(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) **1-0021907**

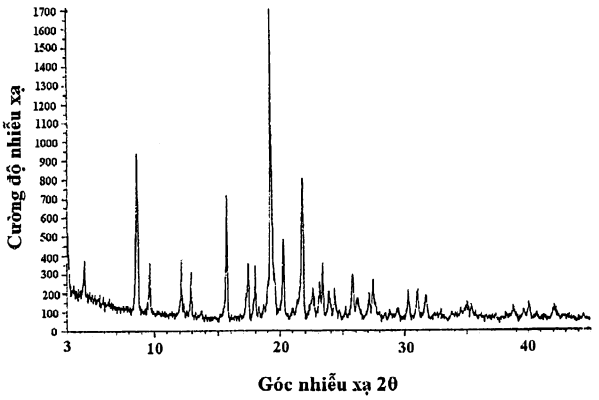
(51)[7] **C07D 413/14**, 413/10, A61K 31/53, A61P 9/10, 29/00

(13) **B**

(21) 1-2016-05074 (22) 18.07.2014
(86) PCT/KR2014/006555 18.07.2014 (87) WO2016/010178 21.01.2016
(45) 25.10.2019 379 (43) 27.03.2017 348
(73) 1. GREEN CROSS CORPORATION (KR)
107, Ihyeon-ro 30beon-gil, Giheung-gu, Yongin-si, Gyeonggi-do 446-770, Republic of Korea
2. LEGOCHEM BIOSCIENCES, INC. (KR)
8-26, Munpyeongseo-ro, Daedeok-gu, Daejeon 306-220, Republic of Korea
(72) CHOI, Soongyu (US), CHOI, Jungsub (KR), YOON, So-Hyun (KR), KIM, Yoo Hoon (KR), KIM, Jae Yeon (KR), LEE, Suk Ho (KR), CHO, Young Lag (KR), SONG, Ho Young (KR), LEE, Dae Yon (KR), BAEK, Sung Yoon (KR), CHAE, Sang Eun (KR), PARK, Tae Kyo (KR), WOO, Sung Ho (KR), KIM, Yong Zu (KR)
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) HỢP CHẤT 5-CLO-N-({(5S)-2-OXO-3-[4-(5,6-ĐIHYĐRO-4H-[1,2,4]TRIAZIN-1-YL)PHENYL]-1,3-OXAZOLIĐIN-5-YL}METYL)THIOPHEN-2-CARBOXAMIT METANSULFONAT Ở DẠNG TINH THỂ KHAN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất 5-clo-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(5,6-đihyđro-4H- [1,2,4]triazin-1 -yl)phenyl]-1,3 -oxazoliđin-5-yl }metyl)thiophen-2-carboxamit metansulfonat ở dạng tinh thể khan và dược phẩm chứa hợp chất này. Hợp chất ở dạng tinh thể khan theo sáng chế có độ ổn định rất cao ngay cả ở nhiệt độ và độ ẩm môi trường cao, do đó có thể được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh, như chứng huyết khối, nhồi máu cơ tim, chứng xơ cứng động mạch, chứng viêm, đột quỵ, chứng đau thắt ngực, chứng tái chít hẹp sau phẫu thuật tạo hình mạch, và nghẽn mạch huyết khối.



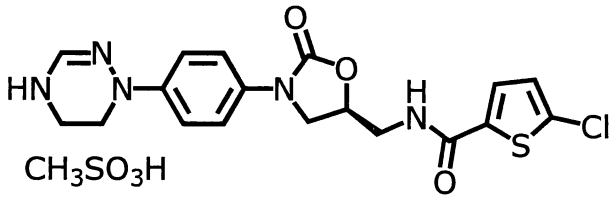
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất 5-clo-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(5,6-đihyđro-4H-[1,2,4]triazin-1-yl)phenyl]-1,3-oxazoliđin-5-yl}metyl)thiophen-2-carboxamit metansulfonat ở dạng tinh thể khan và dược phẩm chứa hợp chất này.

Sáng chế được thực hiện dưới sự tài trợ của Dự án Nghiên cứu và Phát triển Quốc Gia Hàn Quốc (Dự án số. KDDF-201210-04; Mã đăng ký Dự án số. 1345193908; Tên Dự án Nghiên cứu: Phát triển dược chất mới có tác dụng ức chế yếu tố đông máu Xa).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hợp chất 5-clo-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(5,6-đihyđro-4H-[1,2,4]triazin-1-yl)phenyl]-1,3-oxazoliđin-5-yl}metyl)thiophen-2-carboxamit metansulfonat có công thức (1) là chất ức chế yếu tố đông máu Xa đã được biết đến và sử dụng để điều trị và phòng ngừa chứng huyết khối, nhồi máu cơ tim, chứng xơ cứng động mạch, chứng viêm, đột quỵ, chứng đau thắt ngực, chứng tái chít hẹp sau phẫu thuật tạo hình mạch, và nghẽn mạch huyết khối, như đau cách hồi ở chân (xem Patent Mỹ số 817825).



(1)

Theo các hướng dẫn và quy định được ban hành bởi cơ quan quản lý dược phẩm ở nhiều quốc gia, độ ổn định của dược chất ở dạng tinh thể là tiêu chuẩn cần thiết để được cấp số đăng ký lưu hành thuốc trên thị trường. Do đó, có nhu cầu phát triển hợp chất 5-

clo-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(5,6-đihyđro-4H-[1,2,4]triazin-1-yl)phenyl]-1,3-oxazoliđin-5-yl}metyl)thiophen-2-carboxamit metansulfonat ở dạng tinh thể khan có tốc độ hòa tan và độ ổn định rất cao ngay cả ở nhiệt độ và độ ẩm môi trường cao.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế đề xuất hợp chất 5-clo-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(5,6-đihyđro-4H-[1,2,4]triazin-1-yl)phenyl]-1,3-oxazoliđin-5-yl}metyl)thiophen-2-carboxamit metansulfonat ở dạng tinh thể khan đồng nhất và ổn định.

Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa 5-clo-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(5,6-đihyđro-4H-[1,2,4]triazin-1-yl)phenyl]-1,3-oxazoliđin-5-yl}metyl)thiophen-2-carboxamit metansulfonat ở dạng tinh thể khan để điều trị hoặc phòng ngừa ít nhất một bệnh hoặc triệu chứng được chọn từ nhóm bao gồm chứng huyết khối, nhồi máu cơ tim, chứng xơ cứng động mạch, chứng viêm, đột quỵ, chứng đau thắt ngực, chứng tái chít hẹp sau phẫu thuật tạo hình mạch, và nghẽn mạch huyết khối, như đau cách hồi ở chân.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất 5-clo-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(5,6-đihyđro-4H-[1,2,4]triazin-1-yl)phenyl]-1,3-oxazoliđin-5-yl}metyl)thiophen-2-carboxamit metansulfonat ở dạng tinh thể khan, trong đó dạng tinh thể khan này có phổ nhiễu xạ bột tia X sử dụng bức xạ Cu-Kα chứa các đỉnh ở góc nhiễu xạ 2θ bằng 4,302; 8,621; 9,606; 12,103; 12,879; 15,648; 17,353; 17,949; 19,26; 19,577; 20,252; 21,792; 23,108; 23,356; 25,76 và 27,463.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất 5-clo-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(5,6-đihyđro-4H-[1,2,4]triazin-1-yl)phenyl]-1,3-oxazoliđin-5-yl}metyl)thiophen-2-carboxamit metansulfonat ở dạng tinh thể khan, trong đó dạng tinh thể khan này có phổ nhiễu xạ bột tia X sử dụng bức xạ Cu-Kα chứa các đỉnh ở góc nhiễu xạ 2θ bằng 12,022; 15,721; 15,971; 18,125; 18,928; 19,979; 20,311; 20,726; 21,66; 22,805; 23,18; 23,985; 25,857; 27,25; 27,829; 28; 28,189 và 29,753.

Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa hợp chất 5-clo-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(5,6-đihyđro-4H-[1,2,4]triazin-1-yl)phenyl]-1,3-oxazoliđin-5-yl}metyl)thiophen-2-carboxamit

metansulfonat ở dạng tinh thể khan làm hoạt chất.

Hợp chất ở dạng tinh thể khan theo sáng chế có tốc độ hòa tan và độ ổn định rất cao ngay cả ở nhiệt độ và độ ẩm môi trường cao, do đó có thể được sử dụng hữu hiệu để điều trị hoặc phòng ngừa ít nhất một bệnh hoặc triệu chứng được chọn từ nhóm bao gồm chứng huyết khối, nhồi máu cơ tim, chứng xơ cứng động mạch, chứng viêm, đột quỵ, chứng đau thắt ngực, chứng tái chít hẹp sau phẫu thuật tạo hình mạch, và nghẽn mạch huyết khối, như đau cách hồi ở chân.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn thông qua phần mô tả dưới đây cùng các hình vẽ kèm theo.

Fig.1 là đồ thị thể hiện kết quả phân tích phổ nhiễu xạ bột tia X của hợp chất ở dạng tinh thể 1 theo sáng chế.

Fig.2 là đồ thị thể hiện kết quả phân tích nhiệt trọng của hợp chất ở dạng tinh thể 1 theo sáng chế.

