



УКРАЇНА

(19) UA (11) 94753 (13) C2

(51) МПК  
G01N 23/207 (2006.01)  
G01N 33/15 (2006.01)МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ ЯКОСТІ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ДІЇ НА ОСНОВІ ТРИМЕТАЗИДИНУ ДИГІДРОХЛОРИДУ У КРИСТАЛІЧНІЙ ФОРМІ

1

2

(21) а200814850

(22) 23.12.2008

(24) 10.06.2011

(46) 10.06.2011, Бюл.№ 11, 2011 р.

(72) ШТЕЙНГАРТ МАРК ВОЛЬФОВИЧ, ПРИХОДЬ-  
КО РОМАН МИКОЛАЙОВИЧ

(73) ПРИХОДЬКО РОМАН МИКОЛАЙОВИЧ

(56) UA 80087 C2, 27.08.2007

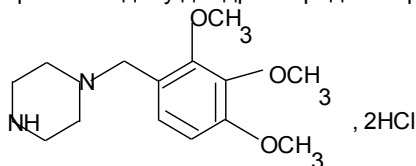
UA 12297 U, 16.01.2006

(57) Спосіб визначення якості фармацевтичних  
препаратів серцево-судинної дії, що містять три-

метазидину дигідрохлорид у кристалічній формі, який **відрізняється** тим, що для дослідження таблеток триметазидину дигідрохлориду використовують рентгеноструктурний аналіз при випромінюванні 1,5405Å і порівнюють отримані параметри з параметрами індивідуальних інгредієнтів у кристалічній формі, визначають параметри незалежного відтворення компонентів та за їх відхиленням судять про якість препарату, кінетику розчинення триметазидину та про фізико-механічні властивості таблеток.

Винахід належить до медицини та хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема до створення, виробництва, визначення якості препарату серцево-судинної дії - триметазидину дигідрохлориду в формі таблеток.

Триметазидину дигідрохлорид має формулу:



Триметазидину дигідрохлорид - білий мікрокристалічний порошок, добре розчинний у воді (до 80%) і, саме тому, швидко засвоюється організмом і підтримує енергетичний обмін у клітинах, підвищує рівень аденозинтрифосфату, захищаючи клітини від гіпоксії. Триметазидину дигідрохлорид застосовується для профілактики стенокардії, для лікування ішемії, запаморочення судинного походження.

Триметазидину дигідрохлорид як лікарська речовина відомий з 1966 року, але немає дослідів про взаємний вплив кристалічних речовин на кристалічну структуру композиції в таблетках. Відомо, що зміна кристалічних властивостей може призвести до зміни біофармацевтичних показників препарату або може бути причиною ускладнень тех-

нологічного процесу [Патент USA 3262852, 514/252.12, 514/929, 544/394, 1966].

При виготовленні таблеткової лікарської форми використовуються різноманітні допоміжні речовини: наповнювачі, розпушувачі, ковзні речовини та інші речовини, частина яких є кристалічними, а частина аморфними речовинами.

Відомо наступний склад для виготовлення таблеток триметазидину, мг:

триметазидину дигідрохлорид	20
крохмаль картопляний дигідрохлорид	26
манітол	34
полівінілпіролідон	4
тальк	5
стеарат магнію	1
полімер для плівкоутворення	5

[Патент Франції №8020919, A61K/31/495, 3.09.1980].

В довідниках лікарських препаратів України, Росії, Франції (Vidal 2006-2007, Компендіум 2007) залишився такий же якісний і, в деяких випадках, кількісний склад допоміжних речовин для цього препарату. Такий же якісний склад мають генеричні препарати триметазидину дигідрохлориду, що виготовляються фармацевтичними підприємствами України.

Відомо, що добова доза триметазидину дигідрохлориду 60 мг повинна бути роздіблена на триразове застосування на добу [FR 2 490 963, A61K 9/20 04.02.1982].

(13) C2

(11) 94753

(19) UA

Проте при цьому не досягається рівномірного вивільнення триметазидину дигідрохлориду протягом доби, особливо найменше його вивільнення перед ранковим застосуванням, а в цей час найчастіше за все трапляються критичні моменти серцевої діяльності.

Тому створено препарати з пролонгованим вивільненням діючої речовини.

Відомо матриксну таблетку триметазидину дигідрохлориду на основі твердої матриці. У складі використовуються манітол як наповнювач для створення матриці, а також застосовується грануляція лікарської і допоміжної речовин і воску монтажного розчину еудрагіту RS PO 100 [UA 12297 МПК 2006 А61К 31/495].

В цих таблетках кристалічні речовини мають такий склад від маси таблетки, мас. %:

триметазидину дигідрохлорид	22,15
манітол	8,85
мікрокристалічна целюлоза	13,30.

Відомо матриксну таблетку, в якій використовується інші допоміжні речовини: кальцію дифосфат як наповнювач і гідроксипропілметилцелюлоза як регулятор швидкості розчинення.

В цих таблетках кристалічні речовини мають такий склад: триметазидин - 17,5 мас. %, кальцію дигідрофосфат - 40,45 мас. % від маси таблетки [UA 80087 МПК CD А61К31/495].

Таким чином, промислові способи приготування таблеток триметазидину з різними формами вивільнення використовують кристалічні наповнювачі (манітол або кальцію дифосфат, мікрокристалічну целюлозу) та аморфні речовини для забезпечення механічних властивостей таблетки і різноманітних програм розчинення.

Якість такого препарату визначають відомими методами - показниками загальними для цієї лікарської форми, міцність, стиранисть, однорідність ваги, кількісний зміст, показниками специфічними для цього препарату - кінетика вивільнення, характер матриці в ретардних формах.

Лікарська форма містить комплекс лікарської і допоміжних речовин. І вищеназвані показники не можуть передати, яким чином відбувається вивільнення такого комплексу в організмі ссавців. В останні роки з'явилися роботи, в яких використовується як один із показників якості - рентгеностру-

ктурне визначення лікарської форми, її компонентів. В тих випадках, коли в лікарській формі, як наприклад в триметазидині, є значна кількість кристалічних речовин, цей показник може бути впроваджений для характеристики лікарської форми, захисту її від фальсифікації, визначення порядку вивільнення не тільки діючої речовини, але і його комплексу з допоміжними речовинами.

Таблетка є багатокомпонентним продуктом, який має як кристалічні компоненти, так і аморфні компоненти. Аморфні компоненти можуть на дериватограмі, або ніяк не проявлятися, або проявлятися у вигляді гало. Кристалічні компоненти проявляються сукупністю частин найбільш значимих за інтенсивністю дериватограм своїх компонентів. При виготовленні таблеток можуть бути не тільки накладки інтенсивності різних компонентів, що викликає труднощі в їх розшифруванні. Можливо також утворення твердих розчинів компонентів, деяка зміна кутів 2  $\Theta$  більше, ніж допустима методикою рентгеноструктурного аналізу. Всі ці показники є специфічними для кожного препарату, не можуть бути передбачені априорі і можуть бути використані в практичних умовах для вирішення зазначених задач. Використання рентгеноструктурного аналізу для цих умов відомо в літературі. CHALLENGES IN DETECTING CRYSTALLINE PHASE IN AN AMORPHOUS MATRIX M. Davidovich, M. Fakes, S. Futernik, S. Desikan, B. Huang, B. Sarsfield and K. Volk Pharmaceutical Research Institute Bristol-Myers Squibb Company, New Brunswick, NJ 08901, XRD CHARACTERIZATION OF CRYSTALLINITY AND MICROSTRUCTURE OF PHARMACEUTICAL COMPOSITES Luca Lutterottia,b, Mauro Bortolottia, Lorenzo Magarottoa,c, Ezio Petriccib aDpt. of Materials Engineering and Industrial Technology, University of Trento, Italy bGNR Analytical Instruments Group, Ital Structures, Riva del Garda (TN), Italy cSistiana, 204, Duino Aurisina, 34013, Trieste, Italy (The pharmaceutical Powder X-ray Diffraction Symposium, 14-16 February 2006, Somerset, New Jersey, USA).

