



(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)



1-0034545

(51)⁷ C07C 59/01; C07C 51/43

(13) B

(21) 1-2018-02088

(22) 18/11/2016

(86) PCT/JP2016/084288 18/11/2016

(87) WO/2017/086447 26/05/2017

(30) 2015-226876 19/11/2015 JP; 2016-108805 31/05/2016 JP

(45) 25/01/2023 418

(43) 26/11/2018 368A

(73) OTSUKA PHARMACEUTICAL FACTORY, INC. (JP)

115, Aza Kuguhara, Tateiwa, Muya-cho, Naruto-shi, Tokushima 772-8601, Japan

(72) Tomoya YOKOI (JP); Hiroshi NAGANO (JP); Takayuki SHIMIZU (JP).

(74) CÔNG TY LUẬT TRÁCH NHIỆM HỮU HẠN AMBYS HÀ NỘI (AMBYS HANOI)

(54) TINH THỂ CỦA MUỐI CATION HÓA TRỊ MỘT CỦA AXIT 3-HYDROXYISOVALERIC VÀ QUY TRÌNH SẢN XUẤT TINH THỂ NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến tinh thể của muối cation hóa trị một của axit 3-hydroxyisovaleric (sau đây, được gọi là HMB), mà có độ hòa tan ưu việt và dễ dàng xử lý, và quy trình sản xuất tinh thể này. Tinh thể của muối cation hóa trị một của HMB được kết tủa trong dung dịch HMB nước chứa hợp chất chứa cation hóa trị một và có độ pH nằm trong khoảng từ 4,0 đến 9,0, và tinh thể của muối cation hóa trị một của HMB sau đó được gom từ dung dịch nước.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến tinh thể của muối cation hóa trị một của axit 3-hydroxyisovaleric (β -hydroxy- β -metylbutyrat) (sau đây, được gọi là HMB) là hữu ích, ví dụ, như sản phẩm, nguyên liệu thô, bán thành phẩm, hoặc các loại tương tự của thực phẩm tự nhiên, thuốc, mỹ phẩm, hoặc các loại tương tự và quy trình sản xuất tinh thể này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

HMB là hữu ích, ví dụ, như sản phẩm, nguyên liệu thô, bán thành phẩm hoặc loại tương tự của thực phẩm tự nhiên, chế phẩm dược phẩm, mỹ phẩm hoặc các loại tương tự. HMB là axit hữu cơ thu được từ quá trình chuyển hóa leuxin trong cơ thể và được cho là có hiệu quả trong xây dựng cơ hoặc ngăn thoái hóa cơ (tài liệu non-patent 1 và 2).

Từ góc độ thương mại, HMB được phân phối trên thị trường chỉ ở dạng axit cacboxylic tự do hoặc muối Ca. Cụ thể, trong các ứng dụng thực phẩm bổ sung/thực phẩm tự nhiên, muối Ca được sử dụng trong hầu hết các trường hợp, vì muối Ca là dạng bột và ưu việt trong xử lý (tài liệu non-patent 3).

Ca là khoáng chất quan trọng đóng vai trò trong hình thành xương, hoạt động thần kinh, cử động cơ và tương tự. Tuy nhiên, gần đây đã có báo cáo rằng Ca quá liều dẫn đến làm tăng nguy cơ tử vong do bệnh tim mạch hoặc bệnh tim do thiếu máu cục bộ (tài liệu non-patent 4).

Tài liệu tham khảo

Tài liệu patent

Tài liệu patent1: WO 2014/166273

Tài liệu patent 2: Patent Mỹ số 6.248.922

Tài liệu patent 3: WO 2013/025775

Tài liệu non-patent

Tài liệu non-patent 1: Journal of Applied Physiology, Vol. 81, p. 2095, 1996

Tài liệu non-patent 2: Nutrition & Metabolism, Vol. 5, p. 1, 2008

Tài liệu non-patent 3: Journal of the International Society of Sports Nutrition, Vol. 10, p. 6, 2013

Tài liệu non-patent 4: The BMJ., Vol. 346, p. 228, 2013

Mục đích của sáng chế

Trong lĩnh vực bào chế dược phẩm, có một vấn đề là Ca được dẫn xuất từ muối Ca sẵn sàng liên kết với thành phần khác như photphat để tạo thành muối không tan và dung dịch nồng độ cao không thể bào chế được. Đối với muối Ca (theo các tài liệu patent 1 đến 3) và muối Mg (tài liệu patent 1), quy trình sản xuất sử dụng quá trình tinh thể hóa được bộc lộ, nhưng mặt khác, về dạng muối ngoại trừ Ca và Mg, không có tinh thể của các dạng muối bất kỳ nào đã biết, và cần đến tinh thể hữu ích trong công nghiệp của muối HMB và quy trình sản xuất của tinh thể muối này.

Theo đó, mục đích của sáng chế là đề xuất tinh thể của muối cation hóa trị một của HMB, mà có độ hòa tan ưu việt và dễ dàng xử lý và quy trình sản xuất tinh thể này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến các mục từ (1) đến (23) sau đây:

- (1) Tinh thể của muối cation hóa trị một của HMB.
- (2) Tinh thể theo mục (1) nêu trên, trong đó muối cation hóa trị một là muối natri.
- (3) Tinh thể theo mục (1) nêu trên, trong đó muối cation hóa trị một là muối kali.
- (4) Tinh thể theo mục (1) nêu trên, trong đó muối cation hóa trị một là muối amoni.
- (5) Tinh thể theo mục (2) nêu trên, trong đó trong nhiễu xạ tia X bằng phương pháp nhiễu xạ bột, tinh thể có các đỉnh tại các góc nhiễu xạ (2 θ) là $8,4 \pm 0,2^\circ$, $6,6 \pm 0,2^\circ$, $19,7 \pm 0,2^\circ$, $13,3 \pm 0,2^\circ$ và $29,4 \pm 0,2^\circ$.

(6) Tinh thể theo mục (5) nêu trên, trong đó trong nhiễu xạ tia X bằng phương pháp nhiễu xạ bột, tinh thể còn có các đỉnh tại các góc nhiễu xạ (2θ) là $35,1 \pm 0,2^\circ$, $17,3 \pm 0,2^\circ$, $24,5 \pm 0,2^\circ$, $17,8 \pm 0,2^\circ$ và $29,9 \pm 0,2^\circ$.

(7) Tinh thể theo mục (6) nêu trên, trong đó trong nhiễu xạ tia X bằng phương pháp nhiễu xạ bột, tinh thể còn có các đỉnh tại các góc nhiễu xạ (2θ) là $16,6 \pm 0,2^\circ$, $23,9 \pm 0,2^\circ$, $18,8 \pm 0,2^\circ$, $18,0 \pm 0,2^\circ$ và $25,3 \pm 0,2^\circ$.

(8) Tinh thể theo mục (2) nêu trên, trong đó trong nhiễu xạ tia X bằng phương pháp nhiễu xạ bột, tinh thể có các đỉnh tại các góc nhiễu xạ (2θ) là $6,7 \pm 0,2^\circ$, $13,3 \pm 0,2^\circ$ và $20,0 \pm 0,2^\circ$.

(9) Tinh thể theo mục (8) nêu trên, trong đó trong nhiễu xạ tia X bằng phương pháp nhiễu xạ bột, tinh thể còn có các đỉnh tại các góc nhiễu xạ (2θ) là $6,0 \pm 0,2^\circ$, $47,7 \pm 0,2^\circ$, $40,6 \pm 0,2^\circ$, $26,7 \pm 0,2^\circ$ và $12,0 \pm 0,2^\circ$.

(10) Tinh thể theo mục (8) hoặc (9) nêu trên, trong đó tinh thể có các tham số ô đơn vị xấp xỉ như sau khi được đo ở nhiệt độ khoảng -180°C : $a=10,6679 \text{ \AA}$ ($1,067 \text{ nm}$); $b=5,8862 \text{ \AA}$ ($0,589 \text{ nm}$); $c=26,736 \text{ \AA}$ ($2,673 \text{ nm}$); $\alpha=90^\circ$; $\beta=97,966^\circ$; $\gamma=90^\circ$; $V=1662,6 \text{ \AA}^3$ ($1,66 \text{ nm}^3$); và $Z=8$; tỉ trọng được tính toán (D_{calc} , gcm^{-3}) là $1,407 \text{ gcm}^{-3}$; và nhóm đối xứng không gian là $C2/c$.

(11) Tinh thể theo mục (3) nêu trên, trong đó trong nhiễu xạ tia X bằng phương pháp nhiễu xạ bột, tinh thể có các đỉnh tại các góc nhiễu xạ (2θ) là $9,0 \pm 0,2^\circ$, $27,1 \pm 0,2^\circ$, $23,8 \pm 0,2^\circ$, $16,1 \pm 0,2^\circ$ và $22,9 \pm 0,2^\circ$.

(12) Tinh thể theo mục (11) nêu trên, trong đó trong nhiễu xạ tia X bằng phương pháp nhiễu xạ bột, tinh thể còn có các đỉnh tại các góc nhiễu xạ (2θ) là $30,7 \pm 0,2^\circ$, $8,1 \pm 0,2^\circ$, $6,4 \pm 0,2^\circ$, $32,1 \pm 0,2^\circ$ và $28,5 \pm 0,2^\circ$.

(13) Tinh thể theo mục (12) nêu trên, trong đó trong nhiễu xạ tia X bằng phương pháp nhiễu xạ bột, tinh thể còn có các đỉnh tại các góc nhiễu xạ (2θ) là $40,1 \pm 0,2^\circ$, $31,1 \pm 0,2^\circ$, $24,6 \pm 0,2^\circ$, $18,7 \pm 0,2^\circ$ và $34,4 \pm 0,2^\circ$.

(14) Tinh thể theo mục (4) nêu trên, trong đó trong nhiều xạ tia X bằng phương pháp nhiễu xạ bột, tinh thể có các đỉnh tại các góc nhiễu xạ (2θ) là $19,9 \pm 0,2^\circ$, $21,1 \pm 0,2^\circ$, $29,9 \pm 0,2^\circ$, $17,3 \pm 0,2^\circ$ và $18,0 \pm 0,2^\circ$.

(15) Tinh thể theo mục (14) nêu trên, trong đó trong nhiều xạ tia X bằng phương pháp nhiễu xạ bột, tinh thể còn có các đỉnh tại các góc nhiễu xạ (2θ) là $25,6 \pm 0,2^\circ$, $8,6 \pm 0,2^\circ$, $18,2 \pm 0,2^\circ$, $39,6 \pm 0,2^\circ$ và $40,5 \pm 0,2^\circ$.

(16) Tinh thể theo mục (15) nêu trên, trong đó trong nhiều xạ tia X bằng phương pháp nhiễu xạ bột, tinh thể còn có các đỉnh tại các góc nhiễu xạ (2θ) là $28,8 \pm 0,2^\circ$, $39,7 \pm 0,2^\circ$, $18,6 \pm 0,2^\circ$, $15,5 \pm 0,2^\circ$ và $14,3 \pm 0,2^\circ$.

(17) Quy trình sản xuất tinh thể của muối cation hóa trị một của HMB, quy trình bao gồm bước cô đặc dung dịch HMB nước chứa hợp chất chứa cation hóa trị một và có độ pH từ 4,0 đến 10,0 dưới áp suất đã giảm tại nhiệt độ từ 20 đến 60°C để kết tủa tinh thể của muối cation hóa trị một của HMB trong dung dịch nước, và bước gom tinh thể của muối cation hóa trị một của HMB từ dung dịch nước.

(18) Quy trình sản xuất tinh thể của muối cation hóa trị một của HMB, quy trình bao gồm bước bổ sung, như tinh thể mầm, tinh thể của muối cation hóa trị một của HMB vào dung dịch HMB nước chứa hợp chất chứa cation hóa trị một và có độ pH từ 4,0 đến 10,0, bước kết tủa tinh thể của muối cation hóa trị một của HMB trong dung dịch nước, và bước gom tinh thể của muối cation hóa trị một của HMB từ dung dịch nước.

(19) Quy trình theo mục (18) nêu trên, trong đó bước kết tủa muối cation hóa trị một của HMB là bước bổ sung hoặc bổ sung theo kiểu nhỏ giọt dung môi được chọn từ nhóm gồm nitril và xeton để kết tủa tinh thể của muối cation hóa trị một của HMB.

(20) Quy trình theo mục (19) nêu trên, trong đó nitril là axetonitril và xeton là dung môi được chọn từ nhóm gồm axeton, metyl etyl xeton, metyl isobutyl xeton và dietyl xeton.

(21) Quy trình theo mục bất kỳ trong số các mục từ (17) đến (20) nêu trên, trong đó hợp chất chứa cation hóa trị một là hợp chất chứa natri và muối cation hóa trị một mà muối natri.

(22) Quy trình theo mục bất kỳ trong số các mục từ (17) đến (20) nêu trên, trong đó hợp chất chứa cation hóa trị một là hợp chất chứa kali và muối cation hóa trị một mà muối kali.

(23) Quy trình theo mục bất kỳ trong số các mục từ (17) đến (20) nêu trên, trong đó hợp chất chứa cation hóa trị một là hợp chất chứa amoni và muối cation hóa trị một mà muối amoni.

Hiệu quả đạt được của sáng chế

Theo sáng chế, tinh thể của muối cation hóa trị một của HMB, mà dễ xử lý, và quy trình sản xuất tinh thể này được đề xuất. Tinh thể của muối cation hóa trị một của HMB theo sáng chế là tinh thể muối có tính ưu việt chẳng hạn như thể hiện độ hòa tan cao, không hình thành muối không tan, và không gây bất thường về điện giải, so với muối canxi.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là hình minh họa các kết quả nhiễu xạ tia X theo phương pháp nhiễu xạ bột của tinh thể của natri HMB không hydrat thu được từ ví dụ 1.

Fig.2 là hình minh họa các kết quả phân tích phổ hồng ngoại (infrared spectroscopic - IR) của tinh thể của natri HMB không hydrat thu được từ ví dụ 1.

Fig.3 là hình minh họa các kết quả nhiễu xạ tia X theo phương pháp nhiễu xạ bột của tinh thể của natri HMB không hydrat thu được từ ví dụ 2.

Fig.4 là hình minh họa các kết quả phân tích phổ hồng ngoại (infrared spectroscopic - IR) của tinh thể của natri HMB không hydrat thu được từ ví dụ 2.

