



## (12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 34054 B1** (51) Cl. internationale : **C07C 233/18; C07C 231/12; A61K 31/165; A61P 5/00; A61P 25/00; A61P 25/22; A61P 25/24**
- (43) Date de publication : **05.03.2013**

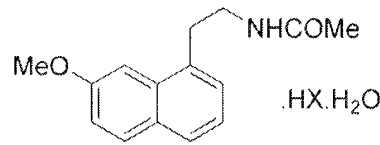
- 
- (21) N° Dépôt : **35191**
- (22) Date de Dépôt : **06.09.2012**
- (30) Données de Priorité : **17.03.2010 CN 201010126263.9**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/CN2011/071912 17.03.2011**
- (71) Demandeur(s) : **LES LABORATOIRES SERVIER, 35, Rue de Verdun 92284 Suresnes Cedex (FR)**
- (72) Inventeur(s) : **SHAN, Hanbin ; YUAN, Zhedong ; ZHU, Xueyan ; ZHANG, Peng ; PAN, Hongjuan ; YU, Xiong**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**

- 
- (54) Titre : **BROMHYDRATE D'AGOMELATINE HYDRATE ET SA PREPARATION**
- (57) Abrégé : L'invention porte sur un bromhydrate d'agomélatine hydraté de formule (I), dans laquelle X représente Br, sur son procédé de préparation et son utilisation ainsi que sur une composition pharmaceutique le contenant. La solubilité du bromhydrate d'agomélatine hydraté obtenu par le présent procédé est considérablement supérieure à celle de l'agomélatine. Par conséquent, il est plus approprié pour la fabrication de formulations pharmaceutiques. En outre, le produit a une stabilité et une pureté supérieures. Le présent produit de haute pureté peut être obtenu par un procédé simple, plutôt qu'un procédé comprenant des étapes compliquées.

- أ -

(هيدرات أجوميلاتين هيدروبروميدي وتحضيرها)الملخص

يتعلق الاختراع الحالي بهيدرات أجوميلاتين هيدروبروميدي من الصيغة I، وتحضيرها واستخدامها، وتركيبية صيدلانية تحتوي عليها. تكون هيدرات الأجوميلاتين هيدروهايد التي المنحصل عليها بالطريقة الحالية ذات قابلية متزايدة للدوبان بشكل كبير مقارنة بالأجوميلاتين، وبالتالي تكون مناسبة أكثر لتصنيع صيغ صيدلانية. بالإضافة إلى ذلك، يتمتع المنتج باستقرار أعلى ونقاء أعلى. وباستخدام الطريقة الحالية، يمكن الحصول على منتج بدرجة نقاء عالية من خلال عملية بسيطة خالية من أية خطوات معقدة.



(I)

حيث X عبارة عن Br.

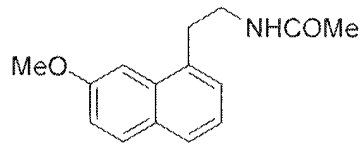
(هيدرات أجوميلاتين هيدروبروميد وتحضيرها)

الوصف الكاملالمجال التقني

يتعلق الاختراع الحالي بهيدرات أجوميلاتين هيدروبروميد، وتحضيرها واستخدامها، وبتركيبه  
5 صيدلانية تحتوي عليها.

الخلفية التقنية

يتميز الأجوميلاتين أو N- [2- (7- ميثوكسي -1- نافثيل) إيثيل] - أستاميد بالبنية  
الكيميائية ذات الصيغة II، وهذه يتم تسويقها تحت الاسم التجاري Valdoxan بواسطة شركة  
French company Servier كمساعد ميلانوتين ومضاد مستقبل 5HT<sub>2C</sub>. ويمثل هذا نوع  
10 ميلانوتين الأول مضاد اكتئاب، ويوصف لعلاج الاكتئاب، وتحسين عملية النوم والوظيفة  
الجنسية.



(II)

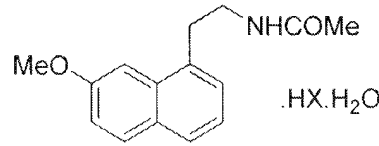
من ناحية قيمته الدوائية، فمن المهم إنتاج المركب أو معقد منه بنقاء أفضل وقابلية للذوبان أعلى  
وقابلية أكبر لإعادة الإنتاج.

الكشف عن الاختراع 15

يعد الهدف من الاختراع توفير هيدرات أجوميلاتين هيدروبروميد تتسم بقابلية للذوبان ممتازة  
وثبات عالي ونقاء كبير، يجعل من الأفضل استخدامه في تصنيع الصيغ الصيدلانية المتضمنة  
أجوميلاتين.

عندما حاول المخترعون الحاليون تنقية منتج الأجوميلاتين، اكتشفنا بشكل مفاجئ أن الأجوميلاتين يمكن أن يشكل هيدرات أجوميلاتين هيدروبروميدي ثابت فيزيائياً وكيميائياً عند خلطه بحمض هيدروكلوريك (HBr). تعد هيدرات الأجوميلاتين هيدروبروميدي المذكورة مناسبة لتصنيع الصيغ الصيدلانية. عندما يتم استخدام أحماض غير عضوية تقليدية أخرى (مثل حمض السالفوريك، وحمض الفوسفوريك، وحمض البيركلوريك) أو أحماض عضوية (مثل حمض الأسيتيك، وحمض الأوكساليك، وحمض الطرطريك، وحمض الفورميك)، لم يكن من السهل إنتاج هيدرات أو مركبات هيدرات بخصائص فيزيائية وكيميائية غير ثابتة.

