



(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)   
**1-0021353**

(51)<sup>7</sup> **A61K 31/497, 31/4965**

(13) **B**

---

|      |                                                                        |            |            |               |            |
|------|------------------------------------------------------------------------|------------|------------|---------------|------------|
| (21) | 1-2009-02684                                                           | (22)       | 09.05.2008 |               |            |
| (86) | PCT/US2008/063181                                                      | 09.05.2008 | (87)       | WO2008/141135 | 20.11.2008 |
| (30) | 60/917,383                                                             | 11.05.2007 | US         |               |            |
| (45) | 25.07.2019                                                             | 376        | (43)       | 25.06.2010    | 267        |
| (73) | RICHTER GEDEON NYRT. (HU)<br>Gyomroi ut 19-21 H-1103 Budapest, Hungary |            |            |               |            |
| (72) | LIAO, Xiangmin (CN), ZHU, Haijian (US), GRILL, Andreas (US)            |            |            |               |            |
| (74) | Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ Thảo Thọ Quyến (INVENCO.,LTD)              |            |            |               |            |

---

(54) **TINH THỂ CỦA DẪN XUẤT CARBAMOYL-XYCLOHEXAN, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG**

(57) Sáng chế đề cập đến tinh thể của trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-xyclohexyl}-3,3-dimetyl-ure hydroclorua. Ngoài ra sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế tinh thể này và dược phẩm chứa chúng.

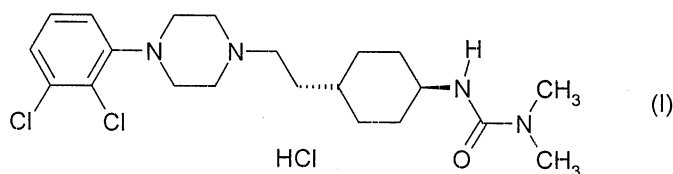
### Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến tinh thể của trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-xyclohexyl}-3,3-dimetyl-ure hydroclorua. Quy trình điều chế tinh thể này, được phẩm chứa chúng cũng được đề cập.

### Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Công bố đơn quốc tế số WO 2005/012266 đã đề cập đến dẫn xuất carbamoyl-xyclohexan là các phối tử ưu tiên kiểu phụ thụ thể dopamin D<sub>3</sub> và D<sub>2</sub>. Công bố đơn quốc tế số WO 2005/012266 đã bộc lộ rằng trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-xyclohexyl}-3,3-dimetyl-ure có ái lực liên kết đối với các thụ thể dopamin D<sub>3</sub> (giá trị IC<sub>50</sub> nằm trong khoảng từ 1 đến 10nM) và có ái lực liên kết đối với các thụ thể dopamin D<sub>2</sub> (giá trị IC<sub>50</sub> nằm trong khoảng từ 10 đến 50nM). Do đó, trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-xyclohexyl}-3,3-dimetyl-ure có thể được sử dụng làm phối tử hỗn hợp thụ thể dopamin D<sub>3</sub>/D<sub>2</sub> để sử dụng trong việc điều trị các rối loạn mà cần có sự điều hòa (các) thụ thể dopamin.

Một dẫn xuất carbamoyl-xyclohexan cụ thể được bộc lộ trong đơn yêu cầu cấp patent Hungary số P0700339 là trans-4-{2-[4-(2,3-diclophenyl)-piperazin-1-yl]-etyl}-N,N-dimetylcarbamoyl-xyclohexylamin hydroclorua, hợp chất này còn được biết là trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-xyclohexyl}-3,3-dimetyl-ure hydroclorua, công thức cấu trúc của nó được thể hiện dưới đây trong fig (I).



Đơn yêu cầu cấp patent Hungary số P0700339 đã đề cập đến quy trình điều chế trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-xyclohexyl}-3,3-dimetyl-ure hydroclorua, và mô tả tinh thể của trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-xyclohexyl}-3,3-dimetyl-ure hydroclorua, dạng này sẽ được đề cập sau đây là chất đa hình “Dạng I”.

Sáng chế đề cập đến các tính chất vật lý ở trạng thái rắn của trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-xyclohexyl}-3,3-dimetyl-ure hydroclorua. Các tính chất này có thể bị tác động bằng cách điều chỉnh các điều kiện trong đó hợp chất này có thể thu được ở dạng rắn. Các tính chất vật lý ở trạng thái rắn bao gồm, ví dụ, độ chảy của chất rắn được nghiền. Độ chảy ảnh hưởng đến khả năng dễ sử dụng nguyên liệu trong quy trình xử lý thành dược phẩm. Khi các hạt hợp chất dạng bột không chảy qua nhau một cách dễ dàng, người sản xuất dược phẩm sẽ phải tính đến thực tế khi sản xuất dược phẩm dạng viên nén hoặc viên nang, điều này có thể cần phải sử dụng các chất làm trượt như silic dioxit keo, đá tan, tinh bột hoặc tricanxi diphosphat.

Tính chất ở trạng thái rắn quan trọng khác của một dược chất là tốc độ hòa tan nó trong chất lỏng chứa nước. Tốc độ hòa tan của hoạt chất trong dịch dạ dày của bệnh nhân có thể có tầm quan trọng về mặt điều trị vì nó áp đặt giới hạn trên đối với tỷ lệ mà tại đó hoạt chất được dùng qua đường miệng có thể đạt được trong máu của bệnh nhân. Tốc độ hòa tan cũng là mối quan tâm trong việc tạo thành xirô, cồn ngọt và thuốc dạng lỏng khác. Dạng rắn của hợp chất cũng có thể ảnh hưởng đến đặc tính của nó trong việc kết lại và tính ổn định trong quá trình bảo quản nó.

Các đặc tính vật lý thực tế này bị ảnh hưởng bởi cấu hình riêng và sự định hướng của các phân tử trong tế bào đơn vị, chúng xác định dạng đa hình cụ thể của hợp chất. Dạng đa hình có thể cho đặc tính nhiệt nổi bật khác với đặc tính nhiệt của vật chất vô định hình hoặc đặc tính nhiệt của dạng đa hình khác. Đặc tính nhiệt được xác định trong phòng thí nghiệm bằng các kỹ thuật như xác định

điểm nóng chảy mao dẫn, phân tích nhiệt trọng (TGA) và đo nhiệt lượng quét vi phân (DSC) và có thể được sử dụng để phân biệt một số dạng đa hình với nhau. Dạng đa hình cụ thể cũng có thể cho các đặc tính quang phổ riêng nổi bật, các đặc tính này có thể phát hiện được bằng phép đo nhiễu xạ bột tia X (XRPD: X-ray powder diffractometry), phép đo phổ cộng hưởng từ hạt nhân trạng thái rắn (NMR), nghiên cứu phổ Raman và phép đo phổ hồng ngoại (IR).

Để quyết định dạng đa hình được ưu tiên, nhiều tính chất của các dạng đa hình phải được so sánh và dạng đa hình được ưu tiên được chọn dựa trên nhiều biến số về tính chất vật lý. Hoàn toàn có thể là một dạng đa hình có thể được ưu tiên trong một số trường hợp trong đó các khía cạnh nhất định, như dễ dàng điều chế, tính ổn định, v.v., được cho là vấn đề then chốt. Trong các trường hợp khác, dạng đa hình khác có thể được ưu tiên do độ tan tốt hơn và/hoặc được động học tốt hơn.

Phát hiện các dạng đa hình và solvat của hợp chất hữu dụng về mặt dược lý tạo ra cơ hội mới trong việc cải thiện các đặc tính biểu hiện của dược phẩm. Nó làm mở rộng danh mục nguyên liệu mà nhà sản xuất dược phẩm sẵn có để bào chế, ví dụ, dạng liều dược phẩm với profin giải phóng mục tiêu, hoặc đặc tính mong muốn khác. Các dạng đa hình và solvat của trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-xyclohexyl}-3,3-dimetyl-ure hydroclorua hiện đã được phát hiện theo sáng chế.

### **Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Mục đích của sáng chế là cải thiện các đặc tính vật lý và tác dụng điều trị của dược phẩm.

