

Tổng hợp acid (2*S*)-2-[(3*S*, 8*aR*)-3-(4-aminobutyl)-1,4-dioxohexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-yl]-4-phenylbutanoic(*R,S,S*-diketopiperazin) (tạp D) của lisinopril

Đỗ Trường Thanh Minh¹, Trần Việt Hùng¹
Đỗ Trường Thanh Sơn², Trương Ngọc Tuyền^{3*}

¹Viện Kiểm nghiệm Thuốc TP. Hồ Chí Minh

²Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

³Khoa Dược, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Summary

In this study, *R,S,S*-diketopiperazine ((2*S*)-2-[(3*S*,8*aR*)-3-(4-aminobutyl)-1,4-dioxohexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-yl]-4-phenylbutanoic acid, lisinopril related compound D) were successfully synthesized by ring closure of lisinopril in acetic acid with the yield 67.3%. The structure was determined by UV, IR, MS, NMR (¹H-NMR, ¹³C-NMR, HMBC, HSQC, ROESY, NOESY and COSY). By using HPLC-PDA, its chromatographic purity was determined over 98% on the basis, confirming fully to establish reference substance for lisinopril impurities testing. Moreover, a HPLC method for purity determination of lisinopril related compound D was developed and validated according to ICH guidelines. The method showed selectivity, wide linearity range, and high precision.

Keywords: *R,S,S*-diketopiperazine, (2*S*)-2-[(3*S*, 8*aR*)-3-(4-aminobutyl)-1,4-dioxohexahydropyrrolo[1,2-*a*] pyrazin-2(1*H*)-yl]-4-phenylbutanoic acid, lisinopril related compound D.

Đặt vấn đề

Acid (2*S*)-2-[(3*S*,8*aR*)-3-(4-aminobutyl)-1,4-dioxohexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-yl]-4-phenylbutanoic (*R,S,S*-diketopiperazin) (tạp D) là tạp chất liên quan của lisinopril, xuất hiện trong quá trình tổng hợp lisinopril cũng như trong quá trình sản xuất, bảo quản và lưu thông phân phối thành phẩm lisinopril, do sự đóng vòng tạo nhóm amid^[1]. Theo quy định (EC) số 1272/2008, tạp D của lisinopril có ảnh hưởng đến sức khỏe con người, gây độc cấp tính nếu nuốt, hít phải, tiếp xúc với da và những tổn thương tạm thời có thể xuất hiện^[4]. Do đó, trong chuyên luận lisinopril của dược điển

tham chiếu như BP2019 và USP43 đều quy định phải kiểm tra giới hạn tạp D trong nguyên liệu và thành phẩm^[2, 3]. Trong khi đó, tạp D chuẩn USP đã được thương mại hóa với giá rất đắt và phải nhập từ nước ngoài nên gây không ít khó khăn cho công tác kiểm nghiệm tạp chất này. Cho đến nay, trong nước chưa có công bố nào quy trình tổng hợp tạp D. Từ nhu cầu thực tế, bài báo công bố nghiên cứu quy trình tổng hợp tạp D từ lisinopril, đồng thời xây dựng quy trình xác định độ tinh khiết tạp D bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao nhằm hướng đến việc thiết lập chất đối chiếu tạp D.

Nguyên vật liệu và phương pháp nghiên cứu

Nguyên vật liệu

Nguyên liệu

Lisinopril từ Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., LTD, số lô 5124-18-011, hàm lượng 100,0% tính trên chế phẩm nguyên trạng.

Chịu trách nhiệm: Trương Ngọc Tuyền

Email: truongtuyen@ump.edu.vn

Ngày nhận: 02/02/2021

Ngày phản biện: 12/3/2021

Ngày duyệt bài: 20/4/2021

Chuẩn tạp C lisinopril (Chuẩn tạp A theo USP) số lô R079P0.

Chuẩn tạp D lisinopril từ Công ty LGC GmbH - Germany, số lô 137928.

