



(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)



1-0043959

(51)^{2020.01} C07H 17/08

(13) B

(21) 1-2020-06799

(22) 24/05/2019

(86) PCT/CN2019/088333 24/05/2019

(87) WO2019/228260 05/12/2019

(30) 201810521893.2 28/05/2018 CN

(45) 25/03/2025 444

(43) 25/06/2021 399A

(71) SHENZHEN TENVER BIOPHARM CO., LTD. (CN)

Room 805, Changsheng Building, Huaqiang North Road, Futian District, Shenzhen, Guangdong 518028, China

(72) WANG, Jidong (CN); LI, Jiansong (CN); ZHANG, Hui (CN); ZHANG, Lingjian (CN); HUANG, Jun (CN).

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

(54) DẠNG TINH THỂ CỦA TENVERMECTIN B VÀ PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ CHÚNG

(21) 1-2020-06799

(57) Sáng chế đề cập đến dạng tinh thể I của tenvermectin B, có thể được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD), quang phổ hấp thụ hồng ngoại (IR), biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) và tương tự. Trong khi đó, sáng chế còn đề cập đến phương pháp điều chế dạng tinh thể I của tenvermectin B.

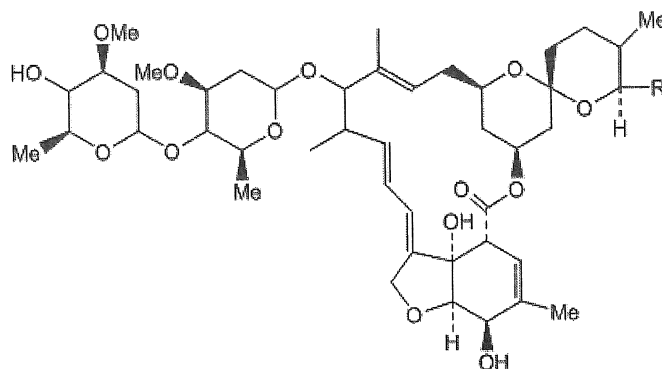
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến lĩnh vực được. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến dạng tinh thể của tenvermectin B và phương pháp điều chế và sử dụng chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Macrolit 16 cạnh được sản sinh bởi streptomyces có hoạt tính cao và hoạt tính phổ rộng. Ngoài ra, loại hợp chất này được kết hợp chặt chẽ với đất trong môi trường tự nhiên và không dễ bị rửa trôi và xâm nhập. Hợp chất này nhanh chóng phân hủy thành hợp chất bất hoạt trong điều kiện ánh sáng hoặc hoạt động của vi sinh vật đất, mảnh phân tử của chúng cuối cùng bị phân hủy và được thực vật và vi sinh vật sử dụng như nguồn cacbon mà không còn lại độc tính bất kỳ. Loại hợp chất này đã trở thành thuốc trừ sâu sinh học có hiệu quả cao được sử dụng trong nông nghiệp và động vật.

Do các đặc điểm đáng chú ý của loại hợp chất này, nên các chất đồng đẳng của hợp chất này đã được mở rộng nghiên cứu trên toàn thế giới. Một mặt, sự biến đổi cấu trúc phân tử đã được thực hiện bằng phương pháp tổng hợp, và mặt khác, các chủng được tạo ra từ đó được gây đột biến bằng phương pháp cải tiến di truyền, để tìm ra hợp chất mới với hoạt tính cao hơn. Nhóm nghiên cứu của Zhejiang Hisun Pharmaceutical Co., Ltd. đã tích hợp gen Milbemyxin PKS vào phân tử ban đầu của các chủng tạo avermectin *Streptomyces avermitilis* bằng kỹ thuật ghép nối liên mạch các mảnh ADN lớn, và thu được các chủng thiết kế gen MA220 để sản xuất tenvermectin (xem WO2015135242). Tenvermectin có các thành phần chính: tenvermectin A và tenvermectin B (cấu trúc của chúng được thể hiện dưới đây). CN201410208660.9 và WO2015135467 bộc lộ rằng tenvermectin A và tenvermectin B có thể kiểm soát sâu bọ và mặt gây hại cho cây trồng nông nghiệp và lâm nghiệp, chẳng hạn như *tetranychus cinnabarinus*, *tetranychus urticae*, *plutella xylostella*, *spodoptera exigua*, *spodoptera litura*, sâu bướm hại bông (cotton bollworm), sâu xám (*agrotis ypsilon*), bọ cỏ cùi (wireworm), sâu cắn gié (armyworm), sâu bướm cây thông (pine caterpillar), giun tròn gỗ thông và sâu đục thân lúa.