Để đạt được mục đích nêu trên, sáng chế đề xuất tinh thể của trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-xyclohexyl}-3,3-dimetyl-ure hydroclorua. Ngoài ra, sáng chế cũng đề cập đến quy trình điều chế tinh thể này, và dược phẩm chứa chúng.

**Mô tả vật tắt hình vẽ**

Fig.1 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng I trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-xyclohexyl}-3,3-dimetyl-ure hydroclorua.

Fig.2 thể hiện phổ FT Raman của dạng I trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-xyclohexyl}-3,3-dimetyl-ure hydroclorua.

Fig.3 thể hiện mẫu phép đo nhiệt lượng quét vi phân dạng I trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-xyclohexyl}-3,3-dimetyl-ure hydroclorua.

Fig.4 thể hiện phép phân tích nhiệt trọng dạng I trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-xyclohexyl}-3,3-dimetyl-ure hydroclorua

Fig.5 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng III trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-xyclohexyl}-3,3-dimetyl-ure hydroclorua.

Fig.6 thể hiện phổ FT Raman của dạng III trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-xyclohexyl}-3,3-dimetyl-ure hydroclorua.

Fig.7 thể hiện mẫu phép đo nhiệt lượng quét vi phân dạng III trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-xyclohexyl}-3,3-dimetyl-ure hydroclorua.

Fig.8 thể hiện phép phân tích nhiệt trọng dạng III trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-xyclohexyl}-3,3-dimetyl-ure hydroclorua.

**Mô tả chi tiết sáng chế**

Sáng chế đề cập đến tinh thể của trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-xyclohexyl}-3,3-dimetyl-ure hydroclorua.

Đơn yêu cầu cấp patent Hungary số P0700339 bộc lộ tinh thể của trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-xyclohexyl}-3,3-dimetyl-ure hydroclorua, dạng này sẽ được đề cập sau đây làm chất đa hình “dạng I”.

Mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng I được đưa ra trên Fig.1. Dạng I thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh đặc trưng ở  $2\theta$  là 6,7, 7,5, 13,3, 21,2, và 23,1  $\pm$  0,2 độ.

Fig.2 thể hiện phổ FT-Raman của dạng I trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-xyclohexyl}-3,3-dimetyl-ure hydroclorua.

Fig.3 thể hiện mẫu DSC của dạng I trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-xyclohexyl}-3,3-dimetyl-ure hydroclorua.

Fig.4 thể hiện phép phân tích nhiệt trọng dạng I trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-xyclohexyl}-3,3-dimetyl-ure hydroclorua.

### Dạng III

Sáng chế đề cập đến tinh thể trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-xyclohexyl}-3,3-dimetyl-ure hydroclorua (dạng III) trong đó dạng này có thể được nhận biết bằng một hoặc nhiều phương pháp phân tích. Mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng III được đưa ra trong Fig.5.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất tinh thể của trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-xyclohexyl}-3,3-dimetyl-ure hydroclorua (dạng III) đặc trưng bằng mẫu nhiễu xạ bột tia X có một hoặc nhiều đỉnh đặc trưng ở  $2\theta$  khoảng 4,1, 12,3, 16,5, và 17,4  $\pm$  0,2 độ. Theo các phương án khác, mẫu nhiễu xạ tia X có ít nhất một, ví dụ, ít nhất hai, ít nhất ba hoặc bốn đỉnh đặc trưng ở  $2\theta$  được chọn từ khoảng 4,1, 12,3, 16,5, và 17,4  $\pm$  0,2 độ.

Theo phương án khác, dạng III trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-xyclohexyl}-3,3-dimetyl-ure hydroclorua được đặc trưng bằng mẫu nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như được thể hiện trên Fig.5. Liên quan đến thuật ngữ “về cơ bản”, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu là cường độ tương đối của các đỉnh có thể thay đổi, tùy thuộc vào kỹ thuật điều chế mẫu, quy trình sắp đặt mẫu và thiết bị cụ thể được sử dụng. Hơn nữa,

sai số thiết bị và các yếu tố khác có thể tác động đến các giá trị  $2\theta$ . Do đó, sự phân định đỉnh nhiễu xạ tia X có thể biến đổi bằng cách cộng hoặc trừ khoảng 0,2 độ  $2\theta$ .

Dạng III trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-xyclohexyl}-3,3-dimetyl-ure hydroclorua cũng có thể được nhận biết bằng phổ FT Raman của nó, phổ này được thể hiện trên Fig.6.

Theo phương án khác, dạng III trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-xyclohexyl}-3,3-dimetyl-ure hydroclorua cũng có thể được nhận biết bằng mẫu đo nhiệt lượng quét vi phân đặc trưng của nó (DSC), như được thể hiện trên Fig.7. Theo phương án khác nữa, dạng III được đặc trưng bằng mẫu DSC thể hiện sự thu nhiệt nóng chảy ở khoảng 260°C.

Mẫu phép phân tích nhiệt trọng (TGA) đối với dạng III trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-xyclohexyl}-3,3-dimetyl-ure hydroclorua được thể hiện trên Fig.8.

Sáng chế cũng đề cập đến quy trình điều chế tinh thể dạng III trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-xyclohexyl}-3,3-dimetyl-ure hydroclorua.

Theo một phương án, dạng III có thể được điều chế bằng cách hòa tan trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-xyclohexyl}-3,3-dimetyl-ure hydroclorua trong pyridin tạo thành dung dịch (ví dụ, dung dịch siêu bão hòa) và kết tinh dạng III từ dung dịch.

Theo một phương án, hỗn hợp trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-xyclohexyl}-3,3-dimetyl-ure hydroclorua trong pyridin được gia nhiệt trước khi kết tinh lại. Nhiệt độ thích hợp, ví dụ, nằm trong khoảng từ 30°C đến 60°C, như nằm trong khoảng từ 40°C đến 50°C, ví dụ khoảng 45°C.

Theo phương án khác, hợp chất ban đầu để điều chế sản phẩm dạng III là dạng I trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-xyclohexyl}-3,3-dimetyl-ure hydroclorua.

Quy trình kết tinh lại có thể được thực hiện bằng nhiều phương pháp thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật, ví dụ bằng cách làm lạnh hoặc bay hơi dung môi để tạo kết tủa. Theo một phương án, sau khi hòa tan, sự kết tinh được gây ra bằng cách làm lạnh hỗn hợp. Ví dụ, việc làm lạnh được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -10°C đến 10°C. Theo phương án khác, thu được tinh thể từ dung dịch bão hòa ở nhiệt độ phòng.

Tinh thể có thể được làm khô. Ví dụ, việc làm khô được thực hiện ở áp suất khí quyển (ví dụ, bằng cách cho bay hơi dung môi), hoặc ở áp suất giảm (dưới 1 atm), ví dụ, dưới khoảng 100 mmHg. Ví dụ, việc làm khô được thực hiện ở áp suất khí quyển ở nhiệt độ phòng.

Theo một phương án, dạng III trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-xyclohexyl}-3,3-dimetyl-ure hydroclorua được tách ra ở dạng về cơ bản là tinh khiết.

#### Dược phẩm

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng một mình hoặc như là một hoạt chất của dược phẩm. Do đó, sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, và ví dụ, một hoặc nhiều chất mang dược dụng.

Có nhiều tài liệu chuẩn trong đó mô tả quy trình bào chế các dược phẩm khác nhau thích hợp để sử dụng hợp chất theo sáng chế. Ví dụ về các dược phẩm tiềm năng và các quy trình bào chế có trong, ví dụ, các tài liệu Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (ấn bản hiện hành); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman, biên tập Lachman và Schwartz) ấn bản hiện hành, của nhà xuất bản Marcel Dekker, Inc., cũng như

Remington's Pharmaceutical Sciences (biên tập Arthur Osol), 1553-1593 (ấn bản hiện hành).

Việc sử dụng hợp chất theo sáng chế có thể được thực hiện theo các bệnh nhân cần điều trị, ví dụ, dùng qua đường miệng, qua mũi, ngoài đường tiêu hóa (dưới da, trong tĩnh mạch, trong bắp, trong xương ức bằng cách truyền) bằng cách xông, qua đường trực tràng, qua âm đạo, sử dụng khu trú và bằng cách dùng qua mắt.

