ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE
---

(19)

المملكة المغربية

المكتب المغربي للملكية الصناعية و التجارية
---

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication :
MA 34055 B1

(43) Date de publication :
05.03.2013

(51) Cl. internationale :
C07C 233/18; C07C 231/12; A61K 31/165; A61P 25/24

(21) N° Dépôt :
35192

(22) Date de Dépôt :
06.09.2012

(30) Données de Priorité :
17.03.2010 CN 201010126254.X

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/CN2011/071910 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 : **CHLORHYDRATE D'AGOMELATINE HYDRATE ET SA PREPARATION**

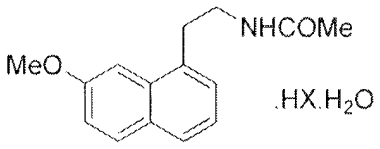
(57) Abrégé : L'invention porte sur un chlorhydrate d'agomélatine hydraté de formule (I), sur sa préparation, sur son utilisation et sur une composition pharmaceutique le contenant. Ledit chlorhydrate d'agomélatine hydraté obtenu par le présent procédé a une solubilité considérablement accrue par rapport à l'agomélatine et par conséquent est plus approprié pour la fabrication de formulations pharmaceutiques. À l'aide du présent procédé, une pureté élevée peut être obtenue par un procédé simple, dépourvu de toutes étapes compliquées. Dans la formule, X représente Cl.

MA 34055B1

(هيدرات أجوميلاتين هيدروكلوريد وتحضيرها)

الملخـــص

يتعلق الاختراع الحالي بهيدرات أجوميلاتين هيدروكلوريد من الصيغة I، وتحضيرها واستخدامها، وتركيبة صيدلانية تحتوي عليها. وتكون هيدرات الأجوميلاتين هيدروهاليد المتحصل عليها بالطريقة الحالية ذات قابلية متزايدة للذوبان 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 Cl.

MA 34055B1

05 MARS 2013

n°35192
du 06.09.2012

(هيدرات أجوميلاتين هيدروكلوريد وتحضيرها)

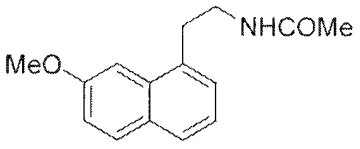
الوصف الكامل

المجال التقني

يتعلق الاختراع الحالي بهيدرات أجوميلاتين هيدروكلوريد، وتحضيرها واستخدامها، وبتركيبة صيدلانية تحتوي عليها.

الخلفية التقنية

يتميز الأجوميلاتين أو N- [2- (7- ميثوكسي -1- نافثيل) إيثيل]- أسيتاميد، بالبنية الكيميائية ذات الصيغة II، وهذه يتم تسويقها تحت الاسم التجاري Valdoxan بواسطة شركة French company Servier كمساعد ميلاتونين ومضاد مستقبل $5HT_{2C}$. ويمثل هذا نوع ميلاتونين الأول مضاد اكتئاب، ويُشار إليه لعلاج الاكتئاب، وتحسين عملية النوم والوظيفة الجنسية.



(II)

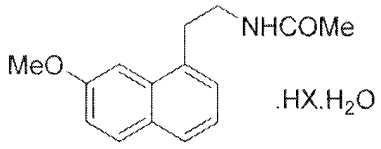
من ناحية قيمته الدوائية، فمن المهم إنتاج المركب أو معقد منه بنقاء أفضل وقابلية للذوبان أعلى وقابلية لإعادة الإنتاج أكبر.

الكشف عن الاختراع

يعد الهدف من الاختراع توفير هيدرات أجوميلاتين هيدروكلوريد 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 هيدروكلوريد ثابت فيزيائيًا وكيميائيًا عند خلطه بحمض هيدرو كلوريك (HCl). تعد هيدرات الأجوميلاتين هيدروكلوريد 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 الفوماريك)، لم يكن من السهل إنتاج هيدرات أو مركبات هيدرات بخصائص فيزيائية وكيميائية غير ثابتة.

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



(I)

حيث X عبارة عن Cl.

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

على وجه التحديد، يمكن أيضًا إضافة الأجوميلاتين إلى مذيب عضوي مائي قبل أن تتم إضافة مذيب يحتوي على HCl بالتقطير، ويتم شطف البلورة المترسبة وتجفيفها.