Fig.5 là hình minh họa các kết quả nhiễu xạ tia X theo phương pháp nhiễu xạ bột của tinh thể của kali HMB không hydrat thu được từ ví dụ 5.

Fig.6 là hình minh họa các kết quả phân tích phổ hồng ngoại (infrared spectroscopic - IR) của tinh thể của kali HMB không hydrat thu được từ ví dụ 5.

Fig.7 là hình minh họa các kết quả nhiễu xạ tia X theo phương pháp nhiễu xạ bột của tinh thể của amoni HMB không hydrat thu được từ ví dụ 7.

Fig.8 là hình minh họa các kết quả phân tích phổ hồng ngoại (infrared spectroscopic - IR) của tinh thể của amoni HMB không hydrat thu được từ ví dụ 7.

Fig.9 là hình minh họa các kết quả nhiễu xạ tia X theo phương pháp nhiễu xạ bột của tinh thể của natri HMB dihydrat thu được từ ví dụ 3.

Fig.10 là hình minh họa các kết quả phân tích phổ hồng ngoại (infrared spectroscopic - IR) của tinh thể của natri HMB dihydrat thu được từ ví dụ 3.

Mô tả chi tiết sáng chế

Tinh thể theo sáng chế

Tinh thể theo sáng chế là tinh thể của muối cation hóa trị một của HMB, cụ thể hơn, natri HMB, kali HMB hoặc amoni HMB (sau đây, đôi khi được đề cập đến là "tinh thể theo sáng chế"). Tinh thể theo sáng chế có thể được xác nhận là tinh thể của HMB bằng phương pháp sử dụng sắc ký lỏng hiệu năng cao - HPLC như đã mô tả trong các ví dụ phân tích dưới đây.

Tinh thể theo sáng chế có thể được xác nhận là tinh thể của muối natri bằng phép đo hàm lượng natri trong tinh thể bằng quang kế hấp thụ nguyên tử được mô tả trong các ví dụ phân tích sau đây. Ví dụ, tinh thể theo sáng chế có thể được xác nhận là tinh thể của muối natri đơn phân tử bởi thực tế là hàm lượng natri trong tinh thể thường là $16,4 \pm 3,0\%$ theo trọng lượng, tốt hơn là $16,4 \pm 2,0\%$ theo trọng lượng, tốt nhất là $16,4 \pm 1,0\%$ theo trọng lượng,

Tinh thể theo sáng chế có thể được xác nhận là tinh thể của muối kali bằng phép đo hàm lượng kali trong tinh thể bằng quang kế hấp thụ nguyên tử được mô tả trong các ví dụ phân tích sau đây. Ví dụ, tinh thể theo sáng chế có thể được xác nhận là tinh thể của muối kali đơn phân tử bởi thực tế là hàm lượng kali trong tinh thể thường là $25,0 \pm 3,0\%$ theo trọng lượng, tốt hơn là $25,0 \pm 2,0\%$ theo trọng lượng, tốt nhất là $25,0 \pm 1,0\%$ theo trọng lượng.

Tinh thể theo sáng chế có thể được xác nhận là tinh thể của muối amoni bằng phép đo hàm lượng amoni trong tinh thể bằng HPLC được mô tả trong các ví dụ phân tích sau đây. Ví dụ, tinh thể theo sáng chế có thể được xác nhận là tinh thể của muối amoni đơn

phân tử bởi thực tế là hàm lượng amoni trong tinh thể thường là $13,3 \pm 3,0\%$ theo trọng lượng, tốt hơn là $13,3 \pm 2,0\%$ theo trọng lượng, tốt nhất là $13,3 \pm 1,0\%$ theo trọng lượng.

Tinh thể theo sáng chế có thể được xác nhận là tinh thể không hydrat hóa hoặc hydrat hóa bằng phép đo sử dụng phương pháp Karl-Fischer như đã mô tả trong các ví dụ phân tích dưới đây. Cụ thể, tinh thể mà hàm lượng nước được đo bằng phương pháp nêu trên thường là nhỏ hơn hoặc bằng $1,5\%$ theo trọng lượng, tốt hơn là nhỏ hơn hoặc bằng $1,3\%$ theo trọng lượng, tốt nhất là nhỏ hơn hoặc bằng $1,0\%$ theo trọng lượng, có thể được xác nhận là tinh thể không hydrat. Tinh thể của natri HMB có thể được xác nhận là dihydrat bởi thực tế là hàm lượng nước được đo bởi phương pháp nêu trên thường là $20,5 \pm 5,0\%$ theo trọng lượng, tốt hơn là $20,5 \pm 3,0\%$ theo trọng lượng, tốt hơn nữa là $20,5 \pm 1,0\%$ theo trọng lượng.

Tinh thể của natri HMB không hydrat bao gồm tinh thể của natri HMB không hydrat mà mẫu nhiễu xạ tia X theo phương pháp nhiễu xạ bột của tinh thể sử dụng $\text{CuK}\alpha$ như nguồn tia X được đặc trưng bởi các giá trị được thể hiện trên các hình vẽ Fig.1 và Fig.3 và các bảng 1 và 3. Sau đây, Fig.1 và Fig.3 lần lượt tương ứng với các kết quả nhiễu xạ của tinh thể của natri HMB không hydrat của bảng 1 và bảng 3.

Tinh thể của natri HMB không hydrat cũng bao gồm tinh thể của natri HMB không hydrat mà thể hiện phổ hấp phụ hồng ngoại được minh họa trên các Fig.2 và Fig.4 khi trải qua phân tích hồng ngoại (IR) được mô tả trong các ví dụ phân tích dưới đây.

Cụ thể, tinh thể của natri HMB không hydrat tốt hơn là có các đỉnh tại các góc nhiễu xạ (2 θ) theo (i) sau đây trong nhiễu xạ tia X bằng phương pháp nhiễu xạ bột sử dụng $\text{CuK}\alpha$ như nguồn tia X, cụ thể hơn có các đỉnh tại các góc nhiễu xạ (2 θ) theo (ii) sau đây, ngoài các đỉnh tại các góc nhiễu xạ (2 θ) của (i), tốt hơn vẫn là có các đỉnh tại các góc nhiễu xạ (2 θ) theo (iii) sau đây, ngoài các đỉnh tại các góc nhiễu xạ (2 θ) của (i) và (ii).

(i) $8,4 \pm 0,2^\circ$, tốt hơn là $8,4 \pm 0,1^\circ$; $6,6 \pm 0,2^\circ$, tốt hơn là $6,6 \pm 0,1^\circ$; $19,7 \pm 0,2^\circ$, tốt hơn là $19,7 \pm 0,1^\circ$; $13,3 \pm 0,2^\circ$, tốt hơn là $13,3 \pm 0,1^\circ$; và $29,4 \pm 0,2^\circ$, tốt hơn là $29,4 \pm 0,1^\circ$,

(ii) $35,1 \pm 0,2^\circ$, tốt hơn là $35,1 \pm 0,1^\circ$; $17,3 \pm 0,2^\circ$, tốt hơn là $17,3 \pm 0,1^\circ$; $24,5 \pm 0,2^\circ$, tốt hơn là $24,5 \pm 0,1^\circ$; $17,8 \pm 0,2^\circ$, tốt hơn là $17,8 \pm 0,1^\circ$; và $29,9 \pm 0,2^\circ$, tốt hơn là $29,9 \pm 0,1^\circ$,

(iii) $16,6 \pm 0,2^\circ$, tốt hơn là $16,6 \pm 0,1^\circ$; $23,9 \pm 0,2^\circ$, tốt hơn là $23,9 \pm 0,1^\circ$; $18,8 \pm 0,2^\circ$, tốt hơn là $18,8 \pm 0,1^\circ$; $18,0 \pm 0,2^\circ$, tốt hơn là $18,0 \pm 0,1^\circ$; và $25,3 \pm 0,2^\circ$, tốt hơn là $25,3 \pm 0,1^\circ$,

Tinh thể của natri HMB dihydrat bao gồm tinh thể của natri HMB dihydrat mà mẫu nhiễu xạ tia X theo phương pháp nhiễu xạ bột của tinh thể sử dụng $\text{CuK}\alpha$ như nguồn tia X được đặc trưng bởi các giá trị được thể hiện trên Fig.9 và bảng 5.

Tinh thể của natri HMB dihydrat cũng bao gồm tinh thể của natri HMB dihydrat mà thể hiện phổ hấp thụ hồng ngoại được minh họa trên Fig.10 khi trải qua phân tích hồng ngoại (IR) được mô tả trong các ví dụ phân tích dưới đây.

Cụ thể, tinh thể của natri HMB dihydrat tốt hơn là có các đỉnh tại các góc nhiễu xạ (2 θ) theo (iv) sau đây trong nhiễu xạ tia X bằng phương pháp nhiễu xạ bột sử dụng $\text{CuK}\alpha$ như nguồn tia X, tốt hơn là có các đỉnh tại các góc nhiễu xạ (2 θ) theo (v) sau đây, ngoài các đỉnh tại các góc nhiễu xạ (2 θ) của (iv):

(iv) $6,7 \pm 0,2^\circ$, tốt hơn là $6,7 \pm 0,1^\circ$; $13,3 \pm 0,2^\circ$, tốt hơn là $13,3 \pm 0,1^\circ$; và $20,0 \pm 0,2^\circ$, tốt hơn là $20,0 \pm 0,1^\circ$,

(v) $6,0 \pm 0,2^\circ$, tốt hơn là $6,0 \pm 0,1^\circ$; $47,7 \pm 0,2^\circ$, tốt hơn là $47,7 \pm 0,1^\circ$; $40,6 \pm 0,2^\circ$, tốt hơn là $40,6 \pm 0,1^\circ$; $26,7 \pm 0,2^\circ$, tốt hơn là $26,7 \pm 0,1^\circ$; và $12,0 \pm 0,2^\circ$, tốt hơn là $12,0 \pm 0,1^\circ$.

Phương pháp xác định cấu trúc tinh thể gồm phân tích cấu trúc bằng thiết bị nhiễu xạ tia X tinh thể đơn. Tinh thể đơn của muối cation hóa trị một của HMB được cố định vào nhiễu xạ kế, và ảnh nhiễu xạ được đo sử dụng tia X với bước sóng định trước trong khí quyển tại nhiệt độ phòng hoặc trong dòng khí trơ tại nhiệt độ định trước. Việc xác định cấu trúc bằng phương pháp trực tiếp và việc lọc cấu trúc bằng phương pháp bình phương nhỏ nhất được thực hiện sử dụng tập hợp của chỉ số mặt bằng và cường độ nhiễu xạ được tính toán từ ảnh nhiễu xạ, để thu được cấu trúc tinh thể đơn.

Theo một phương án, dạng tinh thể của natri HMB dihydrat tốt hơn là thể hiện các kết quả phân tích tinh thể học bằng tia X tinh thể đơn mà tinh thể có các tham số xấp xỉ sau,

cụ thể là, các kích thước mạng đơn vị khi được đo tại nhiệt độ khoảng -180°C : $a=10,6679$ Å ($1,0668$ nm); $b=5,8862$ Å ($0,5886$ nm); $c=26,736$ Å ($2,674$ nm); $\alpha=90^{\circ}$; $\beta=97,966^{\circ}$; $\gamma=90^{\circ}$; $V=1662,6$ Å³ ($1,66$ nm³); và $Z=8$; tỉ trọng được tính toán (D_{calc} , gcm⁻³) là $1,407$ gcm⁻³; và nhóm đối xứng không gian là $C2/c$. Theo một phương án, dạng tinh thể của natri HMB dihydrat tốt hơn là có công thức $[\text{Na}^+(\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_4)^- \cdot 2\text{H}_2\text{O}]$.

Tinh thể của kali HMB không hydrat bao gồm tinh thể của kali HMB không hydrat mà mẫu nhiễu xạ tia X theo phương pháp nhiễu xạ bột của tinh thể sử dụng $\text{CuK}\alpha$ như nguồn tia X được đặc trưng bởi các giá trị được thể hiện trên Fig.5 và bảng 8.

Tinh thể của kali HMB không hydrat cũng bao gồm tinh thể của kali HMB không hydrat mà thể hiện phổ hấp thụ hồng ngoại được minh họa trên Fig.6 khi trải qua phân tích phổ hồng ngoại (IR) được mô tả trong các ví dụ phân tích dưới đây.

Cụ thể, tinh thể của kali HMB không hydrat tốt hơn là có các đỉnh tại các góc nhiễu xạ (20) theo (vi) sau đây trong nhiễu xạ tia X bằng phương pháp nhiễu xạ bột sử dụng $\text{CuK}\alpha$ như nguồn tia X, cụ thể hơn có các đỉnh tại các góc nhiễu xạ (20) theo (vii) sau đây, ngoài các đỉnh tại các góc nhiễu xạ (20) của (vi), tốt hơn vẫn là có các đỉnh tại các góc nhiễu xạ (20) theo (viii) sau đây, ngoài các đỉnh tại các góc nhiễu xạ (20) của (vi) và (vii).

(vi) $9,0 \pm 0,2^{\circ}$, tốt hơn là $9,0 \pm 0,1^{\circ}$; $27,1 \pm 0,2^{\circ}$, tốt hơn là $27,1 \pm 0,1^{\circ}$; $23,8 \pm 0,2^{\circ}$, tốt hơn là $23,8 \pm 0,1^{\circ}$; $16,1 \pm 0,2^{\circ}$, tốt hơn là $16,1 \pm 0,1^{\circ}$; và $22,9 \pm 0,2^{\circ}$, tốt hơn là $22,9 \pm 0,1^{\circ}$.

(vii) $30,7 \pm 0,2^{\circ}$, tốt hơn là $30,7 \pm 0,1^{\circ}$; $8,1 \pm 0,2^{\circ}$, tốt hơn là $8,1 \pm 0,1^{\circ}$; $6,4 \pm 0,2^{\circ}$, tốt hơn là $6,4 \pm 0,1^{\circ}$; $32,1 \pm 0,2^{\circ}$, tốt hơn là $32,1 \pm 0,1^{\circ}$; và $28,5 \pm 0,2^{\circ}$, tốt hơn là $28,5 \pm 0,1^{\circ}$.