Tenvermectin A: $R=CH_3$; Tenvermectin B: $R=C_2H_5$

Ngoài ra, CN201410208660.9 và WO2015135467 cũng bộc lộ phương pháp điều chế tenvermectin A và B, trong đó dung dịch lên men của chủng thiết kế gen MA220 được lọc bằng vải lọc để thu được bánh lọc mà được chiết bằng etanol hai lần để thu được dịch chiết etanol; dịch chiết etanol thu được này được cô đặc đến khô trong chân không, sau đó được tách bằng sắc ký cột silica gel, và sau đó được tách và tinh chế bằng pha lỏng áp suất cao bán điều chế (dung môi rửa giải: metanol/axetonitril/nước = 46/46/8), và từ đó các mảnh thu được này được cô trực tiếp đến khô để thu được tenvermectin A và tenvermectin B. DE4031039 bộc lộ phương pháp điều chế tenvermectin B. Theo phương pháp này, sản phẩm thô tenvermectin B được tổng hợp, và sau đó được tinh chế bằng silica gel (etyl axetat/hexen = 2:1) để thu được tenvermectin B. Tuy nhiên, cả hai phương pháp điều chế này đều chưa nghiên cứu về dạng tinh thể của tenvermectin B thu được.

Sau một loạt các thử nghiệm, đầu tiên, các tác giả sáng chế phát hiện ra rằng sản phẩm thu được theo hai phương pháp điều chế trên là bột vô định hình của tenvermectin B; thứ hai, trong quá trình nghiên cứu của họ, các tác giả sáng chế phát hiện ra rằng bột vô định hình này rất không ổn định, dẫn đến tăng chi phí cho việc phát triển sản phẩm sau này. Cuối cùng, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra dạng tinh thể của tenvermectin B, được gọi là dạng tinh thể I. Dạng này ổn định hơn và không dễ phân hủy, do đó đặt nền tảng vững chắc cho việc phát triển tenvermectin B sau này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Một mục tiêu của sáng chế là đề xuất dạng tinh thể của tenvermectin B có độ ổn định vật lý và hóa học tốt, được gọi là dạng tinh thể I. Dạng tinh thể này ổn định hơn

và không dễ phân hủy, và thuận lợi hơn cho việc phát triển sản phẩm sau này.

Dạng tinh thể I của tenvermectin B theo sáng chế bộc lộ các đỉnh đặc trưng ở độ 2θ là $9,62\pm 0,20^\circ$, $11,33\pm 0,20^\circ$, $11,79\pm 0,20^\circ$, $12,48\pm 0,20^\circ$, $13,48\pm 0,20^\circ$, $21,12\pm 0,20^\circ$ và $23,70\pm 0,20^\circ$ trong mẫu nhiễu xạ bột tia X sử dụng bức xạ Cu-K α .

Tốt hơn là, dạng tinh thể I của tenvermectin B theo sáng chế còn bộc lộ các đỉnh đặc trưng ở độ 2θ là $6,71\pm 0,20^\circ$, $9,22\pm 0,20^\circ$, $12,02\pm 0,20^\circ$, $14,95\pm 0,20^\circ$, $17,39\pm 0,20^\circ$, $18,33\pm 0,20^\circ$, $22,97\pm 0,20^\circ$, $26,53\pm 0,20^\circ$ và $27,16\pm 0,20^\circ$ trong mẫu nhiễu xạ bột tia X sử dụng bức xạ Cu-K α .

Tốt hơn nữa là, dạng tinh thể I của tenvermectin B theo sáng chế còn bộc lộ các đỉnh đặc trưng ở độ 2θ là $4,63\pm 0,20^\circ$, $15,45\pm 0,20^\circ$, $15,80\pm 0,20^\circ$, $16,64\pm 0,20^\circ$, $17,74\pm 0,20^\circ$, $19,20\pm 0,20^\circ$, $19,75\pm 0,20^\circ$, $22,14\pm 0,20^\circ$, $22,52\pm 0,20^\circ$, $25,01\pm 0,20^\circ$, $25,54\pm 0,20^\circ$ và $29,60\pm 0,20^\circ$ trong mẫu nhiễu xạ bột tia X sử dụng bức xạ Cu-K α .

Ngoài ra, độ 2θ mà tại đó các đỉnh đặc trưng được bộc lộ, giá trị d và dữ liệu cường độ tương đối của các đỉnh đặc trưng được thể hiện trong mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể I của tenvermectin B theo sáng chế được thể hiện trong bảng 1 dưới đây.