Hóa chất và dung môi

Acetonitril (ACN), natri dihydrogen phosphat (NaH_2PO_4), natri hydroxyd, butan-1-ol, propan-1-ol, propan-2-ol, isoamyl alcohol, acid hydrochloric đậm đặc, acid formic, ethanol tuyệt đối, acid sulfuric, acid phosphoric, acid trifluoroacetic, acid nitric, tetrahydrofuran, *n*-hexan, dicloromethan, acid acetic băng, bản mỏng silica gel F₂₅₄, silica gel 60 LC60A (40-63), ninhydrin, aceton, phosphor pentoxid đạt tiêu chuẩn phân tích.

Thiết bị và dụng cụ phân tích

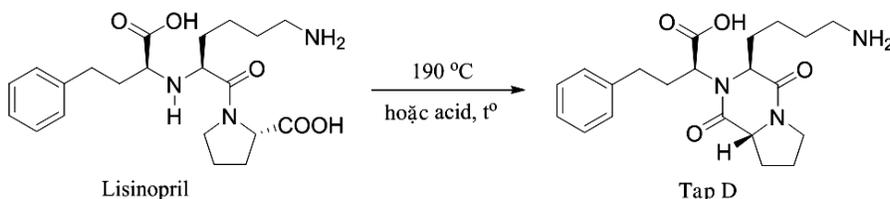
Hệ thống sắc ký lỏng hiệu năng cao Shimadzu LC 20 A, đầu dò PDA. Máy LC-MS

Shimadzu 8040. Máy cộng hưởng từ hạt nhân Ascend™ 400 Bruker Advance – Thụy Sĩ. Máy cô quay Rotary Evaporator RE 801 và tủ sấy chân không Heraeus VT 6025. Máy quang phổ tử ngoại khả kiến (**UV-Vis**) 2450. Thiết bị cận hồng ngoại Thermo Mode iS50. Máy đo điểm chảy MP90. Máy khuấy từ gia nhiệt Advanced Hotplate-Stirrers và các dụng cụ thủy tinh dùng cho tổng hợp và kiểm nghiệm.

Phương pháp nghiên cứu

Tổng hợp tạp D

Dựa theo tài liệu tham khảo [1], tạp D được tổng hợp bằng cách nung lisinopril trong khí nitơ ở 190 °C. Trong quá trình nghiên cứu, tiến hành điều kiện khác như đun trong môi trường trung tính hoặc acid và khảo sát các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu suất phản ứng.



Sơ đồ 1. Phản ứng tổng hợp tạp D

Tinh chế sản phẩm tổng hợp: Bằng sắc ký cột.

Xác định cấu trúc: Bằng IR, MS, ¹H-NMR và ¹³C-NMR.

Xác định độ tinh khiết: Bằng HPLC-PDA, độ tinh khiết của tạp D được xác định bằng phương pháp HPLC quy về 100% diện tích pic.

Điều kiện sắc ký: Cột RP C18 (250 x 4,6 mm; 5 μm), pha động gradient gồm pha động A (hòa tan 3,12 g NaH_2PO_4 trong 1000 ml nước cất, điều chỉnh đến pH 5,0 bằng natri hydroxyd loãng (TT)): pha động B (ACN).

Điều kiện gradient:

Thời gian (phút)	Pha động A (%)	Pha động B (%)
0 – 35	94 – 92	6 – 8
35 – 45	92 – 94	8 – 6
45 – 140	94	6

Tốc độ dòng 1 ml/phút, đầu dò PDA với bước sóng phát hiện 210 nm, thể tích tiêm mẫu 10 μl.

Mẫu thử có nồng độ khoảng 200 μg/ml được pha trong hỗn hợp đệm gồm pha động A (hòa tan 3,12 g NaH_2PO_4 trong 1000 ml nước cất, điều chỉnh đến pH 5,0): pha động B (ACN) (94:6).

Kết quả

Tổng hợp tạp D

Tiến hành theo tài liệu tham khảo [1]: nung lisinopril trong môi trường khí nitơ ở 190 °C thu được tạp D nhưng cho hiệu suất thấp và có nhiều tạp nên khó tinh chế.