(viii) $40,1 \pm 0,2^{\circ}$, tốt hơn là $40,1 \pm 0,1^{\circ}$; $31,1 \pm 0,2^{\circ}$, tốt hơn là $31,1 \pm 0,1^{\circ}$; $24,6 \pm 0,2^{\circ}$, tốt hơn là $24,6 \pm 0,1^{\circ}$; $18,7 \pm 0,2^{\circ}$, tốt hơn là $18,7 \pm 0,1^{\circ}$; và $34,4 \pm 0,2^{\circ}$, tốt hơn là $34,4 \pm 0,1^{\circ}$.

Tinh thể của amoni HMB không hydrat bao gồm tinh thể của amoni HMB không hydrat mà mẫu nhiễu xạ tia X theo phương pháp nhiễu xạ bột của tinh thể sử dụng $\text{CuK}\alpha$ như nguồn tia X được đặc trưng bởi các giá trị được thể hiện trên Fig.7 và bảng 10.

Tinh thể của amoni HMB không hydrat cũng bao gồm tinh thể của amoni HMB không hydrat mà thể hiện phổ hấp thụ hồng ngoại được minh họa trên Fig.8 khi trải qua phân tích phổ hồng ngoại (IR) được mô tả trong các ví dụ phân tích dưới đây.

Cụ thể, tinh thể của amoni HMB không hydrat tốt hơn là có các đỉnh tại các góc nhiễu xạ (20) theo (ix) sau đây trong nhiễu xạ tia X bằng phương pháp nhiễu xạ bột sử dụng $\text{CuK}\alpha$ như nguồn tia X, cụ thể hơn có các đỉnh tại các góc nhiễu xạ (20) theo (x), ngoài các đỉnh tại các góc nhiễu xạ (20) của (ix), tốt hơn vẫn là có các đỉnh tại các góc nhiễu xạ (20) của (xi) sau đây, ngoài các đỉnh tại các góc nhiễu xạ (20) của (ix) và (x).

(ix) $19,9 \pm 0,2^\circ$, tốt hơn là $19,9 \pm 0,1^\circ$; $21,1 \pm 0,2^\circ$, tốt hơn là $21,1 \pm 0,1^\circ$; $29,9 \pm 0,2^\circ$, tốt hơn là $29,9 \pm 0,1^\circ$; $17,3 \pm 0,2^\circ$, tốt hơn là $17,3 \pm 0,1^\circ$; và $18,0 \pm 0,2^\circ$, tốt hơn là $18,0 \pm 0,1^\circ$.

(x) $25,6 \pm 0,2^\circ$, tốt hơn là $25,6 \pm 0,1^\circ$; $8,6 \pm 0,2^\circ$, tốt hơn là $8,6 \pm 0,1^\circ$; $18,2 \pm 0,2^\circ$, tốt hơn là $18,2 \pm 0,1^\circ$; $39,6 \pm 0,2^\circ$, tốt hơn là $39,6 \pm 0,1^\circ$; và $40,5 \pm 0,2^\circ$, tốt hơn là $40,5 \pm 0,1^\circ$.

(xi) $28,8 \pm 0,2^\circ$, tốt hơn là $28,8 \pm 0,1^\circ$; $39,7 \pm 0,2^\circ$, tốt hơn là $39,7 \pm 0,1^\circ$; $18,6 \pm 0,2^\circ$, tốt hơn là $18,6 \pm 0,1^\circ$; $15,5 \pm 0,2^\circ$, tốt hơn là $15,5 \pm 0,1^\circ$; và $14,3 \pm 0,2^\circ$, tốt hơn là $14,3 \pm 0,1^\circ$.

Quy trình sản xuất tinh thể của muối cation hóa trị một của HMB theo sáng chế

Quy trình sản xuất tinh thể theo sáng chế là quy trình sản xuất được mô tả dưới đây (sau đây, đôi khi được đề cập đến là "quy trình sản xuất tinh thể theo sáng chế").

Quy trình sản xuất tinh thể theo sáng chế bao gồm quy trình sản xuất tinh thể của muối cation hóa trị một của HMB, bao gồm bước cô đặc dung dịch HMB nước chức hợp chất chứa cation hóa trị một và có pH nằm trong khoảng từ 4,0 đến 10,0, cụ thể hơn, ít nhất một hợp chất được chọn từ hợp chất chứa natri, hợp chất chứa kali và hợp chất chứa amoni, tại nhiệt độ từ 20 đến 60°C để kết tủa tinh thể của muối cation hóa trị một của HMB, cụ thể hơn, ít nhất một tinh thể được lựa chọn từ tinh thể của natri HMB, tinh thể của kali HMB và tinh thể của amoni HMB, trong dung dịch nước, và bước gom tinh thể của muối cation hóa trị một của HMB từ dung dịch nước.

HMB được chứa trong dung dịch HMB nước có thể là hợp chất được sản xuất bởi phương pháp sản xuất bất kỳ như phương pháp lên men, phương pháp enzym, phương pháp chiết xuất từ các sản phẩm tự nhiên, hoặc phương pháp tổng hợp hóa học.

Trong trường hợp mà vật chất rắn cản trở quá trình tinh thể hóa được chứa trong dung dịch HMB nước, vật chất rắn có thể được loại bỏ bằng cách sử dụng tách ly tâm, lọc, lọc gôm hoặc phương pháp tương tự. Trong trường hợp mà tạp chất hoặc muối tan trong nước cản trở quá trình tinh thể hóa được chứa trong dung dịch HMB nước, tạp chất hoặc muối tan trong nước có thể được loại bỏ, ví dụ, bằng cách cho dung dịch nước đi qua cột được nhồi nhựa trao đổi ion, hoặc phương pháp tương tự.

Trong trường hợp mà tạp chất kị nước cản trở quá trình tinh thể hóa được chứa trong dung dịch HMB nước, tạp chất kị nước có thể được loại bỏ, ví dụ, bằng cách cho dung dịch nước đi qua cột được nhồi nhựa hấp phụ tổng hợp, cacbon hoạt tính hoặc phương pháp tương tự. Dung dịch nước có thể được điều chế để có nồng độ HMB thường là lớn hơn hoặc bằng 500 g/L, tốt hơn là lớn hơn hoặc bằng 600 g/L, tốt hơn nữa là lớn hơn hoặc bằng 700 g/L, tốt nhất là lớn hơn hoặc bằng 800 g/L.

Hợp chất chứa natri bao gồm, ví dụ, hợp chất gốc chẳng hạn như natri hydroxit, hoặc muối trung tính chẳng hạn như natri được cacbonat hóa, natri được sulfate hóa, natri được nitrat hóa hoặc natri được clorat hóa. Muối trung tính bao gồm, ví dụ, natri cacbonat, natri sulfat, natri nitrat hoặc natri clorua.

Trong trường hợp sử dụng hợp chất gốc như hợp chất chứa natri, độ pH của dung dịch HMB nước được điều chỉnh bằng hợp chất gốc, và từ đó có thể thu được dung dịch HMB nước chứa hợp chất chứa natri và có độ pH thường nằm trong khoảng từ 4,0 đến 10,0, tốt hơn là từ 4,5 đến 9,5, tốt nhất là từ 5,0 đến 9,0.

Hợp chất chứa kali bao gồm, ví dụ, hợp chất gốc chẳng hạn như kali hydroxit, hoặc muối trung tính chẳng hạn như kali được cacbonat hóa, kali được sulfate hóa, kali được nitrat hóa hoặc kali được clorat hóa. Muối trung tính bao gồm, ví dụ, kali cacbonat, kali sulfat, kali nitrat hoặc kali clorua.

Trong trường hợp sử dụng hợp chất gốc như hợp chất chứa kali, độ pH của dung dịch HMB nước được điều chỉnh bằng hợp chất gốc, và từ đó có thể thu được dung dịch HMB nước chứa hợp chất chứa kali và có độ pH thường nằm trong khoảng từ 4,0 đến 10,0, tốt hơn là từ 4,5 đến 9,5, tốt nhất là từ 5,0 đến 9,0.

Hợp chất chứa amoni bao gồm, ví dụ, hợp chất gốc chẳng hạn như dung dịch amoni nước, hoặc muối trung tính chẳng hạn như amoni được cacbonat hóa, amoni được sulfate hóa, amoni được nitrat hóa hoặc amoni được clorat hóa. Muối trung tính bao gồm, ví dụ, amoni cacbonat, amoni sulfat, amoni nitrat hoặc amoni clorua.

Trong trường hợp sử dụng hợp chất gốc như hợp chất chứa amoni, độ pH của dung dịch HMB nước được điều chỉnh bằng hợp chất gốc, và từ đó có thể thu được dung dịch HMB nước chứa hợp chất chứa amoni và có độ pH thường nằm trong khoảng từ 4,0 đến 10,0, tốt hơn là từ 4,5 đến 9,5, tốt nhất là từ 5,0 đến 9,0.

Quy trình kết tủa tinh thể của muối cation hóa trị một của HMB trong dung dịch nước nêu trên bao gồm, ví dụ, quy trình cô đặc dung dịch nước dưới điều kiện áp suất giảm, và quy trình bổ sung hoặc bổ sung theo kiểu nhỏ giọt dung môi được chọn từ nhóm gồm nitrit và xeton trong dung dịch nước. Theo các quy trình này, một hoặc nhiều quy trình có thể được sử dụng kết hợp.

Trong quy trình cô đặc dung dịch nước dưới điều kiện áp suất giảm, nhiệt độ của dung dịch nước thường nằm trong khoảng từ 0 đến 100°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 90°C, tốt hơn nữa là từ 20 đến 60°C. Trong quy trình cô đặc dung dịch nước dưới điều kiện áp suất giảm, thời gian giảm áp suất thường là từ 1 đến 120 giờ, tốt hơn là từ 2 đến 60 giờ, tốt nhất là từ 3 đến 50 giờ.

Trong quy trình bổ sung hoặc bổ sung theo kiểu nhỏ giọt, dung môi được chọn từ nhóm bao gồm nitril và xeton trong dung dịch nước để kết tủa tinh thể của muối cation hóa trị một của HMB, tinh thể của muối cation hóa trị một của HMB có thể được bổ sung như tinh thể mầm trước khi hoặc sau khi bắt đầu bổ sung dung môi được chọn từ nhóm bao gồm nitril và xeton nhưng trước khi kết tủa tinh thể của muối cation hóa trị một của HMB. Tinh

thể mầm bao gồm tinh thể của muối cation hóa trị một của HMB được tạo ra bởi quy trình cô đặc dung dịch nước dưới điều kiện áp suất giảm.

Thời điểm bổ sung tinh thể mầm có thể là thời gian bất kỳ miễn là trước khi tinh thể của muối cation hóa trị một của HMB bị kết tủa, nhưng thường là nằm trong khoảng từ 0 đến 5 giờ, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0 đến 4 giờ, tốt nhất là nằm trong khoảng từ 0 đến 3 giờ, sau khi bắt đầu bổ sung theo kiểu nhỏ giọt hoặc bổ sung dung môi được chọn từ nhóm gồm có nitril và xeton.

Nitril tốt hơn là axetonitril, và xeton tốt hơn là xeton được chọn từ nhóm gồm axeton, metyl etyl xeton, metyl isobutyl xeton và dietyl xeton, tốt hơn là xeton được chọn từ nhóm gồm axeton và metyl etyl xeton, tốt hơn nữa vẫn là axeton.

Tại thời điểm bổ sung hoặc bổ sung theo kiểu nhỏ giọt dung môi được chọn từ nhóm bao gồm nitril và xeton, nhiệt độ của dung dịch nước có thể là tại nhiệt độ bất kỳ miễn là nhiệt độ đó không gây ra thoái biến HMB, nhưng để tăng cường tỉ lệ tinh thể hóa của tinh thể của muối cation hóa trị một của HMB bằng cách hạ thấp độ hòa tan, nhiệt độ thường là nhỏ hơn hoặc bằng 80°C, tốt hơn là nhỏ hơn hoặc bằng 70°C, tốt hơn nữa là nhỏ hơn hoặc bằng 60°C, tốt nhất là nhỏ hơn hoặc bằng 50°C. Giá trị giới hạn thấp hơn của nhiệt độ thường lớn hơn hoặc bằng 0°C, tốt hơn là lớn hơn hoặc bằng 10°C.

Lượng mà trong đó dung môi được chọn từ nhóm gồm nitril và xeton được bổ sung hoặc bổ sung theo kiểu nhỏ giọt thường nằm trong khoảng từ 1 đến 30 lần, tốt hơn là từ 2 đến 25 lần, tốt hơn nữa là từ 3 đến 10 lần so với lượng của dung dịch nước.

Thời gian mà trong đó dung môi được chọn từ nhóm gồm nitril và xeton được bổ sung hoặc bổ sung theo kiểu nhỏ giọt thường nằm trong khoảng từ 1 đến 48 giờ, tốt hơn là từ 2 đến 30 giờ, tốt hơn nữa là từ 3 đến 20 giờ.

Sau khi tinh thể của muối cation hóa trị một của HMB nhờ đó được kết tủa, tinh thể được kết tủa có thể còn được già hóa thường là từ 1 đến 48 giờ, tốt hơn là từ 1 đến 24 giờ, tốt nhất là từ 1 đến 12 giờ. "Được già hóa" có nghĩa là phát triển tinh thể một khi dừng bước kết tủa tinh thể của muối cation hóa trị một của HMB.

Sau bước già hóa tinh thể, bước kết tủa tinh thể của muối cation hóa trị một của HMB có thể được bắt đầu lại. Quy trình gom tinh thể của muối cation hóa trị một của HMB không bị giới hạn cụ thể nhưng gồm, ví dụ, gom bằng cách lọc, lọc tăng áp, lọc hút, tách bằng ly tâm, và các phương pháp tương tự. Hơn nữa, để giảm việc chất lỏng mẹ bám vào tinh thể và nâng cao chất lượng tinh thể, tinh thể có thể được rửa một cách phù hợp.

Dung dịch được sử dụng để rửa tinh thể không bị giới hạn cụ thể, nhưng, ví dụ, nước, metanol, etanol, axeton, n-propanol, rượu isopropyl, axetonitril, metyl etyl xeton, metyl isobutyl xeton, dietyl xeton, hoặc có thể sử dụng dung dịch được điều chế bằng cách trộn nhiều loại trong số các dung dịch trên với tỉ lệ tùy ý.