Fig.3 là đồ thị thể hiện kết quả phân tích phổ nhiễu xạ bột tia X của hợp chất ở dạng tinh thể 5 theo sáng chế.

Fig.4 là đồ thị thể hiện kết quả phân tích nhiệt quét vi sai của hợp chất ở dạng tinh thể 5 theo sáng chế.

Fig.5 là đồ thị thể hiện kết quả phân tích nhiệt trọng của hợp chất ở dạng tinh thể 5 theo sáng chế.

Fig.6 là ảnh chụp kính hiển vi phân cực của hợp chất ở dạng tinh thể 1 và dạng tinh thể 5 theo sáng chế.

Fig.7 là đồ thị thể hiện kết quả so sánh tốc độ hòa tan của viên nang và viên nén chứa hợp chất ở dạng tinh thể 1 hoặc dạng tinh thể 5 theo sáng chế.

Fig.8 là đồ thị thể hiện tốc độ hòa tan của viên nén chứa hợp chất ở dạng tinh thể 1 hoặc dạng tinh thể 5 theo sáng chế phụ thuộc vào dạng tinh thể.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả cụ thể hơn trong phần mô tả dưới đây.

Hợp chất 5-clo-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(5,6-đihyđro-4H-[1,2,4]triazin-1-yl)phenyl]-1,3-oxazoliđin-5-yl}metyl)thiophen-2-carboxamit metansulfonat ở dạng tinh thể khan (sau đây gọi tắt là "GCC-4401C") theo sáng chế có độ ổn định và độ hòa tan rất cao ở nhiệt độ và độ ẩm môi trường cao.

Hợp chất 5-clo-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(5,6-đihyđro-4H-[1,2,4]triazin-1-yl)phenyl]-1,3-oxazoliđin-5-yl}metyl)thiophen-2-carboxamit metansulfonat ở dạng tinh thể khan có thể dễ dàng được điều chế bằng phương pháp kết tinh bằng cách làm lạnh bằng dung môi hữu cơ, phương pháp kết tinh chân không hoặc phương pháp kết tinh dung môi-đối dung môi.

Hợp chất GCC-4401C được sử dụng làm nguyên liệu phản ứng có thể được điều chế bằng phương pháp mô tả trong WO2011/005029. Hợp chất ở dạng tinh thể khan theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách hòa tan nguyên liệu phản ứng này trong dung môi hữu cơ, bổ sung đối dung môi vào làm lạnh hỗn hợp thu được, sau đó lọc và làm khô tinh thể thu được.

Dung môi hữu cơ có thể được sử dụng được chọn từ nhóm bao gồm metanol, đimetylaxetamit (DMA), đimetylsulfoxit (DMSO) và hỗn hợp của chúng, và metanol được ưu tiên. Đối dung môi có thể được sử dụng được chọn từ nhóm bao gồm rượu isopropylic (IPA), n-butanol, etyl axetat, toluen và hỗn hợp của chúng, và n-butanol được ưu tiên.

Đối dung môi có thể được sử dụng ở thể tích gấp 1 đến 10 lần, tốt hơn nếu 2 đến 3 lần thể tích của dung môi hữu cơ.

Hợp chất ở dạng tinh thể khan theo sáng chế được điều chế bằng cách bổ sung đối dung môi và làm lạnh hỗn hợp thu được, có thể được lọc phân tách bằng phương pháp lọc thông thường, sau đó làm khô ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 55°C đến 65°C trong 3 đến 4 giờ để loại bỏ dung môi còn dư để thu được hợp chất ở dạng tinh thể

khan theo sáng chế.

Theo một phương án, hợp chất ở dạng tinh thể theo sáng chế (sau đây gọi tắt là dạng tinh thể 1) có thể được điều chế bằng quy trình trong đó GCC-4401C được hòa tan trong dung môi hữu cơ (ví dụ metanol), đối dung môi (ví dụ n-butanol) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được làm lạnh, sau đó tinh thể thu được được lọc và làm khô ở nhiệt độ 60 ± 5°C trong 3 đến 4 giờ.

Theo một phương án khác, hợp chất ở dạng tinh thể theo sáng chế (sau đây gọi tắt là dạng tinh thể 5) có thể được điều chế bằng quy trình trong đó GCC-4401C được hòa tan trong dung môi hữu cơ (ví dụ metanol), dung dịch thu được được gia nhiệt đến nhiệt độ 45°C hoặc cao hơn, đối dung môi (ví dụ n-butanol) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được làm lạnh, sau đó tinh thể thu được được lọc và làm khô ở nhiệt độ 60 ± 5°C trong 3 đến 4 giờ.

Theo một khía cạnh, hợp chất ở dạng tinh thể 1 theo sáng chế có phổ nhiễu xạ bột tia X sử dụng bức xạ Cu-Kα chứa các đỉnh đặc trưng ở góc nhiễu xạ 2θ bằng 4,302; 8,621; 9,606; 12,103; 12,879; 15,648; 17,353; 17,949; 19,26; 19,577; 20,252; 21,792; 23,108; 23,356; 25,76 và 27,463. Mỗi đỉnh ở góc nhiễu xạ 2θ có cường độ tương đối bằng 10% hoặc cao hơn. Ngoài ra, kết quả phân tích nhiệt quét vi sai của hợp chất ở dạng tinh thể khan này có đỉnh ở nhiệt độ 178 ± 2°C (xem ví dụ 1).

Theo một khía cạnh khác, hợp chất ở dạng tinh thể 5 theo sáng chế có phổ nhiễu xạ bột tia X sử dụng bức xạ Cu-Kα chứa các đỉnh đặc trưng ở góc nhiễu xạ 2θ bằng 12,022; 15,721; 15,971; 18,125; 18,928; 19,979; 20,311; 20,726; 21,66; 22,805; 23,18; 23,985; 25,857; 27,25; 27,829; 28; 28,189 và 29,753. Mỗi đỉnh ở góc nhiễu xạ 2θ có cường độ tương đối bằng 10% hoặc cao hơn. Ngoài ra, kết quả phân tích nhiệt quét vi sai của hợp chất ở dạng tinh thể khan này có đỉnh ở nhiệt độ 186 ± 2°C (xem ví dụ 2).

Như được kiểm chứng từ kết quả phân tích phổ nhiễu xạ bột tia X, hợp chất ở dạng tinh thể 1 và dạng tinh thể 5 theo sáng chế là dạng tinh thể khan, và độ ổn định của hợp chất ở dạng tinh thể khan này không thay đổi ngay cả khi được nghiền hoặc tiếp xúc với điều kiện ẩm (xem ví dụ thử nghiệm 1). Hơn nữa, các dạng tinh thể theo sáng chế có

tốc độ hòa tan bằng 80% hoặc cao hơn trong 10 phút không phụ thuộc vào dạng bào chế dược phẩm, như viên nén và viên nang chứa các dạng tinh thể này (xem ví dụ thử nghiệm 2). Do đó các dạng tinh thể theo sáng chế, tức là hợp chất GCC-4401C ở dạng tinh thể 1 và hợp chất GCC-4401C ở dạng tinh thể 5 hữu hiệu để điều trị chứng huyết khối, nhồi máu cơ tim, chứng xơ cứng động mạch, chứng viêm, đột quỵ, chứng đau thắt ngực, chứng tái chít hẹp sau phẫu thuật tạo hình mạch, và nghẽn mạch huyết khối, như đau cách hồi ở chân.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất 5-clo-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(5,6-đihyđro-4H-[1,2,4]triazin-1-yl)phenyl]-1,3-oxazoliđin-5-yl}metyl)thiophen-2-carboxamit metansulfonat ở dạng tinh thể khan làm hoạt chất.

Dược phẩm theo sáng chế có thể còn chứa chất mang hoặc tá dược dược dụng. Chất mang, tá dược dược dụng, hoặc hỗn hợp của chúng có thể được chọn lọc phụ thuộc vào phương pháp sử dụng để điều trị đối tượng bị bệnh cụ thể, phương pháp điều trị, hoặc tình trạng bệnh.

Ví dụ về chất mang hoặc tá dược dược dụng bao gồm tá dược, như tinh bột, đường, lactoza, đextrin, manitol, sorbitol, xenluloza tinh thể, hyđroxypropyl xenluloza được thế mạch ngắn, natri carboxymetyl xenluloza, gôm arabic, amylopectin, axit silicic nhẹ khan, và nhôm silicat tổng hợp; tá dược độn hoặc pha loãng, như canxi phosphat và dẫn xuất silica; tá dược dính, như tinh bột, đường, manitol, trehaloza, đextrin, amylopectin, sucroza, gluten, gôm arabic, metyl xenluloza, carboxymetyl xenluloza, natri carboxymetyl xenluloza, xenluloza tinh thể, dẫn xuất xenluloza (ví dụ bao gồm hyđroxypropyl xenluloza và hyđroxypropylmetyl xenluloza), gelatin, muối arginat, và polyvinyl pyroliđon; tá dược trơn, như talc, magie hoặc canxi stearat, dầu thầu dầu được hyđro hóa, bột talc, và polyetylen glycol rắn; tá dược rã, như poviđon, natri croscarmeloza, và crospoviđon; và chất hoạt động bề mặt, như polysorbat, rượu xetylic và glyxerol monostearat.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế theo phương pháp thông thường bất kỳ. Các phương pháp bào chế thông thường được mô tả trong tài lệu: *Remington: The*

Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000)]; và [H. C. Ansel *et al.*, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 7th Edition, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999).

