



(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)



1-0047733

(51)^{2020.01} C07H 19/20; C07H 1/00

(13) B

(21) 1-2022-02740

(22) 21/09/2020

(86) PCT/KR2020/012693 21/09/2020

(87) WO 2021/071130 15/04/2021

(30) 10-2019-0124774 08/10/2019 KR

(45) 25/06/2025 447

(43) 25/08/2022 413A

(73) CJ CHEILJEDANG CORPORATION (KR)

(Ssangnim-dong) 330, Dongho-ro Jung-gu, Seoul 04560, Republic of Korea

(72) CHOI, Jung Hwa (KR); KIM, Min Jong (KR); OH, Chang Yub (KR); LIM, Hwa Yeon (KR); KANG, Seok Hyun (KR); KIM, Yu Shin (KR); KANG, Ji Hun (KR); KIM, Il Chul (KR); YU, Jae Hun (KR).

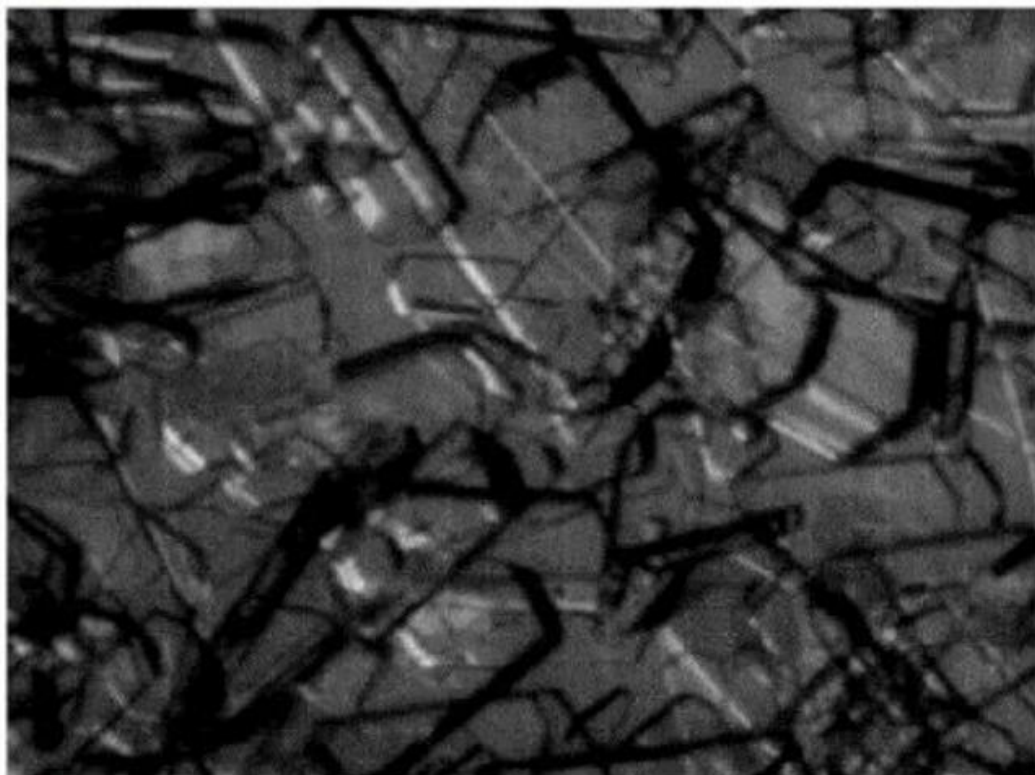
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ TINH THỂ DINATRI 5'-GUANYLAT
HEPTAHYDRAT

(21) 1-2022-02740

(57) Sáng chế đề xuất phương pháp điều chế các tinh thể dinatri 5'-guanylat heptahydrat từ dung dịch nước axit 5'-guanylic.

Hình 1



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế các tinh thể dinatri 5'-guanylat heptahydrat. Cụ thể là, sáng chế đề cập đến phương pháp thu nhận các tinh thể dinatri 5'-guanylat heptahydrat bằng việc kết tinh cô đặc mà không sử dụng dung môi hữu cơ.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các tinh thể dinatri 5'-guanylat thường được biết là có dạng vô định hình, dạng tetrahydrat giống như tấm, và dạng heptahydrat hình trụ. Do khó để phân tách các tinh thể dạng vô định hình thông qua việc phân tách rắn-lỏng, vận chuyển, và lưu trữ chúng, dạng heptahydrat thường được sử dụng trong công nghiệp.

Phương pháp thu nhận công nghiệp các tinh thể này sử dụng dung môi hữu cơ ưa nước chẳng hạn như metanol, etanol, v.v., mà là chất kháng dung môi gốc rượu.

Phương pháp kết tinh sử dụng dung môi hữu cơ dẫn đến các tinh thể có dung môi hữu cơ ưa nước còn sót lại ở trong tinh thể ngay cả sau khi làm khô, mà khiến người dùng cảm thấy lo ngại. Ngoài ra, cần phải thu nhận dung môi hữu cơ với độ tinh khiết cao trong quá trình thu hồi dung môi hữu cơ ưa nước được sử dụng trong quy trình này, đòi hỏi phát sinh các chi phí cao bao gồm việc đầu tư cho cột chưng cất và các chi phí hữu dụng liên quan, và các chi phí chống cháy nổ cho sự an toàn của công nhân.