Do đó tinh thể ướt thu được được sấy khô, nhờ đó thu được tinh thể theo sáng chế. Đối với điều kiện sấy, sấy khô bằng cách giảm áp suất, sấy khô chân không, sấy khô tăng sôi, và sấy khô bằng khí cưỡng bức có thể được áp dụng, Nhiệt độ sấy khô có thể là nhiệt độ bất kỳ miễn là nước hoặc dung môi bám vào có thể được loại bỏ, nhưng nhiệt độ tốt hơn là nhỏ hơn hoặc bằng 80°C, tốt hơn là nhỏ hơn hoặc bằng 60°C.

Dưới các điều kiện tinh thể hóa như mô tả ở trên, tinh thể có độ tinh sạch cao của muối cation hóa trị một của HMB có thể thu được. Độ tinh sạch của tinh thể của muối cation hóa trị một của HMB thường là lớn hơn hoặc bằng 95%, tốt hơn là lớn hơn hoặc bằng 96%, tốt hơn nữa là lớn hơn hoặc bằng 97%, tốt nhất là lớn hơn hoặc bằng 97,5%.

Tinh thể của muối cation hóa trị một của HMB, mà có thể được tạo ra bởi quy trình sản xuất được mô tả ở trên, cụ thể bao gồm, ví dụ, tinh thể của natri HMB không hydrat mà mẫu nhiễu xạ tia X theo phương pháp nhiễu xạ bột của tinh thể sử dụng CuK α như nguồn tia X được đặc trưng bởi các giá trị được thể hiện trên các hình Fig.1 và Fig.3 và các bảng 1 và 3, tinh thể của muối HMB dihydrat được đặc trưng bởi các giá trị được thể hiện trên Fig.9 và bảng 5, tinh thể của kali HMB không hydrat được đặc trưng bởi các giá trị được thể hiện trên Fig.5 và bảng 8, và tinh thể của amoni HMB không hydrat được đặc trưng bởi các giá trị được thể hiện trên Fig.7 và bảng 10.

Các ví dụ phân tích

(1) Nhiễu xạ tia X theo phương pháp nhiễu xạ bột

Thiết bị nhiễu xạ tia X theo phương pháp nhiễu xạ bột (XRD), Ultima IV (được sản xuất bởi Rigaku Corporation) đã được sử dụng, và phép đo đã được thực hiện theo sách hướng dẫn.

(2) Đo nồng độ và độ tinh khiết

Nồng độ và độ tinh khiết của HMB đã được đo sử dụng các điều kiện phân tích HPLC sau đây.

Cột bảo vệ: Shodex SUGAR SH-G $\phi 6,0 \times 50$ mm

Cột: SUGAR SH1011 $\phi 8,0 \times 300$ mm $\times$ 2 cột nối tiếp

Nhiệt độ cột: 60°C

Đệm: 0,005 mol/L dung dịch axit sulfuric nước

Vận tốc dòng chảy: 0,6 mL/phút

Máy dò tìm: Máy dò tìm UV (bước sóng: 210 nm)

(3) Đo hàm lượng nước của Tinh thể bằng phương pháp Karl-Fischer

Thiết bị đo nước tự động, AQV-2200 (được sản xuất bởi Hiranuma Sangyo Co., Ltd.) đã được sử dụng, và hàm lượng nước của tinh thể được đo theo sách hướng dẫn.

(4) Đo hàm lượng natri và hàm lượng kali

Quang kế hấp thụ nguyên tử, Z-2310 (được sản xuất bởi Hitachi High-Technologies Corporation) đã được sử dụng, và sau khi hòa tan tinh thể của natri HMB trong axit nitric nồng độ 1 mol/L, hàm lượng của ion natri chứa trong tinh thể được đo theo sách hướng dẫn.

(5) Đo hàm lượng amonium

Hàm lượng amonium được đo bởi phương pháp phthalaldehyde (OPA) bằng cách sử dụng HPLC có máy dò tìm huỳnh quang.

(6) Đo điểm nóng chảy

Máy đo điểm nóng chảy M-565 (được sản xuất bởi BÜCHI) đã được sử dụng, và điểm nóng chảy được đo sử dụng các điều kiện sau theo sách hướng dẫn.

- 60°C-170°C, 1°C/phút
- 30°C-250°C, 2.5°C/phút (Na-HMB dihydrat)

(7) Phân tích phổ hồng ngoại (Infrared Spectroscopic - IR)

Model FTIR-8400 (được sản xuất bởi Shimadzu Corporation) đã được sử dụng, và việc phân tích đã được thực hiện theo sách hướng dẫn.

(8) Phân tích cấu trúc bằng tia X tinh thể đơn

XtaLAB PRO (được sản xuất bởi Rigaku Corporation) đã được sử dụng, và việc phân tích đã được thực hiện theo sách hướng dẫn.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ tham chiếu 1

Sản xuất dung dịch HMB tự do

Thuốc thử canxi HMB với lượng 76,5 g dưới dạng tự do được hòa tan trong 850mL nước. Dung dịch nước thu được đã được đi qua 640mL nhựa trao đổi ion mạnh, XUS-40232.01(H⁺), để loại bỏ Ca và thu 1,25 L dung dịch chứa 76,4 g dạng tự do.

Các ví dụ

Các ví dụ được mô tả dưới đây, nhưng sáng chế không bị giới hạn bởi các ví dụ này.

Ví dụ 1

Thu tinh thể của natri HMB không hydrat (1)

Đến 200 mL dung dịch HMB nước, tự do thu được từ ví dụ tham chiếu 1, dung dịch natri hydroxit nước nồng độ 1mol/L với lượng 104mL được bổ sung để điều chỉnh độ pH đến 8,84. Một phần của dung dịch nước thu được với lượng 100 mL được sử dụng cho bước tiếp theo.

100 mL dung dịch nước được cô đặc dưới áp suất giảm tại 50°C và 10 mbar (1000 Pa) để loại bỏ dung môi, và tinh thể của natri HMB nhờ đó được phát triển một cách tự nhiên. Huyền phù tinh thể còn được làm khô trong chân không để thu được 4,8g tinh thể.

Các kết quả của nhiễu xạ tia X theo phương pháp nhiễu xạ bột của tinh thể đã được thể hiện trên Fig.1 và Bảng 1. Các kết quả của phân tích phổ hồng ngoại của tinh thể được minh họa trên Fig.2. Trong Bảng, "2 θ " biểu thị góc nhiễu xạ (2 θ°) và "Cường độ tương đối" biểu thị tỉ lệ cường độ tương đối (I/I₀). Các kết quả khi tỉ lệ cường độ tương đối là lớn hơn hoặc bằng 1 đã được thể hiện.

Bảng 1

2θ	Cường độ tương đối	2θ	Cường độ tương đối
6,6	5	29,9	1
7,6	1	30,6	1
8,4	100	30,9	1
12,2	1	32,2	1
13,3	1	34,0	1
16,6	1	34,4	1
17,4	3	35,1	2
17,8	1	38,2	1
18,0	1	41,4	1
18,9	1		
19,7	2		
21,1	2		
22,5	1		
23,1	1		
23,9	3		
24,6	2		
25,4	3		
26,9	1		
28,8	1		
29,4	1		

Hàm lượng natri của tinh thể đã được đo bởi phương pháp hấp thụ nguyên tử và kết quả là 16,2% theo trọng lượng, mà về cơ bản trùng với giá trị theo lý thuyết (16,4% theo trọng lượng) của muối natri đơn phân tử. Ngoài ra, lượng nước được chứa trong tinh thể được đo bằng phương pháp Karl-Fischer và kết quả là 0,7% theo trọng lượng. Các kết quả này cho thấy rằng tinh thể là tinh thể của natri HMB không hydrat.

Các tính chất vật lý khác nhau của tinh thể thu được trong ví dụ 1 được thể hiện trên Bảng 2.

Bảng 2

Nước	Hàm lượng Natri	Điểm nóng chảy
%	%	°C
0,7	16,2	105,0-110,0

Ví dụ 2

Thu tinh thể của natri HMB không hydrat (2)

Đến 200mL dung dịch HMB nước, tự do thu được từ ví dụ tham chiếu 1, 104mL dung dịch natri hydroxit nước nồng độ 1 mol/L được bổ sung để điều chỉnh độ pH đến 8,84. Một phần của dung dịch nước thu được với lượng 200 mL được sử dụng cho bước tiếp theo.

200 mL dung dịch nước đã được cô đặc thành 10 mL, và 50 mg tinh thể natri HMB thu được theo ví dụ 1 đã được bổ sung như tinh thể mầm. 20 mL axetonitril được bổ sung vào đó để kết tủa tinh thể. Huyền phù tinh thể đã được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 1 giờ, và tinh thể sau đó đã được gom bằng cách lọc, được rửa bằng 20 mL axetonitril, và được làm khô trong chân không tại nhiệt độ 25°C để thu được 6,7 g tinh thể.

Các kết quả của nhiễu xạ tia X theo phương pháp nhiễu xạ bột của tinh thể đã được thể hiện trên Fig.3 và Bảng 3. Trong bảng này, "2 θ " biểu thị góc nhiễu xạ (2 θ°) và "Cường độ tương đối" biểu thị tỉ lệ cường độ tương đối (I/I₀). Các kết quả khi tỉ lệ cường độ tương đối lớn hơn hoặc bằng 1 đã được thể hiện.

Bảng 3

2 θ	Cường độ tương đối
6,6	25
8,4	100
12,2	2
13,3	4
16,6	3
17,3	4
17,8	3
18,0	3
18,8	3
19,7	4
21,0	2
22,5	2
23,1	2
23,9	3
24,5	3

25,3	3
29,4	4
29,9	3
30,9	2
32,2	3
35,1	4

Hàm lượng natri của tinh thể đã được đo bằng phương pháp hấp thụ nguyên tử và kết quả là 16,7 % theo trọng lượng, mà về cơ bản trùng với giá trị theo lý thuyết (16,4 % theo trọng lượng) của muối natri đơn phân tử. Ngoài ra, lượng nước được chứa trong tinh thể được đo bằng phương pháp Karl-Fischer và kết quả là 0,6 % theo trọng lượng. Các kết quả này cho thấy rằng tinh thể là tinh thể của natri HMB không hydrat.

Các tính chất vật lý khác nhau của tinh thể thu được trong ví dụ 2 được thể hiện trên Bảng 4. Đối với độ pH, dung dịch nước của tinh thể muối với nồng độ 100 g/L ở dạng HMB tự do đã được đo.

Bảng 4

Nước	Hàm lượng Natri	Điểm nóng chảy	pH
%	%	°C	
0,6	16,7	105,0-110,0	7,9

Ví dụ 3

Thu tinh thể của natri HMB dihydrat

Đến 4,6 L dung dịch nước chứa HMB tự do với lượng 210,1g thu được theo quy trình của ví dụ tham chiếu 1, dung dịch natri hydroxit nước có nồng độ 1mol/L được bổ sung để điều chỉnh độ pH đến 7,92. Dung dịch nước đã được cô đặc để tạo ra 340,6 g dung dịch nước, và 1g tinh thể của natri HMB thu được theo ví dụ 1 đã được bổ sung như tinh thể mầm tại nhiệt độ 35°C để kết tủa tinh thể.

Huyền phù tinh thể được khuấy tại nhiệt độ 30°C trong 16 giờ và tại 25°C trong 16 giờ, tinh thể sau đó được gom bằng cách lọc để thu được 130g tinh thể. Tinh thể còn được sấy khô trong chân không (25°C, 20 hPa, 16 giờ), để thu được 127 g tinh thể.

Các kết quả của nhiễu xạ tia X theo phương pháp nhiễu xạ bột của tinh thể đã được thể hiện trên Fig.9 và Bảng 5. Các kết quả của phân tích phổ hồng ngoại của tinh thể được minh họa trên Fig.10. Trong bảng này, "2 θ " biểu thị góc nhiễu xạ ($2\theta^\circ$) và "Cường độ tương đối" biểu thị tỉ lệ cường độ tương đối (I/I_0). Các kết quả khi tỉ lệ cường độ tương đối là lớn hơn hoặc bằng 1 đã được thể hiện.

Bảng 5

2 θ	Cường độ tương đối
6,0	1
6,7	100
12,0	1
13,3	23
20,0	4
26,7	1
29,4	1
35,3	1
40,6	1
47,7	1

Hàm lượng natri của tinh thể đã được đo bằng phương pháp hấp thụ nguyên tử và kết quả là 16,4 % theo trọng lượng, mà về cơ bản trùng với giá trị theo lý thuyết (16,4 % theo trọng lượng) của muối natri đơn phân tử. Ngoài ra, lượng nước được chứa trong tinh thể được đo bằng phương pháp Karl-Fischer và kết quả là 19,5 % theo trọng lượng. Các kết quả này biểu thị rằng tinh thể là tinh thể của natri HMB dihydrat.

Các tính chất vật lý khác nhau của tinh thể thu được trong ví dụ 3 được thể hiện trên Bảng 6.

Bảng 6

Nước	Hàm lượng Natri	Điểm nóng chảy
%	%	$^\circ\text{C}$
19,5	16,4	51

Ví dụ 4

Phân tích cấu trúc bằng tia X tinh thể đơn

Nhiều xạ tia X tinh thể đơn (Single crystal X-ray diffraction-SXRD) đã được sử dụng để xác định cấu trúc của tinh thể thu được trong Ví dụ 3. Các kết quả của ví dụ này được tổng hợp trong Bảng 7. Đã xác nhận được từ các kết quả rằng tinh thể của natri HMB là dihydrat có các phân tử nước trong mạng tinh thể đơn vị.