Các dạng liều rắn dùng qua đường miệng có thể được dùng để sử dụng hợp chất theo sáng chế bao gồm các dạng rắn như viên nén, viên nang bao gel, viên nang, viên con nhộng, hạt, viên hình thoi và bột. Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng một mình hoặc kết hợp với nhiều chất mang, chất pha loãng được dùng (như sucroza, manitol, lactoza, tinh bột) và các tá dược đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất tạo hỗn dịch, chất hòa tan, chất đệm, chất kết dính, chất gây rã, chất bảo quản, chất màu, hương liệu, chất làm trơn, và các chất tương tự. Viên nang, viên nén và gel giải phóng theo thời gian cũng tạo điều kiện thuận lợi cho việc sử dụng hợp chất theo sáng chế.

Các dạng liều lỏng dùng qua đường miệng cũng có thể được dùng để sử dụng hợp chất theo sáng chế, bao gồm dung dịch trong nước hoặc không trong nước, nhũ dịch, hỗn dịch, xirô, và cồn ngọt. Các dạng liều này cũng có thể chứa chất pha loãng trợ thích hợp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật như nước và tá dược thích hợp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật như chất bảo quản, chất làm ẩm, chất làm ngọt, hương liệu, cũng như các chất tạo nhũ dịch và/hoặc tạo hỗn dịch hợp chất theo sáng chế. Hợp chất theo sáng chế có thể được tiêm, ví dụ, trong tĩnh mạch, ở dạng dung dịch vô trùng đẳng trương. Các dược phẩm khác cũng có thể được dùng.

Viên đạn dùng qua đường trực tràng chứa hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế bằng cách phối hợp hợp chất với tá dược thích hợp như bơ cacao, salixylat và polyetylen glycol. Dược phẩm dùng qua đường âm đạo có thể ở

dạng vòng đặt âm đạo, nút bông, kem, gel, bột, hoặc dược phẩm dùng bằng cách phun có chứa, ngoài hoạt chất, các chất mang thích hợp như đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật.

Để dùng tại chỗ, dược phẩm có thể ở dạng kem, thuốc mỡ, dầu xoa bóp, thuốc xức, nhũ dịch, hỗn dịch, gel, dung dịch, bột nhão, bột, thuốc xịt, và thuốc nhỏ giọt thích hợp để dùng cho da, mắt, tai hoặc mũi. Việc dùng tại chỗ cũng có thể bao gồm dùng qua da bằng cách như dùng miếng dán qua da.

Dược phẩm khí dung thích hợp để dùng bằng cách xông cũng có thể được bào chế. Ví dụ, để điều trị các rối loạn đường hô hấp, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng bằng cách xông ở dạng bột (ví dụ, được tạo kích thước micron) hoặc ở dạng hỗn dịch hoặc dung dịch tán nhỏ. Dược phẩm khí dung có thể được chứa trong thiết bị đẩy có thể sử dụng được gia áp.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa dạng III trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-xyclohexyl}-3,3-dimetyl-ure hydroclorua.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa dạng I trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-xyclohexyl}-3,3-dimetyl-ure hydroclorua và dạng III trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-xyclohexyl}-3,3-dimetyl-ure hydroclorua.

Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng hợp chất theo sáng chế trong việc sản xuất dược phẩm để điều trị các tình trạng cần có sự điều hòa thụ thể dopamin, ví dụ, thụ thể dopamin D<sub>3</sub> và/hoặc D<sub>2</sub>.

Sự loạn năng của hệ chất dẫn truyền thần kinh liên quan đến dopamin kéo theo tình trạng bệnh lý của một số rối loạn thoái hóa thần kinh và tâm thần, lần lượt như tâm thần phân liệt, lạm dụng thuốc và bệnh Parkinson. Tác dụng của dopamin được gián tiếp qua ít nhất năm thụ thể dopamin riêng biệt thuộc họ D<sub>1</sub> - (D<sub>1</sub>, D<sub>5</sub>) hoặc D<sub>2</sub> - (D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>). Thụ thể D<sub>3</sub> đã được chỉ ra là có sự phân bố đặc

trung trong hệ dopamin trong não. Cụ thể là, mật độ cao được phát hiện trong các cấu trúc rìa nhất định, như vùng nhân áp ngoài và vùng đảo Calleja. Do đó, đích ưu tiên của thụ thể D<sub>3</sub> có thể là phương pháp nhiều triển vọng đối với sự điều hòa có nhiều tính chọn lọc hơn chức năng dopamin và do đó có thể là phương pháp nhiều triển vọng đối với việc can thiệp điều trị một số bất thường, như bệnh tâm thần phân liệt, loạn chức năng cảm xúc hoặc nhận thức và nghiện (tham khảo, ví dụ, Sokoloff, P. *et al.*: *Nature*, 1990, 347, 146; Schwartz, J. C., *et al.*: *Clin. Neuropharmacol.* 1993, 16, 295; Levant, B.: *Pharmacol. Rev.* 1997, 49, 231), nghiện (tham khảo, ví dụ, Pilla, C. *et al.*: *Nature* 1999, 400, 371) và bệnh Parkinson (tham khảo, ví dụ, Levant, B. *et al.*: *CNS Drugs* 1999, 12, 391) hoặc đau (tham khảo, ví dụ, Levant, B. *et al.*: *Neurosci. Lett.* 2001, 303, 9).

Thụ thể dopamin D<sub>2</sub> được phân bố rộng rãi trong não và được biết là có liên quan đến nhiều chức năng sinh lý và tình trạng bệnh lý. Các chất đối kháng D<sub>2</sub> được sử dụng rộng rãi làm thuốc ví dụ như các thuốc chống loạn thần. Tuy nhiên, tính chất đối kháng quan trọng này của thụ thể D<sub>2</sub> còn được biết rất rõ là dẫn đến các tác dụng phụ không mong muốn như các triệu chứng vận động ngoài bó tháp, làm rối loạn sự giảm tâm thần vận động hoặc làm rối loạn nhận thức. Các tác dụng phụ này hạn chế rất nhiều khả năng sử dụng các hợp chất đối kháng D<sub>2</sub> trong điều trị. (Wong A. H. C. *et al.*: *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2003, 27, 269.)

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị các tình trạng mà cần có sự điều hòa ưu tiên thụ thể dopamin D<sub>3</sub> và/hoặc D<sub>2</sub>, ví dụ các chứng loạn tâm thần (ví dụ tâm thần phân liệt, rối loạn phân liệt cảm xúc), suy yếu nhận thức đi kèm với tâm thần phân liệt, thiếu nhận thức từ nhẹ đến vừa, sa sút trí tuệ, các tình trạng loạn tâm thần kết hợp với sa sút trí tuệ, trầm cảm loạn tâm thần, hưng cảm, hưng cảm cấp, rối loạn lưỡng cực, rối loạn paranoia và hoang tưởng, các rối loạn vận động như bệnh Parkinson, hội chứng Parkinson do thuốc an thần, loạn vận động muộn, các rối loạn ăn uống (ví dụ tình trạng kích động ăn vô độ), rối loạn thiếu chú ý, rối loạn tăng hoạt động ở trẻ em, trầm cảm,

lo âu, loạn chức năng sinh dục, rối loạn giấc ngủ, nôn, gây gổ, tự kỷ và lạm dụng thuốc, phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu đa hình hoặc solvat theo sáng chế hoặc hỗn hợp của chúng.

Ứng dụng ưu tiên đối với các chất đối kháng  $D_3/D_2$  với sự ưu tiên  $D_3$  theo sáng chế là trong việc điều trị tâm thần phân liệt, rối loạn phân liệt cảm xúc, suy yếu nhận thức đi kèm với tâm thần phân liệt, thiếu nhận thức từ nhẹ đến vừa, sa sút trí tuệ, tình trạng loạn tâm thần kết hợp với sa sút trí tuệ, trầm cảm loạn tâm thần, hưng cảm, hưng cảm cấp, rối loạn lưỡng cực, rối loạn paranoia và hoang tưởng, rối loạn vận động như bệnh Parkinson, hội chứng Parkinson do thuốc an thần, trầm cảm, lo âu, lạm dụng thuốc (ví dụ, lạm dụng cocain).

