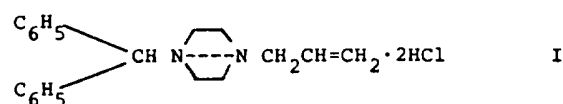


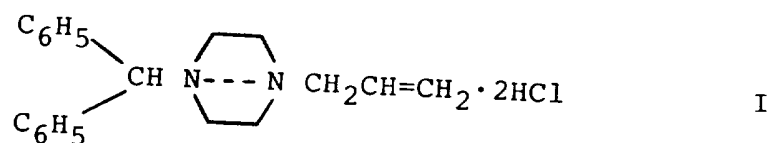
Uppfinningen avser kristallformen "A" av 1-benshydryl-4-allylpiperazin-dihydroklorid (I), vilken karakteriseras av att den har absorptionsband i IR-spektra (KBr-tabletter) vid 646 och 665 cm^{-1} i förhållandet $A_{646}/A_{665}\text{cm}^{-1} = 0,6$, en specifik triplet vid 915,926 och 952 cm^{-1} , ett förhållande $A_{926}/A_{952} = 0,8$, frånvaro av band vid 3380 cm^{-1} , och det starkaste diffraktionsbandet i röntgendiffraktogram vid 2θ -värdet 27,4, vilket motsvarar 3,78 Å. Uppfinningen avser även ett förfarande för framställning av den kristallina formen "A" av 1-benshydryl-4-allylpiperazin-dihydroklorid, enligt vilket förfarande 1-benshydrylpiperazin får reagera med en allylhalogenid i närvaro av ett alkaliskt kondensationsmedel vid temperaturer från 0° till 40°C i ett vattenhaltig alkoholmedium, ur vilket den rena kristallformen "A" erhålls efter surgörning med koncentrerad HCl. Kristallformen "A" av 1-benshydryl-4-allylpiperazin-dihydroklorid lämpar sig synnerligen väl för framställning av terapeutiska piller, kapslar och injektionslösningar.



Menetelmä terapeutisesti käyttökelpoisen 1-bentshydriyli-4-allyylipiperatsiinidihydrokloridin kidemuodon "A" valmistamiseksi

Tämä keksintö koskee menetelmää biologisesti aktiivisen 1-bentshydriyli-4-allyylipiperatsiinidihydrokloridin kidemuodon "A" valmistamiseksi, jonka IR-spektrissä (KBr-tabletti) on absorptiokaistat 646 ja 665 cm^{-1} :ssa suhteessa $A_{646}/A_{665}=0,6$, ominainen tripeltti 915, 926 ja 952 cm^{-1} :ssa suhteessa $A_{926}/A_{952}=0,8$, ei absorptiota 3380 cm^{-1} :ssa sekä röntgendiffraktiogrammissa intensiivisin diffraktio-kaista 2 θ -arvolla 27,4, mikä vastaa arvoa 3,78 Å, antamalla 1-bentshydriylipiperatsiinin reagoida allyylihalogenidin kanssa emäksisten kondensointiaineen läsnäollessa.

Bulgarialaisessa patentissa BG 17385 kuvataan bentshydriylipiperatsiinijohdannaisten ryhmää, joka omaa käytännön farmakologian kannalta arvokkaita ominaisuuksia. Tässä asiakirjassa todetaan ja jäljempänä osoitetaan sarjalla farmakologisia tutkimuksia, että yhdisteellä 1-bentshydriyli-4-allyylipiperatsiinidihydrokloridi, joka on jo tunnettu merkinnällä As_2 tai geneerisellä nimellään aligeroni (I), on erityisen arvokkaita terapeutisia ominaisuuksia.



Aligeronilla [1. Zikolova, S. Ninov, Analogues of N-benzhydryl-N-cinnamylpiperazine/Cynarisine/N-substituted-N-benzhydryl-piperazines. Collection of Papers, NIHFI, vol VIII, p. 61, 1972, 2. Drugs of the future, 1980, 5(I)] on edullinen vaikutus aivoverenkiertoon eli se laajentaa

aivojen verisuonia, vähentää aivoverisuonien vastusta, parantaa yleisesti retonaalista verenkiertoa ja paikallisesti aivoverenkiertoa sekä kohottaa hapen painetta aivokudoksessa siten, että sen vaikutus on voimakkaampi kuin
5 sinnaritsiinilla. Lisäksi aligeroni parantaa sepelvaltimon ja perifeeristä verenkiertoa, sillä on spasmolyttinen vaikutus maha-suolistosysteemin sileään lihastoon ja selvä antihistamiinivaikutus ja se toimii ei-spesifisenä prostaglandiinin antagonistina [2].

10 Jatkettaessa tutkimuksia laajamittaisten farmakologisten, esikliinisten ja kliinisten testausolosuhteiden luomiseksi havaittiin, että 1-bentshydriyli-4-allyylipiperatsiinidihydrokloridista (1), joka kuvataan viitteessä [1] ja valmistetaan tämän viitteen mukaan ja jota alempana kutsutaan aligeroniksi, voidaan vain suurella vaivalla valmistaa pysyviä nestemäisiä lääkkeitä.

Tämän keksinnön tehtävänä on tarjota aligeronin uusi kidemuoto, jonka liukoisuus ja pysyvyys ovat parantuneet ja joka varastoinnin ja formuloinnin kannalta on
15 parempi kuin muut muodot.