Theo đó, các tác giả sáng chế đã tiến hành các thử nghiệm để cải thiện phương pháp nêu trên, và đã tìm ra rằng các tinh thể dinatri 5'-guanylat heptahydrat có thể thu được mà không sử dụng dung môi hữu cơ, nhờ đó hoàn thành sáng chế.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Một khía cạnh của sáng chế đề xuất phương pháp điều chế các tinh thể dinatri 5'-guanylat heptahydrat, phương pháp bao gồm bước trộn dung dịch nước muối và dung dịch nước axit 5'-guanylic để tạo thành các chất rắn vô định hình trong dung dịch được trộn; và bổ sung các tinh thể mầm vào dung dịch được trộn để tạo thành các tinh thể dinatri 5'-guanylat heptahydrat, trong đó việc bổ sung các tinh thể mầm được thực hiện

trong khi duy trì nhiệt độ ở 25°C đến 45°C.

Giải quyết vấn đề

Một khía cạnh của sáng chế đề xuất phương pháp điều chế các tinh thể dinatri 5'-guanylat heptahydrat, phương pháp bao gồm bước trộn dung dịch nước muối và dung dịch nước axit 5'-guanylic để tạo thành các chất rắn vô định hình trong dung dịch được trộn; và bổ sung các tinh thể mầm vào dung dịch được trộn để tạo thành các tinh thể dinatri 5'-guanylat heptahydrat, trong đó việc bổ sung các tinh thể mầm được thực hiện trong khi duy trì nhiệt độ ở 25°C đến 45°C.

Trong phương pháp này, dung dịch nước muối có thể ở độ pH là từ 7 đến 10. Việc bổ sung có thể được thực hiện trong khi duy trì nhiệt độ của dung dịch được trộn ở 25°C đến 45°C.

Dung dịch nước muối có thể có nồng độ muối bất kỳ sao cho nó được trộn với dung dịch nước axit 5'-guanylic để tạo thành dung dịch được trộn có nồng độ muối nằm trong khoảng từ 160 g/L đến 360 g/L. Ví dụ, dung dịch nước muối có thể là dung dịch nước muối từ 200 g/L đến 400 g/L.

Dung dịch nước axit 5'-guanylic có thể được điều chế bằng việc bổ sung axit 5'-guanylic vào nước. Dung dịch nước axit 5'-guanylic có thể là dung dịch nước axit 5'-guanylic từ 50 g/L đến 400 g/L. Dung dịch nước axit 5'-guanylic có thể bao gồm muối, ví dụ, nó có thể là dung dịch nước dinatri 5'-guanylat. Dung dịch nước axit 5'-guanylic có thể bao gồm dung dịch thu được bằng việc nuôi cấy vi sinh. Dung dịch thu được bằng việc nuôi cấy vi sinh có thể là dịch nổi thu được bằng việc loại bỏ các tế bào khỏi môi trường nuôi cấy vi sinh bao gồm axit 5'-guanylic. Dung dịch thu được bằng việc nuôi cấy vi sinh có thể là các dung dịch thu được bằng việc tinh sạch dịch nổi sử dụng phép sắc ký trao đổi ion hoặc cacbon hoạt tính. Việc tinh sạch sử dụng cacbon hoạt tính có thể bao gồm việc trộn cacbon hoạt tính và môi trường nuôi cấy để cho phép các tạp chất được liên kết với cacbon hoạt tính, và loại bỏ, khỏi hỗn hợp, cacbon hoạt tính mà các tạp chất được liên kết vào đó.

Trong phương pháp này, việc trộn của dung dịch nước axit 5'-guanylic có thể được thực hiện cho đến khi nồng độ muối trong dung dịch được trộn đạt đến từ 160 g/L đến 360 g/L. Việc trộn của dung dịch nước axit 5'-guanylic có thể được thực hiện cho đến khi nồng độ NaCl trong dung dịch được trộn đạt đến từ 160 g/L đến 360 g/L.

Trong phương pháp này, việc tạo thành các chất rắn vô định hình có thể bao gồm việc làm khô dung dịch được trộn sao cho nồng độ muối đạt đến từ 160 g/L đến 360 g/L. Việc trộn dung dịch nước axit 5'-guanylic có thể bao gồm việc bổ sung dung dịch nước theo phần. Việc bổ sung có thể là bổ sung từng giọt. Việc bổ sung có thể được thực hiện trong 1 phút đến 1000 phút. Việc trộn dung dịch nước axit 5'-guanylic có thể được thực hiện trong khi khuấy.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "chất rắn vô định hình" là để chỉ chất rắn màu trắng mà không có dạng tinh thể bất kỳ giống tinh thể nhưng được kết tủa ngẫu nhiên. Các chất rắn vô định hình nổi trong dung dịch và có hình dạng không trong suốt, không đều và mờ đục, bởi vì chúng là vô định hình. Khi chất rắn vô định hình này được làm khô, nó có thể được xác định là anhydrit trong phân tích hydrat của nó.

Trong phương pháp này, việc bổ sung các tinh thể mầm có thể được thực hiện trong khi duy trì nhiệt độ của dung dịch được trộn ở 25°C đến 45°C. Các tinh thể mầm có thể bao gồm các tinh thể dinatri 5'-guanylat heptahydrat. Việc bổ sung các tinh thể mầm có thể được thực hiện trong khi khuấy bình phản ứng. Việc bổ sung các tinh thể mầm có thể là bổ sung các tinh thể theo phần. Việc bổ sung có thể là bổ sung từng giọt. Việc bổ sung có thể được thực hiện trong 1 phút đến 1000 phút. Lượng của các tinh thể mầm được bổ sung có thể dựa trên khối lượng của 5'-guanylat trong dung dịch được trộn của dung dịch nước axit 5'-guanylic và dung dịch nước muối. Lượng của các tinh thể mầm được bổ sung có thể nằm trong khoảng từ 0,1 phần khối lượng đến 5,5 phần khối lượng, hoặc 0,1 phần khối lượng đến 5,0 phần khối lượng, dựa trên 100 phần khối lượng của 5'-guanylat. 5'-guanylat có thể là, ví dụ, dinatri 5'-guanylat.