Найближчим аналогом до винаходу, що заявляється, є триметазидину дигідрохлорид, який має наступну кристалічну структурну [UA №28550, C07D 209/00, 2007]

2 $\theta$ °	$\Theta$ °	d, Å	Інтенсивність Імп/с	I <sub>отн.</sub> %
10,08	5,04	13,03	4710	43,4
16,88	8,44	7,80	10852	100
17,8	8,90	7,40	1172	10,8
21,50	10,60	6,22	933	8,6
24,24	12,12	5,45	7900	72,8
25,31	12,655	5,22	10493	96,7
26,68	13,34	4,96	661	60,9
28,14	14,07	4,711	9083	83,7
29,57	14,785	4,48	2952	27,2
30,62	15,31	4,33	2713	25,0
31,63	15,815	4,20	1183	10,9
32,24	16,12	4,12	1064	9,8
33,28	16,64	4,00	1183	10,9

34,22	17,11	3,89	1530	14,1
35,16	17,58	3,79	2127	19,6
35,83	17,915	3,72	3657	33,7
39,42	19,71	3,39	1183	10,9
41,00	20,50	3,27	3538	32,6
43,22	21,61	3,11	8725	80,4
44,70	22,35	3,01	1291	11,9
45,80	22,90	2,94	1183	10,9
47,10	23,55	2,86	2952	27,2
49,35	24,675	2,74	1769	16,3
52,18	26,09	2,60	2474	22,8

В цьому патенті зазначено, що для точнішої характеристики максимумів, які визначають наявність кристалічних структур з певними міжплощинними відстанями, було застосовано випромінювання 2,29Å. Проте більшість досліджень застосовують для цієї мети випромінювання 1,5405Å, тому результати важко порівнювати. При такому режимі дифрактометр має більш значну інерційність і більш вірогідна можливість не визначення окремих параметрів дифрактограми. В патенті немає інформації, які зразки субстанції вивчалися і чи була попередня підготовка зразків, наприклад, перекристалізація.

В основу винаходу поставлено задачу знайти спосіб визначення якості фармацевтичних препаратів серцево-судинної дії, що містять триметазидину дигідрохлорид, який дозволив би ідентифікувати фармацевтичний препарат за його вивільненням для запобігання фальсифікації.

Поставлену задачу вирішують тим, що в способі визначення якості фармацевтичних препаратів серцево-судинної дії, що містять триметазидину дигідрохлорид у кристалічній формі, згідно з винаходом, для дослідження таблеток триметазидину дигідрохлориду використовують рентгеноструктурний аналіз при випромінюванні 1,5405Å і порівнюють отримані параметри з параметрами індивідуальних інгредієнтів у кристалічній формі, визначають параметри незалежного відтворення компонентів та за відхиленням судять про якість препарату, а за кінетикою розчинення триметазидину про фізико-механічні властивості таблеток.

Кристалічний склад фармацевтичного препарату триметазидину дигідрохлориду з фіксованою дозою 20 мг в таблетках, в яких як кристалічний наповнювач використовують манітол

Таблиця 1

2θ	θ	d, Å	I	I <sub>0</sub> = I/I <sub>max</sub> *100	
6,80	3,40	12,99861	32	0,95	Тр
8,10	4,05	10,91510	16	0,48	Тр
9,40	4,70	9,40828	696	20,71	тальк
10,60	5,30	8,34574	280	8,33	М
11,40	5,70	7,76181	296	8,81	м+тр
12,90	6,45	6,86245	96	2,86	Тр
14,80	7,40	5,98546	1520	45,24	м+тр+мкц
16,20	8,10	5,47121	328	9,76	м+тр+тал.
16,90	8,45	5,24614	704	20,95	м+тр
18,00	9,00	4,92795	352	10,48	Тр
18,80	9,40	4,72001	3360	100,00	м+тр
19,70	9,85	4,50636	448	13,33	Тр
20,50	10,25	4,33228	1240	36,90	м+тр
21,10	10,55	4,21042	2000	59,52	м+тр
21,80	10,90	4,07678	760	22,62	м+тр
23,10	11,55	3,85021	704	20,95	м+тр
23,50	11,75	3,78557	3080	91,67	м+тр
24,80	12,40	3,59000	416	12,38	М
26,00	13,00	3,42697	728	21,67	м+тр
27,30	13,65	3,26666	464	13,81	Тр
28,70	14,35	3,11042	1024	30,48	м+тр
29,40	14,70	3,03794	1296	38,57	м+тр
30,70	15,35	2,91219	200	5,95	Тр
31,40	15,70	2,84885	376	11,19	м+тр
31,80	15,90	2,81392	384	11,43	м+тр
32,80	16,40	2,73038	504	15,00	м+тр

Продовження таблиці 1

33,70	16,85	2,65950	752	22,38	М
34,40	17,20	2,60697	440	13,10	тр+м
35,00	17,50	2,56364	304	9,05	м+тр
36,10	18,05	2,48801	560	16,67	М
36,70	18,35	2,44870	240	7,14	М
38,80	19,40	2,32086	664	19,76	М
40,40	20,20	2,23256	200	5,95	м+тр
41,90	20,95	2,15605	192	5,71	м+тр
43,00	21,50	2,10341	200	5,95	м+тр
43,40	21,70	2,08494	200	5,95	м+тр
44,10	22,05	2,05346	504	15,00	М
45,70	22,85	1,98522	144	4,29	м+тр
47,30	23,65	1,92173	216	6,43	М
47,90	23,95	1,89905	192	5,71	М
50,50	25,25	1,80721	72	2,14	Тр

Кристалічний склад триметазидину гідрохлориду в зазначеному фармацевтичному препараті

Таблиця 2

Триметазидину дигідрохлорид				
2 $\theta$	$\theta$	d, Å	l	Івідн%
6,80	3,40	12,99861	112	6,09
7,90	3,95	11,19098	32	1,74
8,50	4,25	10,40233	32	1,74
9,00	4,50	9,82551	24	1,30
11,40	5,70	7,76181	808	43,91
12,90	6,45	6,86245	264	14,35
13,70	6,85	6,46347	80	4,35
14,30	7,15	6,19359	168	9,13
14,90	7,45	5,94551	400	21,74
16,20	8,10	5,47121	768	41,74
17,00	8,50	5,21550	960	52,17
17,90	8,95	4,95525	416	22,61
18,90	9,45	4,69526	1840	100,00
19,80	9,90	4,48383	408	22,17
20,40	10,20	4,35329	272	14,78
21,20	10,60	4,19079	504	27,39
21,70	10,85	4,09534	584	31,74
22,20	11,10	4,00422	136	7,39
23,00	11,50	3,86672	752	40,87
23,60	11,80	3,76976	1024	55,65
23,90	11,95	3,72311	592	32,17
24,70	12,35	3,60431	176	9,57
25,20	12,60	3,53392	128	6,96
26,30	13,15	3,38856	744	40,43
27,20	13,60	3,27845	1192	64,78
28,10	14,05	3,17546	216	11,74
28,80	14,40	3,09985	864	46,96
29,70	14,85	3,00793	432	23,48
30,40	15,20	2,94025	304	16,52
31,20	15,60	2,86666	320	17,39
31,80	15,90	2,81392	224	12,17
32,80	16,40	2,73038	504	27,39
33,50	16,75	2,67492	136	7,39
34,60	17,30	2,59235	192	10,43