Theo một phương án, bệnh được điều trị là bệnh tâm thần phân liệt. Theo một phương án, bệnh được điều trị là bệnh hưng cảm cấp. Theo phương án khác nữa, bệnh được điều trị là bệnh hưng cảm cấp kết hợp với rối loạn lưỡng cực.

Kết hợp đặc biệt hai hoạt động thụ thể được mô tả trên đây cho phép sự biểu hiện đồng thời các hoạt động có lợi là đối kháng  $D_3$  (ví dụ tác dụng gia tăng nhận thức, ức chế các triệu chứng vận động ngoài bó tháp, hoạt động ức chế đối với sự lạm dụng thuốc) và đối kháng  $D_2$  (ví dụ tác dụng chống loạn thần). Thêm nữa, ngạc nhiên là kết hợp tương tự cho kết quả là xóa bỏ các đặc điểm bất lợi của sự đối kháng  $D_2$  (ví dụ các triệu chứng ngoài bó tháp, giảm bệnh tâm thần vận động, rối loạn nhận thức).

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế được dùng ở dạng liệu pháp đơn. Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế được dùng ở dạng một phần của liệu pháp kết hợp. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với các thuốc hoặc các liệu pháp khác được dùng để điều trị/phòng ngừa/ngăn chặn hoặc giảm bệnh hoặc tình trạng mà hợp chất theo sáng chế là hữu dụng khi được dùng.

(Các) dược chất khác có thể được dùng, bằng cách và với lượng thường được dùng đối với nó, đồng thời hoặc kế tiếp với hợp chất theo sáng chế. Khi hợp chất theo sáng chế được dùng đồng thời với một hoặc nhiều thuốc khác, dược phẩm dạng liều đơn vị chứa các thuốc khác này cùng với hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng. Do đó, dược phẩm theo sáng chế bao gồm các dược phẩm mà ngoài hợp chất theo sáng chế, chúng còn chứa một hoặc nhiều hoạt chất khác.

Thông thường, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng ở chế độ liều hàng ngày (đối với người lớn) với lượng, ví dụ, liều dùng qua đường miệng nằm trong khoảng từ 1mg đến 500mg, như nằm trong khoảng từ 10mg đến 400mg, ví dụ nằm trong khoảng từ 10mg đến 250mg hoặc liều trong tĩnh mạch, dưới da, hoặc trong bắp nằm trong khoảng từ 0,1mg đến 100mg, như nằm trong khoảng từ 0,1mg đến 50mg, ví dụ nằm trong khoảng từ 1 đến 25mg hợp chất theo sáng chế.

Theo các phương án nhất định, hoạt chất được dùng với lượng khoảng 0,05mg, khoảng 0,1mg, khoảng 0,2mg, khoảng 0,3mg, khoảng 0,4mg, khoảng 0,5mg, khoảng 1mg, khoảng 1,5mg, khoảng 2mg, khoảng 2,5mg, khoảng 3mg, khoảng 3,5mg, khoảng 4mg, khoảng 4,5mg, khoảng 5mg, khoảng 5,5mg, khoảng 6mg, khoảng 6,5mg, khoảng 7mg, khoảng 7,5mg, khoảng 8mg, khoảng 8,5mg, khoảng 9mg, khoảng 9,5mg, khoảng 10mg, khoảng 10,5mg, khoảng 11mg, khoảng 11,5mg, khoảng 12mg, khoảng 12,5 mg hoặc khoảng 15 mg. Ví dụ, hoạt chất được dùng với lượng khoảng 0,5mg, khoảng 1,0mg, khoảng 1,5mg, khoảng 2mg, khoảng 2,5mg, khoảng 3mg, khoảng 3,5mg, khoảng 4mg, khoảng 4,5mg, khoảng 5mg hoặc khoảng 6mg. Theo phương án ví dụ, hoạt chất được dùng với lượng khoảng 1,5mg, khoảng 3mg hoặc khoảng 4,5mg. Theo phương án khác nữa, hoạt chất được dùng với lượng nằm trong khoảng giữa hai lượng liều bất kỳ nêu trên. Ví dụ, hoạt chất được dùng với lượng nằm trong khoảng từ 0,5mg đến 12mg, nằm trong khoảng từ 0,5mg đến 6mg, nằm trong

khoảng từ 1mg đến 6mg. Theo phương án ví dụ, hoạt chất được dùng với lượng nằm trong khoảng từ 1,5mg đến 4,5mg.

Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng từ 1 đến 4 lần một ngày, ví dụ, một lần một ngày, hai lần một ngày. Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng một cách thích hợp trong một thời gian điều trị liên tục, ví dụ trong một tuần hoặc hơn.

Đối tượng bị bệnh và cần điều trị, ví dụ, bệnh tâm thần phân liệt, hưng cảm cấp, và các bệnh khác được đề cập trên đây có thể được điều trị bằng cách dùng lượng hữu hiệu trong điều trị dạng III trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-xyclohexyl}-3,3-dimetyl-ure hydroclorua (tùy ý với một hoặc nhiều dạng khác của trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-xyclohexyl}-3,3-dimetyl-ure hydroclorua, như, ví dụ, dạng I trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-xyclohexyl}-3,3-dimetyl-ure hydroclorua) được tạo thành theo, ví dụ và không chỉ giới hạn ở, dược phẩm và dạng liều được mô tả ở đây.

Thuật ngữ "khoảng" hoặc "xấp xỉ" như được sử dụng ở đây có nghĩa là trong khoảng sai số chấp nhận được đối với giá trị cụ thể như được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này xác định, khoảng này sẽ tùy thuộc một phần vào cách giá trị được đo lường hoặc xác định, tức là, tùy thuộc vào các giới hạn của hệ đo lường. Ví dụ, "khoảng" có thể có nghĩa là trong 1 độ lệch chuẩn hoặc nhiều hơn 1 độ lệch chuẩn, theo thực tế trong lĩnh vực kỹ thuật. Cách khác, "khoảng" có thể có nghĩa là khoảng tối đa 20%, tốt hơn là tối đa 10%, tốt hơn nữa là tối đa 5%, và tốt hơn nữa là tối đa 1% giá trị được đưa ra.

Thuật ngữ “về cơ bản là tinh khiết” có nghĩa là hợp chất có độ tinh khiết lớn hơn, ví dụ, khoảng 90% trọng lượng, ví dụ, lớn hơn khoảng 91% trọng lượng, lớn hơn khoảng 92% trọng lượng, lớn hơn khoảng 93% trọng lượng, lớn hơn khoảng 94% trọng lượng, lớn hơn khoảng 95% trọng lượng, lớn hơn khoảng 96% trọng lượng, lớn hơn khoảng 97% trọng lượng, lớn hơn khoảng 97,5%

trọng lượng, lớn hơn khoảng 98% trọng lượng, lớn hơn khoảng 99% trọng lượng, lớn hơn khoảng 99,5% trọng lượng, hoặc lớn hơn khoảng 99,9% trọng lượng.

Thuật ngữ “điều trị” có nghĩa là làm thuyên giảm, làm nhẹ bớt, trì hoãn, giảm, đảo ngược, cải thiện hoặc ngăn ngừa ít nhất một triệu chứng của bệnh ở đối tượng bị bệnh. Thuật ngữ “điều trị” cũng có thể có nghĩa là kìm hãm, trì hoãn sự khởi phát (tức là, thời kỳ trước khi có biểu hiện lâm sàng của bệnh) và/hoặc giảm nguy cơ tiến triển hoặc giảm nguy cơ xấu đi của bệnh.

