



УКРАЇНА

(19) UA (11) 89773 (13) C2
(51) МПК (2009)
A61K 31/55
C07D 471/22 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ СІЛЬ МІРТАЗАПІНУ

1

(21) a200610312
(22) 19.04.2005
(24) 10.03.2010
(86) PCT/EP2005/051714, 19.04.2005
(31) 04101664.3
(32) 21.04.2004
(33) EP
(46) 10.03.2010, Бюл.№ 5, 2010 р.
(72) МОЛЕНАР СІТСКЕ ГІКЕ, NL, КЕМПЕРМАН
ГЕРАРДУС ЙОГАННЕС, NL, ВАН ДЕР ВОРТ МАР-
САЛК КЕС, NL
(73) Н.В. ОРГАНОН, NL
(56) US 4062848 A; 13.12.1977
EP 0813873 A; 29.12.1997
WO 01/19371 A; 22.03.2001
US 6114324 A; 05.11.2000
WO 0100196 A; 04.01.2001
Fink M et al. "Pharmaco-EEG Study of 6-
Azamianserin (Org. 3770): Dissociation of EEG and
Pharmacological Predictors of Antidepressant
Activity"/ Psychopharmacology, vol. 78. - No. - 1982. -
pp. 44-48.
Gould P.L. "Salt Selection for Basic
Drugs"/International Journal of Pharmaceutics. - vol.
33. - No. 1/3. - 1986. - pp. 201-217.

2

(57) 1. Фармацевтична композиція, що містить
енантімерно очищену форму міртазапіну як фар-
мацевтично прийнятну несублімуючу та тверду
сіть, яка **відрізняється** тим, що сіллю є сіль мале-
їнової або метансульфонової кислоти.
2. Фармацевтична композиція за п.1, яка **відрізня-**
ється тим, що енантімером міртазапіну є S-
міртазапін.
3. Спосіб попередження сублімації міртазапіну з
фармацевтичної композиції, що містить енантіо-
мерно очищену форму міртазапіну у твердій фор-
мі, в якому додають принаймні один фармацевти-
чно прийнятний допоміжний засіб до твердої
форми енантіомера міртазапіну, причому як енан-
тімерно очищену форму міртазапіну використо-
вують фармацевтично прийнятну несублімуючу та
тверду сіль S- чи R-міртазапіну.
4. Спосіб по п.3, який **відрізняється** тим, що як
фармацевтично придатну та тверду сіль вико-
ристовують S-міртазапіну малеат, S-міртазапіну ме-
тансульфонат, S-міртазапіну фумарату гідрат або
S-міртазапіну броміду моногідрат.

Винахід стосується фармацевтичної компози-
ції, що містить чистий енантімер міртазапіну.

Міртазапін є широко використовуваними ліка-
ми у кількох терапевтичних застосуваннях. Форма
ліків, котра є доступною у фармацевтичних компо-
зиціях для приписання пацієнтам є основою спо-
луки як рацемічної суміші. Приймаючи до уваги
нові застосування ліків та відмінні фармакологічні
властивості енантімерів, існує необхідність ' у
виробленні окремих одиничних S- та R-
енантімерів, доступних для фармацевтичних
композицій. Фармацевтичні композиції для перо-
рального застосування енантімерів стали досту-
пними після публікації Fink та Irwin
(Psychopharmacology, Vol 78, pp.44-48,1982), які

описують застосування S-енантіомеру та R-
енантіомеру міртазапіну до волонтерів для дослі-
дження. Сполуки давали у формі вільної основи S-
або R-енантіомеру міртазапіну.