Продовження таблиці 2

35,30	17,65	2,54253	288	15,65
36,00	18,00	2,49469	160	8,70
36,90	18,45	2,43588	248	13,48
37,80	18,90	2,37993	104	5,65
38,70	19,35	2,32663	128	6,96
40,60	20,30	2,22203	200	10,87
42,40	21,20	2,13177	160	8,70
43,50	21,75	2,08038	120	6,52
45,40	22,70	1,99764	40	2,17
46,40	23,20	1,95689	160	8,70
48,20	24,10	1,88793	24	1,30
49,30	24,65	1,84835	64	3,48

Кристалічний склад манітолу в зазначеному  
фармацевтичному препараті

Таблиця 3

2 $\theta$	$\theta$	d, Å	I	I=I/I <sub>max</sub> *100
6,20	3,10	14,25513	280	7,61
7,20	3,60	12,27734	80	2,17
10,50	5,25	8,42499	20	0,54
11,60	5,80	7,62843	40	1,09
14,70	7,35	6,02595	60	1,63
16,90	8,45	5,24614	80	2,17
18,80	9,40	4,72001	240	6,52
19,80	9,90	4,48383	3680	100,00
20,50	10,25	4,33228	280	7,61
21,20	10,60	4,19079	440	11,96
21,80	10,90	4,07678	2840	77,17
23,50	11,75	3,78557	240	6,52
24,80	12,40	3,59000	1000	27,17
26,00	13,00	3,42697	1080	29,35
26,80	13,40	3,32646	40	1,09
28,40	14,20	3,14259	80	2,17
29,70	14,85	3,00793	600	16,30
31,50	15,75	2,84004	60	1,63
31,90	15,95	2,80533	240	6,52
32,80	16,40	2,73038	680	18,48
33,70	16,85	2,65950	440	11,96
34,50	17,25	2,59964	320	8,70
35,10	17,55	2,55656	200	5,43
36,20	18,10	2,48136	160	4,35
36,70	18,35	2,44870	120	3,26
40,20	20,10	2,24321	140	3,80
42,00	21,00	2,15114	200	5,43
43,00	21,50	2,10341	40	1,09
44,20	22,10	2,04905	440	11,96
45,80	22,90	1,98112	160	4,35
47,30	23,65	1,92173	160	4,35
48,10	24,05	1,89162	680	18,48

Визначені незалежно кристали триметазидину  
дигідрохлориду мають наступні міжплощинні відс-  
тані: d Å=12,99, 10,52, 6,86, 4,93, 3,27, 2,91, 1,81.

Кристалічний склад таблеток триметазидину  
дигідрохлориду з фіксованою дозою 35 мг, в яких  
як кристалічний наповнювач використовують мані-  
тол і мікрокристалічну целюлозу (мкц)

Таблиця 4

2 $\theta$	$\theta$	d, Å	I	$I_0 = I/I_{max} \cdot 100$	
6,70	3,35	13,18555	56	1,97	тр
8,40	4,20	10,52048	56	1,97	тр
9,70	4,85	9,11324	1160	40,85	тальк
10,50	5,25	8,42062	144	5,07	м
11,40	5,70	7,75778	592	20,85	м+тр
12,50	6,25	7,07746	216	7,61	м+тр
13,00	6,50	6,80635	320	11,27	тр
13,60	6,80	6,50739	264	9,30	м+тр+тал.
14,70	7,35	6,02282	720	25,35	м+тр+мкц
16,20	8,10	5,46837	600	21,13	м+тр
16,90	8,45	5,24342	664	23,38	м+тр
18,00	9,00	4,92539	400	14,08	тр
18,80	9,40	4,71756	1880	66,20	м+тр
19,90	9,95	4,45921	496	17,46	тр
20,60	10,30	4,30923	784	27,61	тр?
21,50	10,75	4,13084	2840	100,00	м+тр
23,00	11,50	3,86472	1000	35,21	м+тр
23,40	11,70	3,79955	2000	70,42	м
23,80	11,90	3,73659	1600	56,34	тр+тальк
24,60	12,30	3,61686	360	12,68	м
25,40	12,70	3,50473	648	22,82	?
26,20	13,10	3,39950	376	13,24	м
27,30	13,65	3,26497	520	18,31	тр
28,70	14,35	3,10881	920	32,39	м
29,60	14,80	3,01630	480	16,90	м
30,50	15,25	2,92931	168	5,92	тр
31,30	15,65	2,85624	216	7,61	м+тр
31,80	15,90	2,81246	176	6,20	м
32,70	16,35	2,73708	280	9,86	м+т
33,60	16,80	2,66580	272	9,58	м
34,40	17,20	2,60561	152	5,35	м+тр
35,20	17,60	2,54821	152	5,35	м
36,10	18,05	2,48671	176	6,20	м
36,80	18,40	2,44100	136	4,79	м
37,80	18,90	2,37869	136	4,79	м
38,70	19,35	2,32542	224	7,89	м
40,50	20,25	2,22613	200	7,04	м
42,00	21,00	2,15003	112	3,94	м
42,80	21,40	2,11167	96	3,38	м
43,50	21,75	2,07930	144	5,07	м
44,10	22,05	2,05239	144	5,07	м
45,50	22,75	1,99245	32	1,13	м+тр
46,30	23,15	1,95986	40	1,41	м
47,20	23,60	1,92457	56	1,97	м
48,10	24,05	1,89064	120	4,23	м

Кристалічний склад триметазидину дигідрохлориду у зазначеному фармацевтичному препараті

Таблиця 5

Триметазидину дигідрохлорид				
2 $\theta$	$\theta$	d, Å	I	Івідн%
6,80	3,40	12,99861	112	6,09
7,90	3,95	11,19098	32	1,74
8,50	4,25	10,40233	32	1,74
9,00	4,50	9,82551	24	1,30
11,40	5,70	7,76181	808	43,91
12,90	6,45	6,86245	264	14,35
13,70	6,85	6,46347	80	4,35
14,30	7,15	6,19359	168	9,13
14,90	7,45	5,94551	400	21,74
16,20	8,10	5,47121	768	41,74
17,00	8,50	5,21550	960	52,17
17,90	8,95	4,95525	416	22,61
18,90	9,45	4,69526	1840	100,00
19,80	9,90	4,48383	408	22,17
20,40	10,20	4,35329	272	14,78
21,20	10,60	4,19079	504	27,39
21,70	10,85	4,09534	584	31,74
22,20	11,10	4,00422	136	7,39
23,00	11,50	3,86672	752	40,87
23,60	11,80	3,76976	1024	55,65
23,90	11,95	3,72311	592	32,17
24,70	12,35	3,60431	176	9,57
25,20	12,60	3,53392	128	6,96
26,30	13,15	3,38856	744	40,43
27,20	13,60	3,27845	1192	64,78
28,10	14,05	3,17546	216	11,74
28,80	14,40	3,09985	864	46,96
29,70	14,85	3,00793	432	23,48
30,40	15,20	2,94025	304	16,52
31,20	15,60	2,86666	320	17,39
31,80	15,90	2,81392	224	12,17
32,80	16,40	2,73038	504	27,39
33,50	16,75	2,67492	136	7,39
34,60	17,30	2,59235	192	10,43
35,30	17,65	2,54253	288	15,65
36,00	18,00	2,49469	160	8,70
36,90	18,45	2,43588	248	13,48
37,80	18,90	2,37993	104	5,65
38,70	19,35	2,32663	128	6,96
40,60	20,30	2,22203	200	10,87
42,40	21,20	2,13177	160	8,70
43,50	21,75	2,08038	120	6,52
45,40	22,70	1,99764	40	2,17
46,40	23,20	1,95689	160	8,70
48,20	24,10	1,88793	24	1,30
49,30	24,65	1,84835	64	3,48