Phương pháp có thể còn bao gồm việc làm mát dung dịch bao gồm các tinh thể được tạo thành sau khi tạo thành các tinh thể dinatri 5'-guanylat heptahydrat. Việc làm mát có thể được thực hiện ở 25°C hoặc thấp hơn, ví dụ, ở 4°C đến 25°C, 4°C đến 20°C, 4°C đến 15°C, 4°C đến 10°C, 10°C đến 25°C, 15°C đến 25°C, hoặc 10°C đến 20°C.

Phương pháp có thể còn bao gồm việc phân tách các tinh thể khỏi dung dịch bao gồm các tinh thể được tạo thành sau khi tạo thành các tinh thể dinatri 5'-guanylat heptahydrat. Việc phân tách có thể được thực hiện bằng ly tâm hoặc lọc. Ly tâm có thể được thực hiện ở 100xg đến 1000xg. Ly tâm có thể được thực hiện trong 1 phút đến 30 phút. Lọc có thể được thực hiện sử dụng bộ lọc từ 0,22 μm đến 200 μm .

Trong phương pháp, dung dịch nước muối có thể là dung dịch nước của muối kim loại. Nói cách khác, muối của dung dịch nước muối có thể là muối kim loại. Muối kim loại có thể bao gồm muối kim loại kiềm. Muối kim loại kiềm có thể là muối chứa natri. Muối kim loại kiềm có thể là NaCl, KCl, Na_2CO_3 , NaHCO_3 , hoặc Na_2CO_3 .

Một phương án của sáng chế có thể đề xuất phương pháp điều chế các tinh thể dinatri 5'-guanylat heptahydrat, phương pháp bao gồm việc tạo thành các chất rắn vô định hình trong dung dịch được trộn bằng cách trộn dung dịch nước muối và dung dịch nước axit 5'-guanylic sao cho nồng độ muối trong dung dịch được trộn đạt đến từ 160 g/L đến 360 g/L; và tạo thành các tinh thể dinatri 5'-guanylat heptahydrat bằng cách bổ sung các tinh thể mầm vào dung dịch được trộn, trong đó nhiệt độ của dung dịch được trộn có thể là từ 25°C đến 45°C. Dung dịch nước muối có thể là dung dịch nước muối từ 200 g/L đến 400 g/L. Dung dịch nước axit 5'-guanylic có thể là dung dịch nước axit 5'-guanylic từ 50 g/L đến 400 g/L. Dung dịch nước muối có thể ở độ pH từ 7 đến 10. Các tinh thể mầm có thể là các tinh thể dinatri 5'-guanylat heptahydrat. Dung dịch nước axit 5'-guanylic có thể bao gồm dung dịch thu được bằng việc nuôi cấy vi sinh. Dung dịch nước axit 5'-guanylic có thể bao gồm môi trường nuôi cấy thu được bằng việc nuôi cấy vi sinh, hoặc dịch nổi nuôi cấy thu được bằng việc loại bỏ các tế bào từ đó, hoặc axit 5'-guanylic được tinh sạch từ đó. Vi khuẩn có thể có khả năng sản xuất axit 5'-guanylic. Lượng của các tinh thể mầm được bổ sung có thể là 0,1 phần khối lượng đến 5,5 phần khối lượng, dựa trên 100 phần khối lượng của 5'-guanylat được tạo thành trong dung dịch được trộn. Muối có thể là NaCl. 5'-guanylat có thể là, ví dụ, dinatri 5'-guanylat.

Một phương án của sáng chế có thể đề xuất phương pháp điều chế các tinh thể dinatri 5'-guanylat heptahydrat, phương pháp bao gồm việc tạo thành các chất rắn vô định hình trong dung dịch được trộn mà được điều chế bằng cách trộn dung dịch nước NaCl và dung dịch nước axit 5'-guanylic sao cho nồng độ muối trong dung dịch được trộn đạt đến từ 160 g/L đến 360 g/L; và tạo thành các tinh thể dinatri 5'-guanylat heptahydrat bằng việc bổ sung, vào dung dịch được trộn, các tinh thể dinatri 5'-guanylat heptahydrat dưới dạng các tinh thể mầm với lượng từ 0,1 đến 5,5 phần khối lượng dựa trên 100 phần khối lượng của 5'-guanylat được tạo thành trong dung dịch được trộn, trong đó nhiệt độ của dung dịch được trộn có thể là từ 25°C đến 45°C. Dung dịch nước muối có thể là dung dịch nước muối từ 200 g/L đến 400 g/L. Dung dịch nước axit 5'-guanylic có thể là dung dịch nước axit 5'-guanylic từ 50 g/L đến 400 g/L. Dung dịch

nước muối có thể ở độ pH từ 7 đến 10. Dung dịch nước axit 5'-guanylic có thể bao gồm dung dịch thu được bằng việc nuôi cấy vi sinh. Dung dịch nước axit 5'-guanylic có thể bao gồm môi trường nuôi cấy thu được bằng việc nuôi cấy vi sinh, hoặc dịch nổi nuôi cấy thu được bằng việc loại bỏ các tế bào từ đó, hoặc axit 5'-guanylic được tinh sạch từ đó. Vi khuẩn có thể có khả năng sản xuất axit 5'-guanylic. Lượng của các tinh thể mầm được bổ sung có thể là 0,1 phần khối lượng đến 5,5 phần khối lượng, dựa trên 100 phần khối lượng của 5'-guanylat.