“Lượng hữu hiệu” là lượng hợp chất theo sáng chế mà, khi được cho bệnh nhân (ví dụ động vật có vú) dùng để điều trị bệnh, là đủ cho việc tác dụng đến việc điều trị bệnh đó, hoặc lượng hợp chất mà đủ để điều hòa thụ thể dopamin (ví dụ, thụ thể dopamin D<sub>2</sub> và/hoặc dopamin D<sub>3</sub>) để đạt được mục đích của sáng chế. “Lượng hữu hiệu” sẽ thay đổi tùy thuộc vào hợp chất, bệnh và độ nặng của bệnh và tuổi tác, thể trọng, v.v. của bệnh nhân cần điều trị.

Tốt hơn là đối tượng hoặc bệnh nhân mà sử dụng hợp chất điều trị là chế độ điều trị hữu hiệu đối với bệnh hoặc rối loạn là người, nhưng cũng có thể là động vật bất kỳ, bao gồm động vật trong phòng thí nghiệm trong trường hợp thử nghiệm hoặc sàng lọc lâm sàng hoặc thử nghiệm hoạt tính. Do đó, như có thể được hiểu dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, các phương pháp, hợp chất và dược phẩm theo sáng chế là đặc biệt thích hợp để dùng cho động vật bất kỳ, đặc biệt là động vật có vú, và bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, con người, động vật nuôi trong nhà, như mèo hoặc chó, động vật nuôi trong trang trại như, không chỉ giới hạn ở, bò, ngựa, dê, cừu, và lợn, động vật hoang dã (sống trong hoang dã hoặc trong vườn thú), động vật nghiên cứu, như chuột, thỏ, dê, cừu, lợn, chó, mèo, v.v., các loài lông vũ, như gà, gà tây, chim biết hát, v.v., tức là, để dùng trong lĩnh vực thú y.

### **Ví dụ thực hiện sáng chế**

### Phân tích nhiễu xạ bột tia X (XRD: X-Ray Powder Diffraction)

Lượng nhỏ mẫu (~ 12mg) được cho vào vòng kẹp nền bằng không và phơi trước bức xạ  $\text{CuK}\alpha$  (30kV x 15 mA) trong nhiễu xạ kế tia X đỉnh bằng góc rộng (Model MiniFlex, Rigaku/MSI Inc., Woodlands, TX). Thiết bị được vận hành theo phương thức quét từng bước, với các số gia  $0,05^\circ 2\theta$ . Khoảng góc là từ  $2^\circ$  đến  $40^\circ 2\theta$ , và tốc độ quét nằm trong khoảng từ  $1,0^\circ$  đến  $3,0^\circ 2\theta/\text{phút}$ . Việc thu thập và phân tích số liệu được thực hiện sử dụng phần mềm có bán trên thị trường (JADE, version 7,1, Materials Data, Inc., Livermore, CA).

### Phép đo phổ Raman biến đổi Fourier (FT-Raman).

Lượng nhỏ mẫu (~ 5 mg) được cho vào bản thủy tinh và được phơi trước tia laser Raman trong phổ kế Raman (Thermo Nicolet Nexus 670 FT-IR/phổ kế FT-Raman, Thermo Electron, Waltham MA) sử dụng phần mềm Nicolet EZ Omnic 5,1. Tất cả quang phổ được chạy ở mức dịch chuyển Stokes từ 3600 đến  $100\text{ cm}^{-1}$ , 100 lần quét và độ phân giải  $2\text{ cm}^{-1}$ .

### Phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân (DSC)

Dụng cụ đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân (MDSC Q1000, TA Instruments, New Castle, DE) với thiết bị phụ trợ làm lạnh được sử dụng. Dụng cụ được định cỡ bằng mẫu indium tinh khiết. Khoảng 3-5mg mẫu được cân trong đĩa cân nhôm mở và được gia nhiệt trong điều kiện thổi nitơ khô (tốc độ dòng 50 ml/phút) ở tốc độ  $10^\circ\text{C}/\text{phút}$ . Số liệu được phân tích sử dụng Universal Analysis 2000 (TA instruments, New Castle, DE).

### Phân tích nhiệt trọng (TGA)

Sử dụng dụng cụ phân tích nhiệt trọng (Pyris 1, Perkin Elmer, Wellesley, MA) với việc làm mát bằng không khí. Khoảng 3~7mg mẫu được cân trong đĩa cân TGA platin và được gia nhiệt trong điều kiện thổi nitơ khô (tốc độ dòng 70

ml/phút) ở tốc độ 10°C/phút. Số liệu được phân tích sử dụng phần mềm Pyris (version 5.00.02, Perkin Elmer, Wellesley, MA).

Trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-xyclohexyl}-3,3-dimetyl-ure hydroclorua dạng I được điều chế như được mô tả trong đơn yêu cầu cấp patent Hungary số P0700339.

#### Quy trình thử nghiệm chung

Trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-xyclohexyl}-3,3-dimetyl-ure hydroclorua được kết tinh bằng cách sử dụng các dung môi trong ba trường hợp:

- (i) kết tinh lại từ dung dịch bão hòa ở nhiệt độ phòng,
- (ii) kết tinh lại từ dung dịch bão hòa ở nhiệt độ xấp xỉ từ 45°C đến 50°C, hoặc
- (iii) kết tinh lại từ huyền phù đặc, tức là từ dung dịch siêu bão hòa với sự có mặt của trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-xyclohexyl}-3,3-dimetyl-ure hydroclorua không hòa tan.

Để thu được các mẫu khác nhau từ một bộ điều chế mẫu, phương pháp điều chế sau được sử dụng.

Lượng dạng I trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-xyclohexyl}-3,3-dimetyl-ure hydroclorua được cân được phân tán trong thể tích không đổi dung môi cụ thể ở 25°C trong ống thử nghiệm thủy tinh, sau đó ống này được nút và siêu âm trong 2 giờ. Một phần ba mẫu này được lấy ra, lọc qua bộ lọc ống tiêm và chuyển đến đĩa lỗ để kết tinh lại (trường hợp (i)). Mẫu còn lại được siêu âm/lắc tiếp trong bồn nước ở nhiệt độ xấp xỉ 45°C trong hai giờ. Nửa mẫu còn lại được lọc và chuyển qua đĩa lỗ để kết tinh lại (trường hợp (ii)). Huyền phù đặc còn lại được để yên trong ống thử nghiệm (trường hợp (iii)). Trong quy trình này, nếu tại điểm bất kỳ toàn bộ hợp chất ban đầu được hòa tan

trong dung môi nhiều hơn thì dạng I trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-xyclohexyl}-3,3-dimetyl-ure hydroclorua sẽ được bổ sung để duy trì sự bão hòa.

Việc kết tinh lại được thực hiện ở nhiệt độ phòng, và các mẫu được kết tinh lại được làm khô trong điều kiện môi trường.

Ví dụ 1: Điều chế dạng III trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-xyclohexyl}-3,3-dimetyl-ure hydroclorua.

Dạng III trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-xyclohexyl}-3,3-dimetyl-ure hydroclorua được điều chế bằng cách sử dụng quy trình chung nêu trên, sử dụng pyridin làm dung môi, và sản phẩm được tách từ mẫu theo trường hợp (ii).