يوفر الاختراع الحالي هيدرات أجوميلاتين هيدروبروميدي لها بنية الصيغة I التالية:



حيث X عبارة عن Br.

كما يوفر الاختراع الحالي أيضاً طريقة لتحضير هيدرات الأجوميلاتين هيدروبروميدي المذكورة، حيث يتم تفاعل الأجوميلاتين المذكور مع HBr في أي صورة لإنتاج هيدرات الأجوميلاتين هيدروبروميدي. ويمكن وجود عمليتين: يمكن إذابة الأجوميلاتين في مذيب عضوي مائي قبل أن يتم تحويل غاز HBr إلى فقاعات خلاله ويتم شطفه وتخفيفه؛ أو يمكن إضافة أجوميلاتين إلى مذيب يتضمن HBr ثم يتم شطف البلورة المترسبة وتخفيفها. توضح النتائج المتحققة من التجارب المتكررة أنه في الطريقة الأولى، ينتج عن الإمداد الزائد من HBr فقط ناتج منخفض، في حين أنه في الطريقة الثانية، يكون من الأسهل التحكم في كمية HBr في المذيب. لذلك، يُفضل الطريقة الثانية.

على وجه التحديد، يمكن أيضًا إضافة الأجوميلائين إلى مذيب عضوي مائي قبل أن تتم إضافة مذيب يحتوي على HBr بالتقطير، ويتم شطف البلورة المترسبة وتخفيفها.

على نحو بديل، تتم إذابة الأجوميلائين في مذيب عضوي قبل أن تتم إضافة محلول HBr مائي بالتقطير، ويتم شطف البلورة المترسبة وتخفيفها.

5 يمكن أن تكون درجة حرارة التفاعل في الاختراع الحالي كدرجات الحرارة التقليدية الخاصة بهذه التفاعلات في المجال طالما أنها أقل من نقطة غليان المذيب. من أجل زيادة الناتج، يُفضل درجة حرارة الغرفة أو أقل، ويُفضل بشكل أكثر درجة حرارة أقل من درجة حرارة الغرفة، والأكثر تفضيلاً أن تتراوح من صفر م إلى 20 م.

10 في طريقة التحضير المذكورة أعلاه الخاصة بهيدرات أجوميلائين هيدروبروميد، لا يتم تحديد المذيب العضوي على وجه التحديد طالما أنه يمكن أن يذيب المواد البادئة الأجوميلائين و HBr في حين يتيح ترسيب هيدرات الأجوميلائين هيدروبروميد المذكورة. تشمل أنواع المذيب المناسب الممكن استخدامه على أسيتات الإيثيل، وأسيتات الميثيل، وأسيتات n-بيوتيل، والأسيتون، والأسيتونيتريل وما شابه ذلك، ويُفضل أسيتات الإيثيل. وتعد المذيبات العضوية ذات القطبية الأعلى مثل الكحولات (الإيثانول والميثانول إلخ.)، و DMF، و DMSO أقل تفضيلاً.

15

يعد الاختراع الحالي مفيداً في أن المخترعين اكتشفوا أنه من بين العديد من الأحماض التقليدية، يمكن أن يتفاعل الأجوميلائين مع HBr لتكوين هيدرات أجوميلائين هيدروبروميد ثابت، وتكون خصائصها الفيزيائية مثل الثبات وقابلية الذوبان والاسترطاب أفضل من تلك النواتج المستخلصة من تفاعل الأجوميلائين مع أي حمض تقليدي آخر. كما أن العملية أقل تعقيداً من غيرها في حالة استخدام حمض آخر.

20

وتتميز هيدرات الأجوميلاتين هيدروبروميد الناتجة وفقاً للطريقة الحالية بأنه قابلة للذوبان بصورة متزايدة إلى حد كبير عن الأجوميلاتين في حد ذاته، ولذلك تكون مناسبة أكثر لتصنيع صياغات صيدلانية. ويتمتع المنتج بالثبات والنقاء وقابلية الذوبان. بالإضافة إلى ذلك، يمكن الحصول على منتج بنقاء عالي خلال عملية بسيطة، خالية من أية خطوات معقدة.

5 أظهرت اختبارات الدوائية لهيدرات أجوميلاتين هيدروبروميد أنه يمكن استخدامه لعلاج اضطرابات نظام مولد الميلاتونين، اضطرابات النوم، الإجهاد، القلق، اضطراب الوجدان الموسمي، أو الاكتئاب الرئيسي، أو أمراض الأوعية القلبية، أو أمراض الجهاز الهضمي، والأرق والتعب الناتج عن فرق التوقيت أثناء الطيران، أو انفصام الشخصية، أو الرهاب أو اضطرابات الاكتئاب.

10 يوفر الاختراع الحالي أيضاً تركيبة صيدلانية، تتضمن هيدرات أجوميلاتين هيدروبروميد خاصة بالاختراع مرتبط بمواد مساعدة أو سواغات مقبولة صيدلانياً.