Кристалічний склад манітолу в зазначеному  
фармацевтичному препараті

Таблиця 6

$2\theta$	$\theta$	$d, \text{\AA}$	$I$	$I=I/I_{\max} \cdot 100$
6,20	3,10	14,25513	280	7,61
7,20	3,60	12,27734	80	2,17
10,50	5,25	8,42499	20	0,54
11,60	5,80	7,62843	40	1,09
14,70	7,35	6,02595	60	1,63
16,90	8,45	5,24614	80	2,17
18,80	9,40	4,72001	240	6,52
19,80	9,90	4,48383	3680	100,00
20,50	10,25	4,33228	280	7,61
21,20	10,60	4,19079	440	11,96
21,80	10,90	4,07678	2840	77,17
23,50	11,75	3,78557	240	6,52
24,80	12,40	3,59000	1000	27,17
26,00	13,00	3,42697	1080	29,35
26,80	13,40	3,32646	40	1,09
28,40	14,20	3,14259	80	2,17
29,70	14,85	3,00793	600	16,30
31,50	15,75	2,84004	60	1,63
31,90	15,95	2,80533	240	6,52
32,80	16,40	2,73038	680	18,48
33,70	16,85	2,65950	440	11,96
34,50	17,25	2,59964	320	8,70
35,10	17,55	2,55656	200	5,43
36,20	18,10	2,48136	160	4,35
36,70	18,35	2,44870	120	3,26
40,20	20,10	2,24321	140	3,80
42,00	21,00	2,15114	200	5,43
43,00	21,50	2,10341	40	1,09
44,20	22,10	2,04905	440	11,96
45,80	22,90	1,98112	160	4,35
47,30	23,65	1,92173	160	4,35
48,10	24,05	1,89162	680	18,48

Кристалічний склад мікрокристалічної целюлози в зазначеному фармацевтичному препараті

Таблиця 7

Кут $2\theta^\circ$	Кут $\theta^\circ$	$d, \text{\AA}$	$I$ імп/с	Відносна інтенсивність, %
14,9	7,451	5,945	2120	28,8
16,4	8,2	5,405	2120	28,8
22,50	11,25	3,95	7360	100
34,50	17,25	2,60	720	9,78

Визначені незалежно кристали триметазидину дигідрохлориду мають наступні міжплощинні відстані:  $d, \text{\AA}$  = 13,18, 10,52, 6,86, 4,93, 3,27, 2,91, 1,81. Таким чином, більшість показників триметазидину дигідрохлориду в цій ретардній формі відповідає разовому препарату. Кристалічний склад ретардної форми триметазидину дигідрохлориду має

додаткову кристалічну фазу з брегівським кутом  $2\theta = 25,4^\circ$  і  $d = 3,505$ .

Кристалічний склад таблеток триметазидину дигідрохлориду з фіксованою дозою 35 мг, в яких як кристалічний наповнювач використовують кальцію гідрофосфат дигідрат



Таблиця 8

2 $\theta$	$\theta$	d, Å	I	$I_0 = I/I_{max} \cdot 100$	
6,80	3,40	12,99187	15	0,38	Тр
8,40	4,20	10,52048	24	0,61	Тр
11,70	5,85	7,55953	3960	100,00	кф+тр
15,00	7,50	5,90303	40	1,01	Кф+тр
16,20	8,10	5,46837	112	2,83	Тр
17,00	8,50	5,21280	175	4,42	Тр
17,90	8,95	4,95268	184	4,65	Тр
18,40	9,20	4,81921	216	5,45	Тр
18,90	9,45	4,69283	352	8,89	К
19,30	9,65	4,59646	256	6,46	Кф
20,00	10,00	4,43714	264	6,67	Тр
21,00	10,50	4,22805	1264	31,92	кф+тр
21,80	10,90	4,07467	224	5,66	к
23,50	11,75	3,78361	440	11,11	кф+тр
26,60	13,30	3,34928	136	3,43	кф+тр
27,30	13,65	3,26497	120	3,03	кф
28,80	14,40	3,09824	96	2,42	кф+тр
29,40	14,70	3,03636	1394	35,20	кф+тр
30,70	15,35	2,91068	472	11,92	кф+тр
31,40	15,70	2,84737	80	2,02	кф+тр
32,80	16,40	2,72897	56	1,41	кф+тр
34,30	17,15	2,61298	528	13,33	кф+тр
35,60	17,80	2,52049	64	1,62	кф+тр
37,00	18,50	2,42827	220	5,56	кф+тр
39,90	19,95	2,25821	104	2,63	кф+тр
41,70	20,85	2,16480	304	7,68	кф+тр(н.ф)
42,30	21,15	2,13547	240	6,06	кф+ тр(н.ф)
43,30	21,65	2,08844	112	2,83	кф+тр
44,90	22,45	2,01767	80	2,02	кф
45,50	22,75	1,99245	192	4,85	кф
47,80	23,90	1,90181	120	3,03	кф(н.ф)
48,60	24,30	1,87235	256	6,46	кф(н.ф)
49,00	24,50	1,85800	112	2,83	кф(н.ф)
50,50	25,25	1,80628	312	7,88	кф
50,80	25,40	1,79631	144	3,64	кф

Кристалічний склад триметазидину дигідрохлорид у зазначеному фармацевтичному препараті

Таблиця 9

Триметазидину дигідрохлорид				
2 $\theta$	$\theta$	d, Å	I	I відн%
6,80	3,40	12,99861	112	6,09
7,90	3,95	11,19098	32	1,74
8,50	4,25	10,40233	32	1,74
9,00	4,50	9,82551	24	1,30
11,40	5,70	7,76181	808	43,91
12,90	6,45	6,86245	264	14,35
13,70	6,85	6,46347	80	4,35
14,30	7,15	6,19359	168	9,13
14,90	7,45	5,94551	400	21,74
16,20	8,10	5,47121	768	41,74
17,00	8,50	5,21550	960	52,17
17,90	8,95	4,95525	416	22,61
18,90	9,45	4,69526	1840	100,00

Продовження таблиці 9

19,80	9,90	4,48383	408	22,17
20,40	10,20	4,35329	272	14,78
21,20	10,60	4,19079	504	27,39
21,70	10,85	4,09534	584	31,74
22,20	11,10	4,00422	136	7,39
23,00	11,50	3,86672	752	40,87
23,60	11,80	3,76976	1024	55,65
23,90	11,95	3,72311	592	32,17
24,70	12,35	3,60431	176	9,57
25,20	12,60	3,53392	128	6,96
26,30	13,15	3,38856	744	40,43
27,20	13,60	3,27845	1192	64,78
28,10	14,05	3,17546	216	11,74
28,80	14,40	3,09985	864	46,96
29,70	14,85	3,00793	432	23,48
30,40	15,20	2,94025	304	16,52
31,20	15,60	2,86666	320	17,39
31,80	15,90	2,81392	224	12,17
32,80	16,40	2,73038	504	27,39
33,50	16,75	2,67492	136	7,39
34,60	17,30	2,59235	192	10,43
35,30	17,65	2,54253	288	15,65
36,00	18,00	2,49469	160	8,70
36,90	18,45	2,43588	248	13,48
37,80	18,90	2,37993	104	5,65
38,70	19,35	2,32663	128	6,96
40,60	20,30	2,22203	200	10,87
42,40	21,20	2,13177	160	8,70
43,50	21,75	2,08038	120	6,52
45,40	22,70	1,99764	40	2,17
46,40	23,20	1,95689	160	8,70
48,20	24,10	1,88793	24	1,30
49,30	24,65	1,84835	64	3,48

Кристалічний склад кальцію гідрофосфат дигі-  
драт у зазначеному фармацевтичному препараті