Bảng 7

Công thức hóa học	$\text{Na}^+(\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_4)^-\cdot 2\text{H}_2\text{O}$
M_w (g/mol)	176,14
Kích thước tinh thể (mm)	0,49 x 0,38 x 0,04
Hệ tinh thể	Đơn tà
Nhóm đối xứng không gian	$C2/c$
a (Å)	10,6679(13)
b (Å)	5,8862(6)
c (Å)	26,736(4)
$\beta(^{\circ})$	97,966(13)
V (Å ³)	1662,6(4)
Z	8
D_{calc} (g/cm ³)	1,407
T (°C)	-180
Số phản xạ thu được	2951
Số phản xạ độc lập	1494
R_{int}	0,0267
Số biến thiên	117
$R(I > 2,0\sigma(I))/R(\text{all})^a$	0,0631/0,0688
wR2(all) ^b	0,1665
Kiểm định phù hợp	1,18
Bức xạ (Å)	$\text{CuK}\alpha(\lambda=1,54187 \text{ Å})$

$$^a R = \sum \|F_o\| - \|F_c\| / \sum \|F_o\|$$

$$^b wR2 = [\sum (w(F_o^2 - F_c^2)^2) / \sum w(F_o^2)^2]^{1/2}, w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0,1011P)^2]$$

Ví dụ 5

Thu tinh thể của kali HMB không hydrat

Đến 200 mL dung dịch HMB nước, tự do thu được từ ví dụ tham chiếu 1, 114 mL dung dịch kali hydroxit nước có nồng độ 1 mol/L được bổ sung để điều chỉnh độ pH đến 8,85. 314 mL dung dịch nước được cô đặc dưới áp suất được giảm tại nhiệt độ 50°C và 10 mbar (1000 Pa) để loại bỏ dung môi, và tinh thể của kali HMB nhờ đó được phát triển một

cách tự nhiên. Huyền phù tinh thể còn được làm khô trong chân không để thu được 14,8 g tinh thể.

Các kết quả của nhiễu xạ tia X theo phương pháp nhiễu xạ bột của tinh thể đã được thể hiện trên Fig.5 và Bảng 8. Các kết quả của phân tích phổ hồng ngoại của tinh thể được minh họa trên Fig.6. Trong bảng này, "2 θ " biểu thị góc nhiễu xạ (2 θ°) và "Cường độ tương đối" biểu thị tỉ lệ cường độ tương đối (I/I_0). Các kết quả khi tỉ lệ cường độ tương đối là lớn hơn hoặc bằng 1 đã được thể hiện.

Bảng 8

2 θ	Cường độ tương đối
6,4	1
8,1	1
9,0	100
16,1	2
18,7	1
22,9	2
23,8	4
24,6	1
27,1	4
28,5	1
29,4	1
30,7	2
31,1	1
32,1	1
33,8	1
34,4	1
35,0	1
39,6	1
40,1	1

Hàm lượng kali của tinh thể đã được đo bằng phương pháp hấp thụ nguyên tử và kết quả là 24,3 % theo trọng lượng, mà về cơ bản trùng với giá trị theo lý thuyết (25,0 % theo trọng lượng) của muối kali đơn phân tử. Ngoài ra, lượng nước được chứa trong tinh thể được đo bằng phương pháp Karl-Fischer và kết quả là 0,6 % theo trọng lượng. Các kết quả này cho thấy rằng tinh thể là tinh thể của kali HMB không hydrat.

Các tính chất vật lý khác nhau của tinh thể thu được trong ví dụ 5 được thể hiện trên bảng 9. Đối với độ pH, dung dịch nước của tinh thể muối có nồng độ 100 g/L ở dạng HMB tự do đã được đo.

Bảng 9

Nước	Hàm lượng kali	Điểm nóng chảy	pH
%	%	°C	
0,6	24,3	154,3-157,4	7,9

Ví dụ 6

Thu tinh thể mầm của amoni HMB không hydrat (1)

Đến 200 mL dung dịch HMB nước, tự do thu được từ ví dụ tham chiếu 1, 8,5 mL dung dịch amoni nước có nồng độ 1,4 M được bổ sung để điều chỉnh độ pH đến 7,90. 28,5 mL dung dịch nước đã được cô đặc để tạo thành 1,6 mL, và sau đó bổ sung 5mL axetonitril, dung dịch nước còn lại vẫn được đặt tại nhiệt độ phòng trong 30 phút để kết tủa tinh thể. Huyền phù tinh thể còn được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 1 giờ, tinh thể sau đó được gom bằng cách lọc để thu được 0,4g tinh thể mầm.

Ví dụ 7

Thu tinh thể của amoni HMB không hydrat (2)

Đến 200 mL dung dịch HMB nước, tự do thu được từ ví dụ tham chiếu 1, 64 mL dung dịch amoni nước có nồng độ 1,4 M được bổ sung để điều chỉnh độ pH đến 7,75.

246 mL dung dịch nước đã thu được ở trên được cô đặc để tạo thành 10,5 mL, và 15 mg tinh thể của amoni HMB thu được theo ví dụ 4 đã được bổ sung như tinh thể mầm. 15 mL axetonitril đã được bổ sung vào đó để kết tủa tinh thể. Huyền phù tinh thể đã được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 1 giờ, và tinh thể sau đó đã được gom bằng cách lọc, được rửa bằng 50 mL axetonitril, và được làm khô trong chân không tại 25°C để thu được 4,7 g tinh thể.

Các kết quả của nhiễu xạ tia X theo phương pháp nhiễu xạ bột của tinh thể đã được thể hiện trên Fig.7 và Bảng 10. Các kết quả của phân tích phổ hồng ngoại của tinh thể được minh họa trên Fig.8. Trong bảng này, "2 θ " biểu thị góc nhiễu xạ (2 θ°) và "Cường độ tương đối" biểu thị tỉ lệ cường độ tương đối (I/I_0). Các kết quả khi tỉ lệ cường độ tương đối là lớn hơn hoặc bằng 1 đã được thể hiện.

Bảng 10

2 θ	Cường độ tương đối
7,5	1
8,6	1
10,0	1
12,8	1
14,3	1
15,5	1
16,1	1
17,3	2
18,0	2
18,2	1
18,6	1
19,9	100
21,1	4
21,9	1
22,6	1
25,1	1
25,6	1
26,1	1
27,4	1
28,8	1

2 θ	Cường độ tương đối
29,9	3
31,2	1
34,4	1
37,4	1
38,0	1
39,6	1
39,7	1
40,5	1
40,6	1
42,2	1
43,2	1

Hàm lượng amoni của tinh thể đã được đo bằng phương pháp HPLC và kết quả là 13,2% theo trọng lượng, mà về cơ bản trùng với giá trị theo lý thuyết (13,3% theo trọng lượng) của muối amoni đơn phân tử. Ngoài ra, lượng nước được chứa trong tinh thể được đo bằng phương pháp Karl-Fischer và kết quả là 0,5% theo trọng lượng. Các kết quả này cho thấy rằng tinh thể là tinh thể của amoni HMB không hydrat.

Các tính chất vật lý khác nhau của tinh thể thu được trong ví dụ 7 được thể hiện trên Bảng 11. Đối với độ pH, dung dịch nước của tinh thể muối với nồng độ 100 g/L ở dạng HMB tự do đã được đo.

Bảng 11

Nước	Hàm lượng amoni	Điểm nóng chảy	pH
%	%	°C	
0,5	13,2	138,0-143,1	5,7

Ví dụ 8

Đo độ hòa tan

Tinh thể của muối cation hóa trị một không hydrat của HMB, thu được trong mỗi ví dụ 2, 5 và 7, đã được bổ sung tại nhiệt độ phòng đến khi được hòa tan trong nước và sau đó giữ dung dịch ở thời gian vừa đủ dưới điều kiện khuấy, phần nổi không chứa tinh thể đã được lấy mẫu và đo nồng độ HMB bằng cách sử dụng HPLC. Kết quả đo được thể hiện trên bảng 12.

Bảng 12

	Độ hòa tan (g/L)	Độ hòa tan (ở dạng tự do) (g/L)
Natri HMB không hydrat	729	513
Kali HMB không hydrat	1011	764
Amoni HMB không hydrat	660	577
Canxi HMB hydrat (*1)	150	129

*1: được mua từ Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.

Như được thể hiện trên bảng 12, cần hiểu rằng các tinh thể thu được của natri HMB không hydrat, kali HMB không hydrat và amoni HMB không hydrat được nâng cao độ hòa tan trong nước rất lớn, khi so sánh với muối canxi hiện có.

Ví dụ 9

Trộn tinh thể của muối cation hóa trị một của HMB và đệm photphat

Dung dịch có nồng độ 100 g/L, ở dạng tự do, đã được điều chế sử dụng tinh thể của muối cation hóa trị một không hydrat của HMB thu được theo mỗi ví dụ 2, 5 và 7, và được trộn với đệm photphat nồng độ 0,2 M (pH: 6,80) theo tỉ lệ trộn tùy ý. Dung dịch sau khi trộn được đo hệ số truyền ánh sáng (ở 660 nm) để đánh giá sự hiện diện hay vắng mặt của sự hình thành muối không hòa tan. Các kết quả được thể hiện trong bảng 13. Trong bảng 13, kí hiệu "-" biểu thị không đánh giá được.

Bảng 13

Hệ số truyền T% (660 nm)

	Tỉ lệ trộn (thể tích/thể tích) (*1)			
	0,01	0,17	0,33	0,57
Muối natri	-	100	100	100
Muối kali	-	100	100	100
Muối amoni	-	100	100	100
Muối canxi	60	0,11	0,02	0

(*1) Thể tích/Thể tích = dung dịch HMB có nồng độ 100 g/L (thể tích)/đệm photphat nồng độ 0,2 M (thể tích)

Như được thể hiện trên Bảng 13, cần hiểu rằng trong hỗn hợp với đệm photphat, muối canxi hiện có tạo ra muối không tan như các tinh thể thu được của natri HMB không hydrat, kali HMB không hydrat và amoni HMB không hydrat không tạo thành muối không tan.

Ví dụ 10

Hỗn hợp của tinh thể của natri HMB và dung dịch truyền chất điện giải - Amino axit - Glucose.

Natri HMB không hydrat thu được trong ví dụ 2 được trộn với dung dịch truyền chất điện giải - amino axit - glucose độ pH dinh dưỡng vô hiệu tại biên: khoảng 6,7; tên sản phẩm: Dung dịch truyền aminofluid (Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.) để thu dung dịch có tỉ lệ 0, 0,11, 0,21 và 0,42% theo trọng lượng/thể tích tại nồng độ cuối cùng ở dạng tự do.

Hệ số truyền ánh sáng (660nm) được đo bằng quang phổ kế khả kiến và tử ngoại ngay sau khi trộn hoặc sau khi để tại nhiệt độ phòng 24 giờ để đánh giá sự có mặt hoặc vắng mặt của sự hình thành muối không tan. Các kết quả được thể hiện trong bảng 14.

Bảng 14

Hệ số truyền T% (660 nm)

	T (%)			
Thời gian sau khi bổ sung (giờ)	0	24	0	24
Nồng độ HMB cuối cùng (% trọng lượng/thể tích)	muối canxi		muối natri	
0	100	100	100	100
0,11	100	70	100	100
0,21	90	28	100	100
0,42	65	20	100	100

Như được thể hiện trên bảng 14, cần hiểu rằng trong quá trình trộn với dung dịch truyền Aminofluid, muối canxi hiện có hình thành muối không tan nhưng natri HMB không hydrat không hình thành muối không tan.

Ví dụ 11

Ảnh hưởng đến điện giải cơ thể khi dung dịch truyền chất điện giải Glucose chứa tinh thể của natri HMB được đưa vào cơ thể.

Natri HMB không hydrat thu được trong ví dụ 2 được trộn với dung dịch truyền chất điện giải - glucose mà không chứa photphat ion, tên sản phẩm Dung dịch truyền SOLITA-T số 3 (AY Pharmaceuticals Co., Ltd.) để thu dung dịch có tỉ lệ 0 và 0,42% theo trọng lượng/thể tích tại nồng độ cuối cùng ở dạng tự do. Các dung dịch đã được đưa liên tục vào chuột mà các căng thẳng trong hành vi đã phát sinh bởi hoạt động cào cấu theo dải đường ruột tại liều thông thường (240mL/kg/ngày) trong 3 ngày. Ở ngày dùng cuối cùng, nước

tiểu được gom bằng cách gom nước tiểu 24 giờ và đo nồng độ điện giải tiết niệu. Kết quả được thể hiện trong bảng 15 và 16.

Bảng 15

	Lượng bài tiết canxi trong nước tiểu (mg/ngày)	
Nồng độ HMB cuối cùng (% theo trọng lượng/thể tích)	muối canxi	muối natri
0	0,30	0,30
0,42	3,64	0,25

Bảng 16

	Lượng bài tiết photphat trong nước tiểu (mg/ngày)	
Nồng độ HMB cuối cùng (% theo trọng lượng/thể tích)	calcium salt	sodium salt
0	18,4	18,4
0.42	4,4	19,2

Như được thể hiện trên các bảng 15 và 16, cần hiểu rằng trong quá trình đưa hỗn hợp với dung dịch truyền SOLITA-T số 3 vào cơ thể, muối canxi hiện có làm tăng canxi trong nước tiểu và làm giảm bài tiết photphat trong nước tiểu nhưng tinh thể thu được của natri HMB không hydrate không gây ra sự bất thường về điện giải nêu trên.

Sáng chế đã mô tả chi tiết và tham chiếu đến các phương án cụ thể, do đó sáng chế sẽ là rõ ràng với những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật và những biến đổi, thay đổi khác nhau có thể được tạo ra mà không xa rời khỏi tinh thần và phạm vi của sáng chế. Sáng chế dựa trên Đơn đăng ký cấp bằng sáng chế tại Nhật Bản (Đơn số 2015-226876) được nộp ngày 19 tháng 11 năm 2015, và Đơn đăng ký cấp bằng sáng chế tại Nhật Bản (đơn số 2016-108805) được nộp ngày 31 tháng 5 năm 2016, toàn bộ các đơn này được kết hợp trong bản mô tả này để tham khảo. Tất cả các tài liệu tham khảo được đề cập trong bản mô tả được kết hợp để tham khảo toàn bộ các tài liệu này.