Perusteellisten tutkimusten nojalla on voitu todeta, että aligeroni esiintyy kolmena kidemuotona: kahtena polymorfisena muotona "A" ja "B" sekä yhtenä pseudopolymorfisena muotona, joka on muodon "B" kidehydraatti.

25 Kidehydraattimuoto ja polymorfinen muoto "B" valmistetaan viitteen [1] mukaan kondensoimalla bentshydriylipiperatsiini ja allyylihalogenidi vedettömässä, poolittomassa liuotuksessa, poistamalla liuotin ja käsittelemällä näin valmistettu emäs kloorivetyhapolla. Näin saatu
30 aligeronidihydraatti kiteytetään uudelleen vedestä ja kuivataan lämpökaapissa 80°C:ssa, jolloin kidevesi poistuu suhteellisen helposti, ja saadaan vedetön, polymorfinen muoto "B".

Aligeronin suositeltava uusi ja arvokkaampi muoto
35 "A" voidaan valmistaa helposti ja toistettavissa olevalla tavalla kondensoimalla 1-bentshydriylipiperatsiini allyyli-

lihalogenidilla vedellisessä alkoholissa ja hapottamalla sitten kloorivetyhapolla ympäristölämpötilassa. Alkoholilla on suositeltavasti metyyli-, etyyli- ja propyylialkoholi, jotka sisältävät vaihtelevan määrän vettä.

5 Aligeronin kolme kidemuotoa eli A, B ja kidehydraatti on karakterisoitu IR-spektreillä, röntgendiffraktiogrammeilla, differentiaaltermoanalyysillä (kalorimetrialalla) ja differentiaaligravimetrialla. Kidehydraatti on identifioitu dihydraattina ja vesipitoisuudeksi on Karl Fischer-menetelmällä todettu 9,5 % (teoreettinen pitoisuus laskettuna kahden kidevesimolekyylin mukaan on 8,98 %).

10 Kuvat esittävät aligeronin eri kidemuotoja seuraavasti:

Kuva 1 - kidemuodon "A" IR-spektri

15 Kuva 2 - kidemuodon "B" IR-spektri

Kuva 3 - dihydraatin IR-spektri

Kuva 4 - muotojen "A" ja "B" ja dihydraatin jauhettujen näytteiden röntgendiffraktiogrammit ja

20 Kuva 5 - kolmen kidemuodon jauhettujen näytteiden vesiliukoisuusprofiilit.

IR-spektrit ajettiin laitteella Perkin-Elmer nujolitabletteina. Taajuudesta riippuen spektrien kulussa on vinoutumaa absorptiokaistojen lähellä ja tämä koskee erityisesti kahta vedetöntä muotoa "A" ja "B". Muotojen karakterisoinnissa onkin käytetty eri muodoille hyvin tunnusomaisten kaistojen intensiteettien suhteita.

25 Taulukossa 1 on esitetty IR-spektriarvot, jotka mahdollistavat kunkin kidemodifikaation tunnistamisen.

30 Kidemuotojen edelleenkarakterisoimiseksi jauhetuista näytteistä ajettiin röntgendiffraktiogrammit diffraktiometrillä "DRON-3", Carl Zeiss, DDR, joka oli varustettu Co-K säteily- ja tuikelaskurilla. Säteilyintensiteetti 2 θ -kulman funktiona rekisteröitiin kulman kasvaessa tasaisesti 1°/min. Taulukosta 2 ilmenevät tasojen väliset etäisyydet Å ja kolmen modifikaation kaikille diffraktiomaksimiarvoille lasketut suhteelliset intensiteetit. Samasta

taulukosta ilmenevät kullekin kidemuodolle tunnusomaiset perusdiffraktiokaistat.

Taulukko 1

	<u>Muoto "A"</u>		<u>Muoto "B"</u>		<u>Dihydraatti</u>	
	<u>cm⁻¹</u>	<u>Absorptiosuhde</u>	<u>cm⁻¹</u>	<u>Absorptiosuhde</u>	<u>cm⁻¹</u>	<u>Absorptio-</u> <u>suhde</u>
5	646		646			
	665	$A_{646}/A_{665}=0,6$	665	$A_{646}/A_{665}=1,7$	770	
						ominainen kaista
10					920	
	915	tunnusomainen	926			
	926	tripletti	936	$A_{926}/A_{952}=1,3$		
	952	$A_{926}/A_{952}=0,8$	952			
			960		968	
15			1127	ominainen kaista	1082	ominainen kaista
					1115	
	1500		1492		1492	
20	3041	tunnus-	3000	kaistaryhmä	3380	hyvin ominai-
		omainen				nen
						leveä, voimakas kaista
	3054	dubletti	3100			

Taulukko 2

Kidemuoto	2 θ	λ	I/I ₀ (%)
5	A	25,7 ei erottunut	4,02
		25,9 dubletti	3,99
		27,4	3,78
		37,0	2,82
			84
10	B	16,5	6,24
		25,8	4,00
		30,4	3,41
	Dihydraatti	9,2	11,61
		18,5	5,60
		34,3	3,04
			77

Röntgendiffraktiogrammit osoittavat aligeronin kolmen erilaisen kidemuodon olemassaolon.

15 IR-spektriin, röntgendiffraktiogrammien ja Karl Fischer-vesimääritysmenetelmän yhdistelmällä voidaan varmasti osoittaa ja identifioida jokainen kolmesta kidemodifikaatiosta puhtaassa muodossaan ja seoksista.