Таблиця 10

кальцію гідро фосфат дигідрат				
2 $\Theta$	$\Theta$	d, Å	I	I=I/Imax*100
11,60	5,80	7,62843	4200	100,00
13,10	6,55	6,75812	200	4,76
20,90	10,45	4,25026	3120	74,29
23,40	11,70	3,80152	320	7,62
25,60	12,80	3,47960	80	1,90
26,40	13,20	3,37595	1600	38,10
28,50	14,25	3,13179	120	2,86
29,30	14,65	3,04808	3200	76,19
30,50	15,25	2,93083	1360	32,38
31,30	15,65	2,85773	200	4,76
32,50	16,25	2,75490	400	9,52
32,80	16,40	2,73038	360	8,57
34,30	17,15	2,61434	1080	25,71
35,80	17,90	2,50816	120	2,86
37,10	18,55	2,42321	480	11,43
39,10	19,55	2,30374	40	0,95
39,60	19,80	2,27580	120	2,86

Продовження таблиці 10

40,10	20,05	2,24857	360	8,57
41,20	20,60	2,19104	120	2,86
42,00	21,00	2,15114	520	12,38
43,30	21,65	2,08953	560	13,33
44,60	22,30	2,03159	200	4,76
45,40	22,70	1,99764	80	1,90
47,80	23,90	1,90279	240	5,71
48,50	24,25	1,87695	80	1,90
49,20	24,60	1,85188	360	8,57
50,20	25,10	1,81731	280	6,67
50,80	25,40	1,79724	520	12,38

Визначені незалежно кристали триметазидину дигідрохлориду мають наступні міжплощинні відстані:  $d, \text{\AA} = 12,99, 10,52, 5,47, 5,21, 4,95, 4,82, 4,38$ .

В усіх трьох варіантах виконання таблетки на основі твердої матриці мають більші значення інтенсивностей, ніж з гідрофільною матрицею, більш виражений кристалічний склад. Розчинення таблетки відбувається за 12 або 24 години.

Дослідження кристалічних складів різних зразків субстанції здійснювали в наступних умовах:

дифрактометр ДРОН 3, скінтіляційний детектор.

Мідний антикатод  $\lambda = 1,5405 \text{\AA}$ , напруга 40 кВ, сила струму 40 мА

Розміщення  $\theta - \theta$

Діапазон вимірювань  $5 - 40^\circ$

Безперервна реєстрація на папері з уточненням положення шляхом точкової реєстрації з часом вимірювання на етапі 10 с.

Приріст перед кожним вимірюванням  $0,02^\circ$ .

Тим самим методом дослідженні кристалічні склади запресованих порошків триметазидину дигідрохлориду двох фірм - Sochinas (Швейцарія) і Orgasynth (Франція), які приведені в таблицях 11 і 12.

Таблиця 11

Кристалічний склад триметазидину дигідрохлориду фірми Sochinas

Триметазидину дигідрохлорид Sochinas				
$2\theta$	$\theta$	$d, \text{\AA}$	I	I відн %
6,80	3,40	12,99861	112	6,09
7,90	3,95	11,19098	32	1,74
8,50	4,25	10,40233	32	1,74
9,00	4,50	9,82551	24	1,30
11,40	5,70	7,76181	808	43,91
12,90	6,45	6,86245	264	14,35
13,70	6,85	6,46347	80	4,35
14,30	7,15	6,19359	168	9,13
14,90	7,45	5,94551	400	21,74
16,20	8,10	5,47121	768	41,74
17,00	8,50	5,21550	960	52,17
17,90	8,95	4,95525	416	22,61
18,90	9,45	4,69526	1840	100,00
19,80	9,90	4,48383	408	22,17
20,40	10,20	4,35329	272	14,78
21,20	10,60	4,19079	504	27,39
21,70	10,85	4,09534	584	31,74
22,20	11,10	4,00422	136	7,39
23,00	11,50	3,86672	752	40,87
23,60	11,80	3,76976	1024	55,65
23,90	11,95	3,72311	592	32,17
24,70	12,35	3,60431	176	9,57
25,20	12,60	3,53392	128	6,96
26,30	13,15	3,38856	744	40,43
27,20	13,60	3,27845	1192	64,78
28,10	14,05	3,17546	216	11,74
28,80	14,40	3,09985	864	46,96

Продовження таблиці 11

29,70	14,85	3,00793	432	23,48
30,40	15,20	2,94025	304	16,52
31,20	15,60	2,86666	320	17,39
31,80	15,90	2,81392	224	12,17
32,80	16,40	2,73038	504	27,39
33,50	16,75	2,67492	136	7,39
34,60	17,30	2,59235	192	10,43
35,30	17,65	2,54253	288	15,65
36,00	18,00	2,49469	160	8,70
36,90	18,45	2,43588	248	13,48
37,80	18,90	2,37993	104	5,65
38,70	19,35	2,32663	128	6,96
40,60	20,30	2,22203	200	10,87
42,40	21,20	2,13177	160	8,70
43,50	21,75	2,08038	120	6,52
45,40	22,70	1,99764	40	2,17
46,40	23,20	1,95689	160	8,70
48,20	24,10	1,88793	24	1,30
49,30	24,65	1,84835	64	3,48

Таблиця 12

Кристалічний склад триметазидину дигідрохлориду фірми Orgasynth

Триметазидину дигідрохлорид фірми Orgasynth				
2 $\theta$	$\theta$	d, Å	l	l відн. %
5,9	2,95	14,98	24	1,3
6,8	3,4	13,0	160	8,7
8,0	4,00	11,05	16	0,9
10,2	5,1	8,67	16	0,9
11,40	5,70	7,761	1152	62,6
12,2	6,1	7,25	48	2,6
12,90	6,45	6,86	64	3,5
13,70	6,85	6,46	16	0,9
14,30	7,15	6,19	144	7,8
14,90	7,45	5,95	128	6,96
16,30	8,15	5,44	608	33,0
17,00	8,50	5,22	1288	70,0
17,90	8,95	4,96	704	38,3
18,90	9,45	4,7	1840	100,00
19,90	9,95	4,46	528	28,7
20,60	10,30	4,31	344	18,7
21,20	10,60	4,19	248	13,5
21,70	10,85	4,09	312	17,0
22,20	11,10	4,00	144	7,8
23,00	11,50	3,87	456	24,8
23,50	11,75	3,79	656	35,6
23,90	11,95	3,72	896	48,7
24,70	12,35	3,60	136	7,4
25,20	12,60	3,53	88	4,8
26,30	13,15	3,39	336	18,3
27,20	13,60	3,28	824	44,8
28,80	14,40	3,10	1160	63,0
29,70	14,85	3,01	416	22,6
30,40	15,20	2,94	304	13,9
31,20	15,60	2,87	360	19,6
32,80	16,40	2,73	336	18,3
33,50	16,75	2,67	96	5,2

Продовження таблиці 12

34,60	17,30	2,59	296	16,1
35,50	17,75	2,54	288	15,65
36,00	18,00	2,49	144	7,8
36,90	18,45	2,44	280	15,2
37,80	18,90	2,39	64	3,5
38,40	19,20	2,34	152	8,3
38,9	19,45	2,32	160	8,7
40,60	20,30	2,22	256	13,9
42,50	21,25	2,13	1440	7,8
43,50	21,75	2,08	104	5,7
45,30	22,65	2,00	40	2,2
46,60	23,30	1,95	184	10,0
47,20	23,60	1,93	56	3,0
48,30	24,15	1,88	40	2,2
49,50	24,75	1,84	72	3,9

Порівняння таблиць показує, що триметазидину дигідрохлорид немає поліморфізму.

Отримані дані можуть бути основою для дослідження, в яких структури субстанції можуть визначати відтворюваність технологічного процесу та їх вплив на фізико-механічні властивості таблеток.