Виявлено, що такі композиції потерпають від
проблем, викликаних сублімацією міртазапіну.
Виявлено, що чисті основи S- та R-міртазапіну є
повільно сублімуючими сполуками при зовнішній
температурі, а деякі, але не усі солі, S- та R-
міртазапіну не мають цього недоліку. Тому, корис-
ність такої фармацевтичної композиції, яка містить
енантімер міртазапіну у формі твердого матеріа-
лу, може бути поліпшеною згідно з цим винаходом,
вибором фармацевтично придатного не сублімую-
чого та твердого матеріалу солі енантіомеру мір-

(13) C2

(11) 89773

(19) UA

тазапіну для застосування як форми міртазапіну у композиції. Винахід також забезпечує спосіб виробництва фармацевтичної композиції, що містить чистий енантіомер міртазапіну у формі твердого матеріалу, де у формі твердого матеріалу є фармацевтично придатна несублімуюча сіль S- та R-міртазапіну.

Інші потрібні властивості фармацевтичного інгредієнту, як-то легкість отримання або очистки, чи хімічна або фізична стабільність у капсулах та/або таблетках, можна також отримувати застосуванням солі згідно з цим винаходом. Поліпшена фізична стабільність може бути внаслідок зниженої міграції сполуки зовні композиції, а поліпшена хімічна стабільність може бути внаслідок зниженого розкладання міртазапіну. Несублімуючий та твердий матеріал солі S-міртазапіну, а також R-міртазапіну, як виявлено, є сіллю малеїнової, гідрохлоридної, гідробромідної, фумарової або метансульфонової кислот міртазапіну. Малеат є особливо переважним, оскільки має високу точку плавлення, легко утворює кристали, котрі не утворюють інших поліморфів та є негігроскопічними. Також метансульфонат є дуже корисним для енантіомеру міртазапіну, приймаючи до уваги нездатність до сублімації та негігроскопічність. Трифлуорацетат S- та R-міртазапіну є прикладом солі, що виявляє здатність до сублімації. Більш того, остання сіль не є фармацевтично придатною сіллю.

Здатність до сублімації можна спостерігати та вимірювати відомими способами виміру сублімації. Наприклад, сублімацію можна вимірювати в апараті з камерою, у котрій тест-сполука є твердим матеріалом, та підтримувати у такому стані контролем температури. Газову фазу у камері, як варіант, при нижчому тиску, можна аналізувати на вміст тест-сполуки. Також можливо постійно видаляти тест-сполуку у газовій фазі з камери постійним повторенням пропускання газу або створенням приймача для тест-сполуки поза газовою фазою, наприклад, холодної поверхні. Кількість матеріалу, зібраного від сублімації або втраченого при сублімації, можна аналізувати. Ступінь сублімації виражають як частку (як процент) початкового розміру зразку.

Термін 'несублімуюча сіль' визначений як сіль S- та R-міртазапіну, з котрої менше 1% міртазапіну сублімує зі зразку, що розраховано на базі кількості основи, коли зразок приблизно 10мг (наприклад кількості між 8-12мг) тримають протягом 72 годин у стандартних умовах - тиск 150мБар та температура 60°A.

Фармацевтично придатні кислоти, затверджені для застосування, що дають солі медично активної сполуки є гідрохлоридна, гідробромідна, сульфатна, малеїнова, фумарова, метилсульфонова, оцтова та інші кислоти, згадані Philip L. Gould (International journal of Pharmaceutics, Vol.33, (1986), pp.201-207. Ця публікація дає обмеження та визначений перелік кислот, котрі можна тестувати способами, описаними тут, для отримання солі згідно з винаходом.

Термін 'твердий матеріал' у цьому описі означає, що аморфна або кристалічна сполука зали-

шається у твердому стані при кімнатній температурі.

Термін міртазапін стосується сполуки 1,2,3,4,10,14b-гексагідро-2-метил-піразино[2,1-a]піридо[2,3-a][2]бензазепін як активного інгредієнту для фармацевтичної композиції. Термін використовують тут стосовно вільної основи як окремої сполуки або солі міртазапіну.