Do vậy, để cải thiện hiệu suất và dễ dàng cho việc tinh chế, tiếp tục nghiên cứu phản ứng đóng vòng tạo tạp D trong môi trường có dung môi (tetrahydrofuran) hoặc môi trường acid.

Khảo sát bằng các acid có sẵn trong phòng thí nghiệm như HCl, H_2SO_4 , H_3PO_4 , CF_3COOH , HCOOH , CH_3COOH ... Kiểm tra phản ứng bằng SKLM với chất đối chiếu là tạp chuẩn D thì phần lớn các acid mạnh như acid vô cơ (HCl, H_2SO_4 , H_3PO_4) hay CF_3COOH đều cho ra tạp D

nhưng cũng xuất hiện nhiều tạp. Với acid trung bình như HCOOH, CH₃COOH thì xuất hiện tạp D với hiệu suất cải thiện rõ rệt hơn.

Khi đun hồi lưu lisinopril trong HCOOH đến 55 giờ thì hiệu suất tối đa là 24,67% (kiểm tra trên **HPLC**), sau 55 giờ thì hiệu suất giảm. Trong khi đó đun hồi lưu lisinopril trong CH₃COOH đến 6 giờ thì cho hiệu suất tối đa 81,30% (kiểm tra trên **HPLC**), tiếp tục đun thì hiệu suất giảm. Do vậy điều kiện phản ứng để cho hiệu suất cao như sau:

Cho vào bình cầu một cỡ lisinopril (1 g; 2,6 mmol) và acid acetic (20 ml; 333,3 mmol), đun hồi lưu trong 6 giờ. Sau phản ứng, cô quay đuổi dung môi thu được sản phẩm thô.

Tinh chế

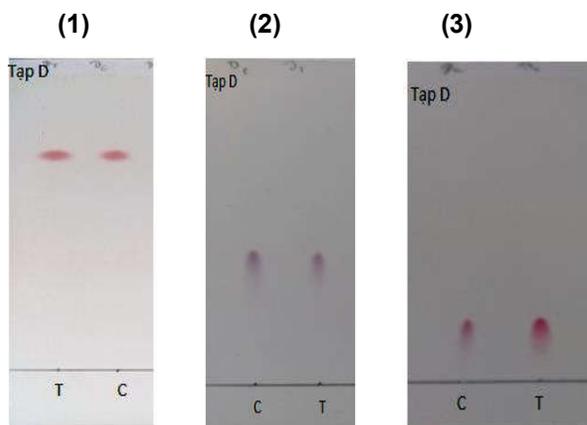
Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột với hệ dung môi dicloromethan – methanol (3:1). Sản phẩm sau khi loại dung môi sắc ký được hòa tan trong dicloromethan vừa đủ,

thêm aceton đến tủa hoàn toàn, lọc. Sản phẩm được sấy chân không ở 60 °C đến khối lượng không đổi, rồi được bảo quản trong khí nitơ. Hiệu suất sau tinh chế 67,3%.

Thử tinh khiết sơ bộ

Nhiệt độ nóng chảy của sản phẩm tinh chế là 209,8 °C so với chuẩn tạp D là 210,8 °C.

Sản phẩm tinh chế được hòa tan trong dicloromethan, sau đó triển khai **SKLM** với 3 hệ dung môi khác nhau. Kết quả cho thấy sản phẩm tinh chế chỉ cho một vết duy nhất. Kết quả thử tinh khiết bằng **HPLC**, áp dụng phương pháp quy về 100% diện tích pic để xác định độ tinh khiết cho thấy sắc ký đồ 3 chiều và sắc ký đồ 2 chiều tại bước sóng 210 nm xuất hiện một pic chính duy nhất và một vài pic tạp có diện tích pic rất nhỏ, pic chính đạt độ tinh khiết theo phổ **UV-Vis**. Hình 1, hình 3 và bảng 1 lần lượt minh họa sắc ký đồ **SKLM** và **HPLC** kiểm tra độ tinh khiết của sản phẩm tinh chế.