20 Karakterisointia laajennettiin differentiaalikolorimetrian ja differentiaaligravimetrian antamalla arvoilla.

Noin 100 mg painavia näytteitä analysoitiin platinaupokkaissa ilmassa derivatografilla MOM, Budapest, kuumennusnopeudella 5°C/min.

25 Muodoille "A" ja "B" saatiin samat differentiaalikolorimetria-arvot, jotka eroavat kidehydraatin arvoista. Termogravimetrisesti voitiin osoittaa, että kidemodifikaatiot "A" ja "B" hajoavat ennen sulamispistettä. Tämä hajoaminen alkaa 180°C:ssa ja jatkuu 350°C:seen, jolloin näytteen painohukka on 88,5 % alkupainosta. Tämä hankaloittaa differentiaalikolorimetria-arvojen tulkintaa ja sulamispisteen tarkkaa määrittämistä.

30 Termogravimetria-arvojen mukaan kidehydraatin painon väheneminen tapahtuu kaksijaksoisesti:

35 Ensimmäinen jakso 50-115°C, dehydratoituminen, painohukka 10 % alkupainosta (teoreettinen vesipitoisuus 8,98

%, analysoidun näytteen vesipitoisuus määritettynä Karl Fischerin mukaan oli 9,5 %).

Toinen jakso 160-350°C; tässä aineen hajoamisprosessissa hukka oli 88 % alkupainosta.

5 Hygroskooppisuutta tutkittiin siten, että kolmen kidemuodon näytteitä, joiden hiukkaskoko oli sama tärymyllyssä jauhamisen jälkeen, asetettiin kammioon, jossa kosteus oli 90 % ja lämpötila 25°C. Aika ajoin otettiin
10 näytteitä vesipitoisuuden ja kiderakenteen määrittämiseksi yllä kuvatulla tavalla. Tulokset osoittivat, että mikään kolmesta muodosta ei imenyt vettä 30 vrk:n aikana eli muodot eivät ole hygroskooppisia, vaan ko. olosuhteissa fysikaalisesti pysyviä.

Pysyvyys tutkittiin normaaleissa varastointiolosuhteissa säilyttämällä muotoja ohutseinäisissä lasipurkeissa. Kuten yllä jo todettiin yhden vuoden kuluttua ei voitu havaita minkäänlaisia näkyviä tai kemiallisia muutoksia (muodon "A" havaintojakso oli kolmivuotinen). Kolme kide-
20 muotoa ovat kemiallisesti ja fysikaalisesti pysyviä normaaleissa varastointiolosuhteissa.

On myös tutkittu aligeronin kolmen kidemodifikaation liukoisuutta. Jauhettujen näytteiden liukenemisnopeus veteen mitattiin seuraavasti: Tutkittavasta kidemuodosta saatu hienojakoinen jauhe, jonka määrä oli tarvittavaan
25 määrään verrattuna kaksinkertainen kyllästetyn liuoksen saamiseksi, ja 100 ml tislattua vettä asetettiin astiaan. Liuosta sekoitettiin magneettisekoittimella (600 kierr/-min) lämpötilassa 25°C. Näytteitä otettiin määrävälein, suodatettiin Millipore-suodattimen (0,45 µ) läpi ja laimennettiin riittävästi kvantitatiivista määritystä varten.
30 Tämä määritys tapahtui maksimiabsorptiokohdassa 250 nm.

Kuva 5 esittää kolmen kidemuodon jauhettujen näytteiden liukoisuusprofiileja. On ilmeistä, että vedetön muoto "A" saavuttaa maksimiliukoisuutensa kahdessa minuutissa ja myöhemmin sen liukoisuus laskee siten, että saavutetaan vakioarvo kymmenen minuutin kuluttua. Kidehyd-

35

raattimuodon ja muodon "B" liukoisuus kasvaa vähitellen ja saavuttaa vakioarvon vasta 60 minuutin kuluttua. Vertailemalla kolmen muodon liukoisuusprofiileja voidaan todeta, että vedettömän muodon "A" liukoisuus on liukenemiskokeen

ensimmäisinä minuutteina paljon parempi ja liukoisuustasapainon arvo suurempi kuin vedettömällä muodolla "B" ja kidehydraatilla. Tämä on muotoon "A" liittyvä tärkeä ominaisuus, joka asettaa sen etusijalle valmistettaessa ruis-keliuoksia tai kiinteitä farmaseuttisia muotoja.

Taulukossa 3 verrataan kolmen kidemodifikaation liukenemisnopeuksia. Tutkimuksissa käytettiin puristekiekoja (200 mg ainetta ja 100 mg PVC:tä puristettiin paineessa 10 t viisi minuuttia pyöreäksi tasokiekoksi pillerimuotissa, halkaisija 13 mm). Näin saadut kiekot upotettiin erityisesti pitimessä 100 ml:aan 0,1 N kloorivetyhappoa. Sekoitettiin magneettisekoittimella lämpötilassa 25°C.

Taulukko 3

Kidemuototyyppi	Liukenemisen alkunopeus mg/ml/min
A	1,380
B	0,467
kidehydraatti	0,033

Liukenemisen alkunopeus määritettiin puristekiekkojen liukenemiskäyristä käyttäen ensimmäisen ja viidennen minuutin välistä suoraa osaa. Kolmen muodon alkuliukemisnopeuksien vertailu osoittaa, että kidemuodon "A" alkuliukenemisnopeus on 3-4 kertaa suurempi kuin muiden muotojen, eli muodon "B" ja kidehydraatin nopeus.