Посилання стосовно композиції що містить енантіомер міртазапіну стосується композиції, у котрій використовували в препараті енантіомерно очищений міртазапін, на відміну від композиції, для котрої використовували рацемічний міртазапін. Очистка у цьому параграфі означає один або більше етапів в отриманні міртазапіну, котрі застосовують для отримання деякого ступеню розділення двох енантіомерів. Переважно чистий енантіомер має чистоту 90%, або переважно 95%, 98%, 99%, 99,5% або 99,8% стосовно іншого енантіомеру.

Міртазапін, 1,2,3,4,10,14b-гексагідро-2-метил-піразино[2,1-a]піридо[2,3-a][2]бензазепін, можна отримувати відомими способами. Синтез рацемічного міртазапіну описано, наприклад, у US4062848, де чотири-етапна синтетична схема розкриває початок від 2-заміщеного нікотинітрилу. Наступні модифікації різних етапів цього шляху далі описано у WO 00/62782, WO 01/23345 та US 6,376,668.

Отримання енантіомерно чистого міртазапіну описано у US 4062848, WO 00/62782 та Selditz et al., 1998 (J. Chromatography, 1998, vol 803, pp/169-177). Способом з US 4062848, енантіомерно чистий міртазапін отримують фракційною кристалізацією діастереоізомерних солей, утворених реакцією рацемічного міртазапіну з енантіомерно чистою дибензоїлвинною кислотою в етанолі, а потім регенерацією вільної основи обробкою водним аміаком. Інші способи утворення чистого міртазапіну перекристалізацією сирового міртазапіну, розкриті у WO 00/62782. Selditz et. al., описують хроматографічний спосіб для окремих енантіомерів.

Фармацевтичні композиції виробляють з активним інгредієнтом, котрим є сіль S- та R-міртазапіну, до котрого додають носії та інші ексципієнти. Характеристика солей згідно з винаходом робить їх найпридатнішими для виробництва та застосування у різних фармацевтичних композиціях для дозованого застосування до суб'єкта. Такі форми адаптують до застосування конкретними шляхами, як-то пероральний, ректальний або трансдермальний.

Для отримання дозованих форм, як-то пілюлі, таблетки, супозиторії, (мікро-)капсули, порошки, емульсії, креми, мазі, імплантати, пластр, гель, або будь-які інші препарати для безперервного вивільнення, спреї, препарати для ін'єкцій у формі суспензії, придатні допоміжні добавки, як-то наповнювачі, зв'язуючі, мастильні матеріали, диспергатори, емульгатори, стабілізатори, ПАР, посилювачі проникності, антиоксиданти, барвники, консерванти тощо, можна використовувати наприклад, як описано у стандартному довіднику, Gennaro et al., Remington; The Sainenae та Praetiae pharmaceutics; -20th ed, Publisher: Lippincott Williams & Wilkins;

Baltimore; USA у розділі 5) та Handbook of Pharmaceutical Excipients (3rd edition, edited by Arthur H. Kibbe; Published by American Pharmaceutical Association, Washington D.A. та Pharmaceutical Press, London у 2000). Загалом будь-яка фармацевтично прийнятна добавка, котра не взаємодіє з функцією активної сполуки, є придатною та її можна використовувати. Кількість солі S- та R-міртазапіну у дозованій формі може бути адаптованою до конкретних випадків. Загалом, дозована одиниця містить між 0,05 та 90мг солі S- та R-міртазапіну, виражену на базі кількості основи.

Придатні наповнювачі або носії, з котрими композиції можна застосувати, охоплюють агар, спирт, жири, лактоза, крохмаль, похідні целюлози, полісахариди, полівінілпіролідон, силікагель, стерильний фізіологічний розчин тощо, або їх суміші у придатній кількості.

Зв'язуючі є агентами, використаними для надання зв'язувальних властивостей фармацевтичній композиції з мінімальною її втратою при створенні та маніпулюванні. Зв'язуючими є, наприклад, целюлоза, крохмалі, полівінілпіролідон, тощо.

Придатним мастильним матеріалом, з котрим активний агент винаходу можна застосувати є, наприклад, магній стеарат.