Bảng 1. Độ 2θ , giá trị d và cường độ tương đối của dạng tinh thể I của tenvermectin B

Đỉnh số	$2\theta(^{\circ})$	d (khoảng cách giữa các mặt phẳng)	Cường độ tương đối (%)
1	4,63	19,0699	5,9
2	6,71	13,1625	29,7
3	9,22	9,5837	28,4
4	9,62	9,1862	100,0
5	11,33	7,8034	42,3
6	11,79	7,4998	43,8
7	12,02	7,3569	31,4
8	12,48	7,0867	49,7
9	13,48	6,5631	90,6
10	14,95	5,9209	34,0
11	15,45	5,7304	10,9

12	15,80	5,6043	14,0
13	16,64	5,3232	6,1
14	17,39	5,0953	26,6
15	17,74	4,9956	15,6
16	18,33	4,8360	29,4
17	19,20	4,6188	16,8
18	19,75	4,9515	12,5
19	21,12	4,2031	42,4
20	22,14	4,0117	18,5
21	22,52	3,9449	16,9
22	22,97	3,8686	20,4
23	23,70	3,7511	42,2
24	25,01	3,5575	11,5
25	25,54	3,4848	4,7
26	26,53	3,3570	22,4
27	27,16	3,2805	21,7
28	29,60	3,0154	10,5

Mẫu XRPD của dạng tinh thể I của tenvermectin B theo sáng chế được thể hiện trên FIG. 1.

Ngoài ra, dạng tinh thể I của tenvermectin B theo sáng chế có thể được đặc trưng bởi quang phổ hấp thụ hồng ngoại được đo bằng pelet KBr, và theo quang phổ này, có các đỉnh đặc trưng ở 3481 cm^{-1} , 2930 cm^{-1} , 1732 cm^{-1} , 1678 cm^{-1} , 1371 cm^{-1} , 1183 cm^{-1} , 1124 cm^{-1} , 984 cm^{-1} , 877 cm^{-1} và 761 cm^{-1} .

Quang phổ hồng ngoại của dạng tinh thể I của tenvermectin B theo sáng chế được thể hiện trên FIG. 2.

Có đỉnh tỏa nhiệt ở $160,8\pm 2^\circ\text{C}$ trong biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt quét vi sai (DSC) của dạng tinh thể I của tenvermectin B theo sáng chế.

Biểu đồ nhiệt DSC của dạng tinh thể I của tenvermectin B theo sáng chế được thể hiện trên FIG. 3.

Biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt trọng (TGA) của dạng tinh thể I của tenvermectin B theo sáng chế được thể hiện trên FIG. 4.

Một mục đích khác của sáng chế là đề xuất phương pháp điều chế dạng tinh thể I của tenvermectin B, bao gồm bước kết tủa dạng tinh thể I của tenvermectin B từ hệ dung môi chứa formamit.

Tốt hơn là, hệ dung môi chứa formamit này là kết hợp của rượu có số nguyên tử cacbon thấp hơn, formamit và nước hoặc kết hợp của keton có số nguyên tử cacbon thấp hơn, formamit và nước, trong đó rượu có số nguyên tử cacbon thấp hơn tốt hơn là được chọn từ nhóm bao gồm metanol, etanol hoặc isopropanol; và keton có số nguyên tử cacbon thấp hơn tốt hơn là axeton. Tốt hơn nữa là, hệ dung môi chứa formamit này tốt hơn là kết hợp của etanol, formamit và nước.

Tốt hơn là, tỷ lệ giữa khối lượng của tenvermectin B với thể tích của rượu có số nguyên tử cacbon thấp hơn, với thể tích của formamit và với thể tích của nước là 1g : 2ml : 4-5ml : 2ml, và tỷ lệ giữa khối lượng của tenvermectin B với thể tích của keton có số nguyên tử cacbon thấp hơn, với thể tích của formamit và với thể tích của nước là 1g : 2ml : 4-5ml : 2ml.

Tốt hơn là, phương pháp điều chế dạng tinh thể I của tenvermectin B theo sáng chế bao gồm các bước: hoà tan tenvermectin B với etanol, sau đó lần lượt thêm formamit và nước vào đó, khuấy và kết tinh hỗn hợp thu được này để thu được dạng tinh thể I của tenvermectin B, trong đó, tốt hơn nữa là, tỷ lệ giữa khối lượng của tenvermectin B với thể tích của etanol, với thể tích của formamit, với thể tích của nước là 1 g : 2 ml : 4-5 ml : 2 ml.

Một mục đích khác của sáng chế là đề xuất chế phẩm chứa dạng tinh thể I của tenvermectin B, chế phẩm này còn bao gồm tá dược, chất mang dược dụng, hoặc kết hợp của chúng.