يمكن صياغة التركيبة الصيدلانية لمسارات إعطاء مختلفة، خاصة للأعطاء عن طريق الفم أو للحقن.

15 يمكن ضبط الجرعة المفيدة بالاستناد إلى طبيعة وحدة الأمراض المراد علاجها، وموضع الإعطاء، وعمر ووزن المرضى. تتراوح الجرعة اليومية من 0.1 مجم إلى 1 جم، ويمكن إعطائها في جرعة مفردة أو في عدة جرعات مقسمة.

### وصف مختصر للأشكال

تم توضيح الأمثلة الخاصة بالاختراع الحالي بالرسومات من أجل توصيل الأهداف والسماح والمزايا الخاص بالاختراع الحالي بصورة أفضل.

يوضح الشكل رقم 1 مخطط حراري TGA لمنتج المثال رقم 1 في الاختراع الحالي.

يوضح الشكل رقم 2 مخطط إسقاط لبنية ثلاثية الأبعاد لبلورة أحادية من هيدرات أجوميلائين هيدروبروميدي في الاختراع الحالي.

يوضح الشكل رقم 3 مخطط إسقاط لمجموعة خلايا وحدة من هيدرات أجوميلائين هيدروبروميدي في الاختراع الحالي.

5

### الوصف التفصيلي للاختراع

#### الأمثلة

#### المثال رقم 1

تمت إذابة 1 جم من الأجوميلائين في 10 مل من EtOAc مع التقليب، وتمت إضافة محلول HBr مائي (0.92 جم، بنسبة تركيز 40%) بالتقطير عند درجة حرارة تبلغ 10°م. تم تقليب الخليط لمدة ساعة واحدة، ثم تم ترشيحه، وتم شطف المادة الصلبة مرتين بـ 1 مل من EtOAc وتخفيفها عند 40°م للحصول على 1.1 جم من مادة صلبة بيضاء (نسبة النقاء: 99.6%؛ الناتج: 78.2%).

النتائج التحليلية: (C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>·HBr·H<sub>2</sub>O)

المحسوب: Br (بنسبة 23.35% بالوزن) 15

المكتشف: Br (بنسبة 23.27% بالوزن)

نقطة الانصهار: 88°م إلى 90°م

## المثال رقم 2

تمت إذابة 10 جم من الأجوميلاتين في 100 مل من EtOAc مع التقليب، وتمت إضافة محلول HBr مائي (8.32 جم، بنسبة تركيز 40 %) بالتقطير في درجة حرارة منخفضة. تم تقليب الخليط لمدة ساعة واحدة، ثم تم ترشيحه، وتم شطف المادة الصلبة مرتين بـ 10 مل من EtOAc وتحفيفها عند 40° م للحصول على 11.2 جم من مادة صلبة بيضاء (نسبة النقاء: 99.7 %؛ الناتج: 84 %).

الناتج التحليلية: (C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>·HBr·H<sub>2</sub>O)

المحسوب: Br (بنسبة 23.35 % بالوزن)

المكتشف: Br (بنسبة 23.19 % بالوزن)

10 نقطة الانصهار: 87° م إلى 89° م

## المثال رقم 3

تمت إذابة 1 جم من الأجوميلاتين في 10 مل من EtOAc أثناء التقليب، وتمت إضافة H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> مركز بالتقطير عند درجة حرارة الغرفة. ولا تترسب مواد صلبة أثناء العملية بالكامل.

## المثال رقم 4

15 تمت إذابة 1 جم من الأجوميلاتين في 10 مل من EtOAc أثناء التقليب، وتمت إضافة H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> مركز بالتقطير عند درجة حرارة -10° م. ولا تترسب مواد صلبة أثناء العملية بالكامل.

## المثال رقم 5

تمت إذابة 1 جم من الأجوميلاتين في 10 مل من EtOAc أثناء التقليب، وتمت إضافة حمض



أسيتيك جليدي بالتقطير عند درجة حرارة -10°م. ولا تترسب مواد صلبة أثناء العملية بالكامل.

### المثال رقم 6

تمت إذابة 1 جم من الأجوميلاتين في 10 مل من EtOAc أثناء التقليب، وتمت إضافة حمض الفورماريك بالتقطير عند درجة حرارة -10°م. ولا تترسب مواد صلبة أثناء العملية بالكامل. 5

### المثال رقم 7

تمت إذابة 100 جم من الأجوميلاتين في 800 مل من EtOAc مع التقليب، وتمت إضافة محلول HBr مائي (84 جم، بنسبة تركيز 40%) بالتقطير عند درجة حرارة أقل من درجة حرارة الغرفة. تم تقليب الخليط لمدة ساعة واحدة، ثم تم ترشيحه، وتم شطف المادة الصلبة مرتين بـ 100 مل من EtOAc وتجفيفها عند 40°م للحصول على 120 جم من مادة صلبة بيضاء (نسبة النقاء: 99.9%؛ الناتج: 85.3%). 10

الناتج التحليلية: (C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>·HBr·H<sub>2</sub>O)

المحسوب: Br (بنسبة 23.35% بالوزن)

المكتشف: Br (بنسبة 23.21% بالوزن)

نقطة الانصهار: 88°م إلى 90°م 15

الأجوميلاتين المستخدم في الأمثلة المذكورة أعلاه متوفر تجاريًا أو يمكن تحضيره وفقًا للطرق المعروفة في المجال.