ПАР є агентами, що сприяють контакту та міграції сполуки у відмінне фізичне середовище, як-то гідрофільне та гідрофобне середовище. Багато ПАР є відомими у рівні техніки отримання фармацевтичних композицій, як наприклад, описано у розділі 21 of Gennaro et al, Remington; The Science and Practice of Pharmacy, 20th ed, Publisher: Lippincott Williams & Wilkins; Baltimore; USA). ПАР, що можна використовувати у способі отримання фармацевтичної композиції є, наприклад, поліетиленгліколь (ПЕГ), тощо.

Солі згідно з винаходом можна виробляти способами, добре відомими у рівні техніки. Основу розчиняють у придатному розчиннику, як-то метанол, етанол, етилацетат або ацетон, та додають кислот чистою або розчищеною, наприклад, в етанолі, етилацетаті або ацетоні. Сіль можна збирати з розчинників осадженням або кристалізацією, якщо необхідно, охолодженням розчину або випарюванням розчинника.

Креслення (Фіг.): Схематичне представлення обладнання тесту сублімації. Зразок розміщують на дні посудини, котру закривають зверху фланцем, у котрому циркулює рідина для охолодження (ОР), посудина має вихідний отвір, з'єднаний з вакуумним насосом (Vac). Посудин розміщують у закритій камері з контролем температури (ТК). Сублімат (Субл) може накопичуватися на поверхні фланця у посудині.

Приклади

У прикладах використовують S-міртазапін, приймаючи до уваги симетрію, це можна безпосередньо віднести до R-міртазапіну також, за винятком того, що, наприклад, у цьому випадку для R-міртазапіну треба використовувати (-)-O,O-дибензоіл-L-винну кислоту.

1. Кристалізація S-міртазапін гідрохлориду

До розчину 3,01г S-міртазапіну у 5мл метанолу додавали при кімнатній температурі розчин

93,9мкл гідрохлоридної кислоти у 20мл етилацетату. Частину розчиннику випарювали та у розчині утворювалося масло. Тоді розчин охолоджували до 0°А. Для засівання додавали кристал, і починалася кристалізація. Білі кристали збирали фільтруванням та сушили у вакуумній шафі при 40°А. Це дало 1,96г білих кристалів S-міртазапін гідрохлориду (57%). Ендометричний пік (ДСК): 275°А; РПДГ та ss-ЯМР: кристалічний матеріал одної поліморфної форми, не аморфний матеріал. Сполука починає сублімуватися вище 170°А. Динамічний вимір сорбції пари продемонстрував, що сіль є дуже гігроскопічною.

2. Кристалізація S-міртазапін малеату

До розчину 3,01г S-міртазапіну у 10мл етанолу додавали при кімнатній температурі розчин 1,32г малеїнової кислоти у 10мл етанолу. Після перемішування протягом кількох хвилин починалася кристалізація. Після перемішування протягом кількох годин при кімнатній температурі білі кристали збирали фільтруванням та сушили у вакуумній шафі при 40°А. Це дало 3,98г білих кристалів S-міртазапін малеату (92%). Ендометричний пік (ДСК): 206°А; РПДГ та ss-ЯМР: кристалічний матеріал; співвідношення міртазапін/малеїнова кислота: 1:1; одна поліморфна форма, не аморфний матеріал. Динамічний вимір сорбції пари продемонстрував, що сіль є негігроскопічною.

3. Кристалізація S-міртазапін фумарату

До розчину 3,01г S-міртазапіну у 5мл метанолу додавали при кімнатній температурі 1,31г фумарової кислоти, що дало швидке осадження. Ще 5мл метанолу та 20мл етилацетату додавали до суспензії для розчинення твердого матеріалу. Частину розчиннику випарювали до початку кристалізації з прозорого розчину. Після перемішування протягом кількох годин білі кристали збирали фільтруванням та сушили у вакуумній шафі при 40°А. Це дало 3,76г білих кристалів S-міртазапін фумарату (87%). Ендометричний пік (ДСК): 178°А; РПДГ та ss-ЯМР: можливо суміш трьох поліморфних форм та трохи аморфного матеріалу. Фумарат притягує воду з повітря з утворенням гідрату, котрий може втрачати воду при сушці.