Hiệu quả của sáng chế

Theo phương pháp điều chế tinh thể dinatri 5'-guanylat heptahydrat từ dung dịch nước axit 5'-guanylic theo một khía cạnh của sáng chế, tinh thể dinatri 5'-guanylat heptahydrat có thể được điều chế một cách hiệu quả từ dung dịch nước axit 5'-guanylic.

Cụ thể là, theo phương pháp điều chế dinatri 5'-guanylat heptahydrat của sáng chế, các tinh thể dinatri 5'-guanylat heptahydrat có thể thu được mà không cần bổ sung dung môi hữu cơ. Theo phương pháp điều chế của sáng chế, nó có ưu điểm xét về vấn đề an toàn của công nhân mà có thể được gây ra bởi dung môi hữu cơ, và các sản phẩm cuối cùng không bao gồm dung môi hữu cơ dư bất kỳ, nhờ đó giải quyết các vấn đề phía người dùng về độc tính của dung môi hữu cơ. Ngoài ra, phương pháp có tính kinh tế bởi việc đầu tư thiết bị chống cháy nổ và các chi phí bảo trì thiết bị, hoặc việc đầu tư cho cột chưng cất và các chi phí vận hành liên quan để khôi phục các dung môi hữu cơ được sử dụng với độ tinh khiết cao, và chi phí sử dụng dùng để vận hành quy trình có thể được giảm.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1 thể hiện hình ảnh của các tinh thể dinatri 5'-guanylat heptahydrat thu được theo Ví dụ 1, như được chụp bởi kính hiển vi;

Hình 2 thể hiện hình ảnh của các tinh thể dinatri 5'-guanylat tetrahydrat dạng tấm thu được theo Ví dụ so sánh 2, như được chụp bởi kính hiển vi; và

Hình 3 thể hiện hình ảnh của các tinh thể dinatri 5'-guanylat heptahydrat thu được bằng việc sử dụng metanol mà là dung môi hữu cơ ưa nước theo Ví dụ so sánh 3, như được chụp bởi kính hiển vi.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn dựa vào các ví dụ. Tuy nhiên, các ví dụ chỉ nhằm minh họa sáng chế, và phạm vi của sáng chế không bị giới hạn ở đó.

Ví dụ 1

Trong ví dụ này, các tinh thể dinatri 5'-guanylat heptahydrat được tạo thành từ dung dịch nước dinatri 5'-guanylat mà không sử dụng dung môi hữu cơ, và được phân lập.

0,875 L dung dịch nước dinatri 5'-guanylat 380 g/L được bổ sung từ từ vào 1 L dung dịch nước natri clorua 300 g/L ở độ pH là 9 và nhiệt độ là 40°C trong bình tam giác 3L trong 30 phút. Kết quả là, các chất rắn vô định hình được tạo thành trong dung dịch được trộn. Ngoài ra, dinatri 5'-guanylat thu được bằng việc tinh sạch sản phẩm lên men bao gồm axit 5'-guanylic, mà thu được thông qua việc tự lên men vi sinh của tác giả sáng chế. Độ pH của dung dịch nước natri clorua 300 g/L được điều chỉnh sử dụng 2 mL NaOH ở nồng độ 50% khối lượng. Các chất rắn vô định hình được chuyển đổi thành các tinh thể dinatri 5'-guanylat heptahydrat ở nồng độ natri clorua là 160 g/L trong dung dịch được trộn.

Trong khi duy trì nhiệt độ của dung dịch được trộn của dung dịch nước natri clorua và dung dịch nước dinatri 5'-guanylat ở 42°C, các tinh thể dinatri 5'-guanylat heptahydrat dưới dạng các tinh thể mầm được bổ sung vào dung dịch với lượng là 1% khối lượng dựa trên khối lượng của dinatri 5'-guanylat được tạo thành trong dung dịch được trộn, được tiếp theo sau bởi việc ủ trong cùng các điều kiện. Trong vòng 1 giờ sau khi ủ, các chất rắn vô định hình được chuyển đổi thành dinatri 5'-guanylat heptahydrat dạng trụ. Kết quả là, dung dịch được trộn có dạng huyền phù đặc bao gồm các tinh thể. Thuật ngữ "huyền phù đặc" là để chỉ huyền phù nhớt trong đó các tinh thể pha rắn và chất lỏng được trộn. Sau đây, dung dịch được trộn bao gồm các tinh thể còn được gọi là huyền phù tinh thể.

Điều này thể hiện rằng dinatri 5'-guanylat heptahydrat dạng trụ có thể được tạo thành bằng cách ủ dung dịch được trộn của dung dịch nước natri clorua và dung dịch nước axit 5'-guanylic trong sự có mặt của dinatri 5'-guanylat heptahydrat dưới dạng các tinh thể mầm. Điều này thể hiện rằng dinatri 5'-guanylat heptahydrat dạng trụ có thể được tạo thành bằng cách ủ dung dịch được trộn mà không sử dụng dung môi hữu cơ. Điều này tạo ra hiệu quả đáng kể mà đã không được ngờ đến bởi người có hiểu biết

trung bình trong lĩnh vực.

Tiếp theo, sau 1 giờ ủ, nhiệt độ của huyền phù tinh thể được làm mát tự nhiên đến 25°C hoặc thấp hơn trong hai giờ.

Huyền phù tinh thể này được đặt trong máy ly tâm giỏ H-110F (KOKUSAN Co. Ltd., Japan) và được ly tâm ở lực G tô là 340 x g trong 20 phút. Sau khi ly tâm, dịch nổi được loại bỏ để thu được huyền phù tinh thể. 285 g tinh thể dinatri 5'-guanylat heptahydrat được thu nhận từ huyền phù tinh thể tạo ra.