Một mục đích khác của sáng chế là đề xuất việc sử dụng dạng tinh thể I của tenvermectin B hoặc chế phẩm chứa dạng tinh thể I của tenvermectin B để điều chế các chất để kiểm soát ký sinh trùng và côn trùng có hại. Các đối tượng cần kiểm soát bao gồm ký sinh trùng và côn trùng có hại trên cây trồng, người, động vật, thủy sản và tương tự. Có thể tham khảo CN201610213645.2 (sử dụng tenvermectin để kiểm soát ký sinh trùng ở người hoặc động vật) và CN201610211064.5 (sử dụng tenvermectin để kiểm soát côn trùng có hại trong cây trồng nông nghiệp và lâm nghiệp).

Sáng chế còn đề cập đến việc sử dụng các nguyên liệu thô chứa dạng tinh thể I

của tenvermectin B để bào chế chế phẩm chống ký sinh trùng và chế phẩm để kiểm soát côn trùng có hại. Chế phẩm này bao gồm dung dịch nhỏ giọt ngoài da, viên nén, thuốc tiêm và hỗn dịch khô.

Theo một phương án, tenvermectin B được hòa tan với etanol, sau đó nước được thêm vào đó, và bột vô định hình của tenvermectin B thu được bằng cách khuấy và kết tinh. Theo một phương án khác, tenvermectin B được hòa tan với etanol, sau đó formamit và nước được thêm lần lượt vào đó, và dạng tinh thể I của tenvermectin B thu được bằng cách khuấy và kết tinh. Theo một phương án khác, tenvermectin B vô định hình được so sánh với dạng tinh thể I của tenvermectin B về tính ổn định và đã phát hiện ra rằng tính ổn định của dạng tinh thể I của tenvermectin B tốt hơn nhiều so với của tenvermectin B vô định hình.

Dạng tinh thể I của tenvermectin B được đề xuất bởi sáng chế chỉ là dạng tinh thể của tenvermectin B được biết đến hiện nay, và đây là bước đột phá đáng kể trong lĩnh vực kỹ thuật đã biết. Sản phẩm của dạng tinh thể này có độ tinh khiết cao hơn, và có tinh thể đồng đều hơn, quá trình làm khô sau đó của sản phẩm dễ kiểm soát hơn. Ngoài ra, hiện tượng biến đổi tinh thể không xảy ra và không phát hiện sự phân hủy trong thử nghiệm về tính ổn định của sản phẩm của dạng tinh thể này.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 là mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể I của tenvermectin B thu được trong ví dụ 1.

FIG. 2 là quang phổ hấp thụ hồng ngoại của dạng tinh thể I của tenvermectin B thu được trong ví dụ 1.

FIG. 3 là biểu đồ nhiệt DSC của dạng tinh thể I của tenvermectin B thu được trong ví dụ 1.

FIG. 4 là biểu đồ nhiệt TGA của dạng tinh thể I của tenvermectin B thu được trong ví dụ 1.

FIG. 5 là mẫu nhiễu xạ bột tia X của bột vô định hình của tenvermectin B thu được trong ví dụ so sánh 1.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các phương án

Các ví dụ sau đây sẽ minh họa rõ hơn về sáng chế, nhưng không làm giới hạn sáng chế.

Nguyên liệu thô tenvermectin B được sử dụng trong sáng chế được điều chế theo Ví dụ 1 trong CN201410208660.9, và được xác nhận là tenvermectin B vô định hình bằng thử nghiệm nhiễu xạ bột tia X.

Máy đo nhiễu xạ bột tia X và điều kiện thử nghiệm trong sáng chế như sau. Mẫu máy đo nhiễu xạ bột tia X: Rigaku D/max-2200 Cu target; điều kiện hoạt động: tốc độ quét, $4^\circ/\text{phút}$, độ rộng bước quét, $0,01^\circ$.

Máy đo quang phổ hồng ngoại và điều kiện thử nghiệm trong sáng chế như sau. Mẫu máy đo quang phổ hồng ngoại: BRWKER VECTOR 22; phương pháp hoạt động: Phương pháp pelet KBr, phạm vi quét $400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$.

Nhiệt lượng kế quét vi sai và điều kiện thử nghiệm như sau. Mẫu nhiệt lượng kế quét vi sai: PERKIN ELMER DSC8000; điều kiện hoạt động: tốc độ nhiệt, $10^\circ\text{C}/\text{phút}$, khoảng nhiệt độ, $20^\circ\text{C}\text{-}280^\circ\text{C}$.

Máy phân tích nhiệt trọng và điều kiện thử nghiệm như sau. Mẫu máy phân tích nhiệt trọng: PerkinElmer TGA400; điều kiện hoạt động: tốc độ nhiệt, $10^\circ\text{C}/\text{phút}$, khoảng nhiệt độ, $30^\circ\text{C}\text{-}300^\circ\text{C}$.

Sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) và điều kiện thử nghiệm trong sáng chế như sau. Sắc ký lỏng hiệu năng cao, Agilent1100; cột sắc ký: C18, $4,6\text{mm} \times 250\text{mm}$; pha động, axetonitril : dung dịch nước axit phosphoric $0,1\% = 65 : 35$ (thể tích : thể tích); bước sóng phát hiện: 240 nm ; tốc độ dòng, $1,0\text{ml}/\text{phút}$; nhiệt độ cột: 25°C .

Trừ khi có quy định khác, các bước hòa tan và kết tinh được bao gồm trong sáng chế thường yêu cầu khuấy, có thể được thực hiện theo các cách đã biết, chẳng hạn như khuấy từ, khuấy cơ học, v.v.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Chế phẩm dạng tinh thể I của tenvermectin B

5,0 g nguyên liệu thô tenvermectin B (độ tinh khiết $98,2\%$ theo HPLC) được hòa tan trong 10 ml etanol, và sau đó lọc để thu được dịch lọc trong suốt. 25 ml formamit

và 10 ml nước được thêm vào đó, hỗn hợp thu được này được đặt trên máy khuấy từ để khuấy ở tốc độ 200 vòng/phút. Sau khi khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 10 giờ (h), hỗn hợp này được lọc để thu được phần rắn mà được làm khô ở nhiệt độ 50°C trong chân không trong 48 h để thu được dạng tinh thể I của tenvermectin B (độ tinh khiết 99,1% theo HPLC). Sản phẩm thu được được làm mẫu cho thử nghiệm. Mẫu nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trên FIG. 1, quang phổ hấp thụ hồng ngoại của sản phẩm được thể hiện trên FIG. 2, biểu đồ nhiệt DSC của sản phẩm được thể hiện trên FIG. 3 và biểu đồ nhiệt TGA của sản phẩm được thể hiện trên FIG. 4.

Ví dụ 2: Chế phẩm dạng tinh thể của tenvermectin B

5,0 g nguyên liệu thô tenvermectin B (độ tinh khiết 98,2% theo HPLC) được hòa tan trong 10 ml axeton, và sau đó lọc để thu được dịch lọc trong suốt. 20 ml formamit và 10 ml nước được thêm vào đó, hỗn hợp thu được này được đặt trên máy khuấy từ để khuấy ở tốc độ 200 vòng/phút. Sau khi khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 10 h, hỗn hợp này được lọc để thu được phần rắn mà được làm khô ở nhiệt độ 50°C trong chân không trong 48 h để thu được dạng tinh thể của tenvermectin B (độ tinh khiết 98,8% theo HPLC). Sản phẩm thu được được làm mẫu cho thử nghiệm. Mẫu nhiễu xạ bột tia X xác nhận rằng sản phẩm này là dạng tinh thể I.

Ví dụ so sánh 1: chế phẩm bột vô định hình của tenvermectin B

5,0 g nguyên liệu thô tenvermectin B (độ tinh khiết 98,2% theo HPLC) được hòa tan trong 200 ml dung môi etanol, và sau đó lọc để thu được dịch lọc trong suốt. 800 ml nước được thêm nhỏ giọt vào đó trong 20 phút, hỗn hợp thu được này được đặt trên máy khuấy từ để khuấy ở tốc độ 200 vòng/phút. Sau khi khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 10 h, hỗn hợp này được lọc để thu được phần rắn mà được làm khô ở nhiệt độ 50°C trong chân không trong 48 h. Sản phẩm này được làm mẫu cho thử nghiệm. Mẫu nhiễu xạ bột tia X của sản phẩm được thể hiện trên FIG. 5 và cho thấy rằng mẫu này là bột vô định hình của tenvermectin B (độ tinh khiết 98,3% theo HPLC).

Ví dụ so sánh 2: chế phẩm tenvermectin B vô định hình

1,0 g nguyên liệu thô tenvermectin B (độ tinh khiết 98,2% theo HPLC) được hòa tan trong 200 ml etyl axetat, và sau đó 100 ml hexen được thêm vào đó. Sau khi trộn đều, hỗn hợp thu được này được lọc để thu được dịch lọc trong suốt mà được cô đặc

trong chân không ở nhiệt độ 50°C đến khô. Chất rắn thu được từ đó được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 50°C trong 48h. Sản phẩm thu được được làm mẫu cho thử nghiệm. Kết quả thử nghiệm của mẫu nhiều xạ bột tia X của sản phẩm cho thấy rằng sản phẩm này là bột vô định hình của tenvermectin B (độ tinh khiết 97,6% theo HPLC). Mẫu nhiều xạ bột tia X của sản phẩm là giống với mẫu nhiều xạ bột tia X của tenvermectin B vô định hình thu được trong ví dụ so sánh 1.

