentosan polysulfat; và solvat được dụng của nó, với lượng là 0,05% theo khối lượng hoặc cao hơn và 40% theo khối lượng hoặc nhỏ hơn, tính theo tổng khối lượng của chế phẩm dưỡng ẩm tại chỗ.

Fig. 1

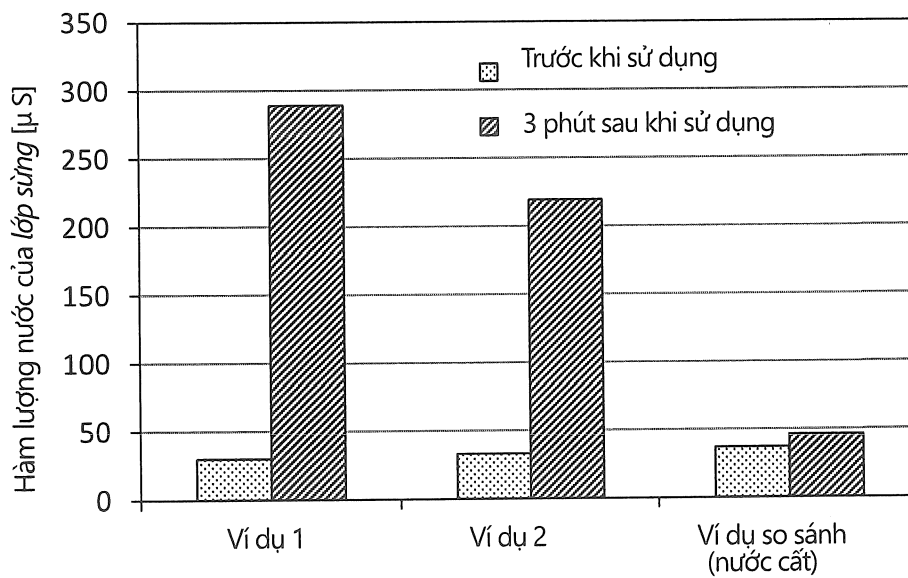


Fig. 2