Máy ly tâm H-110F có giỏ được đục lỗ được lắp đặt ở đó, và được nối với nguồn cấp quay bên ngoài. Giỏ được đục lỗ được làm từ vải lọc sợi đa tơ polyamit, và độ thoáng khí của bộ lọc là 250 L/m²/giây ở 2 mbar. Các tinh thể được lọc được làm khô ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ.

Độ tinh khiết và nồng độ của các tinh thể dinatri 5'-guanylat heptahydrat đã được phân tách được phân tích sử dụng HPLC. Cụ thể là, 1,0 g tinh thể dinatri 5'-guanylat heptahydrat khô và tinh thể tiêu chuẩn dinatri 5'-guanylat heptahydrat (Sigma, ≥99,0% khối lượng (HPLC)) được hòa tan trong 1 L nước cất bậc ba để điều chế 1,0 g/L của dung dịch ví dụ và 1,0 g/L các dung dịch tiêu chuẩn, một cách tương ứng. Độ tinh khiết của dinatri 5'-guanylat heptahydrat trong dung dịch tiêu chuẩn được xác nhận bởi chứng nhận của nhà sản xuất thuốc thử tiêu chuẩn. Sau đó, nồng độ của dinatri 5'-guanylat trong sản phẩm tiêu chuẩn được tính toán là 1,0000 g/L x [độ tinh khiết của sản phẩm tiêu chuẩn].

5 uL của dung dịch ví dụ và dung dịch tiêu chuẩn được tải lần lượt lên cột trong hệ thống Agilent 1260 Infinity Quaternary LC (Agilent Technology Inc.). Cột là Shiseido CAPCELL PAK C18 ACR (150 mm x 4,6 mm, 3 um). Tiếp theo, trong khi áp dụng cho cột, đệm 2% thể tích axetonitril/98% thể tích phosphat (độ pH 2,4) ở tốc độ dòng là 1 ml/phút, độ hấp thụ ở 254 nm được đo cho chất rửa giải chảy ra. Đệm phosphat bao gồm 2 g/L amoni phosphat, 0,2 g/L tetrabutyl amoni phosphat, và 0,82 g/L axit phosphoric. Tại thời điểm này, nhiệt độ là 35°C. Các điều kiện HPLC này cũng được áp dụng để đo nồng độ của 5'-GMP trong dịch lọc. Kết quả là, độ tinh khiết được tính theo công thức sau đây.

$$\text{Độ tinh khiết} = \text{Lượng của 5'-GMP} / \text{Tổng khối lượng các chất rắn} \times 100$$

Ngoài ra, 5 uL của dung dịch ví dụ và dung dịch tiêu chuẩn được đặt tương ứng trong ô chữ nhật của dụng cụ CARY 100 UV-VIS (Agilent Technology Inc.), và độ truyền qua ở 420 nm được đo.

Do đó, các tinh thể dinatri 5'-guanylat heptahydrat khô thu được bằng việc làm khô tự nhiên huyền phù tinh thể tạo thành ở 25°C trong 12 giờ. Các tinh thể khô có hàm lượng ẩm dư là 23,6% (khối lượng/thể tích). Các tinh thể dinatri 5'-guanylat heptahydrat khô thu được có khối lượng là 261 g, năng suất là 78,0%, và độ tinh khiết là 95,0%. Như được định rõ cho dung dịch nước tinh thể 5% (khối lượng/thể tích), độ truyền qua (T)% là 95,0% và độ pH là từ 7,0 đến 8,5.

Hình 1 thể hiện hình ảnh của các tinh thể dinatri 5'-guanylat heptahydrat thu được theo Ví dụ 1, như được chụp bởi kính hiển vi. Trên Hình 1, các tinh thể dinatri 5'-guanylat được thể hiện dạng trụ, chỉ ra rằng các tinh thể thu được theo Ví dụ 1 là dinatri 5'-guanylat heptahydrat.

Ví dụ so sánh 1

Các thử nghiệm được thực hiện theo cùng cách như trong Ví dụ 1, ngoại trừ việc 1,3 L dung dịch nước dinatri 5'-guanylat 380 g/L được bổ sung thay vì 0,875 L, và nồng độ natri clorua trong dung dịch được trộn là 130,4 g/L. Kết quả là, ngay cả khi các tinh thể mầm được bổ sung và được quan sát trong 6 giờ, sự chuyển đổi của các chất rắn vô định hình thành dinatri 5'-guanylat heptahydrat không được quan sát thấy. Khi nhiệt độ của dung dịch được trộn được làm mát chậm đến 25 °C hoặc thấp hơn trong hai giờ, các chất rắn vô định hình được duy trì như chính chúng, và do đó chúng không thể được phân tách bằng cách ly tâm sử dụng bộ phân tách giảo.

Ví dụ so sánh 2

Khi 0,875 L dung dịch nước 5'-guanylat dinatri 380 g/L được bổ sung từ từ vào 1 L dung dịch nước natri clorua 300 g/L ở nhiệt độ 40°C, độ pH của nó được điều chỉnh đến 9 sử dụng 0,3 g NaOH 5%, không tinh thể, nghĩa là, các tinh thể vô định hình, được chuyển đổi thành các tinh thể tetrahydrat dạng tấm ở nồng độ natri clorua là 160 g/L. 1% khối lượng của các tinh thể mầm dựa trên khối lượng của dinatri 5'-guanylat được bổ sung vào dung dịch được trộn của dung dịch nước muối và dung dịch nước dinatri 5'-guanylat, trong khi duy trì nhiệt độ bên trong của dung dịch được trộn ở khoảng 52°C, và việc chuyển đổi tinh thể được hoàn tất trong 1 giờ. Tuy nhiên, các tinh thể thu được

không phải là các tinh thể heptahydrat dạng trụ mà là các tinh thể tetrahydrat dạng tấm.