على نحو بديل، تتم إذابة الأجوميلاتين في مذيب عضوي قبل أن تتم إضافة محلول HCl مائي بالتقطير، ويتم شطف البلورة المترسبة وتجفيفها.

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.

في طريقة التحضير المذكورة أعلاه الخاصة بهيدرات أجوميلاتين هيدروكلوريد، لا يتم تحديد المذيب العضوي على وجه التحديد طالما أنه يمكن أن يذيب المواد البادئة الأجوميلاتين وHCl في حين يتيح ترسيب هيدرات الأجوميلاتين هيدروكلوريد المذكورة. تشتمل 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.)، وDMF، وDMSO أقل تفضيلاً.

يعد الاختراع الحالي مفيدًا في أن المخترعين اكتشفوا أنه من بين العديد من الأحماض التقليدية، يمكن أن يتفاعل الأجوميلاتين مع HCl لتكوين هيدرات أجوميلاتين هيدروكلوريد ثابت، وتكون خصائصها الفيزيائية مثل الثبات وقابلية الذوبان والاسترطاب أفضل من تلك النواتج المستخلصة من تفاعل الأجوميلاتين مع أي حمض تقليدي آخر. كما أن العملية أقل تعقيدًا من غيرها في حالة استخدام حمض آخر.

وتتميز هيدرات الأجوميلاتين هيدروكلوريد الناتجة وفقًا 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.

أظهرت اختبارات الدوائية لهيدرات أجوميلاتين هيدروكلوريد 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.

يوفر الاختراع الحالي أيضًا تركيبة صيدلانية، تتضمن هيدرات أجوميلاتين هيدروكلوريد خاصة بالاختراع مرتبط بمواد مساعدة أو سواغات مقبولة صيدلانيًا.

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

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 والسمات والمزايا الخاص بالاختراع الحالي بصورة أفضل.

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

يوضح الشكل رقم 2 نمط حيود أشعة X في المسحوق لمنتج المثال رقم 7 في الاختراع الحالي.

الوصف التفصيلي للاختراع

الأمثلة

المثال رقم 1

تمت إضافة 1 جم من الأجوميلاتين إلى 20 مل من EtOAc، تمت إضافة 0.5 جم من محلول HCl مائي (بنسبة تركيز 36 %) بالتقطير عند درجة حرارة تبلغ 10° م. تم تقليب الخليط لمدة ساعة واحدة، ثم تم ترشيحه، وتم شطف المادة الصلبة مرتين بـ 2 مل من EtOAc وتجفيفها عند 40° م للحصول على 1 جم من مادة صلبة بيضاء (نسبة النقاء: 99.9 %؛ الناتج: 81.7 %).

التحليل العنصري لـ Cl:

المحسوب: Cl (بنسبة 11.91 % بالوزن)

المكتشف: Cl (بنسبة 11.88 % بالوزن)

نقطة الانصهار: 88° م إلى 90° م

المثال رقم 2

تمت إضافة 10 جم من الأجوميلاتين إلى 100 مل من EtOAc، وتمت إضافة 4.6 جم من محلول HCl مائي (بنسبة تركيز 36 %) بالتقطير عند درجة حرارة تبلغ 10° م. تم تقليب الخليط لمدة ساعة واحدة، ثم تم ترشيحه، وتم شطف المادة الصلبة مرتين بـ 10 مل من EtOAc

وتجفيفها عند 40° م للحصول على 10.2 جم من مادة صلبة بيضاء (نسبة النقاء: 99.8 %؛ الناتج: 88.7 %).

التحليل العنصري لـ Cl:

المحسوب: Cl (بنسبة 11.91 % بالوزن)

المكتشف: Cl (بنسبة 11.86 % بالوزن)

نقطة الانصهار: 88° م إلى 90° م

المثال رقم 3

تمت إذابة 1 جم من الأجوميلاتين في 10 مل من EtOAc أثناء التقليب، وتمت إضافة H_2SO_4 مركز بالتقطير عند درجة حرارة الغرفة. ولا تترسب مواد صلبة أثناء العملية بالكامل.