4. Кристалізація S-міртазапін гідроброміду

До розчину 3,01г S-міртазапіну у 5мл метанолу додавали при кімнатній температурі розчин 1290мкл гідробромідної кислоти у 20мл етилацетату. Частину розчиннику випарювали, що призводило до утворення масла. Суміш охолоджували до 0°А і починалася кристалізація. Білі кристали збирали фільтруванням та сушили у вакуумній шафі при 40°А. Це дало 3,74г білих кристалів S-міртазапін гідроброміду (95%). Ендометричний пік (ДСК): 253°А; РПДГ та ss-ЯМР: головним чином одна поліморфна форма та трохи аморфного матеріалу. Гідробромід має чітку спорідненість до води та утворює моногідрат у зовнішніх умовах. Безводний зразок речовини ліків притягує воду у контакт з повітрям, але може втрачати воду при сушці.

5. Кристалізація S-міртазапін метансульфонату

До розчину 3,01г S-міртазапіну у 5мл метанолу додавали при кімнатній температурі розчин

743мкл метансульфонової кислоти у 20мл етилацетату. Після часткового випарювання розчинник починалася кристалізація. Білі кристали збирали фільтруванням та сушили у вакуумній шафі при 40°А. Це дало 2,09г білих кристалів S-міртазапін метансульфонату (51%). Ендометричний пік (ДСК): 208°А; РПДГ та ss-ЯМР: кристалічний матеріал - головним чином один поліморф.

6. Кристалізація S-міртазапін трифлуорацетату

До розчину 0,50г S-міртазапін у етилацетаті додавали розчин 142мкл трифлуороцтової кислоти в етилацетаті. Якщо кристалізація не починалася спонтанно, розчинник випарювали повільно. При випарюванні розчинник сіль починала кристалізуватися. Це дало 0,65г S-міртазапін трифлуорацетату. Ендометричний пік: 185°А. В експериментах згідно з прикладом 10, виявлено, що ця сіль не була несублімуючою сіллю згідно з визначенням несублімуючої солі у цьому описі.

7. Тужавіння S-міртазапін Форміату, S-міртазапін ацетату, S-міртазапін пропіонату та S-міртазапін Фосфату не було успішним

Приклад 8.

Це демонструє перший етап у способі отримання енантімерно чистого міртазапін. Сіль цього

прикладу не є затвердженою для фармацевтичного застосування.

Кристалізація S-міртазапін (4-)-О,О-добензоїл-D-тарtrate

23,33г міртазапін (Org 3770) розчиняли у 94мл етанолу при температурі 52°А. Фільтрований розчин 33,06г гідрату (+)-О,О-добензоїл-D-винної кислоти у 132мл етанолу (100%) додавали до гарячого розчину. Тоді реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Кристал для засівання додавали до реакційної суміші для ініціації кристалізації. Після перемішування протягом 19 годин кристали збирали фільтруванням. Вихід вологих кристалів був 25,7г, а е.н. був 88,04%. Кристали суспендували у 880мл етанолу та розчиняли при температурі кипіння під зворотним холодильником. Реакційну суміш охолоджували та починалася кристалізація. Після 16 годин кристали збирали фільтруванням. Вихід вологих кристалів був 20,4г, а е.н. був 98,9%. Залишковий маточник можна використовувати для отримання R-міртазапін комбінуванням з (-)-О,О-добензоїл-L-винною кислотою