Hình 2 thể hiện hình ảnh của các tinh thể dinatri 5'-guanylat tetrahydrat dạng tấm thu được theo Ví dụ so sánh 2, như được chụp bởi kính hiển vi.

Ví dụ so sánh 3: Tinh thể được điều chế bằng việc sử dụng dung môi hữu cơ

4,4 g Na_2PO_4 được bổ sung và được hòa tan hoàn toàn trong 1,5 L dung dịch dinatri 5'-guanylat 200 g/L, sau đó khuấy ở 120 vòng/phút ở nhiệt độ 38°C trong 10 phút đến 20 phút. Sau khi bổ sung 0,2 L metanol vào đó ở tốc độ dòng là 3,4 ml mỗi phút, dinatri 5'-guanylat heptahydrat dưới dạng các tinh thể mầm được bổ sung với lượng 1% khối lượng dựa trên khối lượng của dinatri 5'-guanylat trong dung dịch. Khi hệ thống được cân bằng hoàn toàn, 1 L metanol được sử dụng lặp lại ở 3,4 ml mỗi phút trong tổng cộng 5 giờ để thu được các tinh thể trụ, mà khối lượng của nó là 259 g tiếp sau việc khử hydro của nó.

Các tinh thể tạo thành được làm khô tự nhiên ở 25°C trong 12 giờ để thu được các tinh thể dinatri 5'-guanylat heptahydrat khô. Các tinh thể khô có hàm lượng ẩm dư là 23,6% khối lượng/thể tích.

Bảng 1 thể hiện lượng của metanol được sử dụng trong các phương pháp được mô tả trong Ví dụ 1 và Ví dụ so sánh 3, độ tinh khiết của các tinh thể dinatri 5'-guanylat heptahydrat được tạo ra bởi các phương pháp này, và hàm lượng metanol còn lại trong đó. Trong Bảng 1, lượng của metanol được sử dụng là dựa trên 100 g dinatri 5'-guanylat heptahydrat thu được. Ngoài ra, độ tinh khiết (%) của dinatri 5'-guanylat heptahydrat được đo theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 1. Hàm lượng metanol dư biểu thị metanol còn lại trong dung dịch nước tinh thể 5% khối lượng/thể tích.

Bảng 1

	Lượng metanol được sử dụng (g)	Độ tinh khiết của dinatri 5'-guanylat heptahydrat (%)	Lượng metanol dư (ppm)
Ví dụ so sánh 3	270	95,06	850
Ví dụ 1	0	95,00	Không phát hiện thấy

Như được thể hiện trong Bảng 1, các tinh thể của Ví dụ 1 duy trì độ tinh khiết là 95% hoặc lớn hơn, mà là tương tự với của Ví dụ so sánh 3.

Ngoài ra, trong Ví dụ so sánh 3, 270 g metanol được sử dụng làm dung môi hữu cơ để thu được 100 g tinh thể dinatri 5'-guanylat heptahydrat, nhưng không có dung môi hữu cơ nào được sử dụng trong Ví dụ 1.

Hình 3 thể hiện hình ảnh của các tinh thể dinatri 5'-guanylat heptahydrat thu được bằng việc sử dụng metanol, dung môi hữu cơ ưa nước theo Ví dụ so sánh 3, như được chụp bởi kính hiển vi.

Ví dụ đánh giá 1. Tác động của nồng độ muối trong dung dịch được trộn tới việc tạo thành tinh thể

Trong phần này, các thử nghiệm được thực hiện theo cùng cách như trong Ví dụ 1, ngoại trừ việc dung dịch nước natri clorua 400 g/L được sử dụng thay vì dung dịch nước natri clorua 300 g/L, và các lượng khác nhau của dung dịch nước dinatri 5'-guanylat được bổ sung sao cho các nồng độ NaCl trong dung dịch được trộn là từ 120 g/L đến 380 g/L.

Kết quả là, các chất rắn vô định hình hoặc các tinh thể được tạo thành trong dung dịch được trộn được quan sát thấy qua kính hiển vi. Các kết quả được thể hiện trong Bảng 2.

Bảng 2

Nồng độ của Natri clorua (g/L)	Hình thái của vật liệu rắn	Thời gian chuyển đổi (phút)
120	Chất rắn vô định hình	-
140	Chất rắn vô định hình	-
160	Tinh thể heptahydrat dạng trụ	30
200	Tinh thể heptahydrat dạng trụ	25
300	Tinh thể heptahydrat dạng trụ	25
360	Tinh thể heptahydrat dạng trụ	25
380	Tinh thể heptahydrat dạng trụ, nhưng tinh thể là nhỏ và được trộn với natri clorua	25

Như được thể hiện trong Bảng 2, khi nồng độ của natri clorua trong dung dịch được trộn là 160 g/L hoặc lớn hơn, dạng chất rắn vô định hình của dinatri 5'-guanylat

được chuyển đổi thành heptahydrat. Cùng lúc đó, khi nồng độ của natri clorua trong dung dịch được trộn vượt quá 360 g/L, các tinh thể nhỏ hơn được trộn với natri clorua thu được, khiến khó phân tách dinatri 5'-guanylat từ huyền phù tinh thể. Kích thước tinh thể càng lớn, càng dễ phân tách các tinh thể dinatri 5'-guanylat từ huyền phù tinh thể. Kết quả là, xem xét đến các kết quả trong Mục 2 dưới đây, được xác nhận rằng dinatri 5'-guanylat heptahydrat được tạo thành ở nồng độ muối là 160 g/L đến 360 g/L trong dung dịch được trộn.