المثال رقم 4

تمت إذابة 1 جم من الأجوميلاتين في 10 مل من EtOAc أثناء التقليب، وتمت إضافة H_2SO_4 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 الفوماريك بالتقطير عند درجة حرارة -10° م. ولا تترسب مواد صلبة أثناء العملية بالكامل.

المثال رقم 7

تمت إضافة 100 جم من الأجوميلاتين إلى 1 لتر من EtOAc، وتمت إضافة 50 جم من محلول HCl مائي (بنسبة تركيز 36 %) بالتقطير عند درجة حرارة تبلغ 10° م. 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 101 جم من مادة صلبة بيضاء (نسبة النقاء: 99.7 %؛ الناتج: 82.5 %).

التحليل العنصري لـ Cl:

المحسوب: Cl (بنسبة 11.91 % بالوزن)

المكتشف: Cl (بنسبة 11.86 % بالوزن)

نقطة الانصهار: 87° م إلى 89° م

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 (أجوميلاتين)	
مركب مثال رقم 7	30.5 جم

اللاكتوز (Spherolac 100)	85.2 جم
Starch 1500	25.5 جم
CMS-Na	8.5 جم
Ac-Di-Sol ® (FMC)	17 جم
حمض الستياريك	3.4 جم

طرق ونتائج الكشف

1. نقاء العينات

الظروف الكروماتوجرافية: العمود C18؛ والطور المتحرك: 10 ملي مول/ لتر من محلول منظم 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.

2. اختبار الثبات

تم وضع بعض من 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

منتج المثال رقم 1	اليوم 0	اليوم الخامس	اليوم العاشر	اليوم الثلاثون
$AG{\cdot}HCl{\cdot}H_2O$	% 99.6	% 99.5	% 99.5	% 99.5

AG = أجوميلاتين $C_{15}H_{17}NO_2$

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

العينة	محتوى الأجوميلاتين (مجم/ مل)		
	في الماء	في HCl 0.1N	في محلول منظم برقم هيدروجين 7.0
شكل بلوري II من AG	0.26	0.30	0.25
$AG{\cdot}HCl{\cdot}H_2O$	0.30	0.40	0.30

كما هو ملاحظ، يتميز هيدرات أجوميلاتين هيدروكلوريد الخاصة بالاختراع الحالي بقابلية للذوبان أفضل عن الأجوميلاتين ذاته في الماء،، في HCl 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

محتوى الماء المحسوب في $C_{15}H_{17}NO_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ هو 6.06 % بالوزن.

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

تم تحليل منتج المثال رقم 1 وفقًا لطريقة Fischer المذكورة وتم اكتشاف أن محتوى الماء بلغ 6.15 % بالوزن.

تم تحليل منتج المثال رقم 7 وفقًا لطريقة Fischer المذكورة وتم اكتشاف أن محتوى الماء بلغ 6.10 % بالوزن.

تحليل بالجاذبية الحرارية 4.2 Thermal Gravity Analysis (Appendix VIII Q, Chinese Pharmacopoeia, 2010)

تم تحليل منتج المثال رقم 1 وفقًا لطريقة TGA المذكورة وتم اكتشاف أن فقدان الماء بلغ 6.67 % بالوزن، مما يعني أن محتوى الماء البلوري في المنتج بلغ 6.67 % بالوزن. يوضح الشكل رقم 1 المخطط الحراري TGA.

ظروف القياس الخاصة بطريقة TGA هي كالتالي:

نوع جهاز القياس: NETZSCH TG 209F1

نوع البوتقة: Al_2O_3

غاز التنظيف: N_2 20 مل/ دقيقة

الغاز الوقائي: N_2 10 مل/ دقيقة

نطاق درجة الحرارة: درجة حرارة الغرفة ~ 300° م

معدل درجة الحرارة: 10° م/ دقيقة

5. تحليل البنية البلورة

ظروف قياس نمط حيود أشعة X في المسحوق لمنتج المثال رقم 7 في الاختراع الحالي هي كالتالي:

بارمترات XRD	
جهاز القياس	جهاز قياس أشعة X من النوع Bruker D8 ADVANCE
الكاشف	كاشف LynxEye
أشعة X	*CuKα* 40 كيلو فولت/ 40 ملي أمبير
وضع المسح	ثيتا/ ثيتا
Monochromater	مرشح Ni
DivSlit	1 درجة
DivH.L.Slit	1.0 مم
المسح	مسح مستمر من 3° م إلى 45° م بنبسة 0.02° م/ خطوة
زمن المسح	5 دقائق
سرعة المسح	8.0° م/ دقيقة
درجة حرارة المسح	درجة حرارة الغرفة