При виготовленні лікарських таблетованих форм використовували кристалічні допоміжні речовини, які мають інші кристалофізичні властивості. Кристалічні структури цих допоміжних речовин, одержані при тих же умовах експерименту.

Мікрокристалічна целюлоза найчастіше самостійно не відтворюється в кристалічних структурах таблеток, а разом з іншими аморфними допоміжними речовинами впливає на висоту окремих груп піків над базовою лінією дифрактограми в деяких діапазонах кутів, відповідаючи положенням максимумів на дифрактограмі цієї допоміжної речовини.

В таблиці 13 наведений кристалічний склад таблеток „Тридуктан 20 мг”, які виготовляються БАТ „Фарма Старт”.

Таблиця 13

Тридуктан, табл 20 мг, Sochinas					
2 $\theta$	$\theta$	d, Å	I	$I_0 = I/I_{max} \cdot 100$	
6,80	3,40	12,99861	32	0,95	Тр
8,10	4,05	10,91510	16	0,48	Тр
9,40	4,70	9,40828	696	20,71	Тальк
10,60	5,30	8,34574	280	8,33	М
11,40	5,70	7,76181	296	8,81	М+тр
12,90	6,45	6,86245	96	2,86	Тр
14,80	7,40	5,98546	1520	45,24	м+тр+мкц
16,20	8,10	5,47121	328	9,76	м+тр+тал.
16,90	8,45	5,24614	704	20,95	м+тр
18,00	9,00	4,92795	352	10,48	Тр
18,80	9,40	4,72001	3360	100,00	м+тр
19,70	9,85	4,50636	448	13,33	Тр
20,50	10,25	4,33228	1240	36,90	м+тр
21,10	10,55	4,21042	2000	59,52	м+тр
21,80	10,90	4,07678	760	22,62	м+тр
23,10	11,55	3,85021	704	20,95	м+тр
23,50	11,75	3,78557	3080	91,67	м+тр
24,80	12,40	3,59000	416	12,38	М
26,00	13,00	3,42697	728	21,67	м+тр
27,30	13,65	3,26666	464	13,81	Тр
28,70	14,35	3,11042	1024	30,48	м+тр
29,40	14,70	3,03794	1296	38,57	м+тр
30,70	15,35	2,91219	200	5,95	Тр
31,40	15,70	2,84885	376	11,19	м+тр
31,80	15,90	2,81392	384	11,43	м+тр
32,80	16,40	2,73038	504	15,00	м+тр

Продовження таблиці 13

33,70	16,85	2,65950	752	22,38	М
34,40	17,20	2,60697	440	13,10	тр+м
35,00	17,50	2,56364	304	9,05	м+тр
36,10	18,05	2,48801	560	16,67	М
36,70	18,35	2,44870	240	7,14	М
38,80	19,40	2,32086	664	19,76	М
40,40	20,20	2,23256	200	5,95	м+тр
41,90	20,95	2,15605	192	5,71	м+тр
43,00	21,50	2,10341	200	5,95	м+тр
43,40	21,70	2,08494	200	5,95	м+тр
44,10	22,05	2,05346	504	15,00	М
45,70	22,85	1,98522	144	4,29	м+тр
47,30	23,65	1,92173	216	6,43	М
47,90	23,95	1,89905	192	5,71	М
50,50	25,25	1,80721	72	2,14	Тр

В таблиці 14 наведений кристалічний склад  
таблеток Предуктал фірми SERVIER

Таблиця 14

Предуктал, табл 20 мг					
2 $\theta$	$\theta$	d, Å	l	$l_0 = l/l_{max} \cdot 100$	
6,70	3,35	13,18127	32	0,78	Тр
8,50	4,25	10,39355	32	0,78	М+тр
9,40	4,70	9,40035	784	19,22	Тальк
10,50	5,25	8,41789	416	10,20	М
11,40	5,70	7,75526	248	6,08	М+тр
12,80	6,40	6,91000	120	2,94	Тр
14,70	7,35	6,02087	1392	34,12	М+тр+мкц
16,20	8,10	5,46660	312	7,65	М+тр+тал.
16,90	8,45	5,24172	672	16,47	М+тр
17,90	8,95	4,95107	416	10,20	Тр
18,80	9,40	4,71603	3960	97,06	М+тр
19,80	9,90	4,48005	448	0,11	Тр
20,60	10,30	4,30784	1240	30,39	М+тр
21,20	10,60	4,18725	1920	47,06	М+тр
21,80	10,90	4,07334	752	18,43	М+тр
23,50	11,75	3,78238	4080	100,00	М+тр
24,80	12,40	3,58698	408	10,00	М
25,30	12,65	3,51721	248	6,08	Тр
26,00	13,00	3,42408	560	13,73	М+тр
27,20	13,60	3,27568	416	10,20	Тр
28,70	14,35	3,10780	1128	27,65	М+тр
29,60	14,80	3,01532	1096	26,86	М+тр
30,50	15,25	2,92836	176	4,31	тр
31,30	15,65	2,85532	336	8,24	Тр+ м
31,80	16,48	1,72746	464	11,37	М+тр
32,80	16,40	2,72808	408	10,00	М+ тр
33,70	16,85	2,65725	744	18,24	М
34,40	17,20	2,60477	320	7,84	М
35,00	17,50	2,56148	240	5,88	М
36,10	18,05	2,48591	432	10,59	М
36,80	18,40	2,44021	200	4,90	М
38,70	19,35	2,32467	760	18,63	М
40,40	20,20	2,23068	160	3,92	М+тр
40,80	20,40	2,20973	120	2,94	М+тр
42,00	21,00	2,14933	144	3,53	М+тр

Продовження таблиці 14

43,00	21,50	2,10163	192	4,71	М+тр
43,50	21,75	2,07863	168	4,12	М+тр
44,20	22,10	2,04732	672	16,47	М
45,00	22,50	2,01276	95	2,33	М+тр
47,30	23,65	1,92011	160	3,92	М
48,00	24,00	1,89373	176	4,31	М

Обидва препарати Предуктал SERVIER, Франція, та Тридуктан БАТ „Фарма Старт”, Україна, виготовляються методом вологої грануляції при використанні розчину полівінілпіролідону. Незважаючи на те, що триметазидину дигідрохлорид немає поліморфних форм, маси для таблету-

вання під час грануляції піддаються дії підвищеної температури і вологості, що може бути причиною утворення додаткових структурних фаз. Тому були виготовлені таблетки методом прямого пресування, кристалічний склад яких наведений в наступній таблиці 15.