## المثال رقم 8: تركيبة صيدلانية

الصيغة الخاصة بتحضير 1000 كبسولة كل منها يحتوي

على جرعة تبلغ 25 مجم (أجوميلائين)

35.2 جم	مركب مثال رقم 7
80.6 جم	اللاكتوز (Spherolac 100)
25.5 جم	Starch 1500
8.5 جم	CMS-Na
17 جم	Ac-Di-Sol® (FMC)
3.4 جم	حمض الستياريك

## طرق ونتائج الكشف

## 1. نقاء العينات

الظروف الكروماتوجرافية: العمود C18؛ والطور المتحرك: 10 ملي مول/ لتر من محلول منظم  
5 فوسفات (تم ضبطه إلى رقم هيدروجيني 7.0 مع NaOH): أسيتونيتريل = 2 : 7 (الحجم/  
الحجم)؛ درجة حرارة العمود: 40°م؛ الطول الموجي المكتشف: 220 نانو متر؛ تم استخدام  
طريقة قياسية داخلية على منتجات المثالين رقما 1 و2.

تم تحضير محاليل المنتجات عند 1 مجم/ مل باستخدام الطور المتحرك. تم حقن 10 ميكرو لتر  
من كل محلول في نظام كروماتوجراف سائل وتم تسجيل الكروماتوجرامات. وتم توضيح نتائج

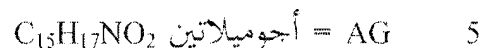
النقاء في المثالين رقما 1 و2. 10

## 2. اختبار الثبات

تم منتج المثال رقم 1 في حاضنة عند 40 م لمدة 30 يوم لتحديد ثباته باستخدام HPLC. تم توضيح النتائج في الجدول رقم 1 التالي.

## الجدول رقم 1

اليوم الثلاثون	اليوم العاشر	اليوم الخامس	اليوم 0	منتج المثال رقم 1
% 99.6	% 99.6	% 99.7	% 99.7	AG·HBr·H <sub>2</sub> O



## 3. قابلية الذوبان بالماء

باستخدام الطريقة القياسية الخارجية، تم اختبار منتج المثال رقم 1 باستخدام HPLC، بالمقارنة مع شكل بلوري II من الأجوميلاتين. تم توضيح النتائج في الجدول رقم 2 التالي.

## الجدول رقم 2

محتوى الأجوميلاتين (مجم / مل)			العينة
في محلول منظم برقم هيدروجين 7.0	في 0.1N HBr	في الماء	
0.25	0.30	0.26	شكل بلوري II من AG
0.31	0.37	0.33	AG·HBr·H <sub>2</sub> O

كما هو ملاحظ، يتميز هيدرات أجوميلاتين هيدروبروميد الخاصة بالاختراع الحالي بقابلية

للدوبان أفضل عن الأجوميلاتين ذاته في الماء، و HBr 0.1N، والتي تكون مشابهة للسائل المعدي للإنسان، أو في محلول منظم برقم هيدروجين 7.0. وهذا يعني أن السابق يتمتع بقدرة القابلية الحيوية أعلى عن الأخير.

#### 4. تحليل الماء البلوري

5 محتوى الماء المحسوب في  $C_{15}H_{17}NO_2 \cdot HBr \cdot H_2O$  هو 5.26 % بالوزن.

طريقة Chinese Pharmacopoeia، (Appendix VIII M 4.1 Fischer's Method)، (2010)

تم تحليل منتج المثال رقم 1 وفقاً لطريقة Fischer المذكورة وتم اكتشاف أن محتوى الماء بلغ 5.10 % بالوزن.

10 تم تحليل منتج المثال رقم 7 وفقاً لطريقة Fischer المذكورة وتم اكتشاف أن محتوى الماء بلغ 5.25 % بالوزن.

تحليل بالجاذبية الحرارية 4.2 Chinese، (Appendix VIII Q 4.2 Thermal Gravity Analysis)

2010)، Pharmacopoeia

تم تحليل منتج المثال رقم 1 وفقاً لطريقة TGA المذكورة وتم اكتشاف أن فقدان الماء بلغ 5.70 % بالوزن، مما يعني أن محتوى الماء البلوري في المنتج بلغ 5.70 % بالوزن. يوضح الشكل رقم

15 I المخطط الحراري TGA.

ظروف القياس الخاصة بطريقة TGA هي كالتالي:

نوع جهاز القياس: NETZSCH TG 209F1

نوع البوتقة:  $Al_2O_3$

غاز التنظيف:  $20 \text{ N}_2$  مل / دقيقة

الغاز الوقائي:  $10 \text{ N}_2$  مل / دقيقة

نطاق درجة الحرارة: درجة حرارة الغرفة ~  $300^\circ \text{C}$

معدل درجة الحرارة:  $10^\circ \text{C} / \text{م}$  / دقيقة

5. تحليل البنية البلورية 5

1-5 تحليل الحيود

تحضير بلورة: يُتاح لمحلول مشبع من هيدرات أجوميلاتين هيدروبروميد في ميثانول أن يتبلور تلقائيًا ويتم التقاط البلورة المطلوبة للاختبار.