Thử nghiệm tính ổn định

10 g dạng tinh thể I của tenvermectin B thu được trong ví dụ 1 và 10 g tenvermectin B vô định hình thu được trong ví dụ so sánh 1 được lấy và đặt vào các túi PE hai lớp với 1 g mỗi túi. Các túi này được hàn điện nhiệt, và sau đó được đặt vào các túi lá nhôm cũng được hàn điện nhiệt. Các túi lá nhôm đã hàn kín này được đặt trong các điều kiện nhiệt độ là $40 \pm 2^\circ\text{C}$ và độ ẩm là $75 \pm 5\%$ cho thử nghiệm tăng tốc, trong đó, mẫu tenvermectin B vô định hình bị phân hủy 15% trong tháng thứ nhất, trong khi dạng tinh thể I của tenvermectin B về cơ bản là ổn định sau 6 tháng bảo quản, và dữ liệu được thể hiện trong Bảng 2 dưới đây.

Bảng 2. Dữ liệu tính ổn định của dạng tinh thể I của tenvermectin B

Mục	Dữ liệu ban đầu	Tháng thứ nhất	Tháng thứ hai	Tháng thứ ba	Tháng thứ sáu
Dạng	Bột kết tinh trắng	Bột kết tinh trắng	Bột kết tinh trắng	Bột kết tinh trắng	Bột kết tinh trắng
XRPD	Dạng tinh thể I	Dạng tinh thể I	Dạng tinh thể I	Dạng tinh thể I	Dạng tinh thể I
Tinh chế bằng HPLC	99,1	99,0	99,1	98,9	98,9

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dạng tinh thể I của tenvermectin B, trong đó dạng tinh thể I của tenvermectin B này bộc lộ các đỉnh đặc trưng ở độ 2θ là $9,62\pm 0,20^\circ$, $11,33\pm 0,20^\circ$, $11,79\pm 0,20^\circ$, $12,48\pm 0,20^\circ$, $13,48\pm 0,20^\circ$, $21,12\pm 0,20^\circ$ và $23,70\pm 0,20^\circ$ trong mẫu nhiễu xạ bột tia X sử dụng bức xạ Cu-K α .
2. Dạng tinh thể I của tenvermectin B theo điểm 1, trong đó dạng tinh thể I của tenvermectin B này còn bộc lộ các đỉnh đặc trưng ở độ 2θ là $6,71\pm 0,20^\circ$, $9,22\pm 0,20^\circ$, $12,02\pm 0,20^\circ$, $14,95\pm 0,20^\circ$, $17,39\pm 0,20^\circ$, $18,33\pm 0,20^\circ$, $22,97\pm 0,20^\circ$, $26,53\pm 0,20^\circ$ và $27,16\pm 0,20^\circ$ trong mẫu nhiễu xạ bột tia X sử dụng bức xạ Cu-K α .
3. Dạng tinh thể I của tenvermectin B theo điểm 2, trong đó dạng tinh thể I của tenvermectin B này còn bộc lộ các đỉnh đặc trưng ở độ 2θ là $4,63\pm 0,20^\circ$, $15,45\pm 0,20^\circ$, $15,80\pm 0,20^\circ$, $16,64\pm 0,20^\circ$, $17,74\pm 0,20^\circ$, $19,20\pm 0,20^\circ$, $19,75\pm 0,20^\circ$, $22,14\pm 0,20^\circ$, $22,52\pm 0,20^\circ$, $25,01\pm 0,20^\circ$, $25,54\pm 0,20^\circ$ và $29,60\pm 0,20^\circ$ trong mẫu nhiễu xạ bột tia X sử dụng bức xạ Cu-K α .
4. Phương pháp điều chế dạng tinh thể I của tenvermectin B theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó phương pháp này bao gồm bước kết tủa dạng tinh thể I của tenvermectin B từ hệ dung môi chứa formamit.
5. Phương pháp theo điểm 4, trong đó hệ dung môi chứa formamit này là kết hợp của rượu có số nguyên tử cacbon thấp hơn, formamit và nước hoặc kết hợp của keton có số nguyên tử cacbon thấp hơn, formamit và nước, trong đó rượu có số nguyên tử cacbon thấp hơn tốt hơn là được chọn từ nhóm bao gồm metanol, etanol và isopropanol; và keton có số nguyên tử cacbon thấp hơn tốt hơn là axeton.
6. Phương pháp theo điểm 4 hoặc 5, trong đó hệ dung môi chứa formamit này là kết hợp của etanol, formamit và nước.
7. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 4 đến 6, trong đó phương pháp này bao gồm các bước: hoà tan tenvermectin B với etanol, sau đó thêm lần lượt formamit và nước, khuấy và kết tinh hỗn hợp thu được này để thu được dạng tinh thể I của tenvermectin B.