Hình 1. Sắc ký đồ **SKLM** kiểm tra độ tinh khiết của sản phẩm tinh chế. Điều kiện sắc ký: Bản mỏng silica gel 60 F₂₅₄; Phát hiện: phun thuốc thử ninhydrin; Hệ dung môi: (1) *n*-butanol-acid acetic-nước (60:20:20), *R_f* = 0,57; (2) *n*-butanol-acid acetic-methanol (60:20:20), *R_f* = 0,34; (3) *n*-butanol-acid acetic (70:30), *R_f* = 0,15. (C) Dung dịch chuẩn tạp D; (T) sản phẩm tinh chế (đều được pha 1 mg/ml trong dicloromethan)

Bảng 1. Kết quả xác định độ tinh khiết sản phẩm tinh chế bằng **HPLC-PDA**

Thời gian lưu (phút)	Diện tích pic (μV x giây)	Diện tích pic (%)	Độ tinh khiết pic (theo phổ UV-Vis)
75,141	2.642.232	98,283	Đạt

Xác định cấu trúc sản phẩm tinh chế D

Kết quả phổ **UV-Vis** cho thấy sản phẩm tinh chế có bước sóng hấp thụ cực đại phù hợp với phổ **UV-Vis** của tạp D chuẩn.

Phổ **IR** của sản phẩm tinh chế tương đồng so

với phổ **IR** của tạp D chuẩn và có các đỉnh đặc trưng phù hợp với công thức cấu tạo của tạp D. Phương pháp dập viên KBr: ν_{max} (cm⁻¹): 3412 (OH), 2943 (C-H), 1644 (C=O acid), 1580 (C=O amid).

Phổ **MS-ESI** của sản phẩm tinh chế cho tín hiệu ion giả phân tử [M+H]⁺ có m/z = 388,05 phù hợp với khối lượng phân tử của tạp D (C₂₁H₂₉N₃O₄, M= 387,22).

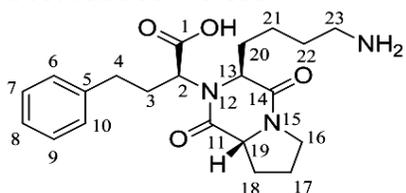
Dựa vào kết quả phổ ¹H-NMR, ¹³C-NMR, **HMBC**, **HSQC**, **ROSY**, **NOSY** và **COSY**, các chuyển dịch của nguyên tử H và C trong sản phẩm tinh chế được xác định như bảng 2.

Bảng 2. Thông tin phổ NMR của sản phẩm tinh chế và tham khảo

	Sản phẩm tinh chế	TLTK ^[1]
¹ H-NMR (D ₂ O, 400 MHz)	1,24–1,27 (m, 1H, H ₂₁); 1,43–2,14 (m, 9H, H ₁₇ , H ₁₈ , H ₂₀ , H ₂₁ , H ₂₂); 2,32–2,88 (m, 6H, H ₃ , H ₄ , H ₂₃); 3,23–3,36 (m, 2H, H ₁₆); 3,69 (t, J = 5,96 Hz, 1H, H ₁₃); 3,83 (dd, J = 4,42 Hz; 10,38 Hz, 1H, H ₂); 4,12 (dd, J = 6,46 Hz; 10,86 Hz, 1H, H ₁₉); 7,14–7,25 (m, 5H, H _{Ar}).	1,17–1,22 (m, 1H), 1,40–2,11 (m, 9H), 2,33–2,86 (m, 6H), 3,66 (t, 1H), 3,80 (dd, 1H), 4,10 (dd, 1H), 7,10–7,23 (m, 5H, H _{Ar}). ^(a)
¹³ C-NMR (D ₂ O, 100 MHz)	21,2 (C ₂₁); 21,5 (C ₁₇); 26,3 (C ₂₂); 28,3 (C ₁₈); 29,3 (C ₃); 30,5 (C ₂₀); 32,8 (C ₄); 38,9 (C ₂₃); 45,5 (C ₁₆); 58,6 (C ₁₉); 64,2 (C ₂); 64,8 (C ₁₃); 126,0 (C ₈); 128,1 (C ₆ , C ₁₀); 128,7 (C ₇ , C ₉); 141,5 (C ₅); 167,1 (C ₁₄); 168,6 (C ₁₁); 176,4 (C ₁)	

