



(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)



1-0025110

(51)⁷ C07D 401/14; A61K 31/4709; A61P
35/00

(13) B

(21) 1-2015-00425

(22) 04/06/2013

(86) PCT/CN2013/076717 04/06/2013

(87) WO2014/008794 16/01/2014

(30) 201210240697.0 12/07/2012 CN

(45) 25/08/2020 389

(43) 25/08/2015 329A

(73) JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. (CN)

No.7 Kunlunshan Road, Economic and Technological Development Zone,
Lianyungang, Jiangsu 222047, China

(72) SUN, Piaoyang (CN); WU, Guaili (CN); YUAN, Bo (CN); CHEN, Yongjiang (CN).

(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) HỢP CHẤT ĐİMÁLEAT CỦA CHẤT ỨC CHẾ TYROSIN KINAZA Ở DẠNG
TINH THỂ I, PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất đímáleat của chất ức chế tyrosin kinaza ở dạng tinh thể I có công thức (R,E)-N-(4-(3-clo-4-(pyridin-2-yl -metoxy)-phenylamino)-3- x-yano-7-etoxy-quinolin-6-yl)-3-(1-metylpyrrolidin-2-yl) propenamit đímáleat (được gọi tắt là đímáleat SHR1258), phương pháp điều chế và dược phẩm chứa nó. Dạng tinh thể I nêu trên của đímáleat SHR1258 có độ ổn định tinh thể và độ ổn định hóa học tốt, và có thể được sử dụng để bào chế thuốc điều trị các bệnh liên quan đến thụ thể tyrosin kinaza EGFR hoặc tyrosin kinaza thụ thể HER-2.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

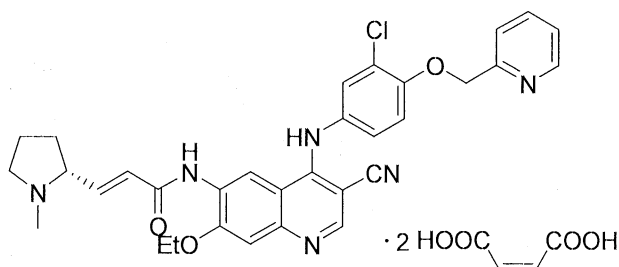
Sáng chế đề cập đến hợp chất đimaleat ở dạng tinh thể của chất ức chế tyrosin kinaza, cụ thể là đề cập đến dạng tinh thể I của (R, E)-N-(4-(3-clo-4-(pyridin-2-yl-metoxi)phenylamino)-3-xyano-7-etoxiquinolin-6-yl)-3-(1-metylpyrrolidino-2-yl)acrylamit đimaleat và phương pháp điều chế và dược phẩm chứa nó.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Trong những năm gần đây, tỷ lệ tử vong do ở đất nước tăng lên rõ rệt. Cuộc sống và chất lượng sống của con người bị ảnh hưởng nặng bởi bệnh ung thư. Do đó, một nhiệm vụ thách thức và to lớn đối với ngành khoa học y tế ngày nay là nghiên cứu tìm ra các thuốc chống ung thư mới với hiệu quả cao và độc tính thấp. Thụ thể tyrosin kinaza là một loại protein xuyên màng tham gia vào quá trình tải nạp tín hiệu. Đã biết rằng hơn 50% sản phẩm của gen tiền ung thư và gen gây ung thư có hoạt tính tyrosin kinaza, sự biểu hiện bất thường của nó sẽ gây ung thư. Chất ức chế tyrosin kinaza đã được phê chuẩn để lưu hành trên thị trường từ những năm 2001, trở thành nhóm thuốc chống ung thư có với đặc tính vượt trội.

Thụ thể yếu tố phát triển biểu bì (EGFR) là một thành viên thuộc họ thụ thể tyrosin kinaza. Quá trình qua thụ thể yếu tố phát triển biểu bì đóng một vai trò rất quan trọng trong quá trình gây ung thư và sự tiến triển của nó, đã trở thành đối tượng nghiên cứu chính và là một trong các đích phát triển trong lĩnh vực điều trị bệnh ung thư. Các thuốc hiện đã có mặt trên thị trường thuộc nhóm này gồm có erlotinib, gefitinib và lapatinib (Tykerb, GW572016), còn neratinib là thuốc trong pha thử nghiệm lâm sàng. Patent WO2011029265 bộc lộ phương pháp điều chế hợp chất (R, E)-N-(4-(3-clo-4-(pyridin-2-ylmetoxi)phenylamino)-3-xyano-7-etoxiquinolin-6-yl)-3-(1-metylpyrrolidino-2-yl)acrylamit (sau đây để thuận tiện được viết tắt là SHR1258). Phân tử thuốc này có ưu điểm đặc trưng về mặt dược động học và dược lực học. Mặc dù patent WO2011029265 đã bộc lộ cấu trúc hoá học và phương pháp điều chế hợp chất

SHR1258, nhưng không nhắc đến quá trình tạo thành muối. Đơn yêu cầu cấp patent Trung quốc số 201110062359.8 đã mô tả dạng muối đimalcat của hợp chất này (sau đây được viết tắt là đimalcat SHR1258) với cấu trúc như sau:



Tuy nhiên, các tác giả sáng chế này không đưa ra các nghiên cứu tiếp về dạng đa hình và phương pháp điều chế đimalcat SHR1258. Như đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này, cấu trúc dạng đa hình của thành phần được tính luôn có ảnh hưởng đến độ ổn định hóa học của thuốc. Các điều kiện bảo quản và kết tinh khác nhau có thể dẫn đến sự thay đổi về cấu trúc dạng đa hình của hợp chất, mà đôi khi còn tạo ra các dạng đa hình khác. Nhìn chung, sản phẩm thuốc vô định hình không có cấu trúc tinh thể đều đặn, mà thường có các khuyết tật khác như độ bền sản phẩm kém, cỡ hạt nhỏ hơn, khó lọc, dễ kết tụ, và chảy lỏng kém. Do đó, cần phải cải thiện tất cả các khía cạnh về bản chất của sản phẩm nêu trên. Cần phải tra cứu tìm ra các dạng đa hình mới có độ tinh khiết dạng đa hình cao hơn và độ ổn định hóa học tốt hơn.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất đimalcat ở dạng tinh thể của chất ức chế tyrosin kinaza.

Cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất (R, E)-N-(4-(3- clo-4-(pyridin-2-yl-metoxi)phenylamino)-3-xyano-7-etoxyquinolin-6-yl)-3-(1-metylpyrrolidin-2-yl)acrylamit đimalcat dạng tinh thể I và phương pháp điều chế và dược phẩm chứa nó.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig 1 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể I của đimalcat SHR1258.

Fig 2 thể hiện mẫu nhiệt lượng quét vi sai của dạng tinh thể I của đimalcat

SHR1258.

Fig 3 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X cho dạng vô định hình của đimalcat SHR1258.

Fig 4 thể hiện mẫu nhiệt lượng quét vi sai của dạng vô định hình của đimalcat SHR1258.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các tác giả sáng chế đã khảo sát hàng loạt sản phẩm kết tinh của đimalcat SHR1258 thu được ở các điều kiện khác nhau bằng nhiễu xạ tia X và kiểm tra DSC. Các kết quả nghiên cứu đã cho thấy là có thể thu được dạng tinh thể ổn định đimalcat SHR1258 được đề cập đến là dạng tinh thể I trong điều kiện kết tinh bình thường. Mẫu DSC dạng tinh thể I của đimalcat SHR1258 theo sáng chế có pic hấp thụ hợp nhất đặc trưng ở 130°C. Fig 1 thể hiện mẫu nhiễu xạ đồ tia X bằng cách dùng bức xạ Cu-K α để thu được mẫu nhiễu xạ tia X được đặc trưng bởi các góc 2 θ và hằng số mạng tinh thể giữa các mặt mạng (giá trị d) trong đó có pic đặc trưng ở 6,28 (14,06), 6,74 (13,10), 10,60 (8,34), 11,58 (7,64), 13,50 (6,55), 14,90 (5,94), 15,80 (5,60), 18,26 (4,85), 20,66 (4,30), 21,14 (4,20), 22,96 (3,87), 24,34 (3,65), 25,54 (3,49), 26,12 (3,41).

Theo phương pháp điều chế dạng tinh thể I theo sáng chế, không có giới hạn đặc biệt nào về dạng tồn tại của đimalcat SHR1258 dùng làm nguyên liệu, và muối này có thể được sử dụng ở dạng tinh thể hoặc dạng vô định hình bất kỳ. Phương pháp điều chế dạng tinh thể I của đimalcat SHR1258 theo sáng chế bao gồm các bước sau:

Khi sử dụng dung môi hữu cơ thấp phân tử, thì tốt hơn nếu dung môi hữu cơ có cực có ít nguyên tử cacbon hơn và độ bay hơi cao hơn có thể được sử dụng làm kết tinh dung môi, ví dụ các rượu, keton, este, hoặc hỗn hợp này của chúng; rượu isopropylic, axeton, etanol, etyl axetat, tetrahydrofuran hoặc hỗn hợp này của chúng được ưu tiên hơn cho quá trình kết tinh lại đimalcat SHR1258. Dung môi dùng cho quá trình kết tinh có thể là một dung môi hoặc hỗn hợp dung môi chứa các dung môi được nêu trên đây.

Cụ thể, quy trình điều chế dạng tinh thể I của đimalcat SHR1258 bao gồm các

bước sau:

(1) Hoà tan hỗn hợp của SHR1258 và axit maleic hoặc đimaleat SHR1258 rắn trong lượng đủ dung môi hữu cơ, và làm lạnh dung dịch thu được để kết tinh.

(2) Lọc, rửa và làm khô tinh thể này.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, dung môi hữu cơ ở bước 1 được chọn từ một hoặc nhiều dung môi là rượu có không nhiều hơn ba nguyên tử cacbon, axeton, etyl este, tetrahydrofuran, tốt hơn nếu etanol, rượu isopropylic, tetrahydrofuran.