يتم استخدام بلورة صلبة شفافة بيضاء بحجم  $0.10 \times 0.20 \times 0.40$  مم في تحليل الحيود.

10 تنتمي البلورة إلى نظام بلورة إكلينيكي أحادي، مجموعة فراغية  $P2_1/c$ ، مع متغيرات شبكة  $a =$

$7.5943$  (7)،  $b = 23.4046$  (19)،  $c = 9.6438$  (8) Å،  $\beta = 1613.9$  (2)°،

$V$  (الحجم) =  $1476.28$  (5) Å<sup>3</sup>،  $Z$  (وحدة الصيغة لكل خلايا وحدة) = 4.

تم استخدام جهاز قياس حيود Bruker SMART APEX-II بانبعث  $\text{CuK}\alpha$  ومونوكروماتور

جرافيتي لتسجيل بيانات شدة الحيود (قطر وعاء مفرد:  $\Phi = 0.50$  مم؛ المسافة بين البلورة

15 وكاشف CCD:  $d = 60.3$  مم؛ جهد الوعاء: 40 كيلو فولت؛ تيار الوعاء: 30 ملي أمبير؛

وضع المسح: وضع  $\Phi/\omega$ ؛ تم تسجيل 2154 نقطة انعكاس مستقلة، منها 2074 نقطة يمكن

ملاحظتها ( $\langle |F|^2 \rangle \geq 2\sigma |F|^2$ ).

2-5 تحليل البنية

تم تحديد بنية البلورة وفقاً لطريقة مباشرة (Shelxs97). تم الحصول على مواضع كافة العشرين ذرة غير الهيدروجين من رسم E Graph. تم تكرار متغيرات البنية وتحديد فئة الذرة بواسطة طريقة المربعات الصغرى. يتم الحصول على مواضع كافة ذرات الهيدروجين باستخدام طريقة Fourier للحساب الهندسي الفراغي والتفاضل  $R_1 = 0.0302$ ،  $wR_2 = 0.0868$  ( $w = 1/|\sigma|F^2$ )،  $S = 1.092$ . يتم تحديد الصيغة الكيميائية لتصبح  $C_{15}H_{17}NO_2 \cdot HBr \cdot H_2O$  في وحدة غير متماثلة. تم حساب كثافة البلورة لتصبح  $1.404$  جم/سم<sup>3</sup>.

يتم توضيح مخطط الإسقاط لبنية جزئ ثلاثي الأبعاد في الشكل رقم 2، وتم توضيح مخطط الإسقاط لمجموعة خلايا وحدة في الشكل رقم 3.

6. اختبار الثبات لهيدرات أجوميلائين هيدروبروميد

10 تم استخدام الطريقة الخاصة باختبار الثبات كما هي موصوفة في Chinese Pharmacopoeia في هذا الاختبار.

1) اختبار عوامل التأثير (في حاوية مفتوحة لمدة 10 أيام): درجة حرارة عالية (60°م)، الثبات الضوئي تحت ضوء قوي (4500 لكس)، رطوبة عالية (92.5% الرطوبة النسبية عند 25°م)

15 2) اختبار التسارع (في حاوية مغلقة لمدة 6 شهور): عند 40°م، رطوبة: 75% رطوبة نسبية

3) اختبار المدى الطويل (في حاوية مغلقة لمدة 9 شهور): عند 25°م، رطوبة: 60% رطوبة نسبية

تم توضيح النتائج في الجدول رقم 3 التالي.

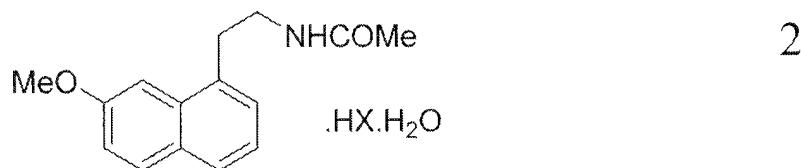
العينة	الماء (5.25%)	Br (23.21%)	نقاء هيدرات أجوميلائين
--------	---------------	-------------	------------------------

هيدروبروميد الخاصة بالمثال رقم 7 (قيمة أولية: 99.89 %)				
99.87	21.95	5.18	درجة حرارة عالية	عوامل التأثير
99.71	22.61	5.22	الضوء القوي	
99.83	23.11	5.45	الرطوبة العالية	
99.83	23.07	5.41	اختبار التسارع	
99.84	22.52	5.18	اختبار المدى الطويل	

لذلك، يعد هيدرات الأجوميلاتين هيدروبروميد ثابتاً، الأمر الذي يمثل ميزة لتحضيره.

عناصر الحماية

1 -1 هيدرات أجوميلاتين هيدروبروميد من الصيغة (I): 1



(I) 3

4 حيث X عبارة عن Br.

1 -2 هيدرات أجوميلاتين هيدروبروميد من الصيغة I وفقاً لعنصر الحماية رقم 1 في 1

2 شكل بلوري، حيث تظهر المتغيرات البلورية التالية: مجموعة فراغية P2<sub>1</sub>/c، مع 2

3 متغيرات شبكة a = 7.5943 (7)، b = 23.4046 (19)، c = 9.6438 3

4 (8) A، β = 1613.9 (2).