^(a) ¹H-NMR (D₂O, 300 MHz)

Từ kết quả trên so với TLTK^[1] có thể khẳng định sản phẩm tinh chế chính là tạp D của lisinopril với cấu trúc như sau:



Hình 2. Công thức cấu tạo tạp D lisinopril

Để có thể tiếp tục thiết lập chất chuẩn tạp D, tiến hành xác định độ tinh khiết tạp D. Quy trình xác định độ tinh khiết tạp D bằng **HPLC-PDA** được thẩm định theo hướng dẫn của ICH^[5], bao gồm khảo sát tính phù hợp của hệ thống, tính chọn lọc, khoảng tuyến tính, độ chính xác. Kết quả thẩm định được thể hiện ở bảng 3 và bảng 4.

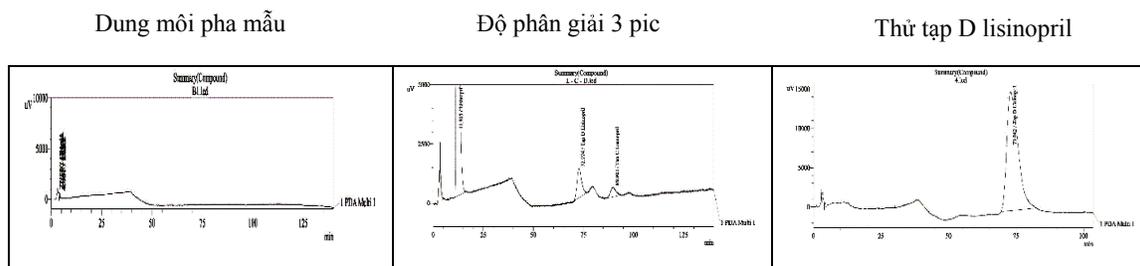
Bảng 3. Kết quả khảo sát tính phù hợp của hệ thống của phương pháp (n = 6)

	Giá trị thống kê	Thời gian lưu (phút)	Diện tích pic (mV × giây)	Hệ số bất đối	Số đĩa lý thuyết biểu kiến
Tạp D	Trung bình	74,588	2691229	1,015	4405
	RSD	0,007	1,279	1,707	1,358

Nhận xét: RSD của các thông số đều ≤ 2% và hệ số bất đối của pic tạp D trong khoảng 0,8 – 1,5. Như vậy quy trình xác định độ tinh khiết đạt tính phù hợp của hệ thống.

Kết quả khảo sát tính chọn lọc cho thấy trong cùng điều kiện phân tích: Sắc ký đồ của pha động và dung môi pha mẫu không xuất hiện pic

có thời gian lưu tương ứng với pic tạp D trong mẫu thử; trên SKĐ mẫu thử, pic tạp D tách hoàn toàn các pic tạp khác và các pic từ mẫu trắng và dung môi pha mẫu; tạp D đạt độ tinh khiết theo phổ **UV-Vis**. Vậy quy trình có tính chọn lọc. Hình 3 minh họa sắc ký đồ khảo sát tính chọn lọc.



Hình 3. Sắc ký đồ khảo sát tính chọn lọc của phương pháp

Bảng 4. Kết quả khảo sát khoảng tuyến tính và độ chính xác tạp D

Phương trình hồi quy	$\hat{y} = 28395 x$
Khoảng tuyến tính ($\mu\text{g/ml}$)	100 - 300
Hệ số tương quan (R)	0,998
Độ chính xác (RSD, n = 6)	0,24%
Độ tinh khiết sắc ký	98,45%

*Được xác định từ kết quả khảo sát độ chính xác.