Khả năng áp dụng công nghiệp

Theo sáng chế, tinh thể của muối cation hóa trị một của HMB, là hữu ích, ví dụ, như sản phẩm, nguyên liệu thô, bán thành phẩm, hoặc các loại tương tự của thực phẩm tự nhiên, thuốc, mỹ phẩm, hoặc các loại tương tự và quy trình sản xuất tinh thể này được đề xuất.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Tinh thể của muối cation hóa trị một của axit 3-hydroxyisovaleric, trong đó:

(i) muối cation hóa trị một là muối natri, trong đó trong nhiễu xạ tia X bằng phương pháp nhiễu xạ bột, tinh thể có các đỉnh tại các góc nhiễu xạ (2θ) là $8,4\pm 0,2^\circ$, $6,6\pm 0,2^\circ$, $19,7\pm 0,2^\circ$, $13,3\pm 0,2^\circ$, và $29,4\pm 0,2^\circ$; hoặc

(ii) muối cation hóa trị một là muối natri, trong đó trong nhiễu xạ tia X bằng phương pháp nhiễu xạ bột, tinh thể có các đỉnh tại các góc nhiễu xạ (2θ) là $6,7\pm 0,2^\circ$, $13,3\pm 0,2^\circ$, và $20,0\pm 0,2^\circ$; hoặc

(iii) muối cation hóa trị một là muối kali, trong đó trong nhiễu xạ tia X bằng phương pháp nhiễu xạ bột, tinh thể có các đỉnh tại các góc nhiễu xạ (2θ) là $9,0\pm 0,2^\circ$, $27,1\pm 0,2^\circ$, $23,8\pm 0,2^\circ$, $16,1\pm 0,2^\circ$, và $22,9\pm 0,2^\circ$; hoặc

(iv) muối cation hóa trị một là muối amoni; trong đó trong nhiễu xạ tia X bằng phương pháp nhiễu xạ bột, tinh thể có các đỉnh tại các góc nhiễu xạ (2θ) là $19,9\pm 0,2^\circ$, $21,1\pm 0,2^\circ$, $29,9\pm 0,2^\circ$, $17,3\pm 0,2^\circ$, và $18,0\pm 0,2^\circ$.

2. Tinh thể theo điểm 1, trong đó muối cation hóa trị một là muối natri, trong đó trong nhiễu xạ tia X bằng phương pháp nhiễu xạ bột, tinh thể có các đỉnh tại các góc nhiễu xạ (2θ) là $8,4\pm 0,2^\circ$, $6,6\pm 0,2^\circ$, $19,7\pm 0,2^\circ$, $13,3\pm 0,2^\circ$, và $29,4\pm 0,2^\circ$.

3. Tinh thể theo điểm 2, trong đó trong nhiễu xạ tia X bằng phương pháp nhiễu xạ bột, tinh thể còn có các đỉnh tại các góc nhiễu xạ (2θ) là $35,1\pm 0,2^\circ$, $17,3\pm 0,2^\circ$, $24,5\pm 0,2^\circ$, $17,8\pm 0,2^\circ$, và $29,9\pm 0,2^\circ$.

4. Tinh thể theo điểm 3, trong đó trong nhiễu xạ tia X bằng phương pháp nhiễu xạ bột, tinh thể còn có các đỉnh tại các góc nhiễu xạ (2θ) là $16,6\pm 0,2^\circ$, $23,9\pm 0,2^\circ$, $18,8\pm 0,2^\circ$, $18,0\pm 0,2^\circ$, và $25,3\pm 0,2^\circ$.

5. Tinh thể theo điểm 1, trong đó muối cation hóa trị một là muối natri, trong đó trong nhiễu xạ tia X bằng phương pháp nhiễu xạ bột, tinh thể có các đỉnh tại các góc nhiễu xạ (2θ) là $6,7\pm 0,2^\circ$, $13,3\pm 0,2^\circ$, và $20,0\pm 0,2^\circ$.

6. Tinh thể theo điểm 5, trong đó trong nhiễu xạ tia X bằng phương pháp nhiễu xạ bột, tinh thể còn có các đỉnh tại các góc nhiễu xạ (2θ) là $6,0\pm0,2^\circ$, $47,7\pm0,2^\circ$, $40,6\pm0,2^\circ$, $26,7\pm0,2^\circ$, và $12,0\pm0,2^\circ$.

7. Tinh thể theo điểm 5 hoặc điểm 6, trong đó tinh thể có các tham số ô đơn vị xấp xỉ như sau khi được đo tại nhiệt độ khoảng -180°C : $a=10,6679 \text{ \AA}$ ($1,0668 \text{ nm}$); $b=5,8862 \text{ \AA}$ ($0,5886 \text{ nm}$); $c=26,736 \text{ \AA}$ ($2,6736 \text{ nm}$); $\alpha=90^\circ$; $\beta=97,966^\circ$; $\gamma=90^\circ$; $V=1662,6 \text{ \AA}^3$ ($1,66 \text{ nm}^3$); và $Z=8$; tỉ trọng được tính ($D_{\text{calc}}, \text{gcm}^{-3}$) là $1,407 \text{ gcm}^{-3}$; và nhóm đối xứng không gian là $C2/c$.

8. Tinh thể theo điểm 1, trong đó muối cation hóa trị một là muối kali, trong đó trong nhiễu xạ tia X bằng phương pháp nhiễu xạ bột, tinh thể có các đỉnh tại các góc nhiễu xạ (2θ) là $9,0\pm0,2^\circ$, $27,1\pm0,2^\circ$, $23,8\pm0,2^\circ$, $16,1\pm0,2^\circ$, và $22,9\pm0,2^\circ$.

9. Tinh thể theo điểm 8, trong đó trong nhiễu xạ tia X bằng phương pháp nhiễu xạ bột, tinh thể còn có các đỉnh tại các góc nhiễu xạ (2θ) là $30,7\pm0,2^\circ$, $8,1\pm0,2^\circ$, $6,4\pm0,2^\circ$, $32,1\pm0,2^\circ$, và $28,5\pm0,2^\circ$.

10. Tinh thể theo điểm 9, trong đó trong nhiễu xạ tia X bằng phương pháp nhiễu xạ bột, tinh thể còn có các đỉnh tại các góc nhiễu xạ (2θ) là $40,1\pm0,2^\circ$, $31,1\pm0,2^\circ$, $24,6\pm0,2^\circ$, $18,7\pm0,2^\circ$, và $34,4\pm0,2^\circ$.

11. Tinh thể theo điểm 1, trong đó muối cation hóa trị một là muối amoni, trong đó trong nhiễu xạ tia X bằng phương pháp nhiễu xạ bột, tinh thể có các đỉnh tại các góc nhiễu xạ (2θ) là $19,9\pm0,2^\circ$, $21,1\pm0,2^\circ$, $29,9\pm0,2^\circ$, $17,3\pm0,2^\circ$, và $18,0\pm0,2^\circ$.

12. Tinh thể theo điểm 11, trong đó trong nhiễu xạ tia X bằng phương pháp nhiễu xạ bột, tinh thể còn có các đỉnh tại các góc nhiễu xạ (2θ) là $25,6\pm0,2^\circ$, $8,6\pm0,2^\circ$, $18,2\pm0,2^\circ$, $39,6\pm0,2^\circ$, và $40,5\pm0,2^\circ$.

13. Tinh thể theo điểm 12, trong đó trong nhiễu xạ tia X bằng phương pháp nhiễu xạ bột, tinh thể còn có các đỉnh tại các góc nhiễu xạ (2θ) là $28,8\pm0,2^\circ$, $39,7\pm0,2^\circ$, $18,6\pm0,2^\circ$, $15,5\pm0,2^\circ$, và $14,3\pm0,2^\circ$.

14. Quy trình sản xuất tinh thể của muối cation hóa trị một của axit 3-hydroxyisovaleric (HMB) như được xác định theo điểm 1, trong đó:

(i) quy trình bao gồm bước cô đặc dung dịch HMB nước chứa hợp chất chứa cation hóa trị một và có độ pH nằm trong khoảng từ 4,0 đến 10,0 dưới áp suất giảm tại nhiệt độ từ 20 đến 60°C để kết tủa tinh thể của muối cation hóa trị một của HMB trong dung dịch nước, và bước gom tinh thể của muối cation hóa trị một của HMB từ dung dịch nước; hoặc

(ii) quy trình bao gồm bước bổ sung, như là tinh thể mầm, tinh thể của muối cation hóa trị một của HMB vào dung dịch HMB nước chứa hợp chất chứa cation hóa trị một và có độ pH nằm trong khoảng từ 4,0 đến 10,0, bước kết tủa tinh thể của muối cation hóa trị một của HMB trong dung dịch nước, và bước gom tinh thể của muối cation hóa trị một của HMB từ dung dịch nước;

và ngoài ra trong đó theo một trong hai phương án (i) hoặc (ii):

hợp chất chứa cation hóa trị một là hợp chất chứa natri và muối cation hóa trị một là muối natri; hoặc

hợp chất chứa cation hóa trị một là hợp chất chứa kali và muối cation hóa trị một là muối kali; hoặc

hợp chất chứa cation hóa trị một là hợp chất chứa amoni và muối cation hóa trị một là muối amoni.

15. Quy trình theo điểm 14, theo phương án (ii) trong đó bước kết tủa muối cation hóa trị một của HMB là bước bổ sung hoặc bổ sung theo kiểu nhỏ giọt dung môi được chọn từ nhóm gồm nitril và xeton để kết tủa tinh thể của muối cation hóa trị một của HMB;

và trong đó ưu tiên nitril là axetonitril và xeton là dung môi được chọn từ nhóm gồm axeton, metyl etyl xeton, metyl isobutyl xeton và dietyl xeton.