Ngoài ra, dung môi đơn lẻ được ưu tiên nhất là rượu isopropylic.

Theo một phương án khác của sáng chế, dung môi hỗn hợp được ưu tiên là hỗn hợp của etanol và tetrahydrofuran. Tỷ lệ của hai thành phần không bị giới hạn cụ thể, trong đó tỷ lệ thể tích bằng 1:1 là được ưu tiên theo một phương án của sáng chế.

Phương pháp kết tinh lại không bị hạn chế cụ thể và có thể được thực hiện bằng các quá trình kết tinh lại thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, có thể gia nhiệt đimaleat SHR1258 đến hòa tan trong dung môi hữu cơ, và sau đó làm lạnh dần dung dịch này để tạo kết tinh hoặc khuấy dung dịch để tạo kết tinh; sau khi kết tinh chất kết tủa thu được được gom bằng cách lọc và sau đó làm khô. Đặc biệt là, cần có quá trình chuyển hóa hoàn toàn để tạo ra dạng tinh thể ổn định, còn để tạo ra cấu trúc vô định hình hoặc tinh thể có độ tinh khiết thấp khi quá trình kết tinh xảy ra quá nhanh thường gây ra do dung dịch quá bão hòa. Sự tăng thể tích dung môi hoặc sự giảm mức kết tinh sẽ có tác dụng tạo ra dạng tinh thể ổn định có độ tinh khiết cao. Tinh thể thu được bằng cách lọc thường được làm khô trong chân không ở nhiệt độ khoảng 30~100°C, tốt hơn nếu 40~60°C, để tách loại dung môi trong quá trình kết tinh lại.

Dạng tinh thể đimaleat SHR1258 thu được được xác định bằng mẫu DSC và mẫu nhiễu xạ tia X. Đồng thời, cũng xác định dung môi còn dư.

Tinh thể đimaleat SHR1258 được điều chế theo phương pháp của sáng chế

không có hoặc có rất ít dung môi dư còn lại, đáp ứng yêu cầu trong dung môi tồn được quy định trong Dược điển quốc gia cho các sản phẩm thuốc. Do đó, dạng tinh thể theo sáng chế có thể phù hợp để dùng làm dược chất.

Các kết quả nghiên cứu cho thấy là, độ ổn định của dạng tinh thể I của đimaleat SHR1258 thu được theo sáng chế là tốt hơn đáng kể dạng vô định hình thu được ở điều kiện nhiệt độ cao và độ ẩm cao. Hơn nữa, dạng tinh thể I có độ ổn định tốt trong điều kiện nghiền, chịu áp suất và gia nhiệt phù hợp cho yêu cầu của sản xuất, vận chuyển và bảo quản thuốc. Quy trình điều chế là ổn định và có thể lặp lại, đặc biệt phù hợp cho sản xuất công nghiệp.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được minh họa chi tiết trong các ví dụ sau đây mà không được coi là giới hạn phạm vi sáng chế.

Dụng cụ dùng thử nghiệm

1. Phân tích nhiệt (DSC)

Loại thiết bị: Hệ thống phân tích nhiệt loại Perkin-Elmer Pyris 1

Khí sục: khí nitơ

Tốc độ gia nhiệt: 10,0°C/phút

Khoảng nhiệt độ: 50-300 °C

2 Phổ nhiễu xạ tia X

Loại thiết bị: nhiễu xạ bột tia X D/Max-RA Japan rigaku

Tia: tia Cu- K α đơn sắc $\lambda=1,5418 \text{ \AA}$

Phương pháp quét: $\theta/2\theta$, Góc quét 2-40°

Điện thế: 40KV, Dòng điện: 40mA

Ví dụ 1

Hoà tan 1,0g SHR1258 (được điều chế theo patent WO2011029265) và 0,4g axit maleic trong 25ml rượu isopropylic bằng cách gia nhiệt. Có chất rắn trong khi cất hồi lưu. Sau khi thôi gia nhiệt, khuấy hỗn hợp thu được để tạo kết tủa. Gom chất kết tủa thu được bằng cách lọc và sau đó làm khô ở nhiệt độ 45 °C trong chân không qua đêm để thu được 0,85g tinh thể đimaleat SHR1258. Hiệu suất: 60%. Nhiều xạ đồ tia X được thể hiện trên Fig 1 trong đó có các pic đặc trưng ở 6,28 (14,06), 6,74 (13,10), 10,60 (8,34), 11,58 (7,64), 13,50 (6,55), 14,90 (5,94), 15,80 (5,60), 18,26 (4,85), 20,66 (4,30), 21,14 (4,20), 22,96 (3,87), 24,34 (3,65), 25,54 (3,49), 26,12 (3,41). Mẫu DSC được thể hiện trên Fig 2, với pic hấp thu nóng chảy rõ rệt ở nhiệt độ 131,429°C. Tinh thể này được gọi là dạng tinh thể I.