Dược phẩm theo sáng chế có thể chứa hợp chất 5-clo-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(5,6-đihyđro-4H-[1,2,4]triazin-1-yl)phenyl]-1,3-oxazoliđin-5-yl}metyl)thiophen-2-carboxamit metansulfonat ở dạng tinh thể 1 hoặc dạng tinh thể 5 làm hoạt chất ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 95% khối lượng, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 1 đến 70% khối lượng, tính theo tổng khối lượng của dược phẩm.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế dưới dạng thuốc dùng theo đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa, v.v và sử dụng cho đối tượng bị bệnh bằng đường đưa thuốc thích hợp. Tốt hơn nếu, dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế dưới dạng viên nang, viên nén, thể phân tán, hỗn dịch, v.v sau đó sử dụng theo đường miệng.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng liều đơn hoặc chia liều hàng ngày, và thông thường liều hàng ngày dùng cho người có thể nằm trong khoảng từ 2,5 đến 80mg tính theo lượng hoạt chất là, hợp chất 5-clo-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(5,6-đihyđro-4H-[1,2,4]triazin-1-yl)phenyl]-1,3-oxazoliđin-5-yl}metyl)thiophen-2-carboxamit metansulfonat ở dạng tinh thể 1 hoặc dạng tinh thể 5.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn thông qua các ví dụ dưới đây. Các ví dụ này chỉ nhằm mục đích minh họa chứ không giới hạn phạm vi của sáng chế.

Dữ liệu phân tích mô tả trong các ví dụ sau được đo trong các điều kiện sau.

1. Phổ nhiễu xạ bột tia X được phân tích bằng máy quang phổ nhiễu xạ tia X (Bruker Corporation, Germany) sử dụng bức xạ Cu-Kα. Thiết bị và điều kiện được sử dụng để phân tích phổ nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trong Bảng 1.

Bảng 1

Tên thiết bị và bộ phận phát hiện	
Tên thiết bị	Bruker Axs, D8 Advance
Bộ phận phát hiện	PSD-Lynx Eye
Cài đặt thiết bị	
Máy đo góc	Theta/Theta thẳng đứng
Kiểu thu tín hiệu	Phản xạ
Chu kỳ đo	435mm
Bức xạ	Cu Kα (bước sóng = 1,5418 Å)
Thông số quét	
Điện thế (kV) và dòng điện (mA)	40/40
Khoảng quét	3-45°
Kích cỡ thang	0,013°
Thời gian/thang (giây)	0,1 giây
Thời gian vận hành (phút)	5:43
Kiểu quét	Liên tục
Khe phân kỳ	Cố định ở 0,1°
Khe đối tán xạ	8,0 mm
Tốc độ quay/phút	ON

2. Phân tích nhiệt quét vi sai được thực hiện bằng máy phân tích nhiệt quét vi sai (TA Instruments Q2000) ở tốc độ khoảng 50mL/phút trong điều kiện khí nitơ trơ. Nhiệt độ được thiết lập ở 30°C đến 220°C, sau đó tăng 10°C/phút.

3. Phân tích nhiệt trọng được thực hiện bằng thiết bị Shimadzu DTG-60 ở tốc độ khoảng 30mL/phút trong điều kiện khí nitơ trơ. Nhiệt độ được thiết lập ở nhiệt độ phòng đến 220°C với tốc độ tăng đều bằng 10°C/phút, và kết quả được tích hợp nằm trong khoảng từ 30°C đến 105°C.

Ví dụ 1: Điều chế dạng tinh thể 1

Rượu n-butanol được nạp vào thiết bị phản ứng tự động đa khối (8 khối (thiết bị phản ứng song song) Maker: HEL) ở nhiệt độ phòng (30 ± 5°C). Hợp chất 5-clo-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(5,6-đihyđro-4H-[1,2,4]triazin-1-yl)phenyl]-1,3-oxazoliđin-5-yl}metyl)thiophen-2-carboxamit metansulfonat (15g, độ tinh khiết: 99,7%) điều chế theo quy trình mô tả ở trang 28 đến 35 của WO2011/005029 được hòa tan trong metanol (thể tích gấp 8 lần). Dung dịch thu được được bổ sung từ từ vào thiết bị phản ứng nêu trên.

Rượu n-butanol được sử dụng ở thể tích gấp 20 lần.

Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng (30 ± 5°C) trong 1 giờ, sau đó làm lạnh từ từ đến nhiệt độ 0 ± 5°C ở tốc độ bằng 0,5°C/phút. Hỗn hợp thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ, và lọc. Hợp chất đã được lọc được thu nhận và làm khô ở nhiệt độ 60 ± 5°C trong 3-4 giờ để thu được tinh thể màu trắng (10,5g, 99,7%). Tinh thể thu được được chụp ảnh bằng kính hiển vi phân cực (Nikon). Fig.6 là ảnh chụp kính hiển vi phân cực của tinh thể thu được.

Do đó, phổ nhiễu xạ bột tia X của tinh thể này được xác định thể hiện các góc nhiễu xạ (2θ), khoảng cách giữa các mặt tinh thể (trị số d) và cường độ tương đối (%) của các đỉnh, như được thể hiện trên Fig.1 và Bảng 2. Hợp chất tinh thể có các góc nhiễu xạ đặc trưng này (2θ) với cường độ tương đối bằng 10% hoặc cao hơn được gọi là "dạng tinh thể 1."

Bảng 2

Góc nhiễu xạ 2θ (°)	Trị số d	Cường độ tương đối (%)	Góc nhiễu xạ 2θ (°)	Trị số d	Cường độ tương đối (%)
4,302	20,5213	12,1	19,26	4,60471	100
8,621	10,24837	50,2	19,577	4,5308	12,6
9,606	9,20027	16,5	20,252	4,38143	25,6
12,103	7,30705	16,8	21,792	4,07503	45,4
12,879	6,86844	14,6	23,108	3,84582	10,8
15,648	5,6584	37,3	23,356	3,80558	15,2
17,353	5,10632	17,5	25,76	3,45563	13,8
17,949	4,93802	16,9	27,463	3,24512	11,3

Đỉnh phân tích nhiệt quét vi sai, khối lượng mất khi phân tích nhiệt trọng, phổ hồng ngoại và dữ liệu phổ ^{13}C NMR của tinh thể này được thể hiện dưới đây. Fig.2 là đồ thị thể hiện kết quả phân tích nhiệt trọng của hợp chất ở dạng tinh thể 1 theo sáng chế.

Đỉnh phân tích nhiệt quét vi sai: 179,33°C.

Khối lượng mất khi phân tích nhiệt trọng: 0,09% (khối lượng/khối lượng).

Phổ hồng ngoại (KBr, cm^{-1}): 3301, 3453, 3066, 2939, 2357, 2124, 2018, 1962, 1742, 1670, 1644, 1552, 1509, 1486, 1429, 1411, 1361, 1344, 1323, 1301, 1287, 1217,

1196, 1160, 1146, 1105, 1085, 1032, 991, 930, 882, 839, 821, 803, 776, 751, 729, 707, 683, 667.

Dữ liệu phổ ^{13}C NMR: 160,81, 154,16, 148,00, 143,43, 138,47, 134,06, 133,25, 128,45, 128,18, 119,35, 118,08, 71,32, 47,53, 45,94, 42,17, 40,13, 35,71.

Ví dụ 2: Điều chế dạng tinh thể 5

Metanol được nạp vào thiết bị phản ứng tự động đa khối (8 khối (thiết bị phản ứng song song) Maker: HEL) ở nhiệt độ phòng (30 ± 5°C). Hợp chất 5-clo-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(5,6-đihyđro-4H-[1,2,4]triazin-1-yl)phenyl]-1,3-oxazoliđin-5-yl}metyl)thiophen-2-carboxamit metansulfonat (20g, độ tinh khiết: 99,7%) điều chế theo quy trình mô tả ở trang 28 đến 35 của WO2011/005029 được bổ sung vào thiết bị phản ứng này. Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt ở nhiệt độ 45 ± 2°C để thu được dung dịch trong suốt.

Rượu n-butanol được bổ sung từ từ vào dung dịch thu được ở thể tích gấp 20 lần thể tích dung dịch này. Hỗn hợp thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 4 đến 6 giờ, và lọc ở cùng nhiệt độ. Hợp chất thu được được làm khô ở nhiệt độ 60 ± 5°C trong 3 đến 4 giờ để thu được tinh thể màu trắng (15g, 99,7%). Tinh thể thu được được chụp ảnh bằng kính hiển vi phân cực (Nikon). Fig.6 là ảnh chụp kính hiển vi phân cực của tinh thể thu được.

Do đó, phổ nhiễu xạ bột tia X của tinh thể này được xác định thể hiện các góc nhiễu xạ (2θ), khoảng cách giữa các mặt tinh thể (trị số d) và cường độ tương đối (%) của các đỉnh, như được thể hiện trên Fig.3 và Bảng 3. Hợp chất tinh thể có các góc nhiễu xạ đặc trưng này (2θ) với cường độ tương đối bằng 10% hoặc cao hơn được gọi là "dạng tinh thể 5."