8. Phương pháp theo điểm 7, trong đó tỷ lệ giữa khối lượng của tenvermectin B với thể tích của etanol, với thể tích của formamit, với thể tích của nước là 1 g : 2 ml : 4-5 ml : 2 ml.
9. Chế phẩm chứa dạng tinh thể I của tenvermectin B theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3.

1/3

Fig. 1

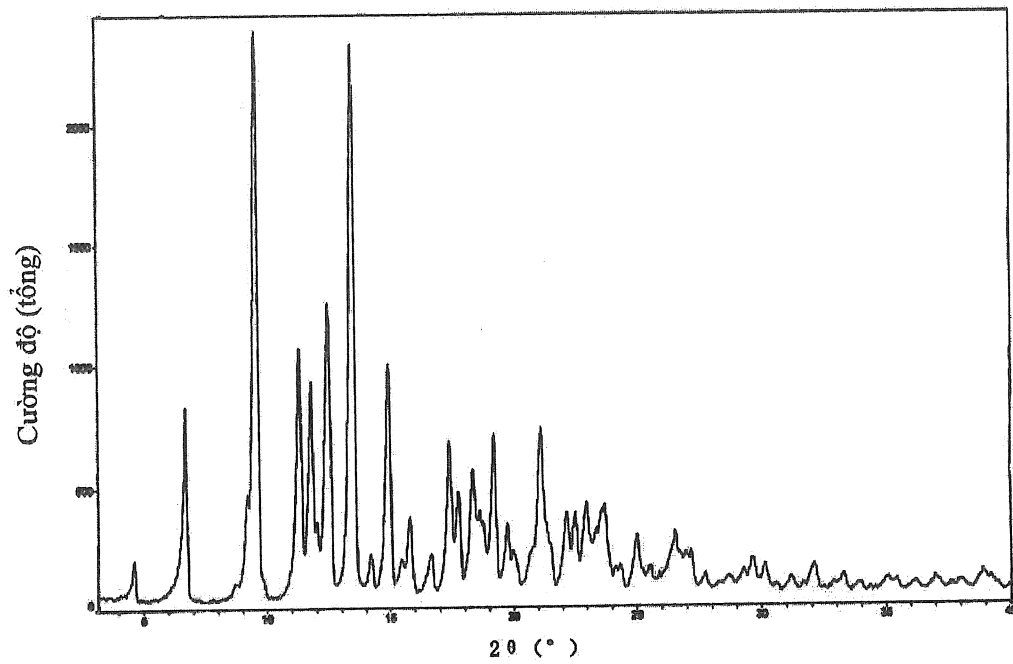
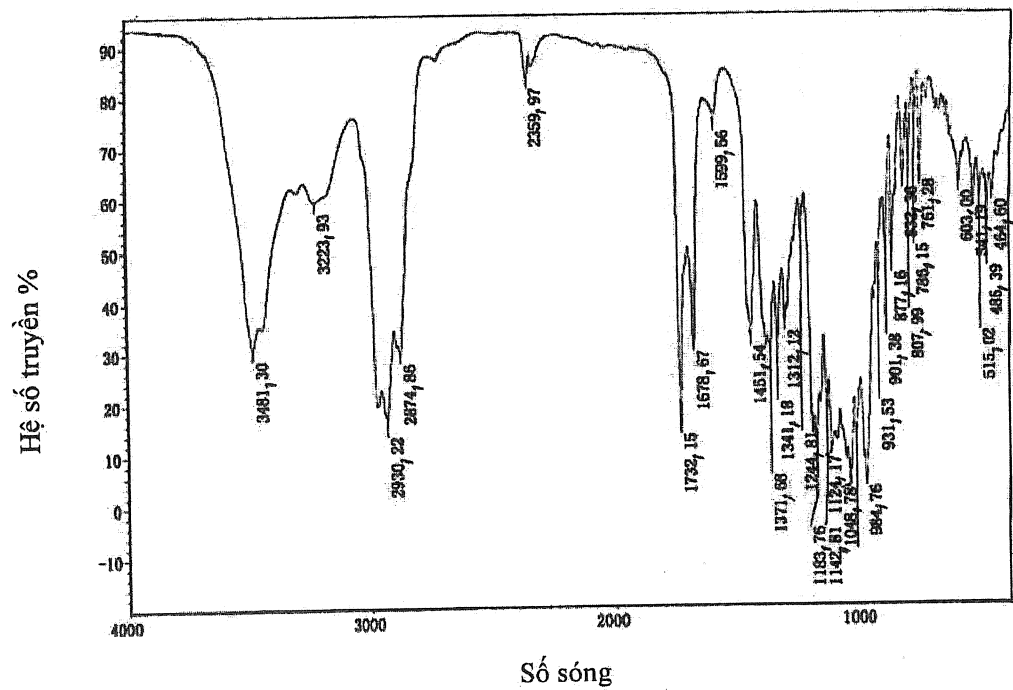