يتسم نمط حيود أشعة X في المسحوق لهيدرات أجوميلاتين هيدروكلوريد بزاوية 2 ثيتا Bragg، وحيز بيني مستو d، والشدة النسبية (I %)

الجدول رقم 3

الشدة النسبية I %	حيز بيني مستو d (Å)	2- ثيتا
11.24	9.7360	9.076
27.62	6.4887	13.635
16.38	6.1345	14.427
34.17	5.2507	16.872
100.00	4.8767	18.176
62.25	4.1089	21.610
7.94	3.9905	22.259
19.22	3.8981	22.794
31.32	3.7235	23.878
82.40	3.6726	24.214
41.45	3.4960	25.457
37.06	3.4617	25.714
31.69	3.2488	27.430
13.75	3.0551	29.207

عندما تم قياس البلورة الخاصة بالاختراع الحالي بواسطة حيود أشعة X، كان من الممكن وجود أخطاء في القمم المسجلة أحيانًا بسبب الجهاز المستخدم أو الظروف المطبقة. على وجه التحديد، وعلى سبيل المثال، تكون للقيمة 2 ثيتا أحيانًا خطأ يبلغ ± 0.2 تقريبًا، وأحيانًا خطأ يبلغ ± 0.1 تقريبًا حتى في حالة استخدام جهاز تقني دقيق جدًا. لذلك ينبغي الأخذ في الحسبان خطأ القياس عند تحديد بنية كل بلورة.

6. اختبار الثبات لهيدرات أجوميلاتين هيدروكلوريد

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)

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 4 التالي.

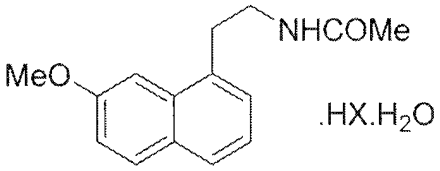
العينة	الماء (6.10 %)	Cl (11.86 %)	هيدرات أجوميلاتين هيدروكلوريد الخاصة بالمثال رقم 7 (نقاء أولي: 99.72 %)

عوامل التأثير	درجة حرارة عالية	1.00	1.75	99.51
	الضوء القوي	5.95	11.48	99.67
	الرطوبة العالية	6.03	11.63	99.73
اختبار التسارع		6.02	11.65	99.64
اختبار المدى الطويل		6.00	11.53	99.74

لذلك، باستثناء خفض محتوى الماء ومحتوى Cl في هيدرات الأجوميلاتين هيدروكلوريد تحت الظروف الحادة جدًا، إلا أن هيدرات الأجوميلاتين هيدروكلوريد يعد ثابتًا تحت الظروف الأخرى، على وجه الخصوص في اختبار التسارع واختبار المدى الطويل، المفضلين للاستخدام في الصياغات الصيدلانية.

عناصر الحماية

1- هيدرات أجوميلاتين هيدروكلوريد من الصيغة (I):



(I)

حيث X عبارة عن Cl.

2- هيدرات أجوميلاتين هيدروكلوريد من الصيغة I وفقًا لعنصر الحماية رقم 1 في شكل بلوري، حيث يتسم بزاوية 2 ثيتا Bragg، وحيز بيني مستو d، وشدة نسبية على النحو التالي:

2- ثيتا	حيز بيني مستو d (Å)	الشدة النسبية I %
9.076	9.7360	11.24
13.635	6.4887	27.62
14.427	6.1345	16.38
16.872	5.2507	34.17
18.176	4.8767	100.00
21.610	4.1089	62.25
22.259	3.9905	7.94
22.794	3.8981	19.22
23.878	3.7235	31.32
24.214	3.6726	82.40

41.45	3.4960	25.457
37.06	3.4617	25.714
31.69	3.2488	27.430
13.75	3.0551	29.207

والتي تتضمن أيضًا بلورات لها زوايا حيود بقمة تتوافق في نطاق خطأ يبلغ ± 0.2 درجة تقريبًا.