Vị trí đỉnh đối với mẫu XRPD trên Fig.5 (dạng III) được cung cấp trên Bảng 1

Bảng 1

| Dạng III |                   |                    |
|----------|-------------------|--------------------|
| 2θ (°)   | Khoảng cách d (Å) | Cường độ tương đối |
| 4,11     | 21,480            | 23,4               |
| 10,27    | 8,608             | 1,2                |
| 10,58    | 8,359             | 3,5                |
| 11,04    | 8,011             | 4,7                |
| 12,34    | 7,167             | 100,0              |
| 12,60    | 7,019             | 28,8               |
| 14,32    | 6,180             | 19,9               |
| 14,71    | 6,017             | 10,1               |
| 15,28    | 5,795             | 6,0                |
| 16,50    | 5,368             | 51,0               |
| 16,85    | 5,257             | 14,2               |
| 17,41    | 5,090             | 45,7               |
| 17,97    | 4,932             | 45,3               |
| 18,63    | 4,759             | 10,5               |
| 19,13    | 4,636             | 58,6               |
| 20,64    | 4,300             | 33,9               |
| 21,10    | 4,207             | 8,2                |

# 21353

|       |       |      |
|-------|-------|------|
| 21,55 | 4,120 | 6,4  |
| 21,86 | 4,063 | 3,4  |
| 22,49 | 3,950 | 44,1 |
| 23,77 | 3,740 | 23,4 |
| 24,24 | 3,669 | 37,5 |
| 24,85 | 3,581 | 3,7  |
| 25,17 | 3,535 | 16,5 |
| 25,47 | 3,495 | 17,8 |
| 26,25 | 3,392 | 6,4  |
| 26,47 | 3,365 | 6,4  |
| 27,03 | 3,296 | 30,1 |
| 27,51 | 3,240 | 14,3 |
| 27,71 | 3,217 | 11,6 |
| 29,08 | 3,068 | 24,7 |
| 29,70 | 3,005 | 7,5  |
| 30,02 | 2,974 | 4,8  |
| 30,41 | 2,937 | 1,6  |
| 31,39 | 2,848 | 35,3 |
| 31,68 | 2,822 | 13,7 |
| 32,20 | 2,778 | 3,7  |
| 32,37 | 2,763 | 1,6  |
| 32,74 | 2,733 | 1,4  |
| 33,38 | 2,682 | 33,7 |
| 33,98 | 2,636 | 4,1  |
| 34,52 | 2,596 | 1,9  |
| 34,93 | 2,567 | 9,8  |
| 35,40 | 2,534 | 25,8 |
| 35,80 | 2,506 | 8,5  |
| 36,24 | 2,477 | 6,8  |
| 36,84 | 2,438 | 3,2  |
| 37,65 | 2,387 | 7,4  |
| 38,05 | 2,363 | 19,9 |

## YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Tinh thể của trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-xyclohexyl}-3,3-dimetyl-ure hydroclorua (dạng III) có mẫu nhiễu xạ bột tia X (bức xạ CuK $\alpha$ ) bao gồm các đỉnh đặc trưng ở 2 $\theta$  là 4,1, là 12,3, là 16,5, và 17,4  $\pm$  0,2 độ.
2. Tinh thể theo điểm 1, có mẫu nhiễu xạ bột tia X (bức xạ CuK $\alpha$ ) là như được thể hiện trên Fig.5.
3. Tinh thể theo điểm 1, có điểm thu nhiệt nóng chảy ở khoảng 260°C như được xác định bằng phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân (DSC) (tốc độ gia nhiệt là 10°C/phút).
4. Quy trình điều chế tinh thể theo điểm 1, bao gồm các bước:
  - (i) bổ sung trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-xyclohexyl}-3,3-dimetyl-ure hydroclorua vào pyridin; và
  - (ii) kết tủa tinh thể từ dung dịch này.
5. Quy trình theo điểm 4, trong đó hỗn hợp trong bước (i) được gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30°C đến 50°C.
6. Quy trình theo điểm 4, trong đó bước (i) bao gồm việc tạo thành dung dịch bão hòa.
7. Quy trình theo điểm 4, trong đó quy trình này còn bao gồm bước (iii) thu gom tinh thể.
8. Quy trình theo điểm 7, trong đó bước (iii) bao gồm (a) lọc kết tủa được tạo thành trong bước (ii) và (b) làm khô tinh thể.
9. Được phẩm chứa tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3.