Ví dụ 2

Hoà tan 1,0g SHR1258 và 0,4g axit maleic trong 20ml etanol bằng cách gia nhiệt. Sau khi ngừng gia nhiệt, khuấy hỗn hợp này qua đêm (chất rắn tách ra là dính). Ngày tiếp theo, cho vào hỗn hợp này 30ml dietyl ete và khuấy. Gom chất kết tủa thu được bằng cách lọc, rửa bằng dietyl ete và sau đó làm khô để thu được 1,03g chất rắn màu vàng. Hiệu suất: 73,5%. Nhiều xạ đồ tia X của chất rắn này được thể hiện trên Fig 3 cho thấy không có pic đặc trưng. Mẫu DSC được thể hiện trên Fig 4, không có pic hấp thu nóng chảy dưới 170°C. Xác định được rằng sản phẩm này ở dạng vô định hình.

Ví dụ 3

Cho 1,0g đimaleat SHR1258 (được điều chế theo ví dụ 2) vào 5ml metanol và gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ hồi lưu cho đến khi thu được dung dịch. Tách loại dung môi bằng cách làm bay hơi trong chân không và cho 20ml rượu isopropylic vào. Hoà tan chất rắn này hoàn toàn bằng cách gia nhiệt và một số chất rắn có mặt khi cất hồi lưu. Sau khi ngừng gia nhiệt, hỗn hợp này được để kết tinh. Chất kết tủa này được thu gom bằng cách lọc và làm khô để thu được 0,80g chất rắn. Hiệu suất: 80,0%. Chất này được xác định là dạng tinh thể I của đimaleat SHR1258 sau khi so sánh mẫu nhiễu xạ tia X và mẫu DSC.

Ví dụ 4

Gia nhiệt 2,0g SHR1258 và 0,8g axit maleic đến hòa tan trong 26ml hỗn hợp ethanol và tetrahydrofuran (ở tỷ lệ thể tích 1:1). Dung dịch này được khuấy trong bể nước ở nhiệt độ 45°C, có chất rắn tách ra. Sau khi ngừng gia nhiệt, khuấy hỗn hợp này để kết tinh. Chất kết tủa này được thu gom bằng cách lọc và làm khô ở nhiệt độ 45°C trong chân không qua đêm để thu được 2,3g tinh thể. Hiệu suất: 82,0%. Chất này được xác định là dạng tinh thể I của đimaleat SHR1258 sau khi so sánh mẫu nhiễu xạ tia X và mẫu DSC.

Ví dụ 5

Cho 1,0g chất rắn đimaleat SHR1258 (được điều chế theo ví dụ 2) vào 5ml nước. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến hồi lưu cho đến khi thu được dung dịch. Khuấy dung dịch này để tạo kết tủa và xuất hiện chất rắn dính vào ngày tiếp theo. Chất kết tủa này được thu gom bằng cách lọc và làm khô để thu được 0,68g chất rắn. Hiệu suất: 68,3%. Chất này được xác định là dạng vô định hình của đimaleat SHR1258 từ mẫu nhiễu xạ tia X và mẫu DSC.

Ví dụ 6

Dạng tinh thể I của đimaleat SHR1258 được điều chế ở Ví dụ 1 và dạng vô định hình của đimaleat SHR1258 được điều chế ở Ví dụ 2 được để hở trong không khí để kiểm tra độ ổn định trong các điều kiện khác nhau bao gồm chiếu sáng (4500Lux), gia nhiệt (60°C), độ ẩm (RH90%). Thời gian khảo sát là năm và mười ngày và các kết quả phân tích HPLC được thể hiện ở Bảng 1.

Bảng 1. So sánh độ ổn định của dạng tinh thể I và dạng vô định hình của đimaleat SHR1258

Mê số	Dung môi	Thời gian (Ngày)	Ánh sáng	60 °C	RH90%
Dạng tinh thể I	Rượu isopropylic	0	99,65%	99,65%	99,65%
		5	98,20%	98,13%	98,35%
		10	97,91%	96,86%	98,35%
Dạng vô định hình	Rượu etylic 95%	0	98,41%	98,41%	98,41%
		5	96,96%	95,24%	96,95%
		10	96,91%	93,71%	96,31%

Dạng tinh thể I của đimaleat SHR1258 và dạng vô định hình của đimaleat SHR1258 được để hở trong không khí ở các điều kiện khác nhau bao gồm chiếu sáng, gia nhiệt và độ ẩm. Các kết quả cho thấy là độ ổn định của dạng tinh thể I của đimaleat SHR1258 và dạng vô định hình của đimaleat SHR1258 là tương tự trong điều kiện chiếu sáng không có khác biệt có ý nghĩa thống kê. Dạng tinh thể I của đimaleat SHR1258 là ổn định hơn đimaleat SHR1258 dạng vô định hình trong điều kiện nhiệt độ cao và độ ẩm cao.

Ví dụ 7

Dạng tinh thể I của đimaleat SHR1258 được điều chế ở Ví dụ 1 được nghiên, được gia nhiệt và ép, sau đó được đánh giá bằng nhiễu xạ tia X và mẫu DSC. Các kết quả cho thấy là tinh thể này là ổn định và số liệu thu được được trình bày ở Bảng 2.