Таблиця 15

Тридуктан, табл. 20 мг, пряме пресування					
2Θ	Θ	d, Å	l	Io = I/Imax*100	
6,80	3,40	12,99861	48	1,38	Тр
8,10	4,05	10,91510	32	0,92	Тр
9,40	4,70	9,40828	1248	35,86	Тальк
10,50	5,25	8,42499	272	7,82	М
11,40	5,70	7,76181	296	8,51	м+тр
12,90	6,45	6,86245	72	2,07	Тр
14,80	7,40	5,98546	1468	42,18	м+тр+мкц
16,20	8,10	5,47121	220	6,32	м+тр+тал.
16,90	8,45	5,24614	728	20,92	м+тр
18,00	9,00	4,92795	208	5,98	Тр
18,80	9,40	4,72001	3480	100,00	м+тр
19,70	9,85	4,50636	344	9,89	Тр
20,50	10,25	4,33228	1384	39,77	м+тр
21,10	10,55	4,21042	2000	57,47	м+тр
21,80	10,90	4,07678	936	26,90	м+тр
23,10	11,55	3,85021	608	17,47	м+тр
23,50	11,75	3,78557	3360	96,55	м+тр
24,80	12,40	3,59000	408	11,72	М
26,00	13,00	3,42697	668	19,20	м+тр
27,30	13,65	3,26666	400	11,49	Тр
28,70	14,35	3,11042	1176	33,79	м+тр
29,40	14,70	3,03794	1152	33,10	м+тр
30,50	15,25	2,93083	176	5,06	Тр
31,40	15,70	2,84885	368	10,57	Тр
31,80	15,90	2,81392	360	10,34	м+тр
32,80	16,40	2,73038	472	13,56	м+тр
33,70	16,85	2,65950	808	23,22	М
34,40	17,20	2,60697	480	13,79	Тр+м
35,00	17,50	2,56364	280	8,05	м+тр
36,10	18,05	2,48801	560	16,09	М
36,70	18,35	2,44870	200	5,75	М
38,80	19,40	2,32086	792	22,76	М
40,40	20,20	2,23256	160	4,60	м+тр
41,90	20,95	2,15605	192	5,52	м+тр
43,00	21,50	2,10341	200	5,75	м+тр
43,40	21,70	2,08494	208	5,98	м+тр
44,10	22,05	2,05346	592	17,01	М
45,70	22,85	1,98522	176	5,06	м+тр
47,30	23,65	1,92173	248	7,13	М
47,90	23,95	1,89905	176	5,06	М
50,50	25,25	1,80721	80	2,30	Тр

Манітол як допоміжну речовину використовують також в твердій матриці для ретардної форми триметазидину дигідрохлориду [патент UA 12297, A61K 31/495, 2006]. Таблетки Тридуктан МВ мають такий вміст: діючу речовину триметазидину дигідрохлорид у кількості 15-30 мас.%, переважно 17,5-25 % від маси таблетки - ядра, мікрокристалічну целюлозу в кількості 10-17 %, переважно 12-14 %

від маси таблетки - ядра, поліметакрилат, який незалежно від РН повільно пропускає водні розчини, в кількості 18-27 %, переважно 20-26 % від маси таблетки, як гідрофобні полімери використовуються різні види восків в кількості 20-31 % загальної маси таблетки - ядра. Кристалічний склад цього препарату наведений в таблиці 16.

Таблиця 16

Тридуктан - МВ, табл 35 мг, Sochinas					
2θ	θ	d, Å	l	lo = l/lmax*100	
6,70	3,35	13,18555	56	1,97	Тр
8,40	4,20	10,52048	56	1,97	Тр
9,70	4,85	9,11324	1160	40,85	тальк
10,50	5,25	8,42062	144	5,07	М
11,40	5,70	7,75778	592	20,85	м+тр
12,50	6,25	7,07746	216	7,61	м+тр
13,00	6,50	6,80635	320	11,27	тр
13,60	6,80	6,50739	264	9,30	м+тр+тал.
14,70	7,35	6,02282	720	25,35	м+тр+мкц
16,20	8,10	5,46837	600	21,13	м+тр
16,90	8,45	5,24342	664	23,38	м+тр
18,00	9,00	4,92539	400	14,08	тр
18,80	9,40	4,71756	1880	66,20	м+тр
19,90	9,95	4,45921	496	17,46	тр
20,60	10,30	4,30923	784	27,61	тр?
21,50	10,75	4,13084	2840	100,00	м+тр
23,00	11,50	3,86472	1000	35,21	м+тр
23,40	11,70	3,79955	2000	70,42	М
23,80	11,90	3,73659	1600	56,34	тр+тальк
24,60	12,30	3,61686	360	12,68	М
25,40	12,70	3,50473	648	22,82	Тр
26,20	13,10	3,39950	376	13,24	М
27,30	13,65	3,26497	520	18,31	Тр
28,70	14,35	3,10881	920	32,39	М
29,60	14,80	3,01630	480	16,90	М
30,50	15,25	2,92931	168	5,92	Тр
31,30	15,65	2,85624	216	7,61	м+тр
31,80	15,90	2,81246	176	6,20	М
32,70	16,35	2,73708	280	9,86	м+т
33,60	16,80	2,66580	272	9,58	М
34,40	17,20	2,60561	152	5,35	м+тр
35,20	17,60	2,54821	152	5,35	М
36,10	18,05	2,48671	176	6,20	М
36,80	18,40	2,44100	136	4,79	М
37,80	18,90	2,37869	136	4,79	М
38,70	19,35	2,32542	224	7,89	М
40,50	20,25	2,22613	200	7,04	М
42,00	21,00	2,15003	112	3,94	М
42,80	21,40	2,11167	96	3,38	М
43,50	21,75	2,07930	144	5,07	М
44,10	22,05	2,05239	144	5,07	М
45,50	22,75	1,99245	32	1,13	м+тр
46,30	23,15	1,95986	40	1,41	М
47,20	23,60	1,92457	56	1,97	М
48,10	24,05	1,89064	120	4,23	М



В препараті фірми SERVIER Предуктал MR інша допоміжна кристалічна речовина, і кристаліч-

ний склад має значення, наведені в таблиці 17

Таблиця 17

Предуктал - MR, табл 35 мг					
2 $\theta$	$\theta$	d, Å	I	$I_0 = I/I_{max} \cdot 100$	
6,80	3,40	12,99187	15	0,38	Тр
8,40	4,20	10,52048	24	0,61	Тр
11,70	5,85	7,55953	3960	100,00	кф+тр
15,00	7,50	5,90303	40	1,01	Кф+тр
16,20	8,10	5,46837	112	2,83	Тр
17,00	8,50	5,21280	175	4,42	Тр
17,90	8,95	4,95268	184	4,65	Тр
18,40	9,20	4,81921	216	5,45	Тр
18,90	9,45	4,69283	352	8,89	К
19,30	9,65	4,59646	256	6,46	Кф
20,00	10,00	4,43714	264	6,67	Тр
21,00	10,50	4,22805	1264	31,92	кф+тр
21,80	10,90	4,07467	224	5,66	К
23,50	11,75	3,78361	440	11,11	кф+тр
26,60	13,30	3,34928	136	3,43	кф+тр
27,30	13,65	3,26497	120	3,03	Кф
28,80	14,40	3,09824	96	2,42	кф+тр
29,40	14,70	3,03636	1394	35,20	кф+тр
30,70	15,35	2,91068	472	11,92	кф+тр
31,40	15,70	2,84737	80	2,02	кф+тр
32,80	16,40	2,72897	56	1,41	кф+тр
34,30	17,15	2,61298	528	13,33	кф+тр
35,60	17,80	2,52049	64	1,62	кф+тр
37,00	18,50	2,42827	220	5,56	кф+тр
39,90	19,95	2,25821	104	2,63	кф+тр
41,70	20,85	2,16480	304	7,68	кф+тр(н.ф)
42,30	21,15	2,13547	240	6,06	кф+ тр(н.ф)
43,30	21,65	2,08844	112	2,83	кф+тр
44,90	22,45	2,01767	80	2,02	Кф
45,50	22,75	1,99245	192	4,85	Кф
47,80	23,90	1,90181	120	3,03	кф(н.ф)
48,60	24,30	1,87235	256	6,46	кф(н.ф)
49,00	24,50	1,85800	112	2,83	кф(н.ф)
50,50	25,25	1,80628	312	7,88	Кф
50,80	25,40	1,79631	144	3,64	Кф

В цій кристалічній структурі з'являються деякі відміни від сумішей компонентів, які утворюють таблетку. По-перше, максимальне значення інтенсивності визначається в таблетках при іншому куті випромінювання, ніж в окремих компонентах, по-друге, відносні значення інтенсивностей тримета-

зидину дигідрохлориду значно нижчі, ніж для суми інгредієнтів триметазидину дигідрохлориду і кальцію гідрофосфату дигідрат.