Suoritetuista tutkimuksista käy ilmi, että muoto "A" on kiteinen, vedetön, ei-hygroskooppinen ja kestävä normaaleissa varastointiolosuhteissa, jotka myös käsittävät alttiinaolon auringonvalolle. Muoto "A" voidaan valmistaa helposti ja toistettavissa olevalla tavalla tässä keksinnössä kuvattujen menettelyjen avulla.

Kidehydraatin ja vedettömän muodon "B" valmistus puhtaina ei suhteellisesti ottaen ole yhtä helppoa ja useimmiten ne ovat sekoittuneet toisiinsa.

5 Vedettömän muodon "A" hyvin tärkeänä etuna on sen parempi liukoisuus veteen ja myös 0,1 N HCl:ään. Koska liukenemisnopeus riippuu suoraan aligeronin biologisesta läsnäolosta, on selvää, että muoto "A" mahdollistaa nopeamman resorption ja tämä on erityisen tärkeää samalla tavoin vaikuttavissa valmisteissa. Tästä syystä kidemuoto
10 "A" on suositeltava valmistettaessa käyttövalmiita lääkkeitä.

Aligeronin suositeltavaa kidemuotoa "A" käytetään sellaisenaan tai seoksena farmaseuttisesti hyväksyttävien kantajien kanssa. Vaikuttavan komponentin osuus riippuu
15 valitusta käyttötavasta. Sitä voidaan käyttää pillerien, kapselien tai ruiskeliuosten muodossa.

Seuraavat esimerkit selventävät keksintöä.

Esimerkki 1

20 1-bentshydriyli-4-allylipiperatsiinidihydrokloridin kidemuodon "A" valmistus

Liukokseen, jossa oli 25,2 g 1-bentshydriyllipiperatsiinia ja 4 g natriumhydroksidia 65 ml:ssa etanolia ja 6,5 ml:ssa vettä, lisättiin tiputtaen 20°C:ssa 7,8 g allyylidihydrokloridia. Sekoitusta jatkettiin tässä lämpötilassa neljä
25 tuntia. Jäähdytettiin 10°C:seen, hapotettiin 25 ml:lla väkevää HCl:ää, kuivattiin ja saatiin 24,5 g 1-bentshydriyli-4-allylipiperatsiinidihydrokloridin muotoa "A" kiteinä.

Alkuaineanalyysi: C 65,51 %, H 7,03 %, N 7,48 %, Cl
30 19,39 %.

IR-spektri: $A_{646}/A_{665}=0,6$ ja $A_{926}/A_{952}=0,8$.

Jauhetun näytteen diffraktiogrammissa intensiivisin diffraktiokaista oli 2 θ-arvolla 27,4, mikä vastaa arvoa 3,78 Å.

Esimerkki 2

1-bentshydriyli-4-allylipiperatsiinidihydrokloridin kidemuodon "A" valmistus

5 Annettiin reagoida 25,2 g 1-bentshydriyllipiperatsiinia ja 7,8 g allyyli-
kloridia väliaineessa, jossa oli 90 ml metanolia ja 8 ml vettä, 4 g:n kera natriumhydroksidia neljä tuntia lämpötilassa 30°C. Jäähdytymisen jälkeen hapotettiin 25 ml:lla väkevää HCl:ää, suodatettiin ja saatiin
10 19,5 g 1-bentshydriyli-4-allylipiperatsiinidihydrokloridin kidemuotoa "A".

Alkuaineanalyysi: C 65,56 %, H 7,10 %, N 7,52 %, Cl 19,35 %.

IR-spektri: $A_{646}/A_{665}=0,6$ ja $A_{926}/A_{952}=0,8$.

15 Jauhetun näytteen diffraktiogrammissa intensiivisin diffraktiokaista oli 2 0-arvolla 27,4, mikä vastaa arvoa 3,78 Å.

Esimerkki 3

1-bentshydriyli-4-allylipiperatsiinidihydrokloridin (muoto A) valmistus 1-bentshydriyli-4-allylipiperatsiinidihydroklorididihydraatista (muodon "B" kidehydraatti)
20

25 Liuotettiin 20 g 1-bentshydriyli-4-allylipiperatsiinidihydroklorididihydraattia seokseen, jossa oli etanolia ja vettä suhteessa 9:1, ja suodatettiin lämpimänä. Jäähdytymisen, suodattamisen ja kuivaamisen jälkeen saatiin 15,5 g 1-bentshydriyli-4-allylipiperatsiinidihydrokloridin muotoa "A".

Alkuaineanalyysi: C 65,63 %, H 7,11 %, N 7,56 %, Cl 19,31 %.

30 IR-spektri: $A_{646}/A_{665}=0,6$ ja $A_{926}/A_{952}=0,8$.

Jauhetun näytteen diffraktiogrammissa intensiivisin diffraktiokaista oli 2 0-arvolla 27,4, mikä vastaa arvoa 3,78 Å.

Esimerkki 4

1-bentshydriyli-4-allylipiperatsiinidihydrokloridin muodon "A" valmistus 1-bentshydriyli-allylipiperatsiinidihydrokloridin muodosta "B"

5 Liuotettiin 20 g 1-bentshydriyli-4-allylipiperatsiinidihydrokloridin muotoa "B" 100 ml:aan seosta, jossa oli metanolia ja vettä suhteessa 10:1, ja suodatettiin lämpimänä. Jäähdytymisen, suodattamisen ja kuivaamisen jälkeen saatiin 16,5 g 1-bentshydriyli-1-allylipiperatsiinidihydrokloridin muotoa "A".