Ví dụ đánh giá 2. Khả năng hòa tan của axit 5'-guanylic trong dung dịch được trộn

Với dung dịch nước axit 5'-guanylic được bổ sung vào các nồng độ khác nhau của các dung dịch nước natri clorua ở nhiệt độ 40°C và 25°C, khả năng hòa tan của axit 5'-guanylic được kiểm tra.

Cụ thể là, dung dịch nước axit 5'-guanylic được hòa tan đầy đủ trong mỗi trong số các dung dịch nước natri clorua ở 40°C và 25°C, một cách tương ứng, để điều chế các dung dịch bão hòa. Kết quả là, dung dịch bão hòa natri clorua 160 g/L đến 360 g/L được chuẩn bị. Như được thể hiện trong các Bảng 3 và 4, các tinh thể natri clorua được kết tủa trong các dung dịch bao gồm 400 g/L hoặc lớn hơn của natri clorua trong dung dịch được trộn. Sau đó, các nồng độ (g/L) của axit 5'-guanylic trong dịch nổi thu được bằng việc ly tâm mỗi trong số các dung dịch bão hòa, nghĩa là, các dung dịch được trộn được đo.

Bảng 3 và Bảng 4 thể hiện các nồng độ của dinatri 5'-guanylat heptahydrat trong các dung dịch nước natri clorua ở 40°C và 25°C, một cách tương ứng.

Bảng 3

Nồng độ Natri clorua (g/L)	160	200	230	280	300	310	350	360	400	lớn hơn 400
Nồng độ axit 5'-guanylic (g/L) trong dung dịch được trộn	86,5	62,7	57,1	50,1	49,9	49,5	48,9	49,8	49,6 Các tinh thể natri clorua được kết tủa	48,7 Các tinh thể natri clorua được kết tủa

Bảng 4

Nồng độ Natri clorua (g/L)	160	200	230	280	300	310	350	360	400	420
Nồng độ của axit 5'-guanylic trong dung dịch được trộn (g/L)	40,1	26,4	22,2	19,2	18,1	18,2	18,2	18,2	18,3 Các tinh thể natri clorua được kết tủa	18,2 Các tinh thể natri clorua được kết tủa

Như được thể hiện trong các Bảng 3 và 4, dinatri 5'-guanylat heptahydrat được xác nhận là có khả năng hòa tan thấp trong mỗi dung dịch nước natri clorua ở 160 g/L đến 360 g/L, ví dụ, 160 g/L đến 360 g/L. Cùng lúc đó, dinatri 5'-guanylat heptahydrat được hòa tan trong mỗi dung dịch nước natri clorua là nhỏ hơn 160 g/L mà không duy trì dạng trụ.

Ví dụ đánh giá 3. Tác động của nhiệt độ của dung dịch được trộn tới việc tạo thành tinh thể

Bổ sung từ từ 0,875 L dung dịch nước dinatri 5'-guanylat 380 g/L vào 1 L dung dịch nước natri clorua 300 g/L, độ pH của nó được điều chỉnh đến 9 sử dụng 0,3 g NaOH 5%. Trong dung dịch được trộn có nồng độ của natri clorua là 160 g/L và nồng độ của dinatri 5'-guanylat là 200 g/L, với nhiệt độ bên trong của nó duy trì như được thể hiện trong Bảng 5 bên dưới, các tinh thể mầm được bổ sung với lượng là 1% khối lượng, dựa trên khối lượng của dinatri 5'-guanylat, trong khi được kiểm tra qua kính hiển vi về sự chuyển đổi của các chất rắn vô định hình của natri 5'-guanylat thành các tinh thể heptahydrat. Bảng 5 thể hiện các tinh thể thu được theo nhiệt độ của dung dịch được trộn.

Bảng 5

Nhiệt độ (°C)	Hình thái tinh thể	Thời gian chuyển đổi (phút)
20	Tinh thể heptahydrat trụ	180
25	Tinh thể heptahydrat trụ	80
30	Tinh thể heptahydrat trụ	60
35	Tinh thể heptahydrat trụ	42
40	Tinh thể heptahydrat trụ	30
45	Tinh thể heptahydrat trụ	25
50	Tinh thể tetrahydrat dạng tấm	30

Như được thể hiện trong Bảng 5, việc chuyển đổi thành các tinh thể heptahydrat dạng trụ được quan sát thấy ngay cả ở 20°C, nhưng mất một lúc để chuyển đổi. Việc chuyển đổi nhanh của các chất rắn vô định hình thành heptahydrat được quan sát thấy từ nhiệt độ 25°C hoặc cao hơn. Cùng lúc đó, các chất rắn vô định hình được chuyển đổi thành tetrahydrat ở nhiệt độ là cao hơn 45°C.

Ví dụ đánh giá 4. Tác động của lượng tinh thể mầm được bổ sung vào tới việc tạo thành tinh thể

Bổ sung từ từ 0,875 L dung dịch nước dinatri 5'-guanylat 380 g/L vào 1 L dung dịch nước natri clorua 300 g/L, độ pH của nó được điều chỉnh đến 9 sử dụng 0,3 g NaOH 5%. Trong dung dịch được trộn, nồng độ của natri clorua là 160 g/L, nồng độ của axit 5'-guanylic là 200 g/L, và nhiệt độ của dung dịch được trộn là 40°C.

Sau khi các chất rắn vô định hình được tạo thành, các tinh thể mầm được bổ sung như được thể hiện trong Bảng 6 dưới đây, và tốc độ chuyển đổi tinh thể được quan sát thấy thông qua kính hiển vi. Bảng 6 thể hiện các tinh thể theo lượng của các tinh thể mầm được bổ sung vào dung dịch được trộn.