9. Дослідження РХВТ стосовно S-міртазапін та продуктів розкладання

Колонка	Hypersil PPO, 250×4,6мм I.D., 5мкм або еквівалентна колонка
Температура колонки	40°А
Розчин А	Метанол+ ацетонітрил+ тетрагідрофуран, 36,2+42,5+21,3, V+V+V.
Мобільна фаза	Розчин А+ розчин тетраметиламоній гідроксиду пентагідрату 0,1М (рН=7,4), 35+65. V+V
Швидкість потоку	1,5мл/хвилини
Визначення	S-міртазапін: UV 290нм Прод. розкл. А: УФ 240нм Прод. розкл. В: УФ 240нм Прод. розкл. А: УФ 240нм Прод. розкл. D: УФ 240нм
Об'єм ін'єкції	10
Час перебігу	27 хвилин
Приблизний час утримання *	
S-міртазапін	14,5≤t _R ≤17,5 хвилин
Прод. розкл. А	23,1 хвилин
Прод. розкл. В	3,0 хвилин
Прод. розкл. С	5,6 хвилин
Прод. розкл D	3,7 хвилин

* якщо час утримання піку S-міртазапін не відповідає придатності системи

критерії перед аналізом, мобільну фазу слід доводити додаванням трохи розчину А або розчину пентагідрату тетраметиламонію гідроксиду 0,1М.

Визначення норми S-міртазапін як вільної основи або як активної сутності у його відповідній солі є нижче 0,02мг.

Назви:

Прод. розкл. А: 2,3,4,4a-Тетрагідро-3-метилпіразино[2,1-а]піридо[2,3-а][2]бензазепін-9(1H)-он

Прод. розкл. В: 1,2,3,4,10,14b-Гексагідро-2-метилпіразино[2,1-а]піридо[2,3-а][2]бензазепін-2-оксид дигідрат

Прод. розкл. А: 3,4,10,14b-Тетрагідро-2-метилпіразино[2,1-а]піридо[2,3-ар]бензазепін-1(2H)-он

Прод. розкл. Р: N-[2-(5,10-дигідро-10-оксо-11H-піридо[2,3-а][2]бензазепін-11-іл)етил]-N-метил-формамід

10. Сублімаційні тести

Зразок (приблизно 10мг) поміщали у камеру сублімації зразку тест-обладнання як ілюстровано Фіг.. Температура у камері зразку є контрольованою. Держатель зразку має знижений тиск 150мБар за умовчанням. Камера зразку також складається з секції зі зниженою температурою ("холодний штифт"), де температура приблизно 5°А. Більшість матеріалу, що сублімує у тест-зразку з високою температурою, осаджується на

холодному штифті. Кількість матеріалу на холодному штифті після тест-періоду 72 годин вимірювали, застосовуючи РХВТ-аналіз. Ступінь сублімації виражають як фракцію матеріалу на холодному штифті (як процент) початкового розміру зразку. Додатково, тестовано сублімацію активної сполуки з таблеток "лікарняний продукт".

Результати

Таблиця 1 дає результати сублімації S-міртазапіну, S-міртазапінуHBr, S-міртазапін малеату, S-міртазапін фумарату та таблеток з вмістом деяких з цих сполук в кількох умовах тесту.

Таблиця 1

Результати сублімації

Температура: 40°A	Речовина ліків	Сублімат ³
Тиск: 150мБар Тест-період: 72 годин	S-міртазапін, партія E S-міртазапін, партія J	0,75% 0,88%
Температура: 60°A		
Тиск: 150мБар Тест-період: 72 годин	S-міртазапін, партія E S-міртазапін, партія J S-міртазапін-HBr S-міртазапін малеат S-міртазапін фумарат S-міртазапін-HAl Міртазапін метансульфонат	5,32%, 4,29% <MB <MB <MB 0,2% 0,2% 0,1%, 0,0%

Лікарняний продукт (таблетки)¹

S-міртазапін таблетки² 7,21%

S-міртазапін-HBr таблетки <MB

S-міртазапін малеат <MB

MB= межа визначення;

Якщо згадані дві величини, це є результатом повторних експериментів.

¹ Композиція таблеток, використана для тесту, у таблиці 3.

² Композиція С, як у таблиці 3.