10 Alkuaineanalyysi: C 65,48 %, H 7,09 %, N 7,55 %, Cl 19,40 %.

IR-spektri: $A_{646}/A_{665}=0,6$ ja $A_{926}/A_{952}=0,8$.

15 Jauhetun näytteen diffraktiogrammissa intensiivisin diffraktiokaista oli 2 0-arvolla 27,4, mikä vastaa arvoa 3,78 Å.

20 Taulukossa 4 on ruiskeantomuotojen pysyvyyden vertailuarvoja, jotka on valmistettu keksinnön mukaisesta kide muodosta "A" ja muodosta "B" (aligeroni, joka valmistettiin viitteessä [1] kuvatun menetelmän mukaan).

Taulukko 4

Aligeronin pysyvyys ruiskeliuoksessa vaikuttavan aineen kide muodosta riippuen

25 Kidemuoto Vaikuttavan aineen pitoisuus liuoksessa %

	Alkukonsentraatio	Varastoitessa	
		1 vuosi	3 vuotta
A	1,251	1,250	1,198
30 B	1,255	1,105	0,925

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisen 1-bentshydriyli-4-allyylipiperatsiinidihydrokloridin kide-
5 muodon "A" valmistamiseksi, jonka IR-spektrissä (KBr-tabletti) on absorptiokaistat 646 ja 665 cm^{-1} :ssa suhteessa $A_{646}/A_{665}=0,6$, ominainen tripletti 915, 926 ja 952 cm^{-1} :ssa suhteessa $A_{926}/A_{952}=0,8$, ei absorptiota 3380 cm^{-1} :ssa sekä röntgendiffraktiogrammissa intensiivisin diffraktiokaista
10 2 0-arvolla 27,4, mikä vastaa arvoa 3,78 Å, antamalla 1-bentshydriylipiperatsiinin reagoida allyylihalogenidin kanssa emäksisen kondensointiaineen läsnäollessa, t u n -
n e t t u siitä, että reaktio tapahtuu lämpötilassa 0-40°C, veden ja alkoholin muodostamassa väliaineessa, josta
15 puhdas kidemuoto "A" saadaan väkevällä HCl:llä hapottamisen jälkeen.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että väliaine on edullisesti etanoli, joka sisältää 5-30 % vettä.

20 3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että lämpötila on edullisesti 25°C.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbar kristallform "A" av 1-benzhydryl-4-allylpiper-
5 azindihydroklorid, vars IR-spektrum (KBr-tablett) har absorptionsband vid 646 och 665 cm^{-1} i förhållandet $A_{646}/A_{665}=0,6$, en karakteristisk triplett vid 915, 926 och 952 cm^{-1} med förhållandet $A_{926}/A_{952}=0,8$, ingen absorption vid 3380 cm^{-1} och den intensivaste diffraktionslinjen i röntgendiffraktiogrammet vid 27,4 är 2 0, vilket motsvarar 3,78 Å, genom att bringa 1-benzhydrylpiperazin att reagera med en allylhalogenid i närvaro av ett basiskt kondensationsmedel, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen sker vid en temperatur på 0-40°C, i ett medium bestående av vatten och alkohol, varur den rena kristallformen "A" erhålls efter surgörning med koncentrerad HCl.
10 15

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att mediet förträdesvis är etanol som innehåller 5-30 % vatten.

20 3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att temperaturen företrädesvis är 25°C.