Bảng 3

Góc nhiễu xạ 2θ (°)	Trị số d	Cường độ tương đối (%)	Góc nhiễu xạ 2θ (°)	Trị số d	Cường độ tương đối (%)
12,022	7,35574	35	22,805	3,89624	24
15,721	5,63232	19,5	23,18	3,83411	24,4
15,971	5,5449	20,5	23,985	3,70722	100
18,125	4,89032	13,8	25,857	3,44286	18,4
18,928	4,68475	36,6	27,25	3,26999	12,3
19,979	4,44069	29,6	27,829	3,20327	10,1
20,311	4,36871	20,9	28	3,18411	10,3
20,726	4,28226	38,6	28,189	3,16314	12,9
21,66	4,0996	21	29,753	3,00034	15,4

Đỉnh phân tích nhiệt quét vi sai, khối lượng mất khi phân tích nhiệt trọng, phổ hồng ngoại và dữ liệu phổ ^{13}C NMR của tinh thể này được thể hiện. Fig.4 và Fig.5 là đồ thị tương ứng thể hiện kết quả phân tích nhiệt quét vi sai và phân tích nhiệt trọng của hợp chất ở dạng tinh thể 5 theo sáng chế.

Đỉnh phân tích nhiệt quét vi sai: 186°C.

Khối lượng mất khi phân tích nhiệt trọng: 0,00% (khối lượng/khối lượng).

Phổ hồng ngoại (KBr, cm^{-1}): 3315, 3236, 3050, 2963, 2439, 2144, 2167, 2135, 2055, 2015, 1892, 1708, 1656, 1572, 1550, 1514, 1479, 1438, 1419, 1429, 1322, 1303, 1273, 1236, 1226, 1202, 1169, 1150, 1082, 1058, 1038, 1018, 996, 943, 882, 821, 807, 777, 757, 723, 685, 671, 655.

Dữ liệu phổ ^{13}C NMR: 160,81, 154,16, 148,00, 143,43, 138,47, 134,06, 133,25, 128,45, 128,18, 119,35, 118,08, 71,32, 47,53, 45,94, 42,17, 40,13, 35,71.

Ví dụ thử nghiệm 1: Độ ổn định của hợp chất ở dạng tinh thể khan theo sáng chế

Độ ổn định của hợp chất ở dạng tinh thể khan theo sáng chế điều chế theo ví dụ 1 và 2 được đánh giá theo quy trình sau.

1. Đánh giá độ ổn định trong hệ hỗn dịch đặc dung môi

Để xác định xem một dạng tinh thể có bị biến đổi qua lại thành một dạng tinh thể khác hay không trong dung môi được khuấy, thử nghiệm trong hệ hỗn dịch đặc được thực

hiện trong các dung môi khác nhau ở nhiệt độ phòng.

Trước tiên, thiết bị phản ứng tự động đa khối được nạp với mỗi dung môi được thể hiện trong Bảng 4 ở nhiệt độ phòng (30 ± 5°C). Dạng tinh thể 1 được bổ sung vào thiết bị phản ứng này ở nhiệt độ 30 ± 5°C, và gia nhiệt và khuấy cho đến khi thu được dung dịch trong suốt. Sau đó, đối dung môi được thể hiện trong Bảng 4 (n-butanol hoặc IPA) được bổ sung vào thiết bị phản ứng này trong 30 ± 15 phút và khuấy trong 30 ± 15 phút cho đến khi thu được dung dịch trong suốt. Hỗn hợp thu được được làm lạnh đến nhiệt độ 0 ± 5°C, khuấy trong 2-3 giờ, sau đó lọc ở nhiệt độ 0 ± 5°C. Hợp chất thu được được làm khô ở nhiệt độ 60 ± 5°C trong 3 đến 4 giờ trong VTD, sau đó phân tích nhiệt quét vi sai được thực hiện đối với mẫu thu được để xác định dạng tinh thể cuối cùng.

Thử nghiệm trong hệ hỗn dịch đặc khác được thực hiện đối với dạng tinh thể 5 bằng cách sử dụng các dung môi được thể hiện trong Bảng 4 theo cùng cách thức mô tả nêu trên. Phân tích nhiệt quét vi sai được thực hiện đối với mẫu thu được để xác định dạng tinh thể cuối cùng. Các kết quả thử nghiệm được thể hiện trong Bảng 4.

Bảng 4

Dạng tinh thể ban đầu	Hệ dung môi	Dung môi (thể tích)	Đối dung môi (thể tích)	Dạng tinh thể cuối cùng (Đỉnh phân tích nhiệt quét vi sai)
Dạng tinh thể 1	Axetonitril	10	---	Dạng tinh thể hỗn hợp (179,2, 187,6)
	Hexan	10	---	Dạng tinh thể hỗn hợp (178,0, 187,0)
	Rượu isopropylic (IPA)	10	---	Dạng tinh thể 5 (187,0)
	Metanol : n-butanol	7	20	Dạng tinh thể 5 (187,7)
	Metanol : IPA	7	20	Dạng tinh thể hỗn hợp
Dạng tinh thể 5	Heptane	10	---	Dạng tinh thể 5 (186,44)
	Etyl axetat (EA)	10	---	Dạng tinh thể 5 (186,48)
	Metyl tert-butyl ete (MTBE)	10	---	Dạng tinh thể 5 (186,45)
	IPA	10	---	Dạng tinh thể 5 (186,33)
	Axetonitril	10	---	Dạng tinh thể 5 (186,88)
	n-butanol	10	---	Dạng tinh thể 5 (186,76)
	Metanol : n-butanol	7	20	Dạng tinh thể 5 (186,27)
	Đimetyl axetamit : EA	3	20	Dạng tinh thể 5 (187,05)
	MeOH : IPA	7	20	Dạng tinh thể 5 (186,80)

Như được thể hiện trên Bảng 4, hợp chất ở dạng tinh thể 1 có xu hướng biến đổi thành dạng tinh thể 5 khi được khuấy trong dung môi trong 24 giờ, trong khi đó dạng tinh thể 5 duy trì dạng tinh thể ban đầu ngay cả khi được khuấy trong hỗn hợp dung môi khác nhau trong 24 giờ, kết quả thử nghiệm này cho thấy rằng dạng tinh thể 5 rất ổn định.

2. Đánh giá mức độ biến đổi qua lại ở nhiệt độ cao

Để xác định mức độ biến đổi qua lại của hợp chất ở dạng tinh thể khan theo sáng chế ở nhiệt độ cao, mỗi dạng tinh thể 1 và dạng tinh thể 5 được làm khô ở nhiệt độ 80 ± 5°C ở trạng thái có áp suất, sau đó làm nguội đến nhiệt độ 30 ± 5°C. Phân tích nhiệt quét vi sai được thực hiện đối với các mẫu thu được để xác định dạng tinh thể cuối cùng. Các kết quả thử nghiệm được thể hiện trên Bảng 5.

Bảng 5

Dạng tinh thể ban đầu (Đỉnh phân tích nhiệt quét vi sai)	Dạng tinh thể cuối cùng (Đỉnh phân tích nhiệt quét vi sai)
Dạng tinh thể 1 (178,0)	Dạng tinh thể 1 (178,0)
Dạng tinh thể 5 (186,0)	Dạng tinh thể 5 (187,0)

Kết quả thử nghiệm thể hiện trên Bảng 5 cho thấy rằng dạng tinh thể 1 và dạng tinh thể 5 theo sáng chế ổn định ở nhiệt độ cao.

3. Đánh giá độ ổn định trong điều kiện kích thích vật lý

Thử nghiệm nghiền tinh, thử nghiệm nghiền thô và thử nghiệm trong điều kiện khí hậu được thực hiện đối với các dạng tinh thể theo sáng chế để kiểm chứng độ ổn định của chúng trong điều kiện kích thích vật lý. Đối thử nghiệm nghiền tinh test, mỗi dạng tinh thể 1 và dạng tinh thể 5 được xay ở tốc độ 3000 vòng/phút bằng cách sử dụng thiết bị nghiền tinh prototype (Sreenex Machines Pvt. Ltd.). Đối với thử nghiệm nghiền thô, mỗi dạng tinh thể được nghiền từ từ bằng cách sử dụng chày và cối. Trong thử nghiệm trong điều kiện khí hậu, hợp chất ở dạng tinh thể 1 và dạng tinh thể 5 được bảo quản ở nhiệt độ 30°C và độ ẩm tương đối 90% trong 24 giờ.

Phân tích nhiệt quét vi sai được thực hiện đối với các dạng tinh thể thu được từ các

thử nghiệm để xác định dạng tinh thể cuối cùng. Các kết quả thử nghiệm được thể hiện trên Bảng 6.

Bảng 6

	Dạng tinh thể 1		Dạng tinh thể 5	
	Dạng tinh thể ban đầu	Dạng tinh thể cuối cùng	Dạng tinh thể ban đầu	Dạng tinh thể cuối cùng
Thử nghiệm nghiền tinh	Dạng tinh thể 1	Dạng tinh thể 1	Dạng tinh thể 5	Dạng tinh thể 5
Thử nghiệm nghiền thô	Dạng tinh thể 1	Dạng tinh thể 1	Dạng tinh thể 5	Dạng tinh thể 5
Thử nghiệm trong điều kiện khí hậu	Dạng tinh thể 1	Dạng tinh thể 1	Dạng tinh thể 5	Dạng tinh thể 5

Kết quả thử nghiệm thể hiện trên Bảng 6 cho thấy rằng cả dạng tinh thể 1 và dạng tinh thể 5 theo sáng chế ổn định trong điều kiện kích thích vật lý, như thử nghiệm nghiền tinh, thử nghiệm nghiền thô và thử nghiệm trong điều kiện khí hậu.