Fig. 1

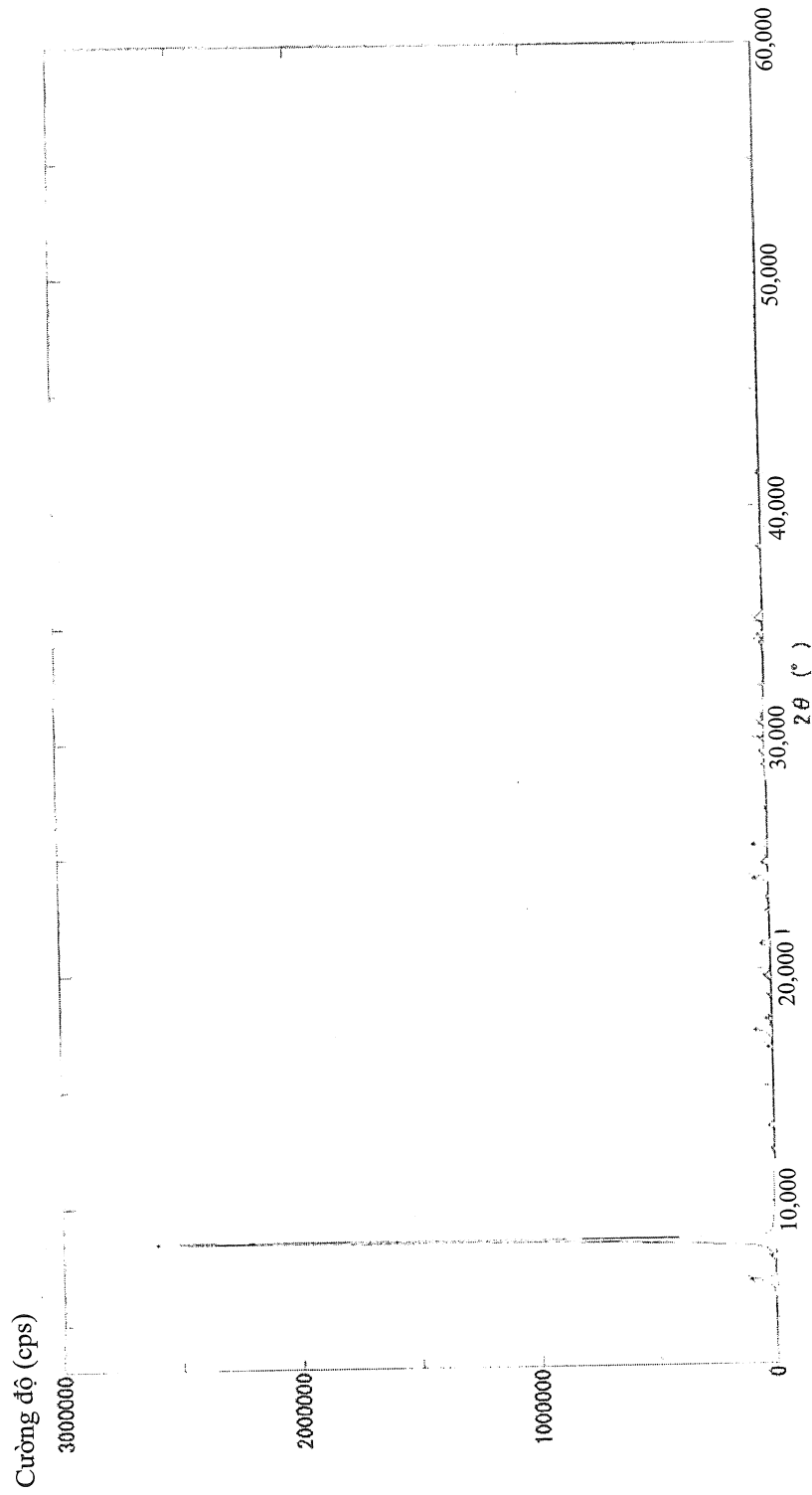


Fig. 2

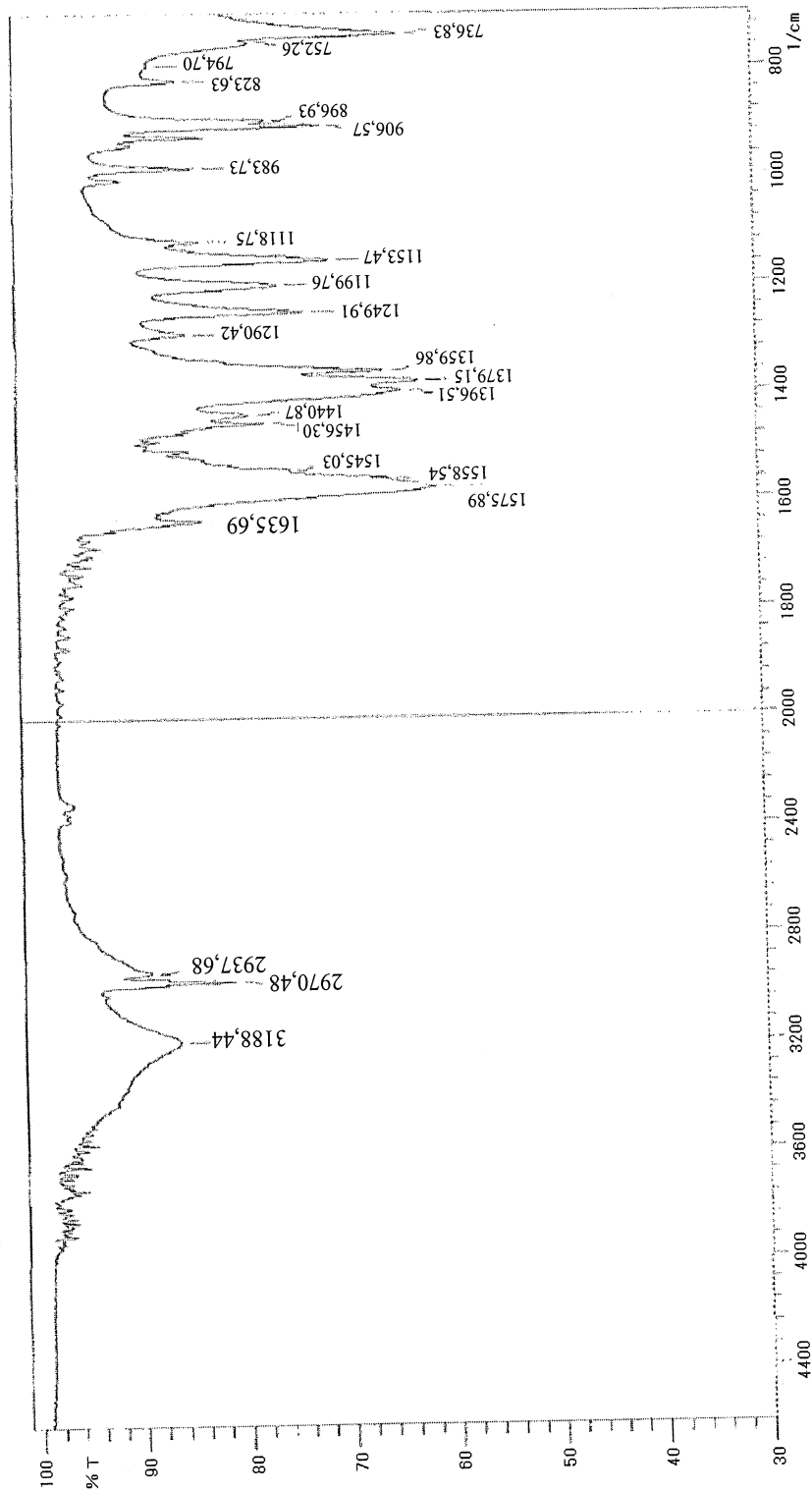


Fig. 3

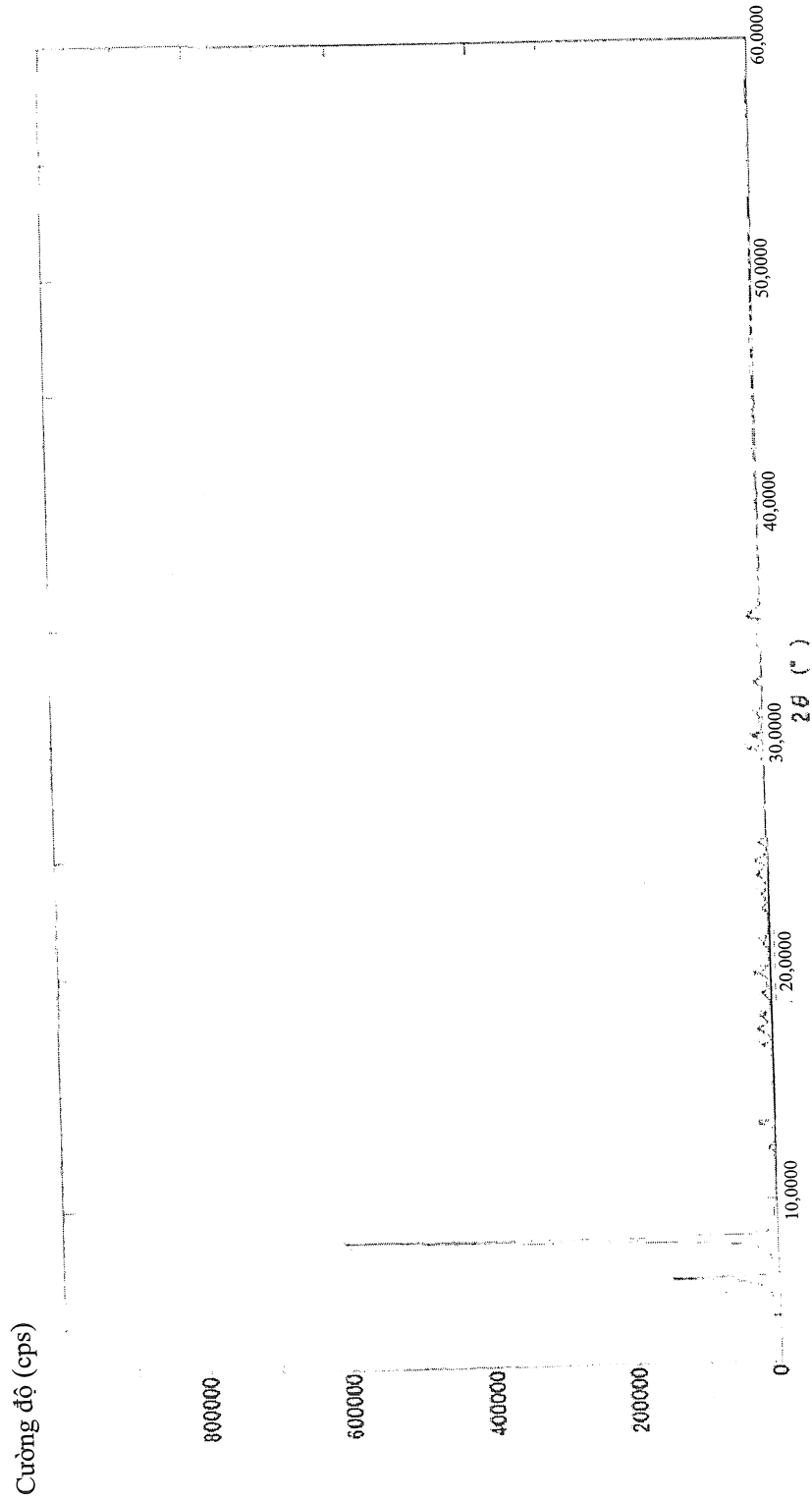


Fig. 4

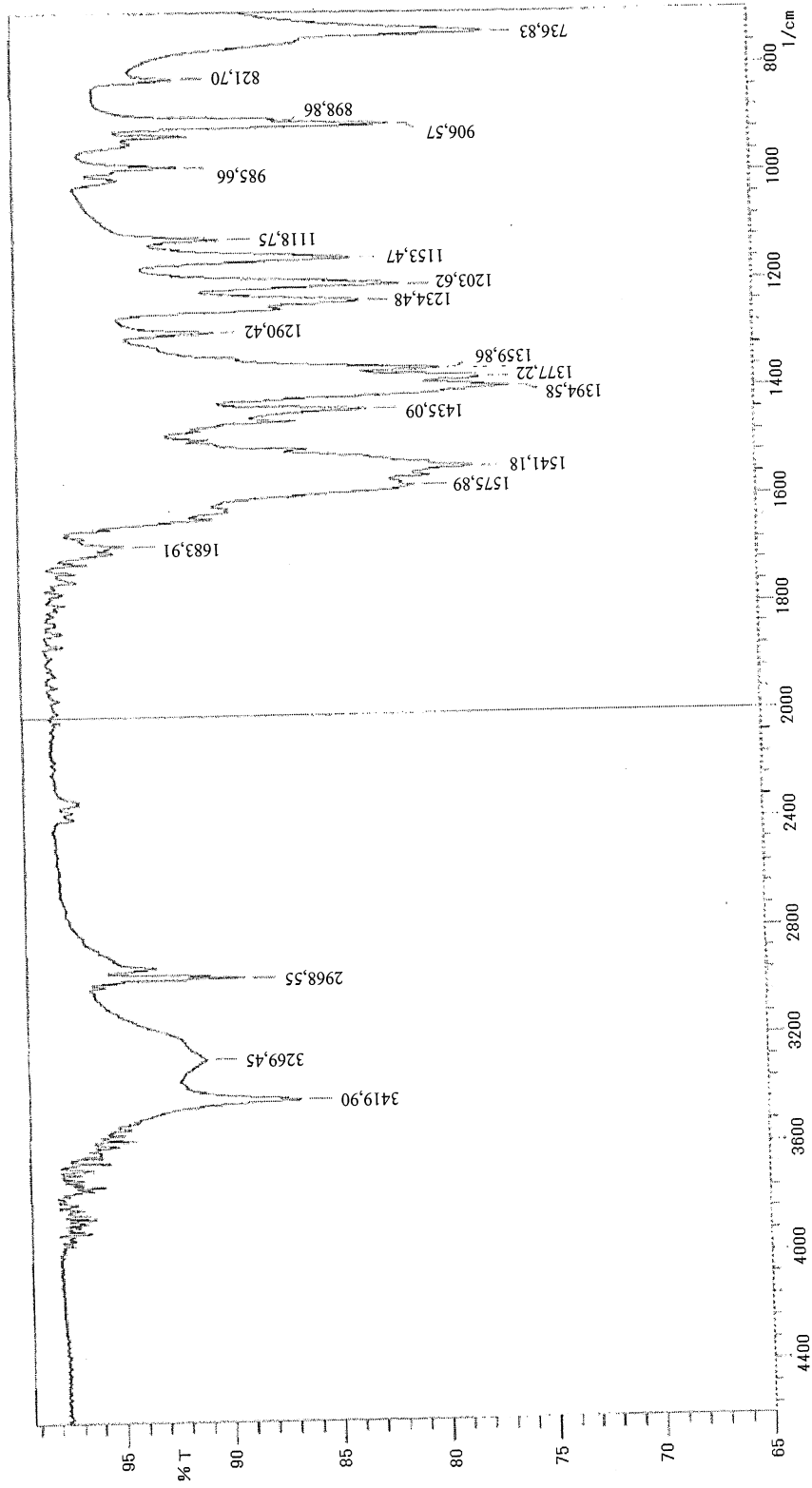


Fig. 5

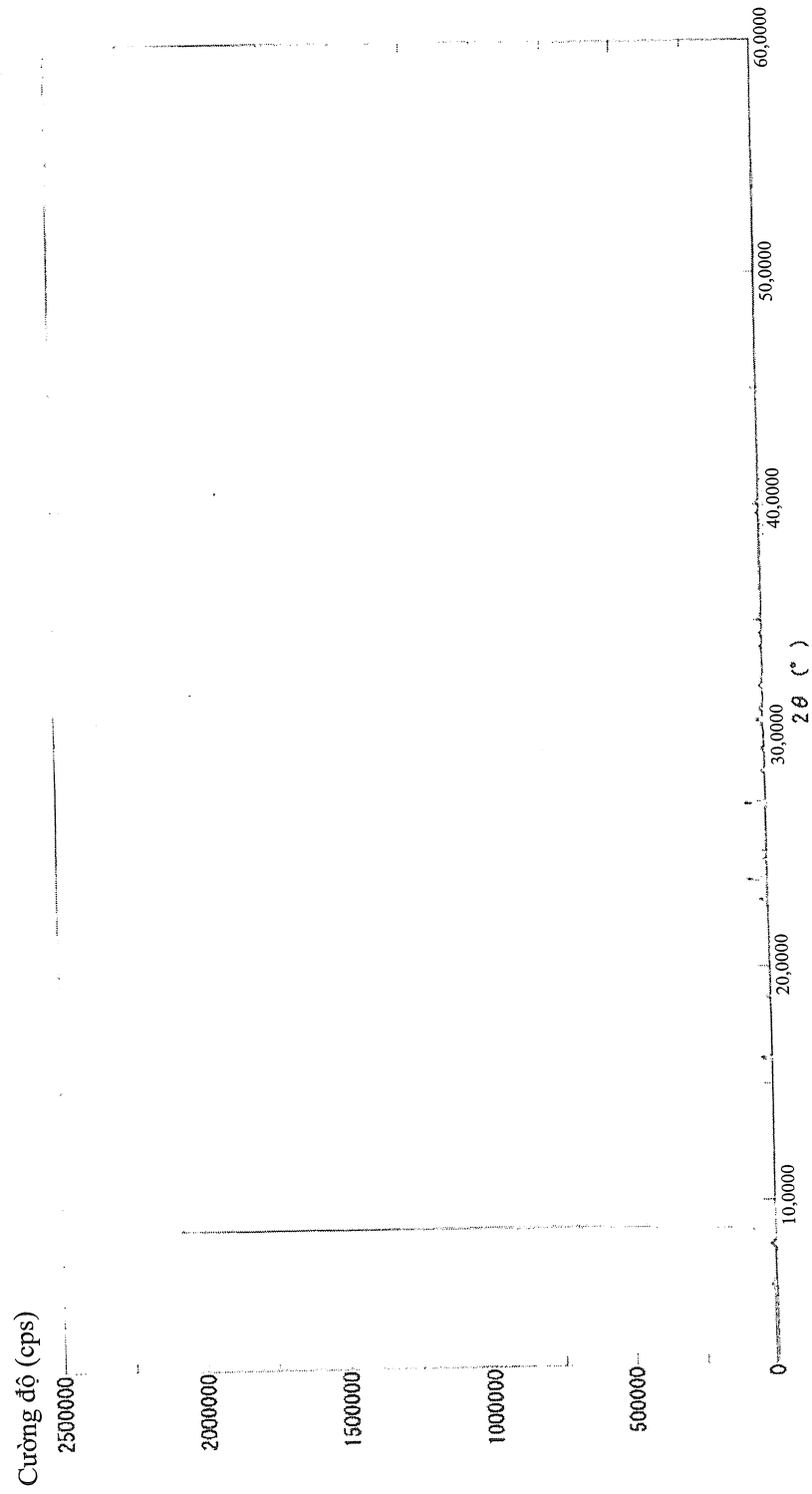