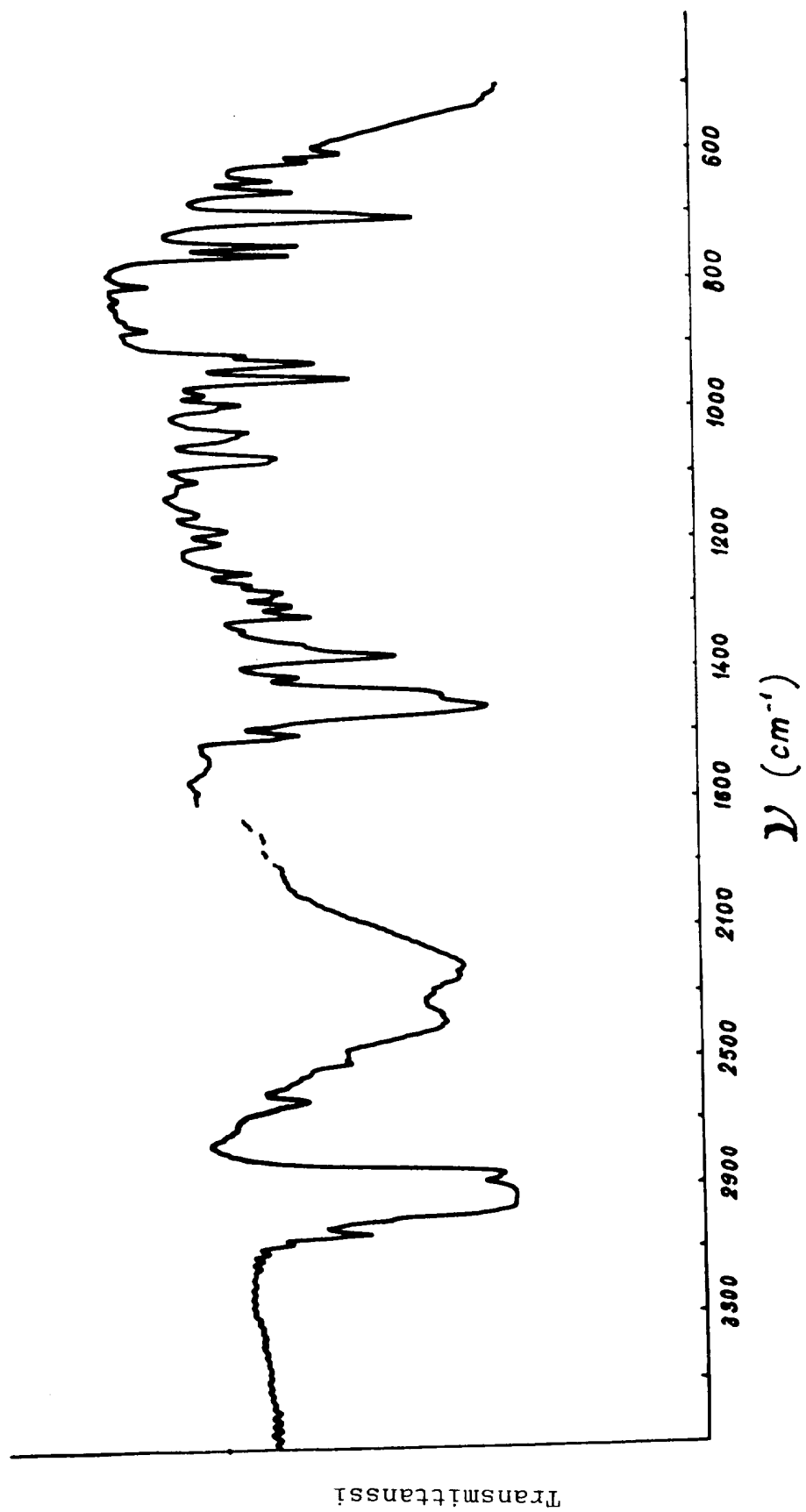


Fig. 1

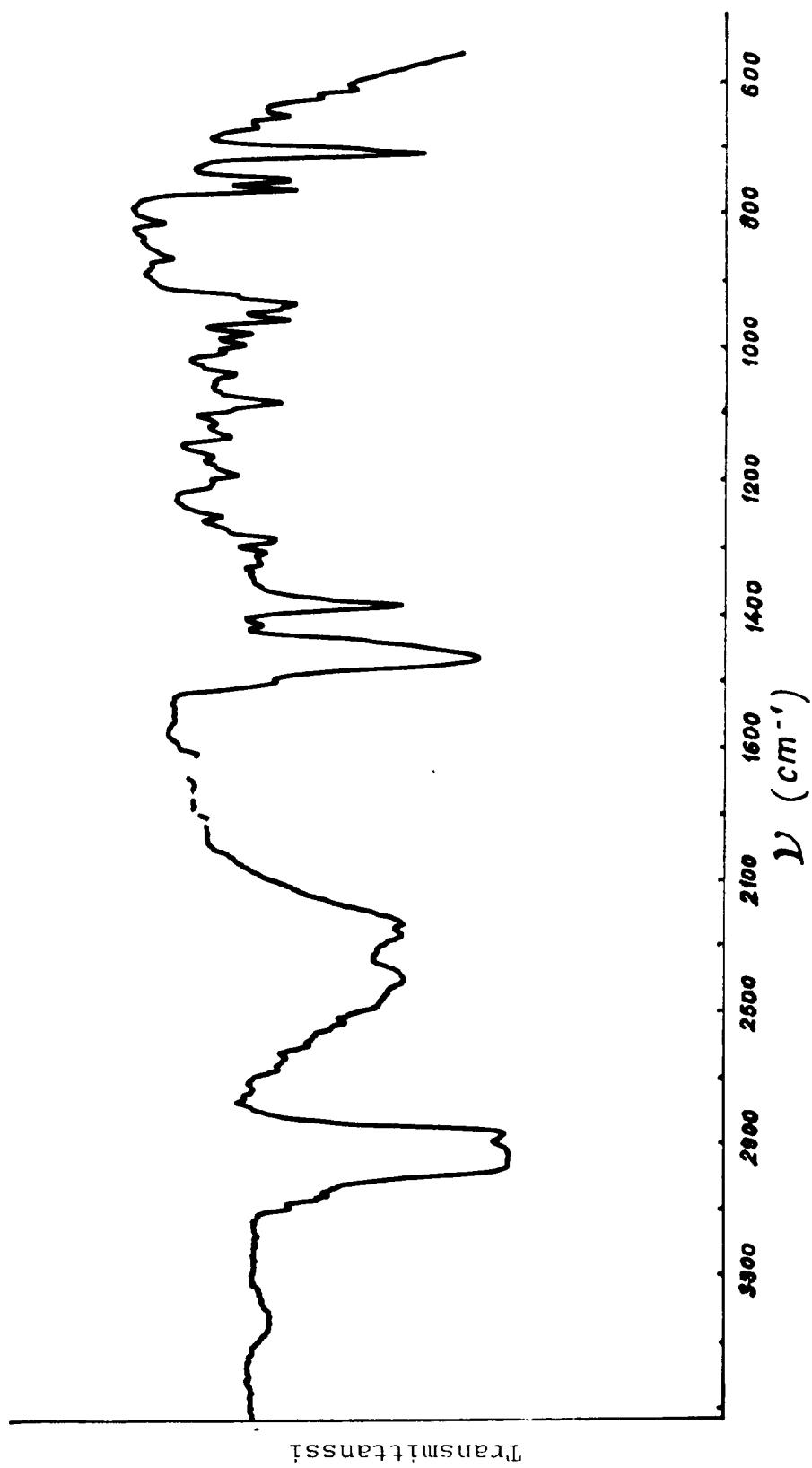


Fig. 2

82457

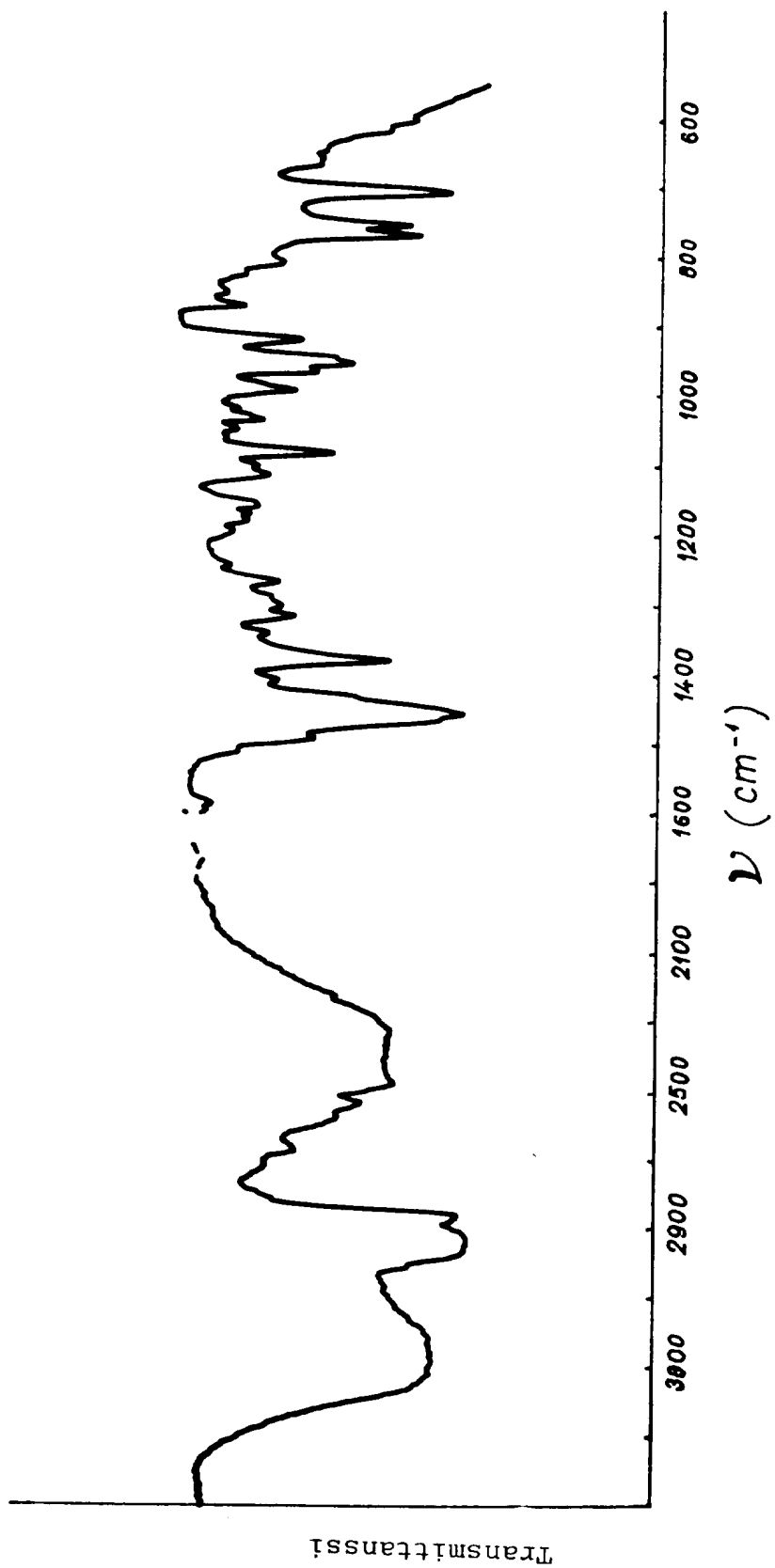