1 -3 طريقة لتحضير هيدرات أجوميلاتين هيدروبروميد وفقاً لعنصر الحماية رقم 1 أو 1

2 رقم 2، حيث تم تفاعل الأجوميلاتين مع HBr لإنتاج هيدرات أجوميلاتين 2

3 هيدروبروميد.

1 -4 طريقة لتحضير هيدرات أجوميلاتين هيدروبروميد وفقاً لعنصر الحماية رقم 3، 1

2 حيث تم تفاعل الأجوميلاتين مع HBr في مذيب عضوي مائي لإنتاج هيدرات 2

أجوميلاتين هيدروبروميد.

1 -5 طريقة لتحضير هيدرات أجوميلاتين هيدروبروميد وفقاً لعنصر الحماية رقم 4، 1

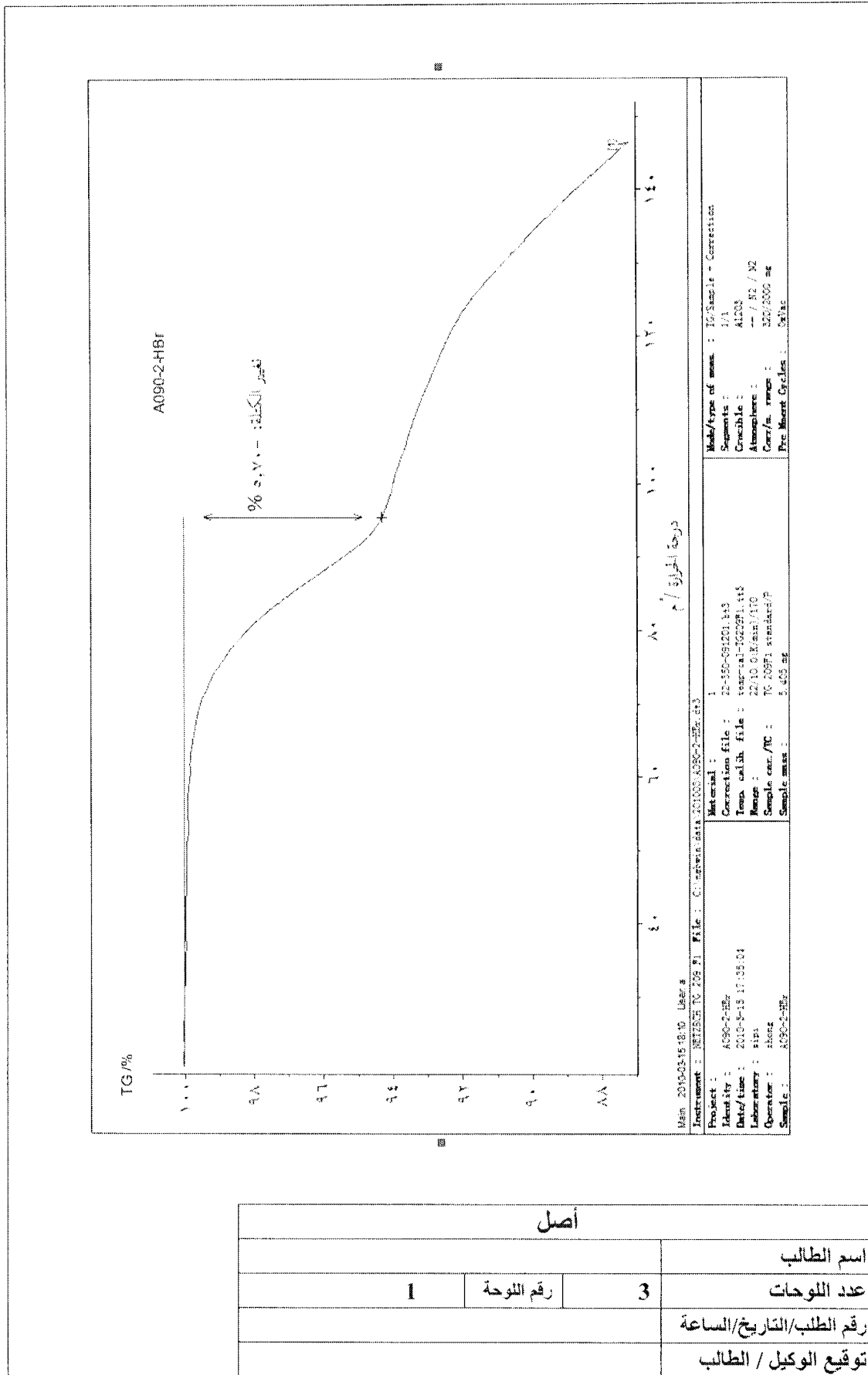
2 حيث تمت إذابة أجوميلاتين في مذيب عضوي قبل أن تتم إضافة محلول HBr مائي 2

3 لترسيب بلورة المنتج.