Bảng 2

Số mề	Quy trình	Diễn biến quy trình	Tinh thể	DSC
Thử nghiệm 7.1 S0915100402G	Nghiền trong thời gian 10 phút	1,0g dạng tinh thể I của đimaleat SHR1258 được nghiền trong thời gian 10 phút thành dạng vữa trong khí quyển nitơ.	Dạng I	Píc DSC: 130,716 °C
Thử nghiệm 7.2 S0915100402H	Gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 3 giờ	1,0g dạng tinh thể I của đimaleat SHR1258 được trải ra và được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 3 giờ	Dạng I	Píc DSC: 133,588 °C
Thử nghiệm 7.3 S0915100402P	ấn	Ấn dạng tinh thể I của đimaleat SHR1258 thành mẫu	Dạng I	Píc DSC: 131,726 °C

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất (R,E)-N-(4-(3-clo-4-(pyridin-2-ylmetoxy)-phenylamino)-3-xyano-7-et-oxyquinolin-6-yl)-3-(1-metylpyrrolidin-2-yl)acrylamit đimaleat ở dạng tinh thể I, trong đó khi sử dụng bức xạ Cu-K α để thu được mẫu nhiễu xạ tia X có các góc 2 θ và hằng số mạng tinh thể giữa các mặt mạng, tinh thể này có mẫu nhiễu xạ tia X như được thể hiện trên Fig 1 với các pic đặc trưng ở 6,28 (14,06), 6,74 (13,10), 10,60 (8,34), 11,58 (7,64), 13,50 (6,55), 14,90 (5,94), 15,80 (5,60), 18,26 (4,85), 20,66 (4,30), 21,14 (4,2-0), 22,96 (3,87), 24,34 (3,65), 25,54 (3,49), và 26,12 (3,41).

2. Phương pháp điều chế hợp chất (R,E)-N-(4-(3-clo-4-(pyridin-2-yl- metoxy)-phenylamino)-3-xyano-7-etoxiquinolin-6-yl)-3-(1-metylpyrrolidin-2-yl)acrylamit đimaleat ở dạng tinh thể I theo điểm 1 bao gồm các bước sau:

1) gia nhiệt hỗn hợp của có dạng tinh thể hoặc dạng vô định hình bất kỳ của (R,E)-N-(4-(3-clo-4-(pyridin-2-ylmetoxy)-phenylamino)-3-xyano-7-etoxiquinolin-6-yl)-3-(1-metylpyrrolidin-2-yl)acrylamit và axit maleic, hoặc dạng rắn của dạng tinh thể hoặc dạng vô định hình bất kỳ của (R,E)-N-(4-(3-clo-4- (pyridin-2-ylmetoxy)-phenylamino)-3-xyano-7-etoxiquinolin-6-yl)-3-(1-metylpyrrolidin-2-yl)acrylamit đimaleat, để hòa tan trong lượng đủ dung môi hữu cơ, sau đó làm lạnh để kết tinh; dung môi hữu cơ nêu trên là một hoặc nhiều dung môi này được chọn từ rượu có không nhiều hơn ba nguyên tử cacbon, axeton, etyl axetat, tetrahydrofuran, tốt hơn nếu là etanol, rượu isopropylic, tetrahydrofuran;

2) lọc, rửa và làm khô tinh thể này.

3. Phương pháp theo điểm 2, trong đó dung môi hữu cơ ở bước 1) là một hoặc nhiều dung môi được chọn từ nhóm bao gồm etanol, rượu isopropylic và tetrahydrofuran.

4. Phương pháp theo điểm 2, khác biệt ở chỗ dung môi hữu cơ ở bước 1) là rượu isopropylic.

5. Phương pháp theo điểm 2, khác biệt ở chỗ dung môi hữu cơ ở bước 1) là hỗn hợp dung môi của etanol và tetrahydrofuran.

6. Dược phẩm chứa hợp chất (R,E)-N-(4-(3-clo-4-(pyridin-2-ylmetoxy)-phenylamino)-3-xyano-7-etoxy-quinolin-6-yl)-3-(1-metylpyrolidin-2-yl)acrylamit đimaleat ở dạng tinh thể I theo điểm 1 và chất mang dược dụng.

Báo cáo thử nghiệm nhiễu xạ tia X

SHR1258

Góc bắt đầu : 2

Góc cuối: 30

Cỡ bước : 02

Tốc độ quét : 8

Thời gian hợp nhất: 15

Đích: Cu

Dòng điện và điện thế trong ống : 40kV 40mA

Khe : 2/4/0,5/0,2

Số	2 θ	Giá trị d	Số đếm	Cường độ tương đối	Chiều rộng nửa chiều cao	Cường độ hợp nhất
1	6,280	14,062	3353	81	0,400	71380
2	6,740	13,104	4127	100	0,320	70296
3	10,600	8,339	1170	28	0,480	29897
4	11,580	7,635	996	24	0,760	40284
5	13,500	6,553	1557	37	0,440	36470
6	14,900	5,941	1551	37	0,600	49517
7	15,800	5,604	1951	47	0,640	66454
8	17,200	5,151	1494	36	3,840	305391
9	18,260	4,854	2253	54	1,400	167871
10	18,920	4,687	1758	42	7,000	654915
11	20,660	4,296	2129	51	6,240	707113
12	21,140	4,199	3538	85	1,440	271182
13	22,500	3,948	2061	49	9,960	1092504
14	22,960	3,870	2156	52	10,840	1243943
15	24,340	3,654	2584	62	5,080	698513
16	25,540	3,485	3017	73	4,320	693661
17	26,120	3,409	2257	54	17,120	2056406
18	27,220	3,273	1693	41	23,720	2137625
19	28,100	3,173	1645	39	25,560	2238063