Kết quả thẩm định cho thấy quy trình xác định độ tinh khiết tạp D có khoảng tuyến tính rộng với giá trị của hệ số tương quan cao, đạt yêu cầu về độ chính xác. Kết quả xác định độ tinh khiết sắc ký tạp D theo phương pháp quy về 100% diện tích pic là trên 98% tính trên chế phẩm nguyên trạng.

Bàn luận

Sau khi khảo sát sơ bộ và xác định các điều kiện ảnh hưởng đến hiệu suất tổng hợp gồm có môi trường phản ứng, thời gian phản ứng dựa trên việc thăm dò nghiên cứu đã lựa chọn được điều kiện tối ưu cho quá trình tổng hợp tạp D. Hiệu suất toàn bộ quy trình tổng hợp và tinh chế là 67,3%. Độ tinh khiết sắc ký trên 98% tính trên chế phẩm nguyên trạng so với tài liệu tham khảo [1] là 89,29%.

Về khẳng định cấu trúc tạp, các thông tin trên phổ **IR**, **HPLC**, **MS** và **NMR** ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, **HMBC**, **HSQC**, **ROESY**, **NOESY** và **COSY**) đều cho phép khẳng định cấu trúc chất tổng hợp được là tạp D của lisinopril. Trên phổ **IR** đều có các dao động của các nhóm liên kết đặc trưng gồm OH, CH₂, C=O (acid), C=O (amid). Phổ **MS** sản phẩm tinh chế có m/z = 388,05 [M-H]⁺, phù hợp với khối lượng phân tử của tạp D (C₁₅H₁₃NO₂, M = 387,22). Kết quả phân tích phổ $^1\text{H-NMR}$ về độ dịch chuyển và cường độ pic nhận thấy số lượng proton, độ dịch chuyển,

độ bội của tín hiệu là phù hợp với công thức cấu tạo của tạp D. Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ cho phép khẳng định số carbon, độ dịch chuyển hóa học của các pic là phù hợp với công thức cấu tạo của tạp D. Các phổ 2 chiều **HMBC**, **HSQC**, **ROESY**, **NOESY** và **COSY** lần lượt khẳng định các vị trí các H và C là phù hợp với công thức cấu tạo của tạp D của lisinopril.

Quy trình **HPLC** xác định độ tinh khiết tạp D được xây dựng và đã được thẩm định đạt các tiêu chí theo ICH [5]. Kết quả xác định độ tinh khiết tạp D cho thấy sản phẩm tổng hợp được đủ điều kiện để đưa vào thiết lập chất đối chiếu.

Kết luận

Tạp D đã được tổng hợp thành công từ lisinopril bằng phản ứng đóng vòng trong môi trường acid acetic với hiệu suất toàn bộ quy trình là 67,3% và có độ tinh khiết sắc ký trên 98% tính trên chế phẩm nguyên trạng, đủ điều kiện để thiết lập chất đối chiếu trong kiểm nghiệm tạp chất liên quan của lisinopril. Nghiên cứu đang được tiếp tục thực hiện nhằm tăng số lượng tạp D để nhân chuẩn và cung cấp cho Viện Kiểm nghiệm Thuốc cũng như các công ty dược trong việc kiểm soát chất lượng thuốc.

Tài liệu tham khảo

1. Ambati V. Raghava Reddy, Srinivas Garaga, Chandiran Takshinamoorthy, Andra Naidu and Ramesh Dandala (2016), "Synthesis and characterization of compounds related to lisinopril", *Scientia Pharmaceutica*, 84 (2), pp. 269-278.
2. British Pharmacopoeia (2019), CD-ROMs, monographs II-119-II120, III823-III824.
3. USP NP (2018), CD-ROMs, Official monographs.
4. Britishpharmacopoeia, safety data sheet according to 1907/2006/EC, Article 31.
5. ICH Harmonized tripartite guideline (2005), *Validation of analytical procedures: Text and methodology*, pp. 1 – 13.