Таблиця 2

Результати дослідження стабільності

Речовина ліків	Композиція ¹	Вміст (% від початкового вмісту)					
		T=1 місяць					
		5°A/A	25°A/ 60%BB	30°A/ 60%BB	40°A/A	40°A/ 75%BB	60°A/A
S-міртазапін	Композиція A		100,7			94,1	
S-міртазапін	Композиція B		100,5			94,8	
S-міртазапін	Композиція C		100,2			96,4	
S-міртазапін	Композиція D		95,8			91,0	
S-міртазапін малеат ²	Композиція F	99,8	98,8	99,0	99,5	100,2	99,3
S-міртазапін малеат ²	Композиція G	98,9	99,3	99,1	99,9	99,9	100,0
		T=3 місяці					
		5°A/A	25°A/60%BB	30°A/60%BB	40°A/A	40°A/75%BB	60°A/A
S-міртазапін	Композиція A	100,6	101,0	96,3		90,5	18,0
S-міртазапін	Композиція B	100,6	99,6	96,8		91,8	25,5
S-міртазапін	Композиція C	101,1	98,5	95,3		91,3	43,0
S-міртазапін	Композиція D	95,4	96,9	93,3		90,9	33,6
S-міртазапін малеат ²	Композиція F	103,3	102,4	102,9	103,2	104,8	103,4
S-міртазапін малеат ²	Композиція G	101,2	102,4	100,0	100,3	102,6	101,5

A= зовнішня вологість BB= відносна вологість

¹ Усі таблетки, за винятком того, що деякі таблетки S-міртазапіну малеату містять приблизно 1мг S-міртазапіну, розраховані на базі кількості основи. Однак, внаслідок втрат при виробництві вміст може бути нижче. Композиції показані у таблиці 3.

² Перший ряд показує результати від таблеток 1мг/65мг (композиція F; дивись таблицю 3). Другий ряд показує результати від таблеток 10мг/160мг (композиція G; дивись таблицю 3).

Таблиця 3

Композиція таблеток

Компонент	Кількість на таблетку [мг]			
	Композиція А	Композиція В	Композиція С	Композиція D
S-міртазапін ¹	1,0	1,0	1,0	1,0
S-міртазапін-HBr ¹				
S-міртазапін малеат ¹				
Магній стеарат	0,325	0,325	0,325	0,325
Натрій-крохмаль-гліколят	1,95	1,95		
Кукурудзяний фохмаль			6,5	
Картопляний крохмаль				5,1
Дикальцій фосфат		26,0		
Гідроксипропілцелюлоза			1,3	
Аеросил			0,975	
Повідон				15,4
Лактоза моногідрат	До 65		До 65	43,5
Мікрокристалічна целюлоза		До 65		
Загальна маса таблетки	65	65	65	65
Компонент	Кількість на таблетку [мг]			
	Композиція Е	Композиція F	Композиція G	
S-міртазапін ¹				
S-міртазапін-HBr ¹	1,305 ⁵			
S-міртазапін малеат ¹		1.437 ²	14.37 ³	
Магній стеарат	0,325	0,325-0,49	1,2	
Натрій-крохмаль-гліколят	1,95	1,95	4,8	
Кукурудзяний крохмаль				
Картопляний крохмаль				
Дикальцій фосфат				
Гідроксипропілцелюлоза				
Аеросил				
Повідон				
Лактоза моногідрат	До 65	До 65	До 160	
Мікрокристалічна целюлоза				
Загальна маса таблетки	65	65	160	

Зауваження до таблиці 3

¹ Внаслідок втрати або інших проблем при виробництві вміст може бути нижче або вище.² Відповідає 1мг S-міртазапіну як основи.³ Відповідає 10мг S-міртазапіну як основи.