4. Độ hòa tan

Độ hòa tan của mỗi dạng tinh thể 1 và dạng tinh thể 5 theo sáng chế được đánh giá sau khi hòa tan trong dung môi metanol. Kết quả đánh giá cho thấy độ hòa tan của hợp chất ở dạng tinh thể 1 theo sáng chế bằng 70mg/mL, trong khi đó độ hòa tan của hợp chất ở dạng tinh thể 5 theo sáng chế bằng 30mg/mL, điều này chứng tỏ rằng dạng tinh thể 5 ổn định hơn dạng tinh thể 1.

Ví dụ thử nghiệm 2: Đánh giá độ hòa tan của hợp chất ở dạng tinh thể khan theo sáng chế

1. Bào chế viên nang

Viên nang chứa hợp chất ở dạng tinh thể 1 theo sáng chế được bào chế theo phương pháp đóng nang thông thường. Trước tiên, hợp chất ở dạng tinh thể 1 theo sáng chế (20mg) và lactoza (279,1mg) được bổ sung vào máy trộn hình chữ V, thường được sử dụng trong quy trình trộn để sản xuất dược phẩm, sau đó trộn ở tốc tốc độ 20 vòng/phút trong 20 phút. Magie stearat (0,9mg) được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được được tiếp tục trộn ở tốc tốc độ 20 vòng/phút trong 5 phút. Hỗn hợp này được nạp vào vỏ

nang cứng gelatin để thu được viên nang chứa hợp chất ở dạng tinh thể 1.

2. Bào chế viên nén

Viên nén chứa hợp chất ở dạng tinh thể 1 hoặc dạng tinh thể 5 theo sáng chế được bào chế theo phương pháp dập viên thông thường.

Cụ thể, hợp chất ở dạng tinh thể 1 (20mg), lactoza (175,5mg), primojel (7mg), hyđroxypropylmetyl xenluloza (5mg) và aerosil 200 (1,5mg) được bổ sung vào máy trộn hình chữ V, thường được sử dụng trong quy trình trộn để sản xuất dược phẩm, sau đó trộn ở tốc tốc độ 20 vòng/phút trong 20 phút. Magie stearat (1mg) được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được được tiếp tục trộn ở tốc tốc độ 20 vòng/phút trong 5 phút. Hỗn hợp này được dập thành viên nén bằng cách sử dụng máy dập viên. Viên nén bao phim chứa hợp chất ở dạng tinh thể 1 được bào chế bằng cách bao viên nén thu được với tá dược Opadry (khoảng 10mg).

Quy trình nêu trên được lặp lại chỉ khác là dạng tinh thể 5 được sử dụng thay cho dạng tinh thể 1 để thu được viên nén bao phim chứa dạng tinh thể 5.

3. Thử nghiệm hòa tan

Thử nghiệm hòa tan được thực hiện đối với viên nang và viên nén bào chế nêu trên để xác định tốc độ hòa tan của chúng (%).

Thử nghiệm hòa tan được thực hiện theo phương pháp cánh khuấy mô tả trong chuyên luận U.S.P. *Apparatus* 2 ở tốc độ cánh khuấy bằng 50 vòng/phút. Dung dịch đệm axetat (độ pH = 4,0) được sử dụng làm dung dịch hòa tan, và viên nang hoặc viên nén nêu trên được bổ sung vào khi nhiệt độ của dung dịch hòa tan (900mL) đạt 37 ± 0,5°C. ở thời điểm xác định trước (5 phút, 10 phút, 15 phút và 30 phút), mỗi mẫu (1mL) được hút ra từ dung dịch hòa tan và lọc. Tốc độ hòa tan được xác định bằng phương pháp HPLC. Thử nghiệm này được thực hiện một lần (N=6). Tốc độ hòa tan trung bình và độ lệch chuẩn được thể hiện trên Bảng 7 và Fig.7.

Bảng 7

	5 phút		10 phút		15 phút		30 phút	
	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Trung bình	Độ lệch chuẩn
Viên nén (Dạng tinh thể 1)	61,5	10,5	88,2	8,1	94,4	4,6	98,5	2,4
Viên nén (Dạng tinh thể 5)	53,4	12,5	83,1	5,0	89,6	2,2	96,7	0,4
Viên nang	49,7	5,9	87,4	6,8	97,8	3,7	100,0	4,0

Nhìn chung, viên nang không cần chứa lượng lớn tá dược và có ưu điểm là quy trình sản xuất đơn giản. Tuy nhiên, viên nang có nhược điểm về độ ổn định do bản thân vỏ nang dễ bị hỏng do ẩm và các thành phần trong vỏ nang không được dập, dẫn đến diện tích bề mặt lớn, do đó dễ bị ảnh hưởng bởi môi trường bên ngoài. Viên nén có thể khắc phục được các nhược điểm này của viên nang, và có ưu điểm là năng suất rất cao và chi phí sản xuất thấp. Trong khi đó, các dạng đa hình có đơn vị tinh thể cấu thành giống nhau, nhưng cách bố trí của chúng khác nhau, và độ hòa tan của chúng có thể bị ảnh hưởng phụ thuộc vào cách bố trí.

Như được thể hiện trên Bảng 7 và Fig.7, cả viên nén lẫn viên nang theo sáng chế có tốc độ hòa tan bằng 80% hoặc cao hơn trong 10 phút.

Hơn nữa, viên nang chứa các dạng tinh thể theo sáng chế có tốc độ hòa tan tương tự như viên nén chứa các dạng tinh thể này, điều này chứng tỏ rằng độ hòa tan của viên nang và viên nén theo sáng chế là tương đương nhau. Viên nén chứa hợp chất ở dạng tinh thể 1 có tốc độ hòa tan tương tự như viên nén chứa dạng tinh thể 5, điều này chứng tỏ rằng dạng tinh thể 1 và dạng tinh thể 5 theo sáng chế có độ hòa tan và tác dụng dược lý tương đương nhau.

4. Thử nghiệm hòa tan trên quy mô công nghiệp

Viên nén chứa dạng tinh thể 1 và dạng tinh thể 5 theo sáng chế được sản xuất trên quy mô công nghiệp để kiểm chứng mức độ tương đương về độ hòa tan phụ thuộc vào

dạng tinh thể. Thử nghiệm hòa tan được thực hiện đối với viên nén thu được theo cùng quy trình mô tả nêu trên. Các kết quả thử nghiệm được thể hiện trên Bảng 8 và Fig.8.

Bảng 8

	5 phút		10 phút		15 phút		30 phút	
	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Trung bình	Độ lệch chuẩn
Viên nén (Dạng tinh thể 1)	55,2	7,2	86,7	2,3	92,5	1,9	97,3	0,5
Viên nén (Dạng tinh thể 5)	55,2	1,9	82,1	2,3	91,8	0,8	97,5	2,2

Kết quả thể hiện trên Bảng 8 và Fig.8 cho thấy viên nén chứa dạng tinh thể 1 và dạng tinh thể 5 theo sáng chế có mức độ chênh lệch về độ hòa tan thấp phụ thuộc vào dạng tinh thể, điều này chứng tỏ rằng các dạng tinh thể theo sáng chế có độ hòa tan và tác dụng dược lý tương đương nhau trên quy mô công nghiệp.

Mặc dù sáng chế đã được mô tả với các phương án đặc trưng nêu trên, nhưng cần hiểu rằng các phương án cải biến và thay đổi khác nhau có thể được thực hiện bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và cùng nằm trong phạm vi của sáng chế như được định nghĩa bởi bộ yêu cầu bảo hộ kèm theo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