Fig. 2



2 / 3

Fig. 3

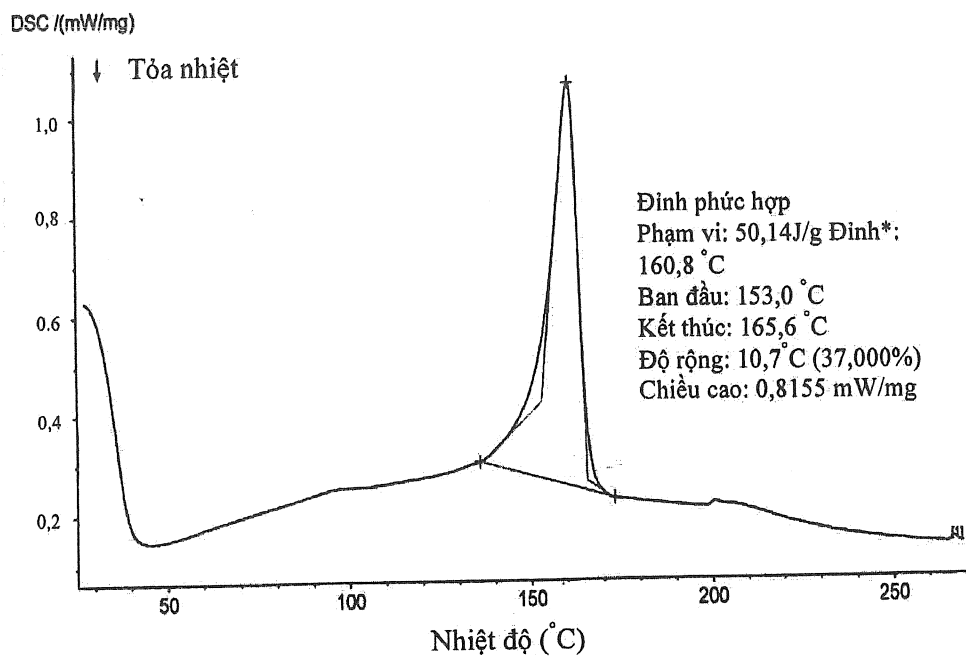


Fig. 4

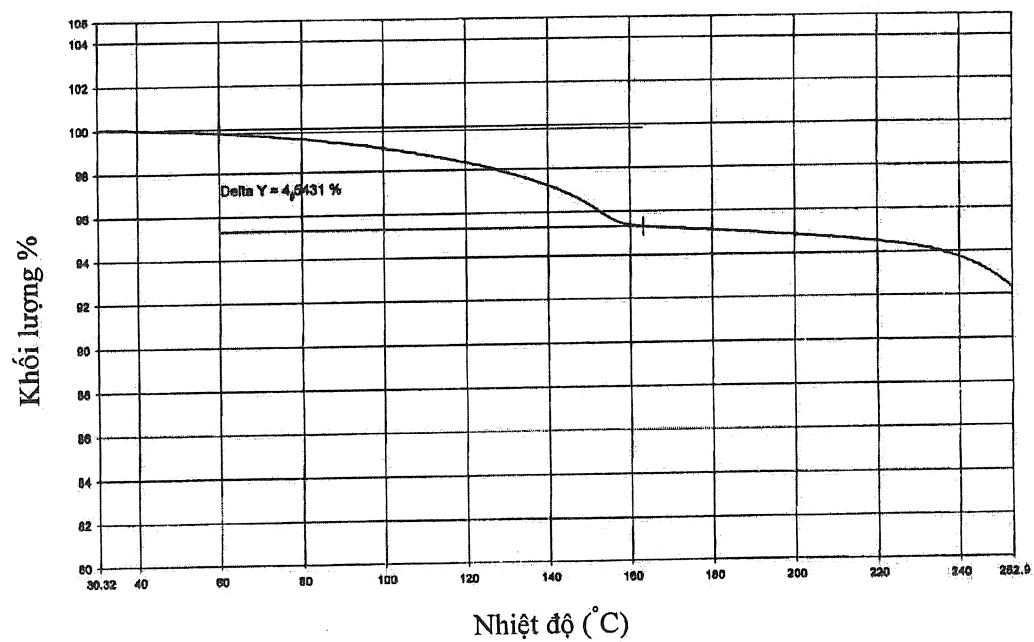


Fig. 5