1 -6 طريقة لتحضير هيدرات أجوميلاتين هيدروبروميد وفقاً لعنصر الحماية رقم 5، 1

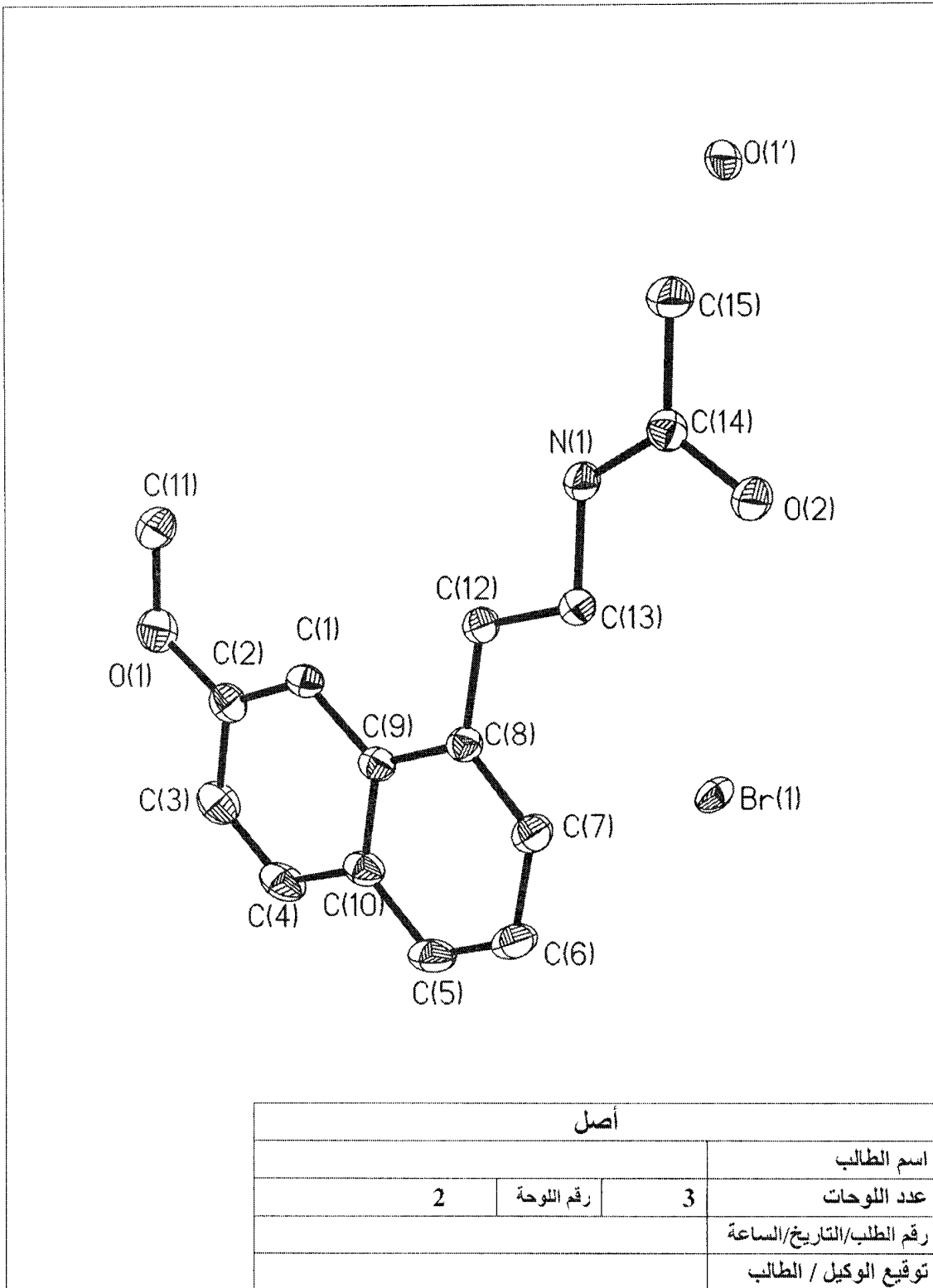


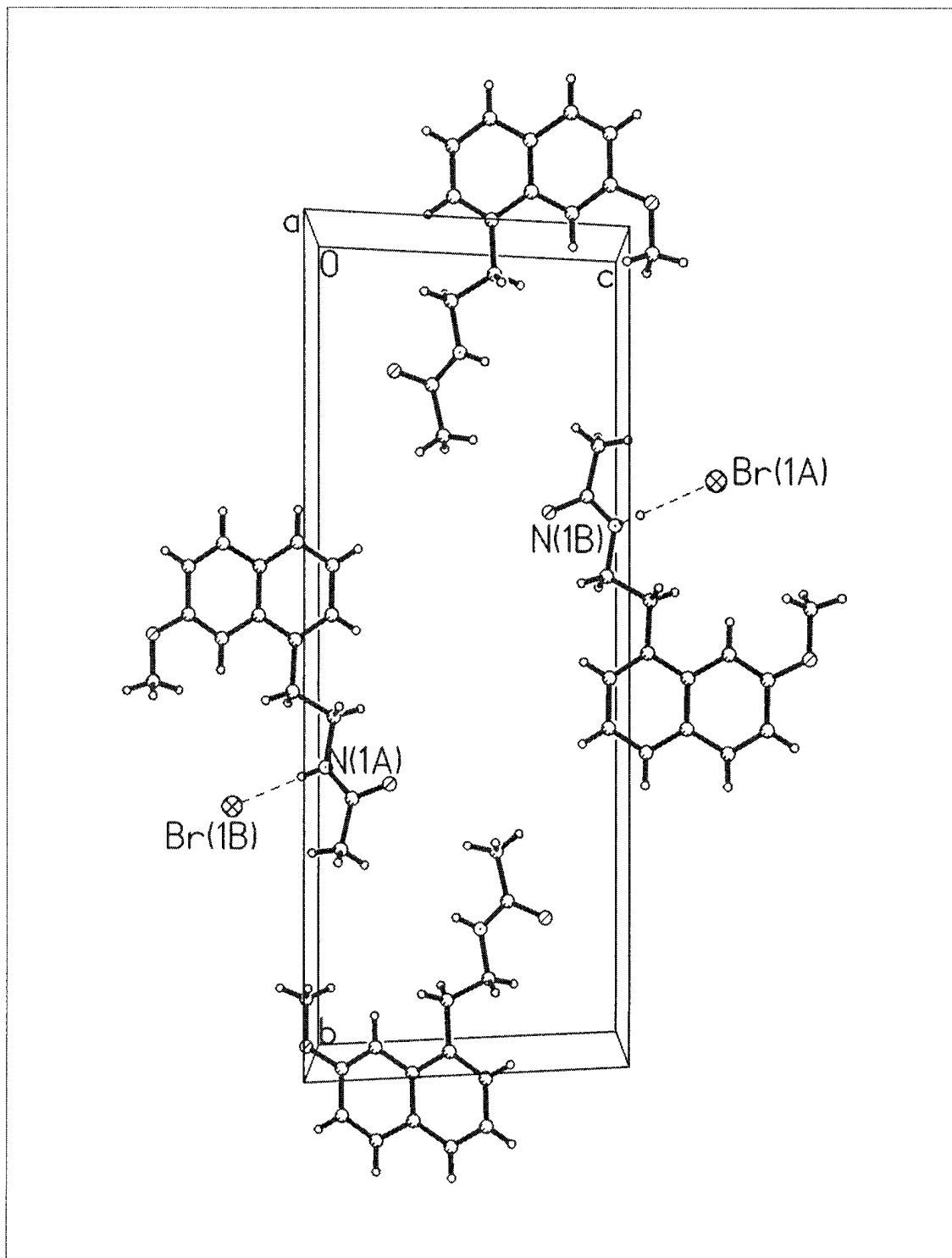
- 2 حيث تتم إضافة محلول HBr المائي المذكور بالتقطير.
- 1 7- طريقة لتحضير هيدرات أجوميلائين هيدروبروميدي وفقاً لعنصر الحماية رقم 4،
- 2 حيث تتم إضافة الأجوميلائين إلى مذيب عضوي مائي يحتوي على HBr لترسيب
- 3 بلورة المنتج.
- 1 8- طريقة لتحضير هيدرات أجوميلائين هيدروبروميدي وفقاً لعنصر الحماية رقم 5 أو
- 2 7، حيث تتضمن أيضاً شطف وتخفيف المادة الصلبة بعد التبلور.
- 1 9- طريقة لتحضير هيدرات أجوميلائين هيدروبروميدي وفقاً لعنصر الحماية رقم 5 أو
- 2 7، حيث تتراوح درجة حرارة التفاعل بين صفر م و 20 م.
- 1 10- طريقة لتحضير هيدرات أجوميلائين هيدروبروميدي وفقاً لعنصر الحماية رقم 5
- 2 أو 7، حيث يكون المذيب العضوي المذكور هو أسيتات الإيثيل، أو أسيتات الميثيل،
- 3 أو أسيتات n-بيوتيل، أو الأسيتون، أو الأسيتونيترييل.