Fig. 6

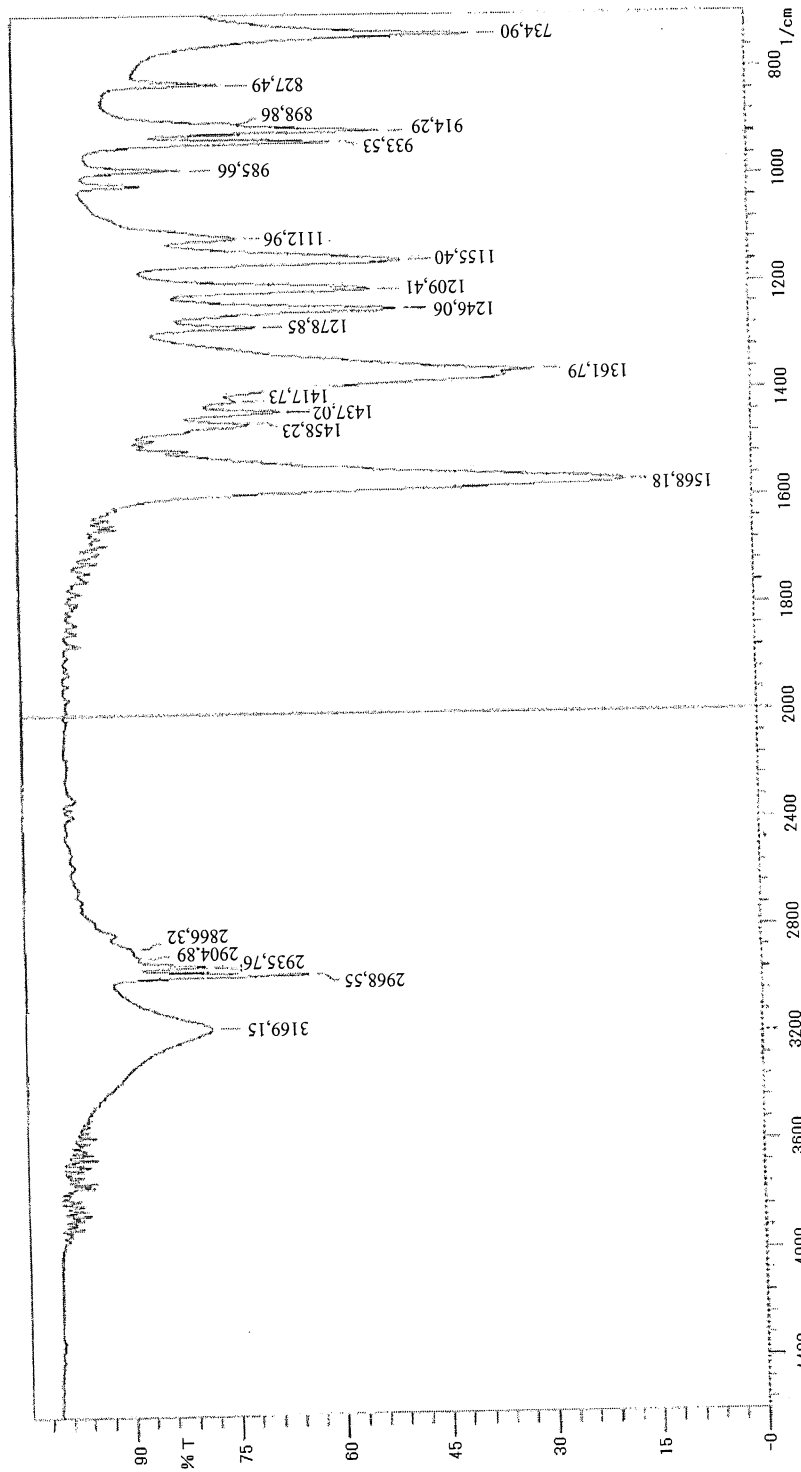


Fig. 7

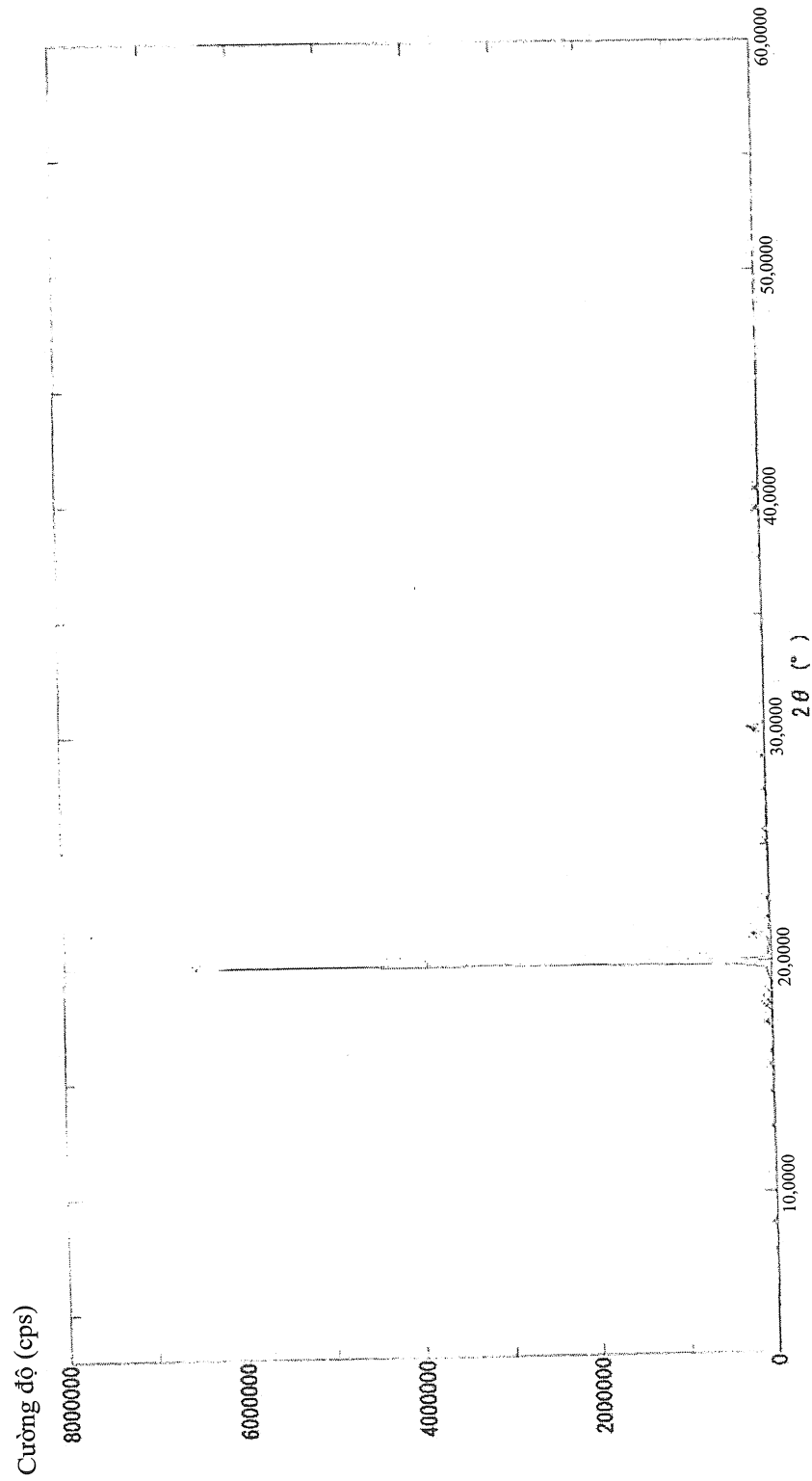


Fig. 8

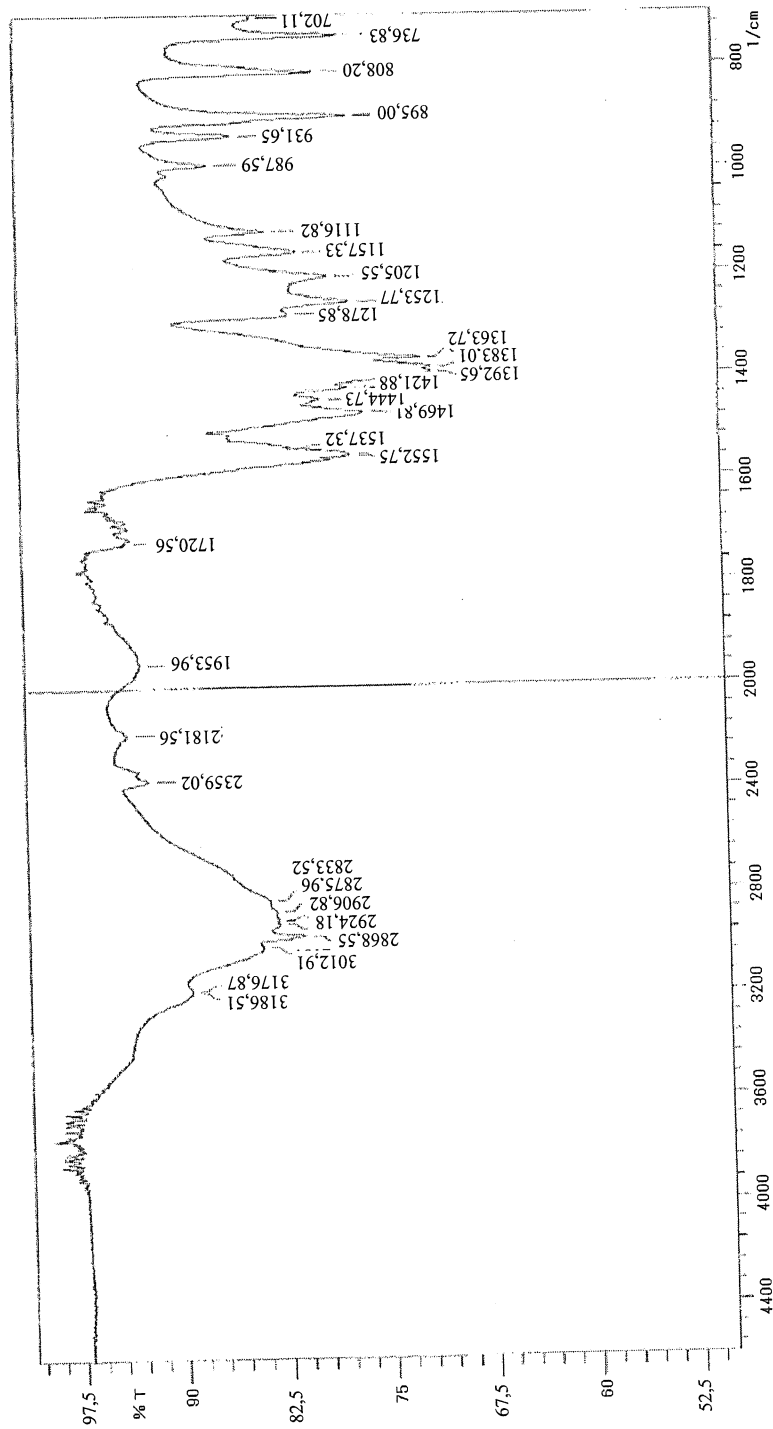


Fig. 9

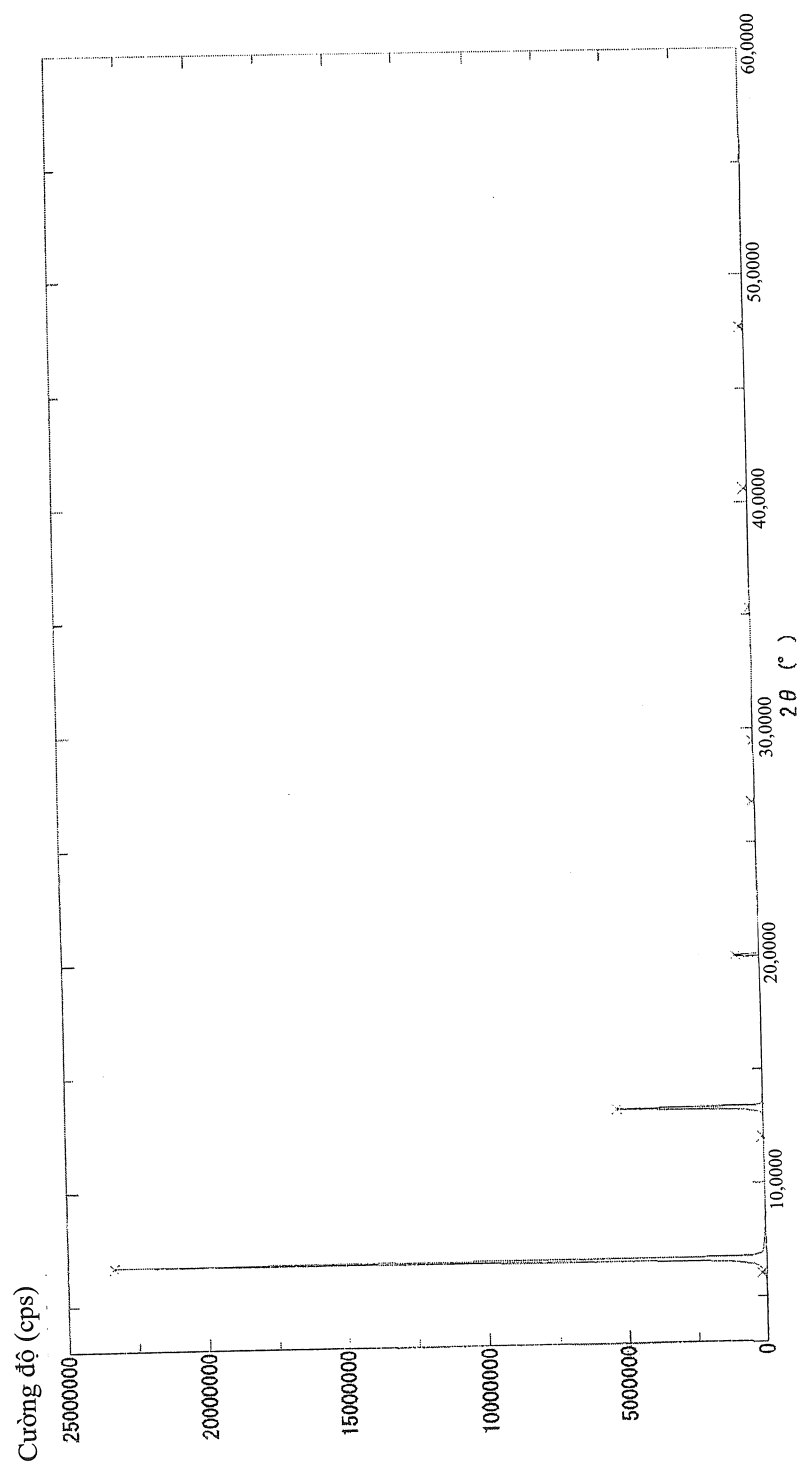


Fig. 10