3- طريقة لتحضير هيدرات أجوميلاتين هيدروكلوريد وفقًا لعنصر الحماية رقم 1 أو رقم 2, حيث تم تفاعل الأجوميلاتين مع HCl لإنتاج هيدرات أجوميلاتين هيدروكلوريد.

4- طريقة لتحضير هيدرات أجوميلاتين هيدروكلوريد وفقًا لعنصر الحماية رقم 3, حيث تم تفاعل الأجوميلاتين مع HCl في مذيب عضوي مائي لإنتاج هيدرات أجوميلاتين هيدروكلوريد.

5- طريقة لتحضير هيدرات أجوميلاتين هيدروكلوريد وفقًا لعنصر الحماية رقم 4, حيث تمت إذابة أجوميلاتين في مذيب عضوي قبل أن تتم إضافة محلول HCl مائي لترسيب بلورة المنتج.

6- طريقة لتحضير هيدرات أجوميلاتين هيدروكلوريد وفقًا لعنصر الحماية رقم 5, حيث تتم إضافة محلول HCl المائي المذكور بالتقطير.

7- طريقة لتحضير هيدرات أجوميلاتين هيدروكلوريد وفقًا لعنصر الحماية رقم 4, حيث تتم إضافة الأجوميلاتين إلى مذيب عضوي مائي يحتوي على HCl لترسيب بلورة المنتج.

8- طريقة لتحضير هيدرات أجوميلاتين هيدروكلوريد وفقًا لعنصر الحماية رقم 5 أو

7, حيث تتضمن أيضًا شطف وتجفيف المادة الصلبة بعد التبلور.

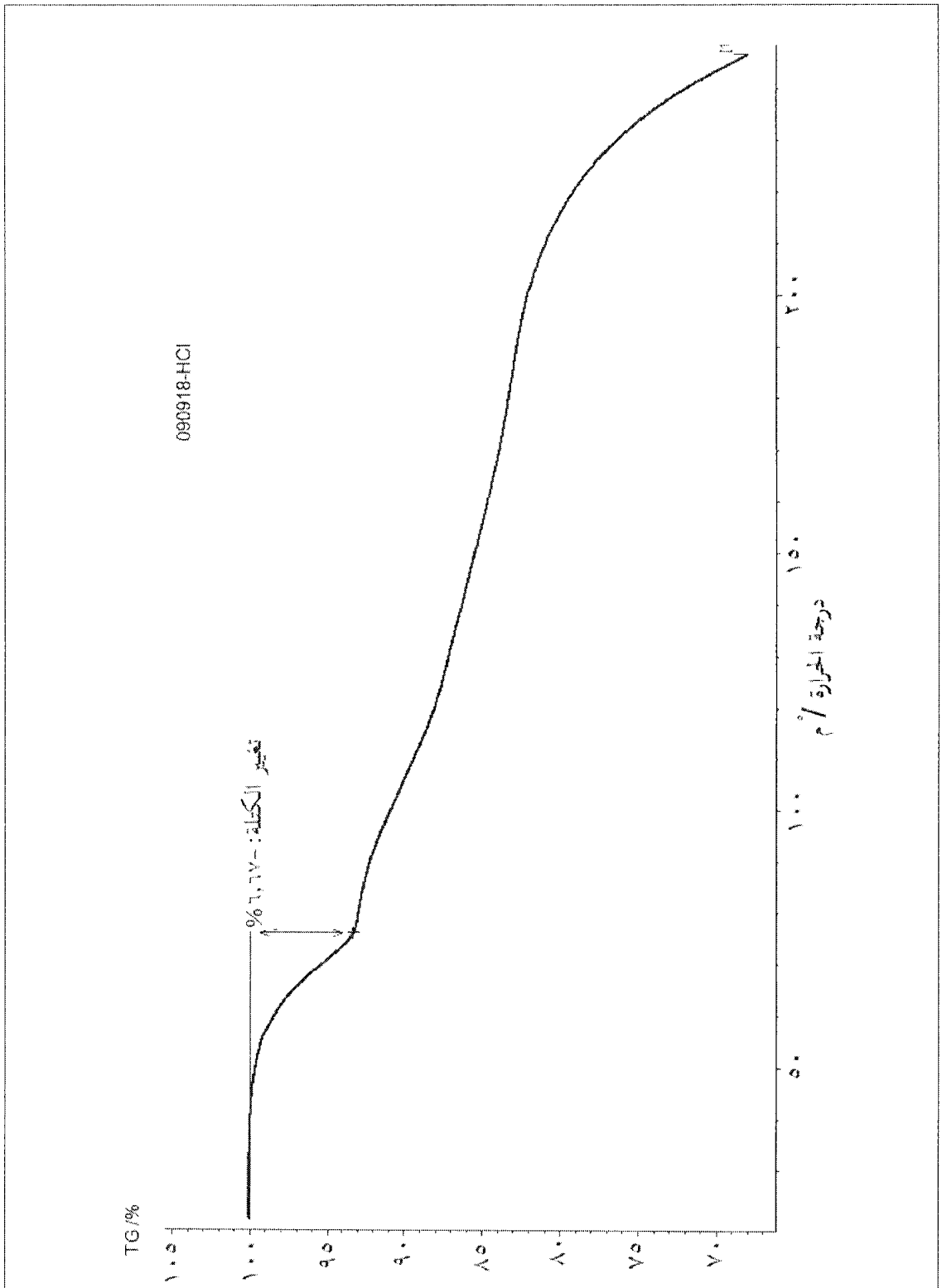
9- طريقة لتحضير هيدرات أجوميلاتين هيدروكلوريد وفقًا لعنصر الحماية رقم 5 أو 7, حيث تتراوح درجة حرارة التفاعل بين صفر°م و20°م.