Bảng 6

Khối lượng của tinh thể mầm (dựa trên 100 phần khối lượng của natri 5'-guanylat)	Hình thái tinh thể	Thời gian chuyển đổi (phút)
0,05	Tinh thể heptahydrat dạng trụ	80
0,1	Tinh thể heptahydrat dạng trụ	60
0,5	Tinh thể heptahydrat dạng trụ	40
1,0	Tinh thể heptahydrat dạng trụ	30
2,5	Tinh thể heptahydrat dạng trụ	30
5,0	Tinh thể heptahydrat dạng trụ	25
5,5	Tinh thể heptahydrat dạng trụ	25

Như được thể hiện trong Bảng 6, khi lượng của các tinh thể mầm được bổ sung tăng, thời gian được yêu cầu cho dinatri 5'-guanylat được chuyển đổi từ chất rắn vô định hình thành heptahydrat dạng trụ có xu hướng giảm. Tuy nhiên, được xác nhận rằng khi lượng của các tinh thể mầm được bổ sung vượt quá 5,0 phần khối lượng, thời gian chuyển đổi không còn được giảm.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp điều chế tinh thể dinatri 5'-guanylat heptahydrat không sử dụng dung môi hữu cơ, phương pháp bao gồm các bước:

trộn dung dịch nước muối và dung dịch nước axit 5'-guanylic để tạo thành các chất rắn vô định hình trong dung dịch được trộn sao cho nồng độ muối trong dung dịch được trộn nằm trong khoảng từ 160 g/L đến 360 g/L, trong đó dung dịch nước muối là dung dịch nước muối NaCl; và

bổ sung các tinh thể mầm vào dung dịch được trộn để tạo thành các tinh thể dinatri 5'-guanylat heptahydrat,

trong đó việc bổ sung các tinh thể mầm được thực hiện trong khi duy trì nhiệt độ ở 25°C đến 45°C.

2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó dung dịch nước muối là ở độ pH từ 7 đến 10.

3. Phương pháp theo điểm 1, trong đó nồng độ muối trong dung dịch nước muối là từ 200 g/L đến 400 g/L.

4. Phương pháp theo điểm 1, trong đó nồng độ của axit 5'-guanylic trong dung dịch nước axit 5'-guanylic là từ 50 g/L đến 400 g/L.

5. Phương pháp theo điểm 1, trong đó dung dịch nước axit 5'-guanylic bao gồm các dung dịch thu được bằng việc nuôi cấy vi sinh.

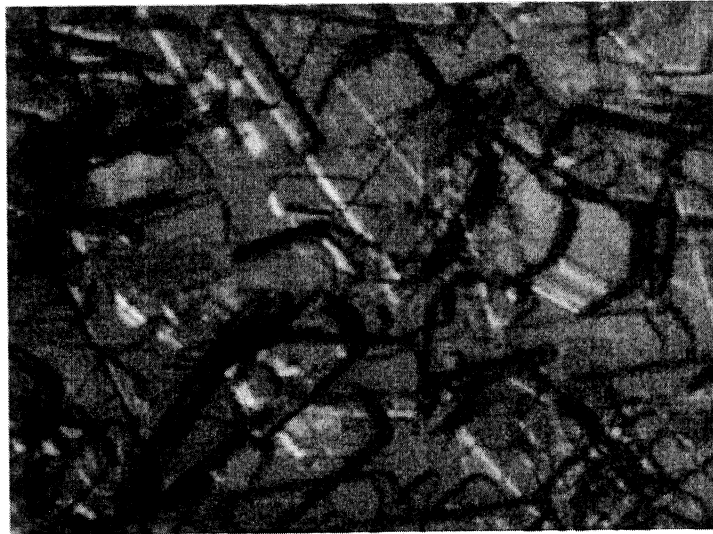
6. Phương pháp theo điểm 1, trong đó các tinh thể mầm bao gồm các tinh thể dinatri 5'-guanylat heptahydrat.

7. Phương pháp theo điểm 1, trong đó lượng của các tinh thể mầm được bổ sung là từ 0,1 phần khối lượng đến 5,5 phần khối lượng dựa trên 100 phần khối lượng của 5'-guanylat.

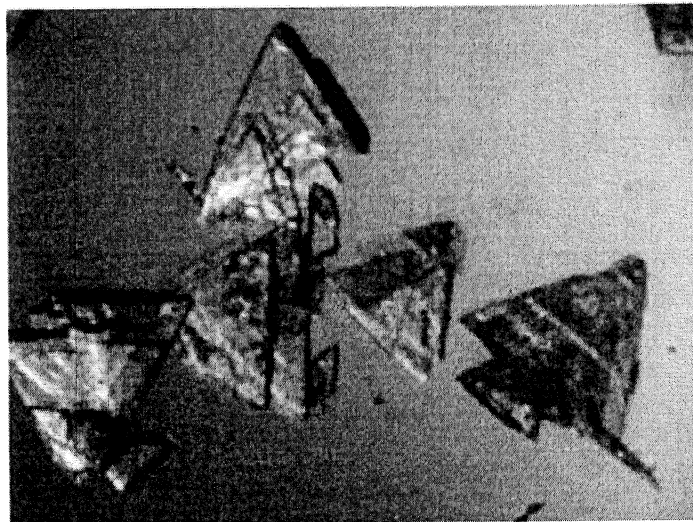
8. Phương pháp theo điểm 1, còn bao gồm bước làm mát dung dịch bao gồm các tinh thể được tạo thành sau khi tạo thành các tinh thể dinatri 5'-guanylat heptahydrat.

9. Phương pháp theo điểm 8, trong đó bước làm mát được thực hiện ở 25°C hoặc thấp hơn.

Hình 1



Hình 2



Hình 3