Аналіз наведених кристалічних складів показує, що триметазидину дигідрохлорид незалежно відтворюється в препаратах при наступних умовах

Таблиця 18

	2 $\theta$	d Å	I від %
Предуктал 20мг	6,7	13,18	0,78
	12,80	6,91	2,94
	17,92	4,95	10,20
	27,2	3,27	10,20
	30,5	2,92	4,31

Продовження таблиці 18

Тридуктан 20мг	6,8	12,99	0,95
	12,9	6,86	2,86
	18,0	4,93	10,48
	27,3	3,26	13,81
	30,70	2,91	5,95
	50,50	1,80	2,14
Тридуктан пряме пресування	6,8	12,99	1,38
	8,1	10,91	0,92
	12,9	6,86	2,07
	18,0	4,92	5,98
	27,3	3,26	11,49
	30,50	2,93	5,06
Тридуктан MB	50,5	1,80	2,30
	6,7	13,18	1,97
	8,1	10,5	1,97
	13,0	6,81	11,2
	18,0	4,92	14,08
	25,4	3,50	22,8
Предуктал MR	27,3	3,26	18,31
	30,5	2,93	5,06
	6,8	12,99	10,38
	8,4	10,52	0,61
	16,2	5,47	2,42
	17,00	5,21	4,42
	17,90	4,95	4,65
	20,00	4,44	6,62

У кристалічній структурі тридуктану MB з'являється нове значення для незалежного відтворення діючої речовини, яке має значну відносну інтенсивність і може бути показником відмінності даного препарату від препаратів разової дії. Цей результат може бути доказом того, що в цій системній матриці існують нові кристалічні фази.

Важливе значення має можливість прогнозування розчинення таблеток триметазидину дигідрохлориду за результатами рентгеноструктурного аналізу для створення методів не руйнуючого контролю для запобігання фальсифікації препарату та для прогнозування якості таблеток в критичних зонах технологічного режиму. Таке рішення стало

можливим за рахунок аналізу інтенсивності випромінювання. Для різних видів таблеток триметазидину гідрохлориду існують такі вимоги розчинення: для таблеток по 20 мг за 45 хвилин повинно перейти в розчин не менш як 75 % триметазидину. Для таблеток пролонгованої дії "ретард" по 35 мг у розчин повинно перейти: за 1 годину - 25-45 %, за 2 години 43-63%, за 8 годин не менш ніж 80%.

Значення інтенсивностей триметазидину дигідрохлориду у вищенаведених кристалічних структурах для таблеток, які виготовлені з однієї субстанції і допоміжних речовин, наведені в таблиці 19.

Таблиця 19

2Θ	Триметазидин субстанція	Інтенсивність триметазидину Разрахункова в Таблетках Разов дії ретард	Тридуктан 20 мг	Предуктал	Тридуктан 20 мг Пряме пресування	Тридуктан MB 35мг
6,8	112	23 26	32	32	48	56
12,9	264	53 60	96	120	76	320
18,0	416	83 94	352	416	203	460
27,3	1192	240 270	464	416	400	520
30,7	304		200	176	176	176
2Θ	Манітол	Інтенсивність манітолу Разрахункова в Таблетках Разов дії ретард	Тридуктан 20 мг	Предуктал 20мг	Тридуктан 20мг Пряме пресування	Тридуктан MB 35мг

Продовження таблиці 19

10,5	20	8	Відсут.	280	416	272	144
24,8	1000	340	90	416	408	408	360
33,7	440	150	40	752	176	808	272
35,00	200	70	10	304	240	280	20
36,1	160	55	Відсут.	560	432	560	176
36,8	120	42	Відсут.	240	200	200	136
38,7	Відсутня	Відсут.		664	760	792	224
47,3	160	55	Відсут.	216	160	248	56
48,0	680	230	60	192	176	176	120
2Θ	Манітол Тридуктан	Інтенсивність манітолу з Тридуктаном Разрахункова в Таблетках Разов дії ретард		Тридуктан 20 мг	Предуктал 20мг	Тридуктан 20мг Пряме пресу-	Тридуктан MB 35мг
11,4		176	180	296	248	296	592
14,7		100	96	1520	1392	1468	720
16,9		220	224	704	672	728	664
18,8		450	442	3360	3960	3480	1880
20,6		150	60	1240	1240	1384	784
21,2		250	200	2000	1920	2000	2840
21,8		1083	470	760	752	936	-
23,5		257	112	3080	4080	3360	2000
26,0		367	120	728	560	668	376
28,7		232	248	1024	1128	1176	920
29,6		290	274	1296	1096	1152	480
31,3		84	40	376	336	368	216
31,8		125	100	384	464	360	176
32,8		330	161	504	408	472	280
34,4		174	100	440	440	480	152
35,0		90	72	304	300	208	152
40,4		80	60	160	200	160	200
42,0		20	20	192	144	192	112
43,0		20	20	200	192	200	96
43,5				200	162	208	144

Доза триметазидину дигідрохлориду в таблетках разової дії дорівнює 20 % і 22,5 %, тобто інтенсивність в таблетках разової дії в 1,5-2,0 рази перевищує теоретичне значення інтенсивності, а в таблетках ретардної дії в 2,5-3,0 рази вище. В таблетках Предуктал MR, в яких використовується кальцію гірофосфат дигідрат, значення інтенсивності значно нижчі ніж теоретичні.

Показники манітолу, наведені в таблиці 8, показують, що їх значення в таблетках значно вищі, ніж в самому манітолі, запресованому в таблетку окремо, без інших компонентів. Якщо взяти до уваги інтенсивність випромінювання, розраховану на кількість манітолу в таблетці, то такий ефект спостерігається для більшості брегівських кутів манітолу, окрім  $2\Theta=48^\circ$ . Але в ретардній формі інтенсивність манітолу значно менша, ніж в препаратах разової дії, причому інтенсивність в таблетках, одержаних прямим пресуванням, не відрізняється від таблеток, одержаних вологою грануляцією. Тобто часткове розчинення, механічні впливи, потім сушка не впливають на розподіл кристалічних фаз.

Фази, які містять кристали триметазидину і манітолу з однаковими міжплощинними відстанями і в таблетках об'єднуються, теж мають інтенсивності, значно вищі, ніж можна очікувати з правила

адитивності. В ретардному препараті інтенсивності для цих фаз менші, ніж для препаратів разової дії, крім фази з  $2\Theta=11,4$ . Крім того, в ретардному препараті з'являється нова кристалічна фаза, яка існує тільки в препараті з манітолом при  $2\Theta=25,4$ .

Проведений аналіз свідчить, що утворені в таблетках триметазидину дигідрохлориду структури являються самостійними структурами діючої речовини з кристалічними допоміжними речовинами. Ці структури можна використовувати для контролю за виробництвом, прогнозування розчинності діючої речовини та безруйнівного контролю для запобігання фальсифікації.

В літературі добре відомий факт того, що аморфна форма лікарської речовини має більшу розчинність, ніж кристалічна. Відомо, що аморфна форма не дає виражених значень як відносної, так абсолютної інтенсивностей. Аналіз відносної та абсолютної інтенсивності наведеної у таблиці 8, 9 показує, що значення інтенсивності для триметазидину в ретардних формах при незалежному його визначенні значно вище, ніж розраховані за правилами адитивності, і вищі, ніж в таблетках швидкого вивільнення. Таблетки Предукталу MR мають менші значення інтенсивності, ніж таблетки Тридуктану MB. Таким чином, ці дані показують, що тверда матриця, яка покладена в основу Тридуктану

MB, має більшу кристалічність, ніж гідрофільна матриця Предукталу MR, вищі значення відносної та абсолютної інтенсивності, що вивільнення в

такий матриці може бути більш продовженим і досягати 24 годин.