10- طريقة لتحضير هيدرات أجوميلاتين هيدروكلوريد وفقًا لعنصر الحماية رقم 5 أو 7, حيث يكون المذيب العضوي المذكور هو أسيتات الإيثيل، أو أسيتات الميثيل، أو أسيتات n-بيوتيل، أو الأسيتون، أو الأسيتونيتريل.

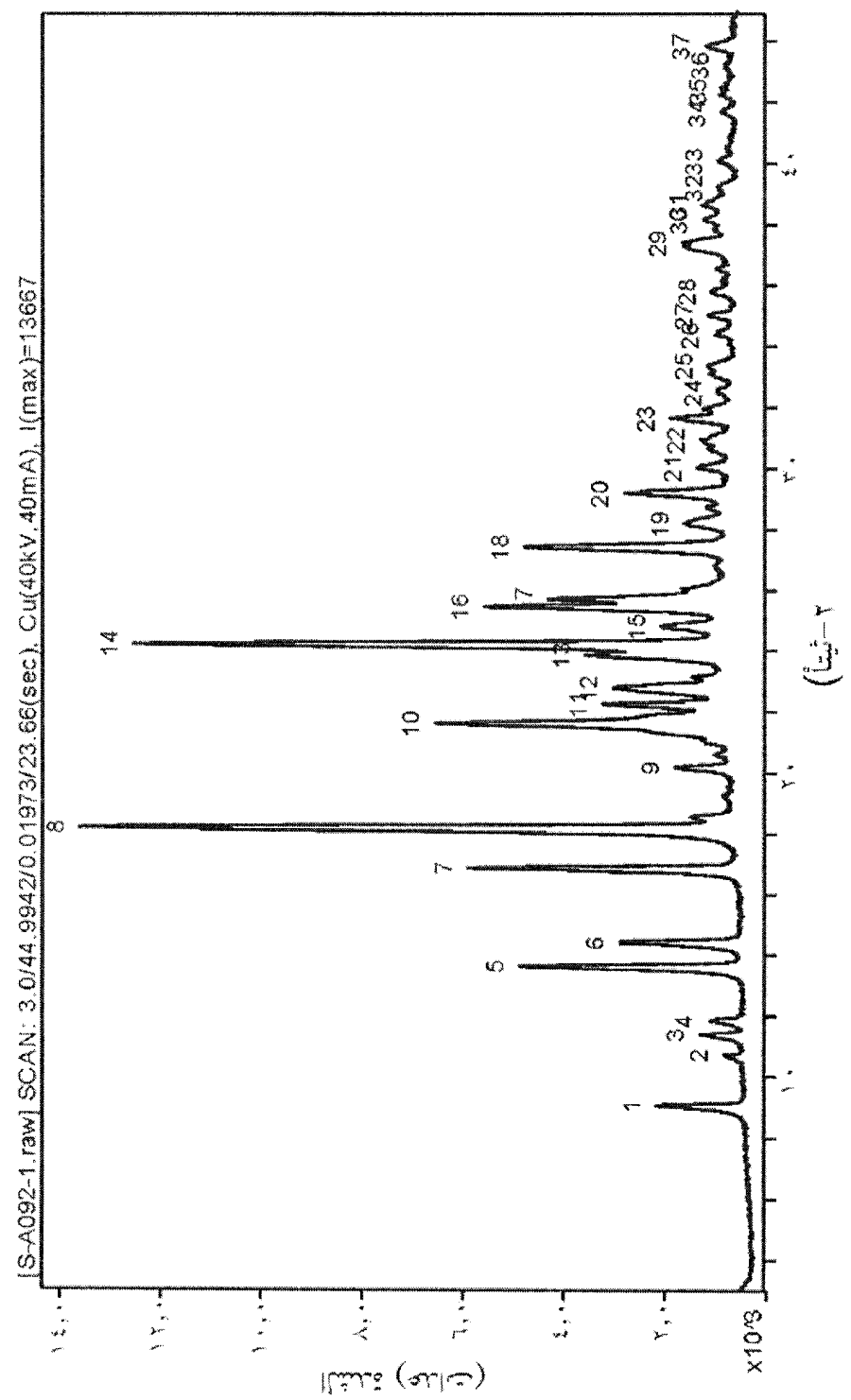
11- طريقة لتحضير هيدرات أجوميلاتين هيدروكلوريد وفقًا لعنصر الحماية رقم 10, حيث يكون المذيب العضوي المذكور هو أسيتات الإيثيل.