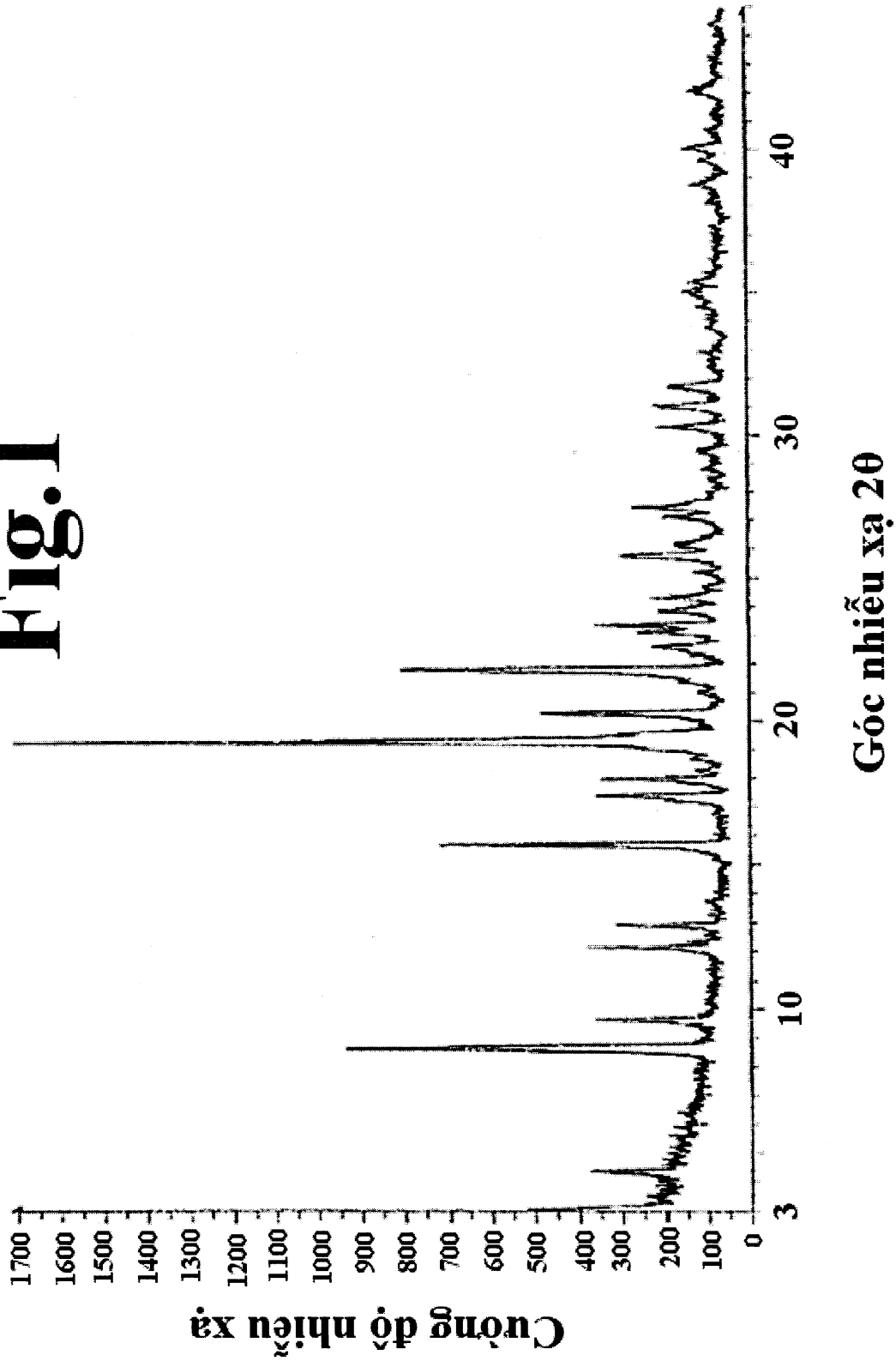
1. Hợp chất 5-clo-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(5,6-đihyđro-4H-[1,2,4]triazin-1-yl)phenyl]-1,3-oxazoliđin-5-yl}metyl)thiophen-2-carboxamit metansulfonat ở dạng tinh thể khan, trong đó dạng tinh thể khan này có phổ nhiễu xạ bột tia X sử dụng bức xạ Cu-Kα chứa các đỉnh ở góc nhiễu xạ 2θ bằng 12,022; 15,721; 15,971; 18,125; 18,928; 19,979; 20,311; 20,726; 21,66; 22,805; 23,18; 23,985; 25,857; 27,25; 27,829; 28; 28,189 và 29,753.

2. Hợp chất 5-clo-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(5,6-đihyđro-4H-[1,2,4]triazin-1-yl)phenyl]-1,3-oxazoliđin-5-yl}metyl)thiophen-2-carboxamit metansulfonat ở dạng tinh thể khan theo điểm 1, trong đó dạng tinh thể khan này có đỉnh ở nhiệt độ 186 ± 2°C trong phân tích nhiệt quét vi sai.

3. Dược phẩm, chứa hợp chất 5-clo-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(5,6-đihyđro-4H-[1,2,4]triazin-1-yl)phenyl]-1,3-oxazoliđin-5-yl}metyl)thiophen-2-carboxamit metansulfonat ở dạng tinh thể khan theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 2 làm hoạt chất.

4. Dược phẩm theo điểm 3, trong đó dược phẩm này còn chứa chất mang hoặc tá dược dược dụng.

Fig.1


Cường độ nhiễu xạ
1700
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
3
10
20
30
40
Góc nhiễu xạ 2θ

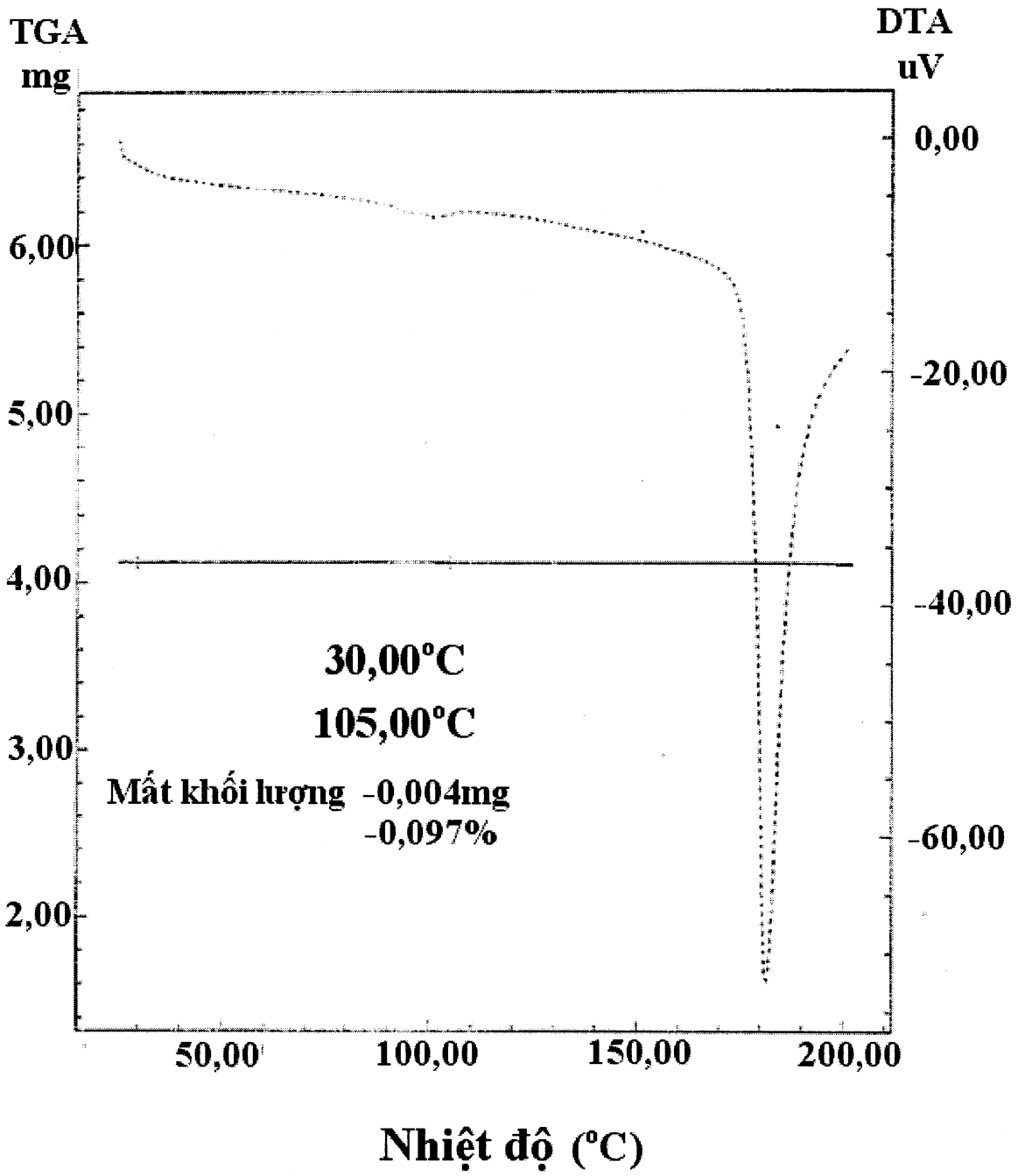
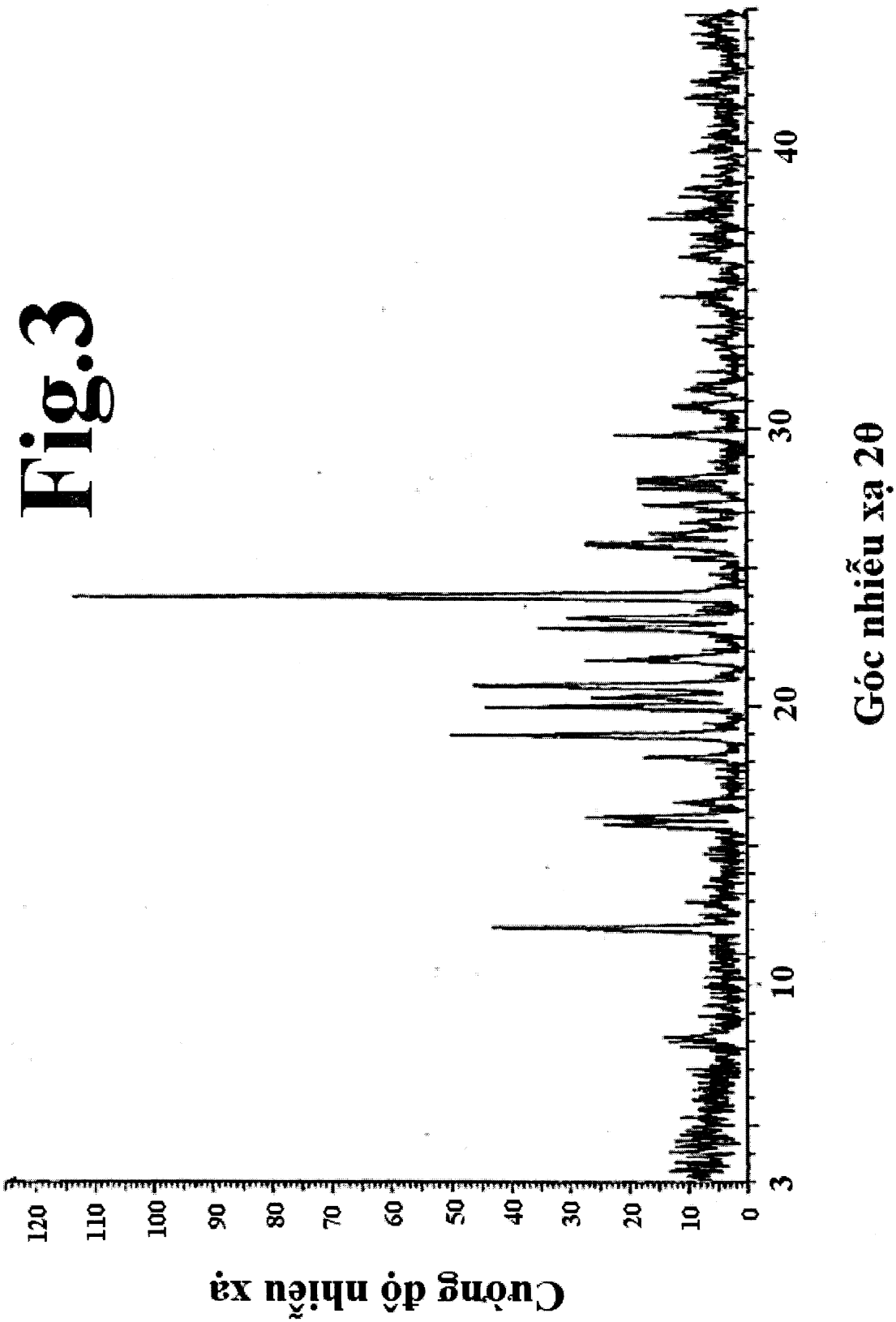