Fig. 3

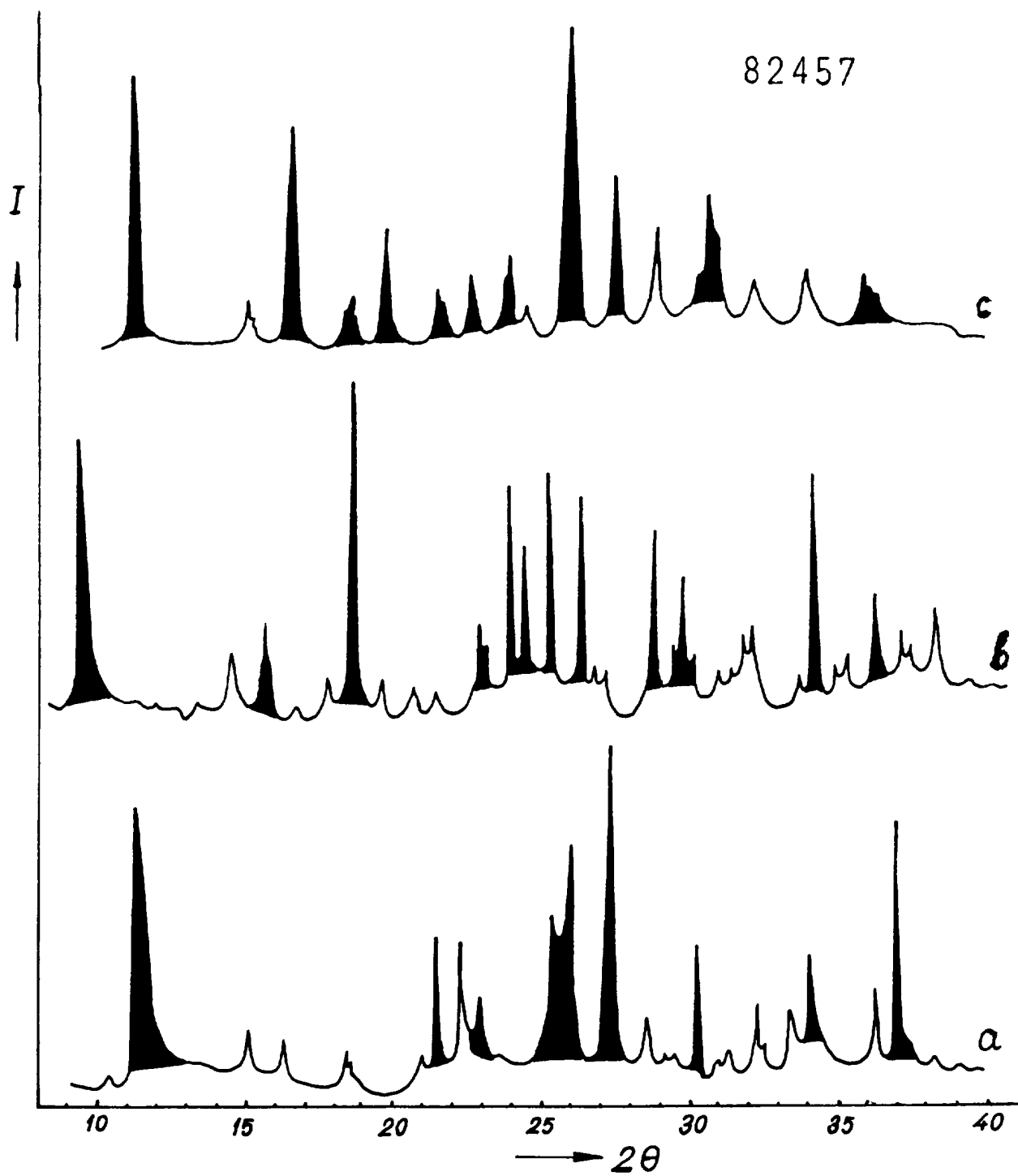


Fig.4

Röntgendiffraktogrammit:

a= muoto, b= dihydraatti, c= muoto B