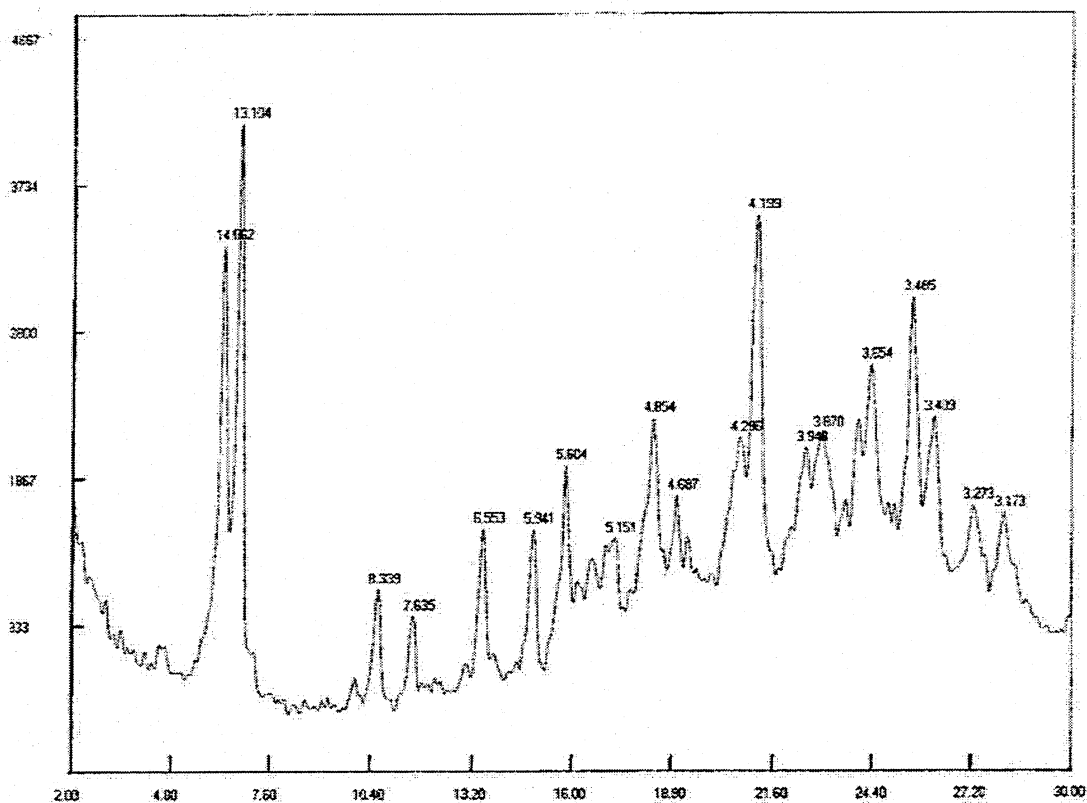


Fig 1

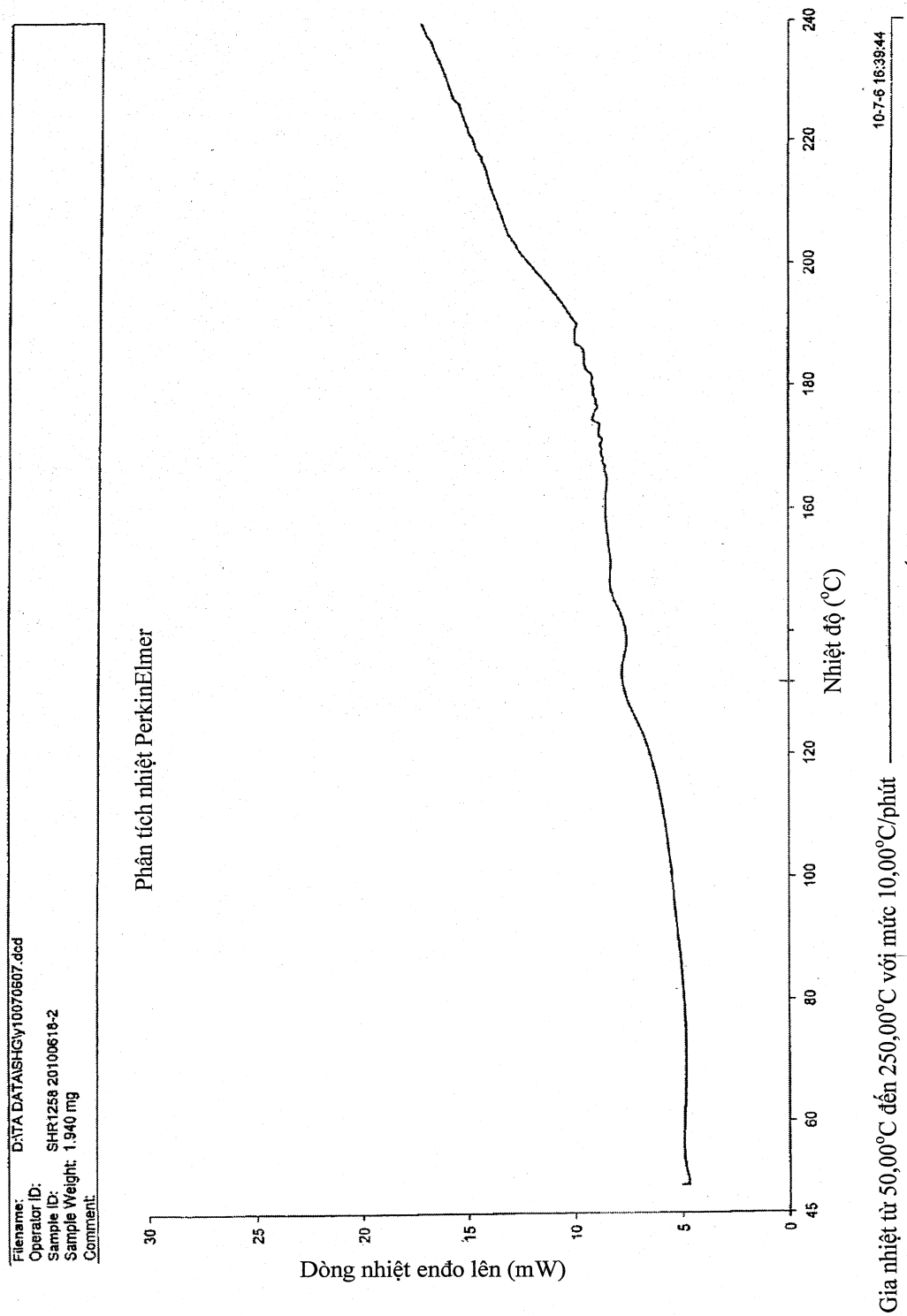


Fig. 2

Báo cáo thử nghiệm nhiễu xạ tia X

Góc bắt đầu : 2 Góc cuối: 30 Cỡ bước : 02
Tốc độ quét : 8 Thời gian hợp nhất: 15 Dịch: Cu
Dòng điện và điện thế trong ống : 40kV 40mA Khe : 2/4/0,5/0,2

Số	2θ	Giá trị d	Số đếm	Cường độ tương đối	Chiều rộng nửa chiều cao	Cường độ hợp nhất
1	2,920	30,232	897	57	0,020	955
2	4,880	18,093	686	43	0,020	730
3	5,660	15,601	649	41	0,020	691
4	8,800	10,040	546	35	0,020	582
5	10,520	8,402	549	35	0,020	584
6	12,500	7,075	597	38	0,020	636
7	13,000	6,804	617	39	0,020	656
8	13,960	6,339	763	48	0,020	812
9	14,360	6,163	749	48	0,020	797
10	14,620	6,054	817	52	0,020	870
11	15,360	5,764	896	57	11,200	534187
12	15,640	5,661	963	61	7,560	387668
13	16,080	5,507	1054	67	6,880	385933
14	16,860	5,254	1151	73	7,400	453343
15	17,520	5,058	1262	80	8,600	577530
16	18,420	4,813	1364	87	8,440	612640
17	20,260	4,380	1451	93	11,560	892996
18	21,020	4,223	1549	93	11,880	979373
19	21,260	4,176	1510	96	13,520	1086733
20	22,220	3,997	1557	99	14,280	1183594
21	23,340	3,808	1533	98	16,560	1351035
22	23,700	3,751	1509	96	18,400	1477512
23	23,940	3,714	1559	100	17,720	1470660
24	25,560	3,482	1512	96	22,120	1780321
25	25,860	3,442	1384	88	23,280	1714901
26	26,820	3,321	1285	82	27,000	1847037
27	27,060	3,292	1275	81	27,520	1867090
28	27,480	3,245	1134	72	29,040	1752634
29	28,580	3,121	1029	66	33,360	1827829
30	28,820	3,095	945	60	34,840	1753136