21353

1/8

FIG.1

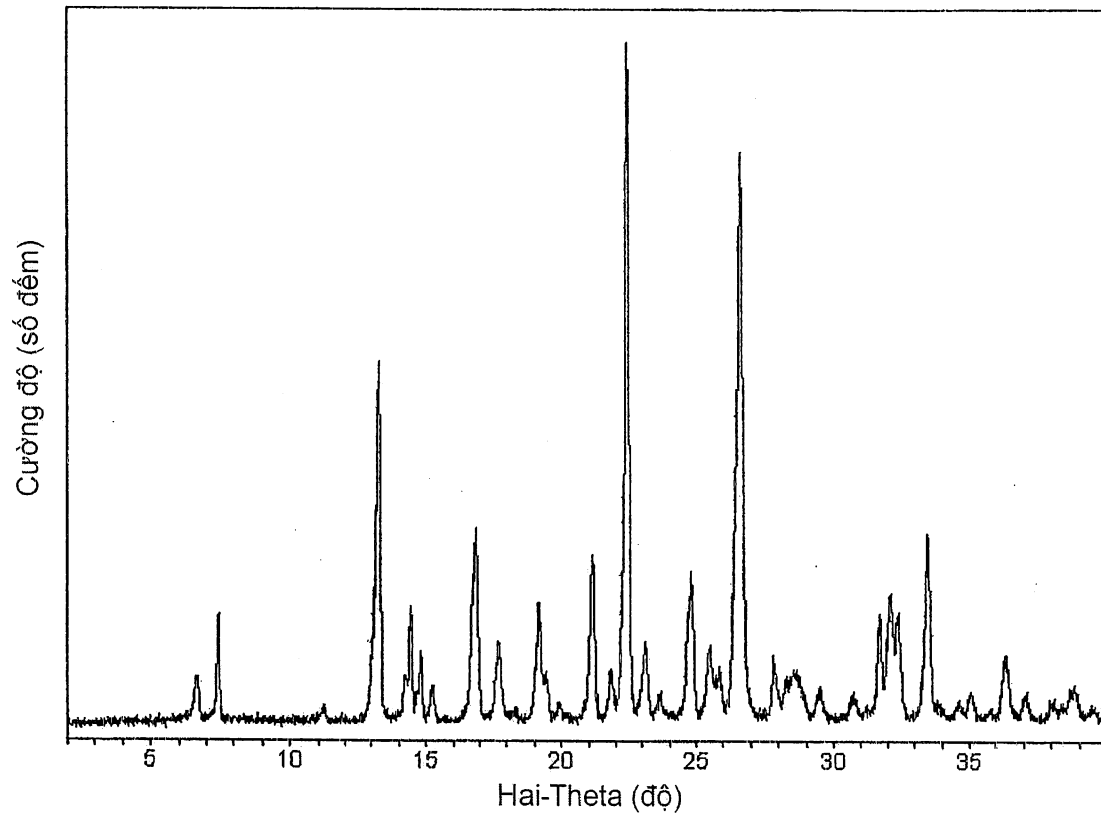


FIG.2

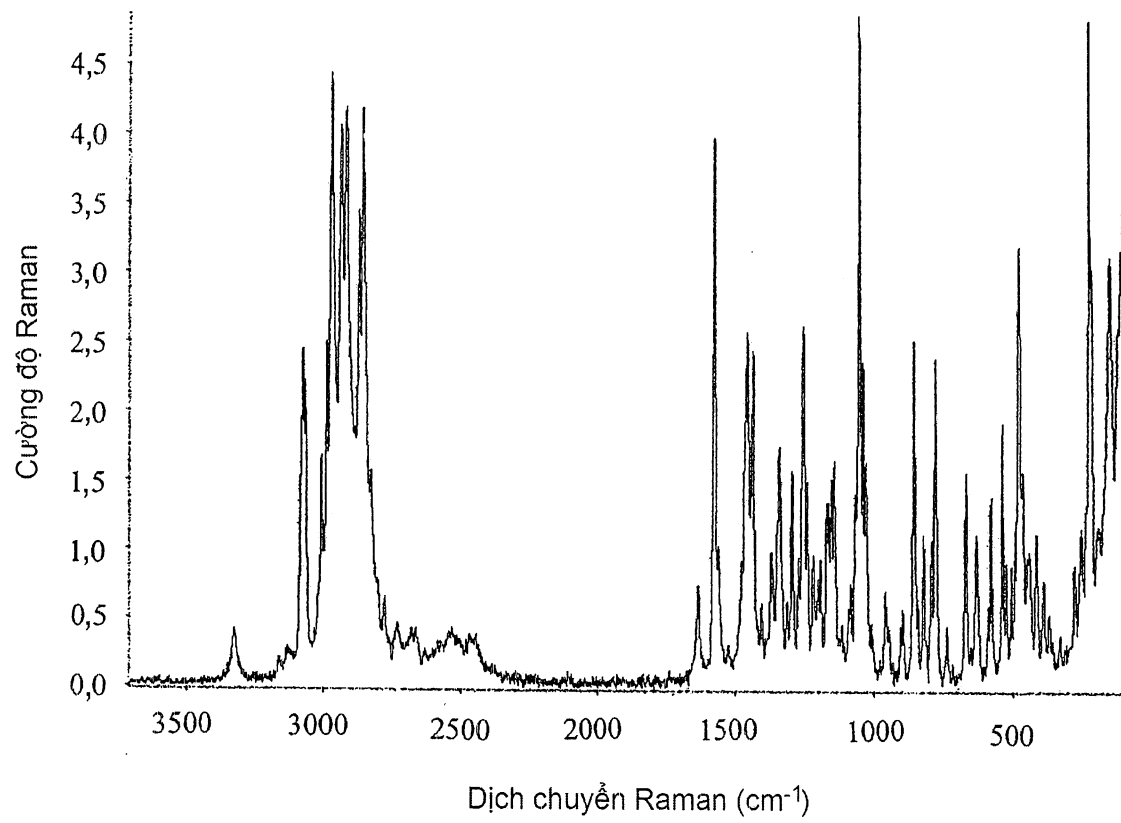


FIG.3

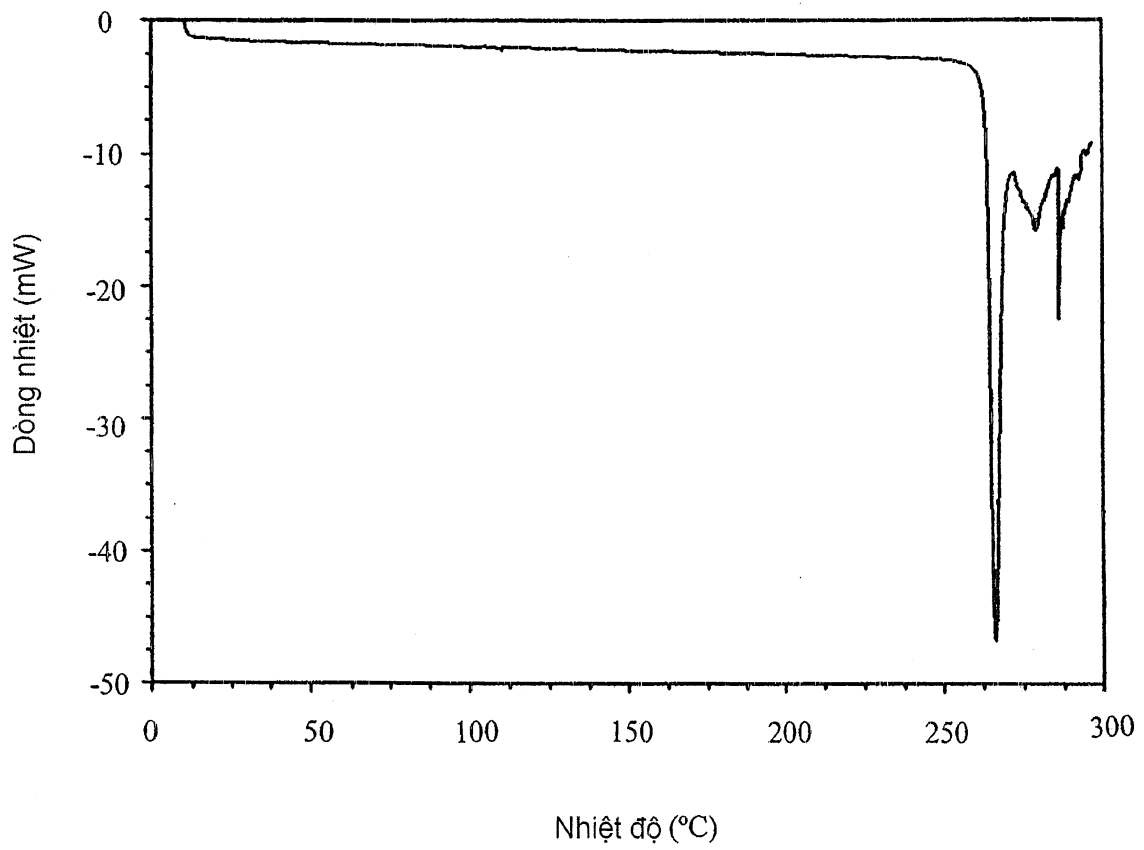
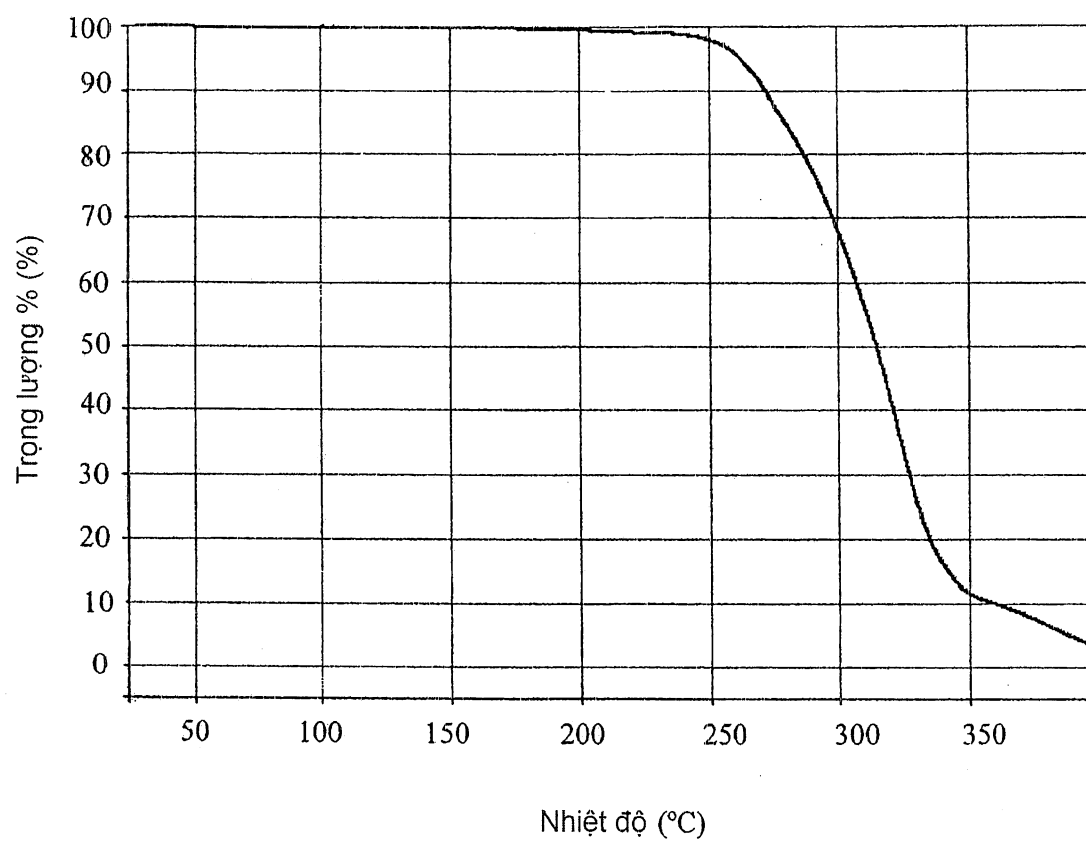