82457

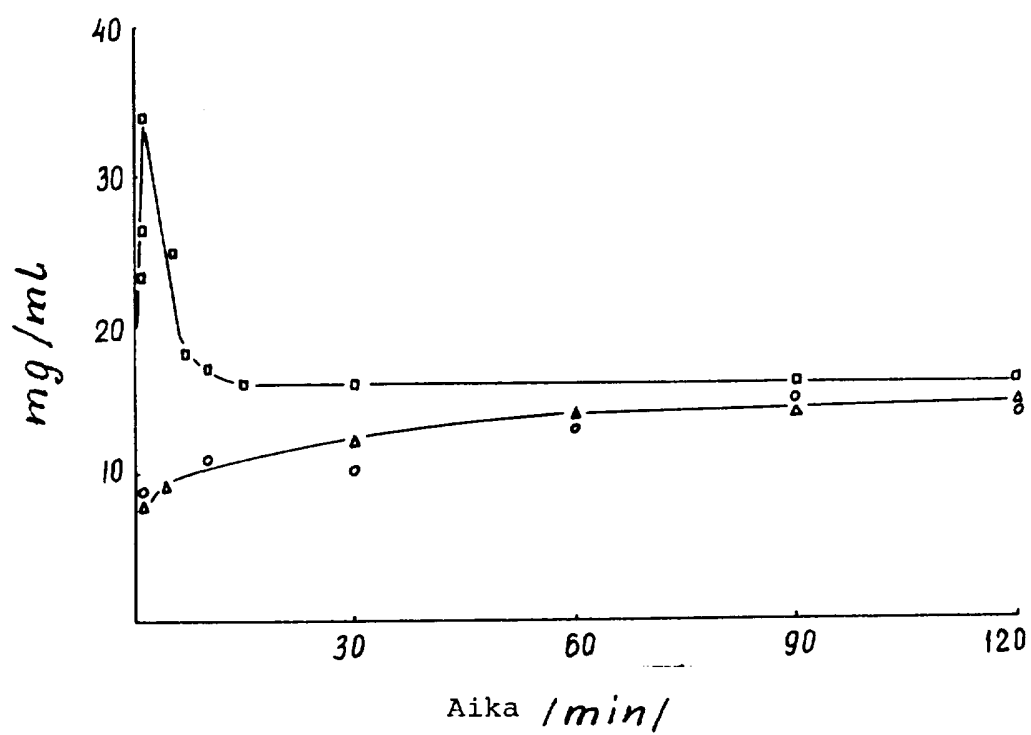


Fig. 5

Liukkenemisprofiilit

-□-□-□- muoto A

-○-○-○- muoto B

-△-△-△- dihydraattimuoto