12- تركيبة صيدلانية، حيث تتضمن هيدرات أجوميلاتين هيدروكلوريد وفقًا لعنصر الحماية رقم 1 أو 2 مرتبطة بمواد مساعدة أو سواغات مقبولة صيدلانيًا.

13- استخدام هيدرات أجوميلاتين هيدروكلوريد وفقً لعنصر الحماية رقم 1 أو 2 لعلاج اضطرابات نظام مولد الميلاتونين، أو اضطرابات النوم، أو الإجهاد، أو القلق، أو اضطراب الوجدان الموسمي، أو الاكتئاب الرئيسي، أو أمراض الأوعية القلبية، أو أمراض الجهاز الهضمي، أو الأرق والتعب الناتج عن فرق التوقيت أثناء الطيران، أو انفصام الشخصية، أو الرهاب أو اضطرابات الاكتئاب.



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



أصل			
اسم الطالب			
عدد اللوحات	3	رقم اللوحة	2
رقم الطلب/التاريخ/الساعة			
توقيع الوكيل / الطالب			

الرقم	2- ثيتا	حيز بيني مستو d (Å)	الشدة النسبية I %
1	9.076	9.7360	11.24
2	10.727	8.2408	1.67
3	11.404	7.7528	4.91
4	11.843	7.4665	4.01
5	13.635	6.4887	27.62
6	14.427	6.1345	16.38
7	16.872	5.2507	34.17
8	18.176	4.8767	100.00
9	20.187	4.3952	6.55
10	21.610	4.1089	62.25
11	22.259	3.9905	7.94
12	22.794	3.8981	19.22
13	23.878	3.7235	31.32
14	24.214	3.6726	82.40
15	24.827	3.5833	6.55
16	25.457	3.4960	41.45
17	25.714	3.4617	37.06
18	27.430	3.2488	31.69
19	28.200	3.1619	6.07
20	29.207	3.0551	13.75
21	30.036	2.9727	3.61
22	30.961	2.8860	5.72
23	31.655	2.8242	9.86
24	32.523	2.7508	1.32
25	33.389	2.6814	6.50
26	34.380	2.6063	3.39
27	35.027	2.5596	4.05
28	35.816	2.5051	3.53
29	37.415	2.4016	9.57
30	38.149	2.3571	3.52
31	38.640	2.3282	12.07
32	39.235	2.2943	0.97
33	40.099	2.2468	4.45
34	41.662	2.1661	1.48
35	42.384	2.1308	2.97
36	43.234	2.0909	1.42
37	43.868	2.0621	6.45

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