FIG.4



21353

5/8

FIG.5

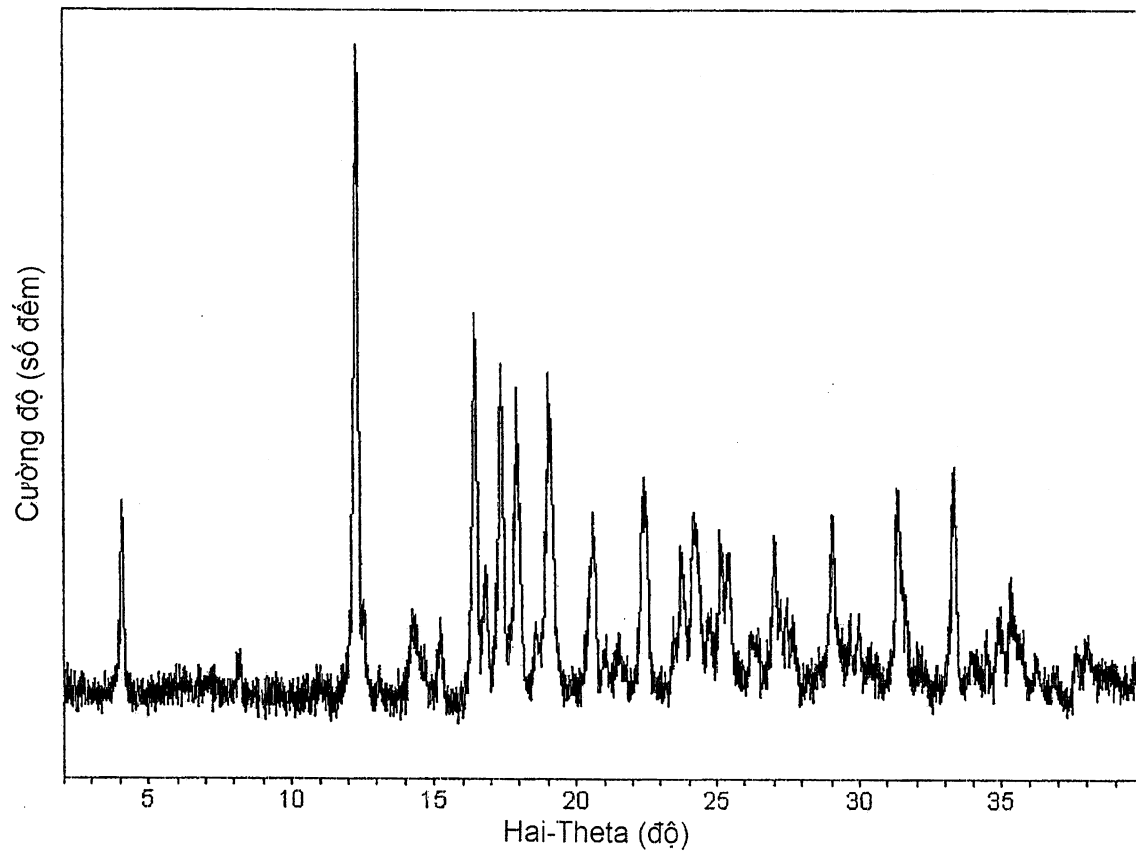
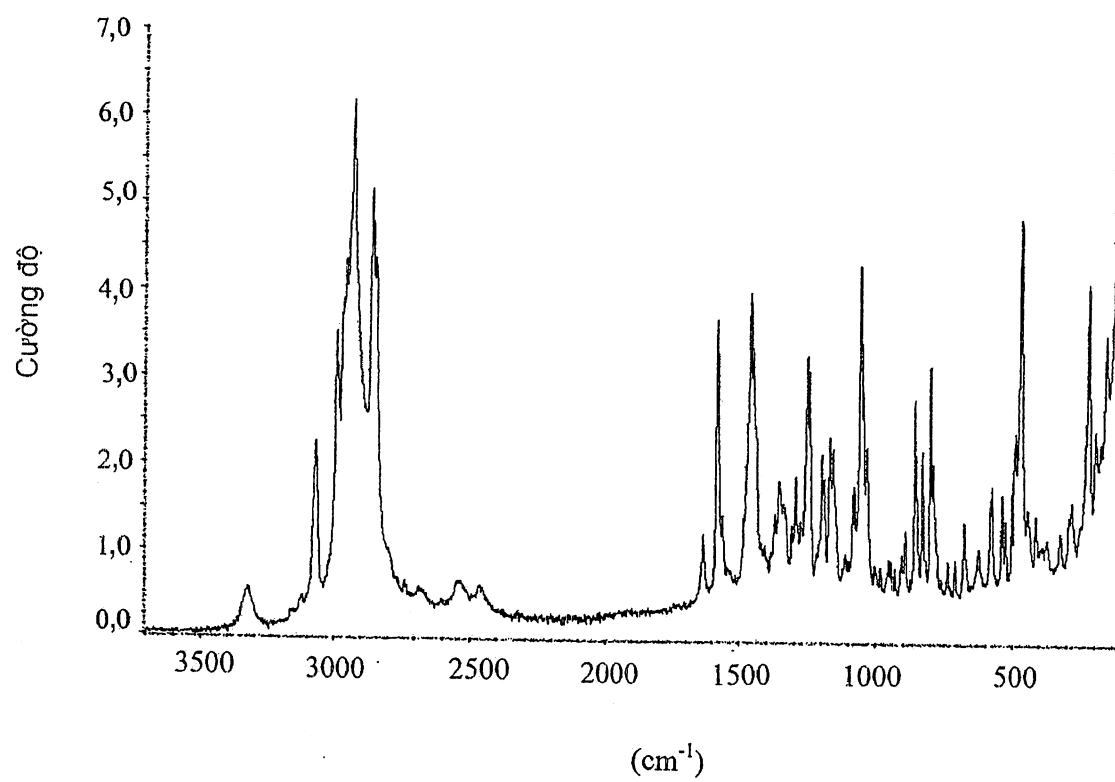


FIG.6



21353

7/8

FIG.7

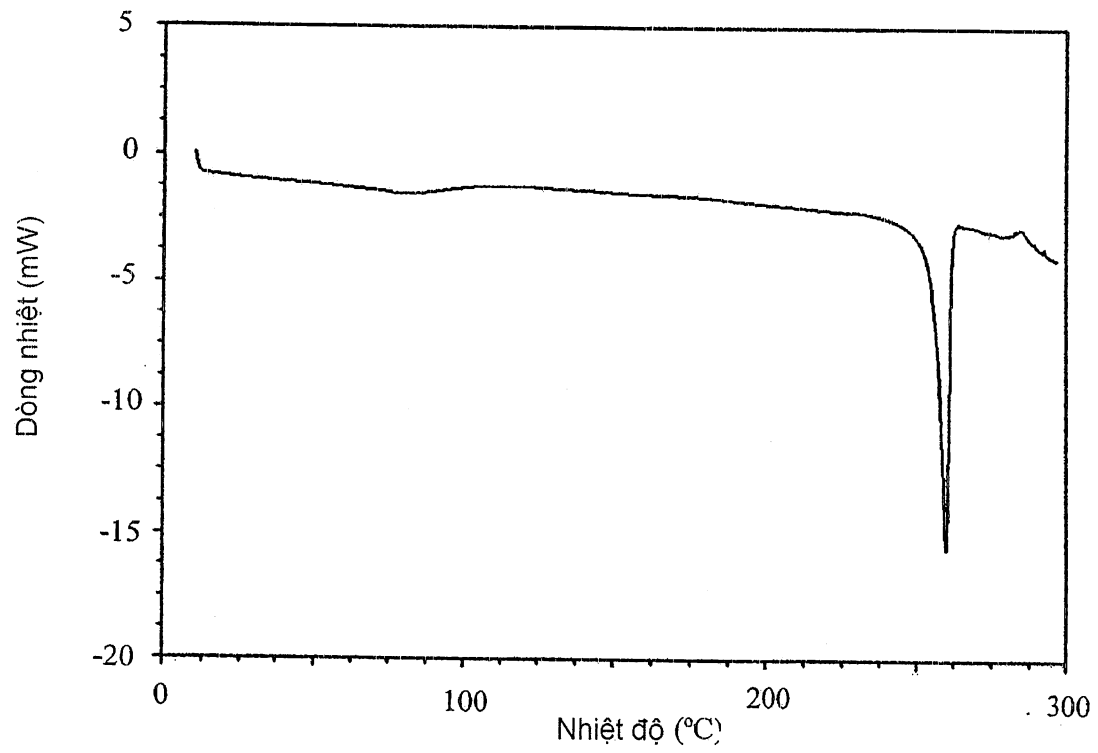


FIG.8