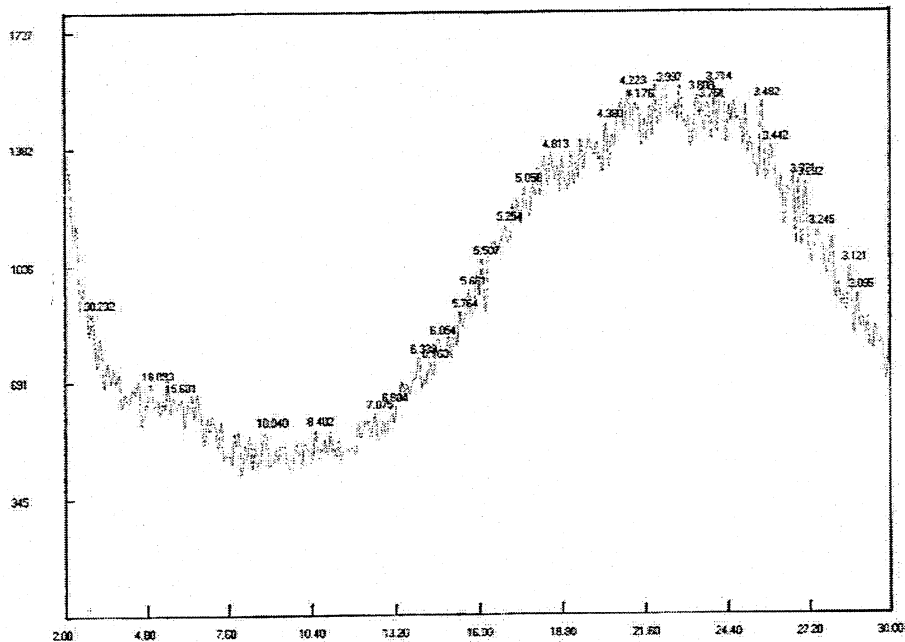


Fig 3

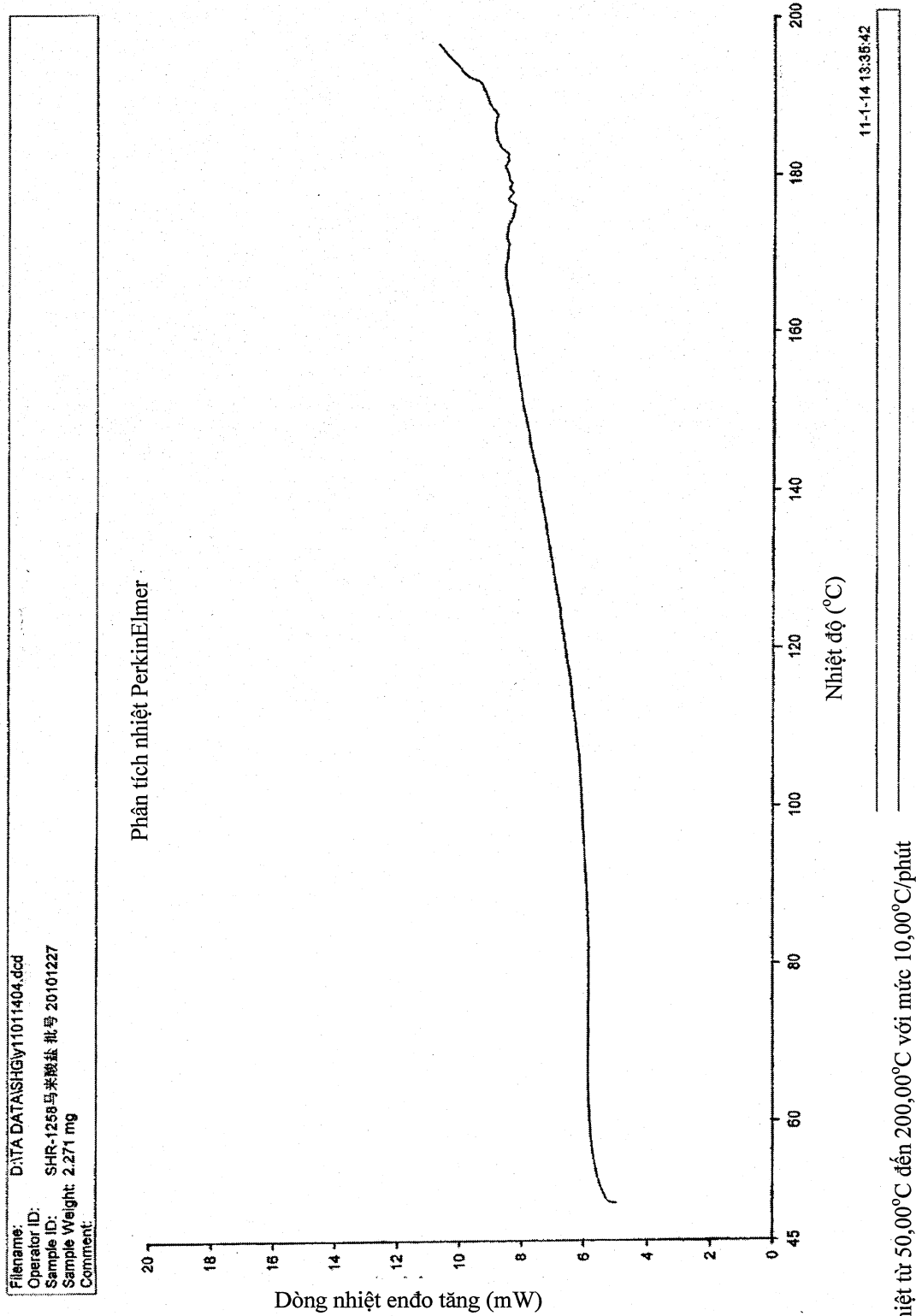


Fig. 4