Nghiên cứu sàng lọc tá dược bào chế cốt dính trên da chứa lornoxicam

Nguyễn Văn Khuyên¹, Đồng Thị Hoàng Yến², Đặng Quang Anh¹
Nguyễn Thị Hồng Liên¹, Nguyễn Thạch Tùng^{1*}

¹ Trường Đại học Dược Hà Nội

² Trường Đại học Y - Dược Thái Nguyên

Summary

The objective of study was to apply quality by design approach to screen critical excipients for formulation of drug-in-adhesive matrix system containing lornoxicam. Based on ANOVA analysis of experimental results using the software (MODDE 12.0), the effect of input variables (ratio of triethanolamine, Cremophor RH 40, Al(OH)₃, Transcutol, and kinds of acidic agent (citric and tartaric acid) on the output variables (solubility and flux of drug, adhesive ability and surface pH of system) was investigated. The obtained results of this study have potential for optimization of an analgesic patch containing lornoxicam in further studies.

Keywords: Matrix, lornoxicam, triethanolamine, Transcutol, Cremophor RH40.

Đặt vấn đề

Lornoxicam (LNX) là hoạt chất thuộc nhóm giảm đau chống viêm phi steroid (NSAIDS), phân lớp oxycam có tác dụng hạ sốt, giảm đau, chống viêm. Các NSAIDS khi dùng đường uống cho thấy hiệu quả giảm đau rõ ràng trong các bệnh viêm. Tuy nhiên, khi sử dụng các NSAIDS đường uống thường gây các tác dụng không mong muốn như kích ứng và viêm loét niêm mạc dạ dày - ruột, vì vậy đã hạn chế việc sử dụng NSAIDS trên lâm sàng [3, 5].

Do đó, việc phát triển một dạng bào chế mới giúp giải phóng dược chất qua da để vừa phát huy được hiệu quả giảm đau thay thế dùng đường uống lại vừa khắc phục được tác dụng không mong muốn gây ra trên đường tiêu hóa khi dùng đường uống là cần thiết.

Qua tham khảo tài liệu, trên thế giới thấy hiện chỉ có một vài nghiên cứu về cốt dán giảm đau chứa lornoxicam [4]. Tuy nhiên, hiện chưa có công trình nghiên cứu trong nước nào về cốt dán giảm đau chứa lornoxicam.

Xuất phát từ thực tiễn và ý nghĩa khoa học trên, đề tài được thực hiện với mục tiêu là áp dụng quy hoạch hóa thực nghiệm để sàng lọc một số tá dược sử dụng bào chế cốt dính chứa lornoxicam.

Nguyên vật liệu và phương pháp nghiên cứu

Nguyên liệu

Lornoxicam (99,8%, số lô LOR 0020517, USP 41- Ấn Độ); Viscomate NP700 (TCCS); Transcutol (TCCS); nhôm hydroxyd dạng gel khô (TCCS); triethanolamin (TCCS); Cremophor RH40 (TCCS); glycerin (TCCS); acid tartaric (TCCS); acid citric (TCCS); methanol (TCCS); natri acetat (TCCS); triethylamin (TCCS); ethanol (TCCS)...

Thiết bị

Cân kỹ thuật Sartorius (Đức); cân phân tích Precisa (Thụy Sĩ); tủ sấy Memmert (Đức); tủ sấy Binder (Đức); bể lắc điều nhiệt GEL - Đức; thiết bị đo pH vi môi trường Mettler Toledo (liên doanh Mỹ - Thụy Sĩ); hệ thống sắc kí lỏng hiệu năng cao (Agilent - Mỹ); thiết bị đo độ bám dính Texture Analyzer CT3 1500 (Brookfield - Mỹ); máy thử khuếch tán Franz - Mỹ; thiết bị bào chế miếng dán thủ công.

Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp bào chế cốt dính

Chịu trách nhiệm: Nguyễn Thạch Tùng

Email: nguyenthachtung@hup.edu.vn

Ngày nhận: 12/3/2021

Ngày phản biện: 17/3/2021

Ngày duyệt bài: 20/4/2021