TGA
mg
DTA
uV
6,00
5,00
4,00
3,00
2,00
0,00
-20,00
-40,00
-60,00
30,00°C
105,00°C
Mất khối lượng -0,004mg
-0,097%
50,00
100,00
150,00
200,00
Nhiệt độ (°C)

Fig.2

Fig.3


Cường độ nhiễu xạ
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
3
10
20
30
40
Góc nhiễu xạ 2θ

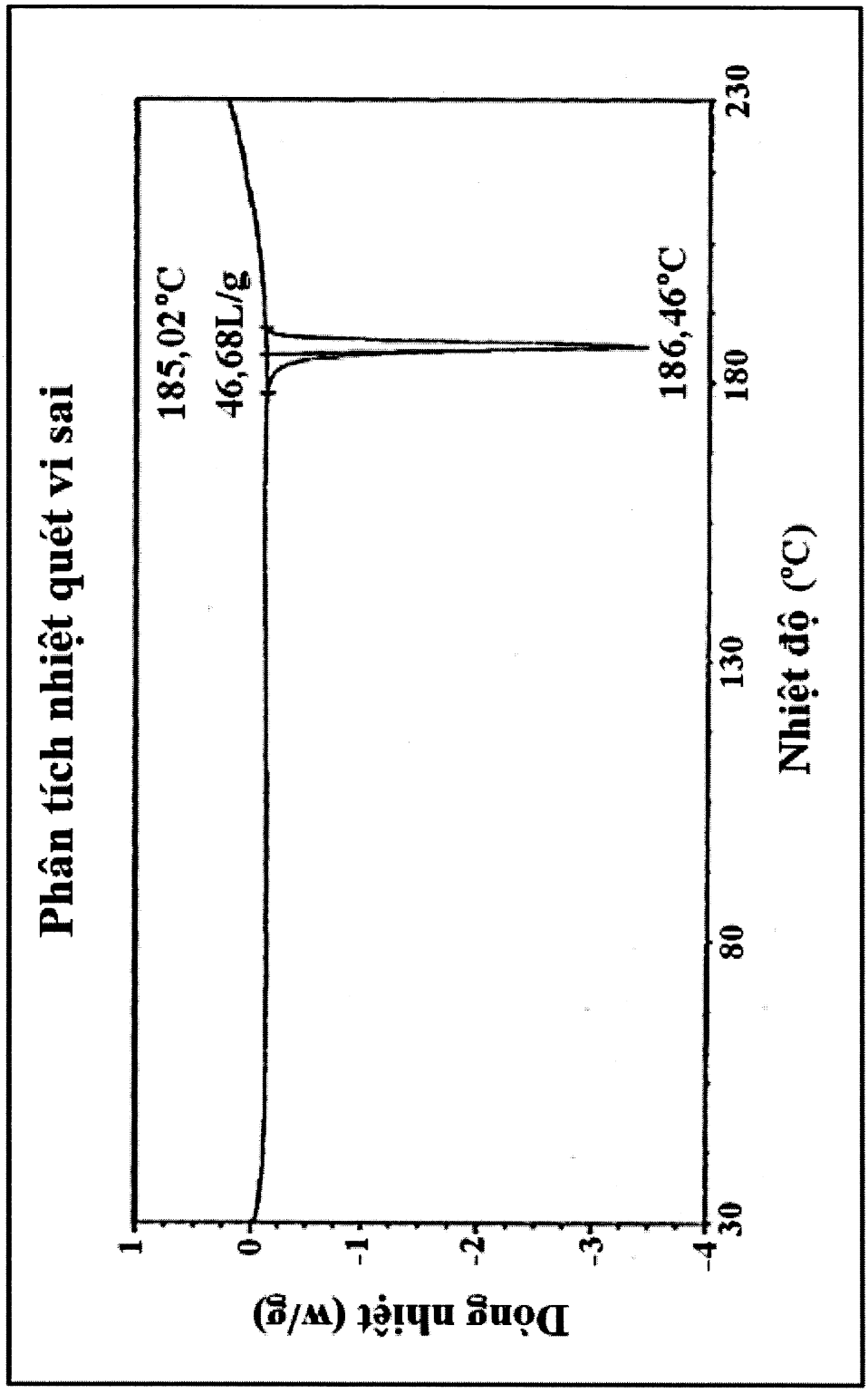

Phân tích nhiệt quét vi sai
185,02°C
46,68L/g
186,46°C
Dòng nhiệt (W/g)
Nhiệt độ (°C)
1
0
-1
-2
-3
-4
30
80
130
180
230