- 1 11- طريقة لتحضير هيدرات أجوميلائين هيدروبروميدي وفقاً لعنصر الحماية رقم
- 2 10، حيث يكون المذيب العضوي المذكور هو أسيتات الإيثيل.
- 1 12- تركيبة صيدلانية، حيث تتضمن هيدرات أجوميلائين هيدروبروميدي وفقاً لعنصر
- 2 الحماية رقم 1 أو 2 مرتبطة بمواد مساعدة أو سواغات مقبولة صيدلانياً.
- 1 13- استخدام هيدرات أجوميلائين هيدروبروميدي وفقاً لعنصر الحماية رقم 1 أو 2
- 2 لعلاج اضطرابات نظام مولد الميلاتونين، أو اضطرابات النوم، أو الإجهاد، أو القلق،
- 3 أو اضطراب الوجدان الموسمي، أو الاكتئاب الرئيسي، أو أمراض الأوعية القلبية، أو
- 4 أمراض الجهاز الهضمي، أو الأرق والتعب الناتج عن فرق التوقيت أثناء الطيران، أو
- 5 انفصام الشخصية، أو الرهاب أو اضطرابات الاكتئاب.



أصل

		اسم الطالب
1	رقم النوحه	3
		عدد اللوحات
		رقم الطلب/التاريخ/الساعة
		توقيع الوكيل / الطالب





أصل		
		اسم الطالب
3	رقم اللوحة	3
		عدد اللوحات
		رقم الطلب/التاريخ/الساعة
		توقيع الوكيل / الطالب