Результати тесту сублімації показують, що вільна основа S-міртазапін сублімує у використовуваних умовах. S-міртазапін гідробромід, S-міртазапін малеат та S-міртазапін фумарат не сублімують. Цю відмінність також спостерігають у таблетках з вмістом S-міртазапіну, S-міртазапіну HBr, або S-міртазапін малеату. Стабільність таблеток з вмістом S-міртазапіну та S-міртазапін малеату вимірювали також (таблиці 2 та 4). Ясно, що

вміст S-міртазапіну знижується у таблетках з вмістом вільної основи S-міртазапіну. Зменшення можливо викликане сублімацією. У таблетках з вмістом S-міртазапін малеату не спостерігали зменшення вмісту.

Хімічну стабільність ліків продуктів далі аналізували визначенням хімічного розкладання продуктів. Дослідженні величини після зберігання показані у таблиці 4.

Таблиця 4

Результати дослідження стабільності та розкладання продуктів

Ліки речовин	Композиція ¹	T=3 місяці					
		5° A/A	25° G 60% BB	30° A7 60% BB	40° A/A	40° A7 75% BB	60° A/A
S-міртазапін	Композиція А	100,6	101,0	96,3		90,5	18,0
Розкладання продуктів							
Прод. розкл. А		<0,1%	<0,1%	<0,1%		<0,1%	0,53%
Прод. розкл. В		<0,1%	<0,1%	<0,1%		0,16%	3,70%
Прод. розкл. С		<0,1%	<0,1%	<0,1%		0,14%	1,06%
Прод. розкл. D		<0,1%	0,11%	0,14%		0,35%	5,57%

Продовження таблиці 4

S-міртазапін малеат	Композиція F	103,3 НВ	102,4	102,9	103,2	104,8	103,4 НВ
Розкладання продуктів							
Прод. розкл. А			<0,1%	<0,1%	<0,1%	<0,1%	
Прод. розкл. В			<0,1%	<0,1%	<0,1%	0,18%	
Прод. розкл. С			<0,1%	<0,1%	<0,1%	<0,1%	
Прод. розкл. D			<0,1%	<0,1%	<0,1%	0,11%	

Зауваження до таблиці 4

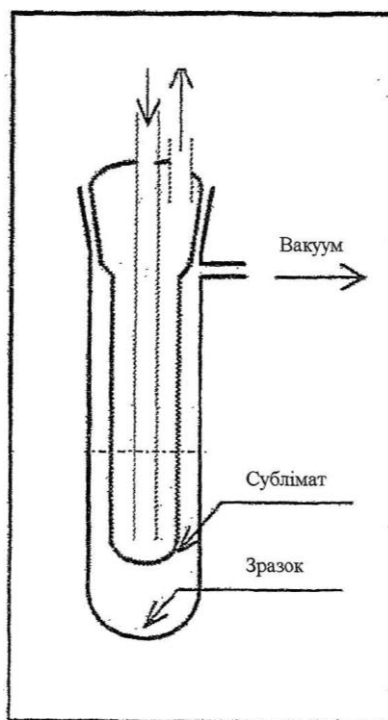
¹ Усі таблетки містять приблизно 1мг активної сутності (S-міртазапін). Однак, внаслідок втрат при виробництві вміст активної сутності може бути нижчим. Композиції показані у таблиці 3.

НВ= не визначено

А= зовнішня вологість.

Зауважимо, що у таблетках з вмістом S-міртазапін малеату не спостерігали зменшення вмісту. Розкладання продуктів, виявлене у таблетках з вмістом S-міртазапіну або S-міртазапін малеату, представлено у таблиці 4. Композиція таблеток є подібною (таблиця 3). У таблетках з вмістом S-міртазапін малеату, які зберігали протягом 3 місяців при 40/75%ВВ концентрація продук-

тів розкладання була нижче, ніж у таблетках з вмістом вільної основи S-міртазапіну, що зберігали протягом такого ж періоду. Втрати в умовах 60°А при зовнішній температурі були не набагато більшими для малеату, тоді як для композиції з вільною основою продукти розкладання були у кількості приблизно 11%.



Фіг.