Fig.4

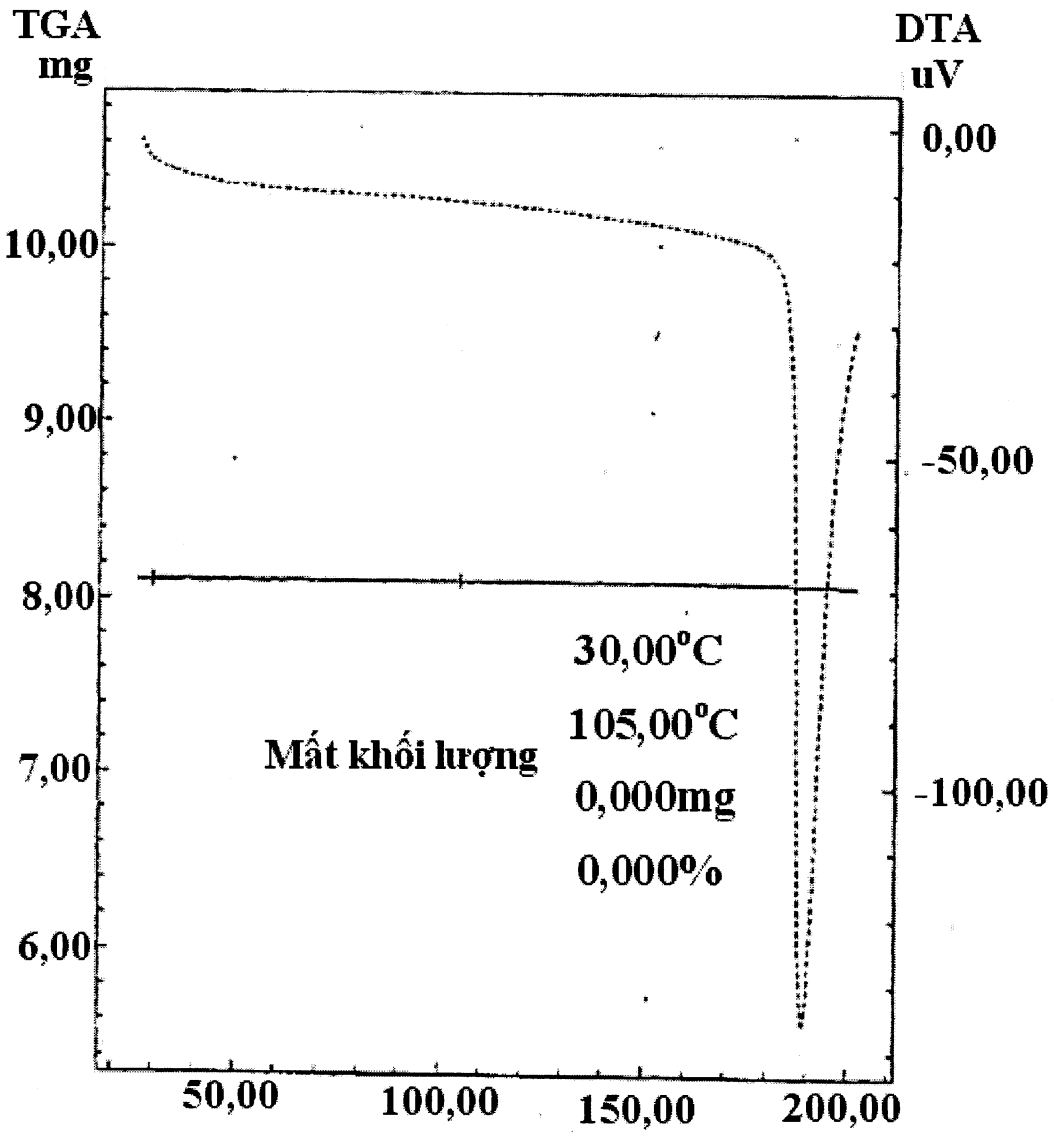
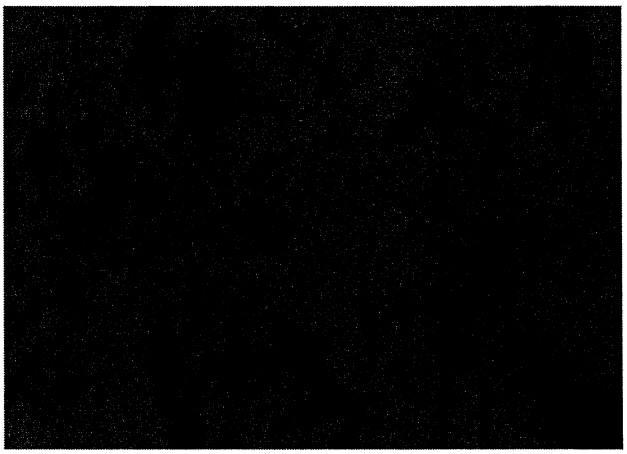

TGA
mg
DTA
uV
10,00
9,00
8,00
7,00
6,00
0,00
-50,00
-100,00
30,00°C
105,00°C
Mất khối lượng
0,000mg
0,000%
50,00
100,00
150,00
200,00
Nhiệt độ (°C)

Fig.5

(A) Dạng tinh thể 1



(B) Dạng tinh thể 5

Fig.6

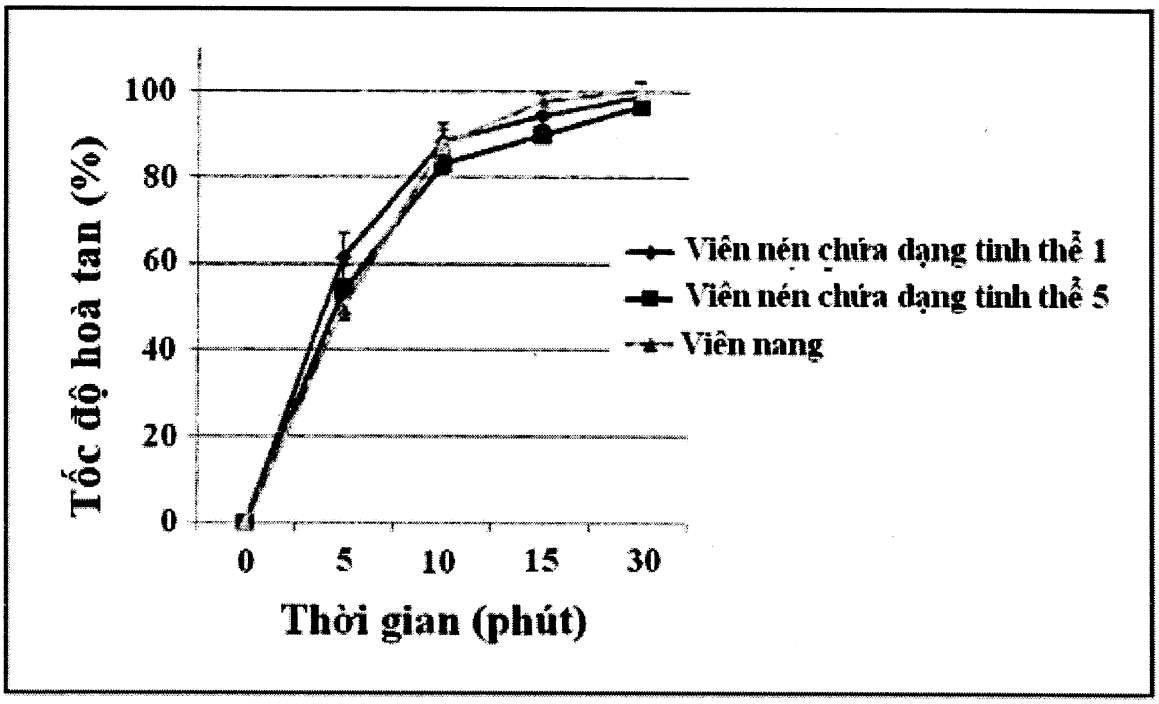

Tốc độ hoà tan (%)
100
80
60
40
20
0
0
5
10
15
30
Thời gian (phút)
Viên nén chứa dạng tinh thể 1
Viên nén chứa dạng tinh thể 5
Viên nang

Fig.7

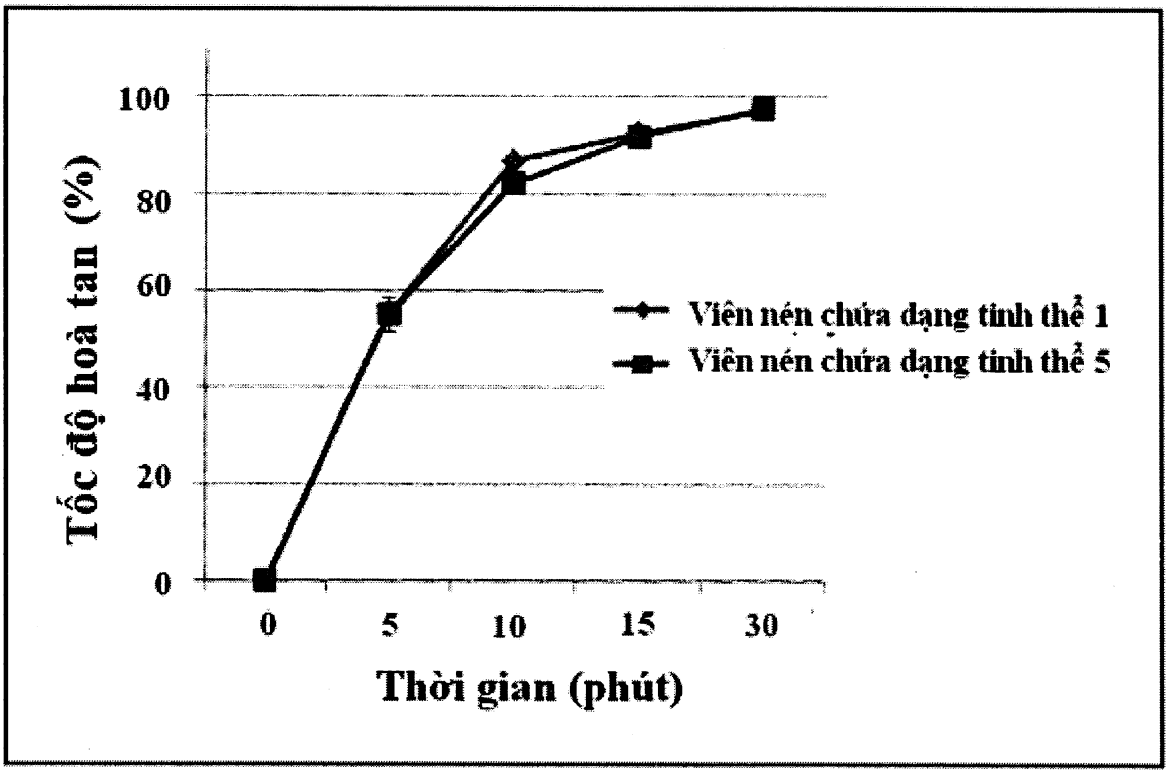

Tốc độ hoà tan (%)
100
80
60
40
20
0
0
5
10
15
30
Thời gian (phút)
Viên nén chứa dạng tinh thể 1
Viên nén chứa dạng tinh thể 5

Fig.8