



УКРАЇНА

(19) UA (11) 41523 (13) U
(51) МПК (2009)
C07D 209/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ЛІКАРСЬКИЙ ПРЕПАРАТ У ФОРМІ ТАБЛЕТОК

1

(21) u200814849

(22) 23.12.2008

(24) 25.05.2009

(46) 25.05.2009, Бюл.№ 10, 2009 р.

(72) ШТЕЙНГАРТ МАРК ВОЛЬФОВИЧ, UA, ПРИХОДЬКО РОМАН МИКОЛАЙОВИЧ, UA

(73) ПРИХОДЬКО РОМАН МИКОЛАЙОВИЧ, UA

(57) 1. Лікарський препарат у формі таблеток, що містить триметазидину дигідрохлорид у фіксованій лікарській дозі 35 мг, кристалічний наповнювач та допоміжні речовини, який відрізняється тим, що як кристалічний наповнювач використовують кальцію гідрофосфат дигідрат, а лікарський препарат має наступну кристалічну структуру, визначену при використанні випромінювання 1,5405Å:

2θ	θ	d, Å	I	I ₀ =I/I _{max} *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)

2

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

2. Лікарський препарат за п. 1, який відрізняється тим, що триметазидину дигідрохлорид має наступну кристалічну структуру

Триметазидину дигідрохлорид				
2θ	θ	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
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

(19) UA (11) 41523 (13) U

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

3. Лікарський препарат за п. 1, який **відрізняється** тим, що кальцію гідрофосфат дигідрат має наступну кристалічну структуру

Кальцію гідрофосфат дигідрат				
2θ	θ	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

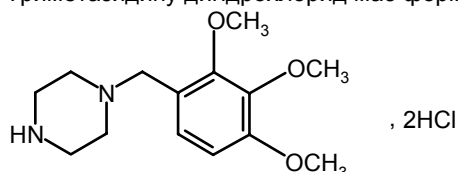
29,30	14,65	3,04808	3200	76,19
30,50	15,25	2,93083	1360	32,38
31,30	15,65	2,85773	200	4,76
32,50	16,25	2,75490	400	9,52
32,80	16,40	2,73038	360	8,57
34,30	17,15	2,61434	1080	25,71
35,80	17,90	2,50816	120	2,86
37,10	18,55	2,42321	480	11,43
39,10	19,55	2,30374	40	0,95
39,60	19,80	2,27580	120	2,86
40,10	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

4. Лікарський препарат за п. 1, який **відрізняється** тим, що мікрокристалічна целюлоза має наступну кристалічну структуру

Кут 2θ°	Кут θ°	d, Å	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

Корисна модель належить до медицини та хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема до створення, виробництва та застосування препарату серцеве - судинної дії -триметазидину дигідрохлориду в формі таблеток, які містять 35 мг діючої речовини.

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

При виготовленні таблеткової лікарської форми використовуються різноманітні допоміжні речо-

вини: наповнювачі, розпушувачі, ковзні речовини та інші речовини, частина яких є кристалічними, а частина аморфними речовинами.

Відомо, що добова доза триметазидину дигідрохлориду 60 мг повинна бути роздіблена на трьохразове застосування на добу [FR 2 490 963, A61K9/20 04.02.1982].

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 використовується манітол як наповнювач для створення матриці, а також застосовується грануляція лікарської і допоміжної речовин і воску монтажного розчину еудрагіту RS PO 100 [UA 12297 МПК2006 A61 K 31/495].

Таблетки 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, поліметакрілат, який незалежно від PH 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.

В патенті UA 80087 C2МПК CD A61K31/495 фірмою SERVIER запропонована матриксна таблетка, в якій використовується інша допоміжна речовина кальцію дифосфат, як наповнювач, і гідроксипропілметилцелюлоза, як регулятор швидкості розчинення. В патенті UA 80087 C2МПК CD A61K31/495 фірмою SERVIER запропонована матриксна таблетка, в якій використовується інша допоміжна речовина кальцію дифосфат, як наповнювач, і гідроксипропілметилцелюлоза, як регулятор швидкості розчинення. Гідроксипропілметилцелюлоза забезпечує створення гідрофільної матриці.

В цих таблетках кристалічні речовини мають такий склад:

Триметазидину дигідрохлорид	35 мг
Кальцію гідро фосфат дигідрат	62,3
Аморфні допоміжні речовини (Полівініпірролідон, гідроксипропілметилцелюлоза, до маси 200 Аеросил, Магнію стеарат)	мг

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

2 θ °	Θ °	d, Å	Інтенсивність Імп/сі	I _{отн.} %
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 корисної моделі поставлено задачу визначити кристалічну структуру лікарського препарату, що містить триметазидину дигідрохлориду у фіксованій лікарській дозі 35 мг, при використанні випромінювання 1,5405Å для визна-

чення якості лікарського препарату у формі таблеток та можливості запобігання фальсифікації.

Поставлену задачу вирішують тим, що в лікарському препараті у формі таблеток, який містить триметазидину дигідрохлорид у фіксованій лікарській дозі 35 мг, кристалічний наповнювач та допоміжні речовини, згідно з корисною моделлю, як кристалічний наповнювач використовують Кальцію гідрофосфат дігідрат, а лікарський препарат має наступну кристалічну структуру

2 θ	θ	d, Å	I	I ₀ =I/I _{max} *100	
6,80	3,40	12,99187	15	0,38	Тр
8,40	4,20	10,52048	24	0,64	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

Триметазидину дигідрохлорид має наступну кристалічну структуру

Триметазидину дигідрохлорид				
2θ	θ	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

Кальцію гідрофосфат дігідрат має наступну кристалічну структуру

кальцію гідро фосфат дігідрат				
2 θ	θ	d, Å	I	I=I/I _{max} *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
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

Мікрокристалічна целюлоза має наступну кристалічну структуру

Кут 2 θ	Кут θ°	d, Å	I імп/с	Віднос на 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

Дослідження кристалічних структур різних зразків субстанції здійснювали в наступних умовах:

дифрактометр ДРОН 3, сцинтиляційний детектор.

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

Розміщення $\theta - \theta$

Діапазон вимірювань 5-40°

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

Приріст перед кожним вимірюванням 0,02°.

При тих же умовах експерименту визначено кристалічні структури запресованих порошків три-метазидину дигідрохлориду двох фірм - Sochinas (Швейцарія) і Orgasynth (Франція), які приведені в таблицях 1 і 2.

Таблиця 1

Триметазидину дигідрохлорид Sochinaz				
2 θ	θ	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

Таблиця 2

Триметазидину дигідрохлорид фірми Orgasinth				
2 θ	θ	d, Å	I	I 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
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 не має поліморфізму

Дослідження кристалічної структури кальцію гідрофосфату дігідрату дозволило встановити параметри, наведені в таблиці 3.

Таблиця 3

кальцію гідро фосфат дігідрат				
2 θ	θ	d, Å	I	I=I/I _{max} *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
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

В препараті фірми SERVIER Предукал MR з допоміжною кристалічною речовиною кальцію

гідрофосфату дігідрату кристалічна структура має значення, наведені в таблиці 4

Таблиця 4

Предукал - MR, табл 35 мг					
2 θ	θ	d, Å	I	I ₀ =I/I _{max} *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

Продовження табл.4

Предуктал - MR, табл 35 мг					
2θ	θ	d, Å	I	I ₀ = I/I _{max} *100	
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 триметазидину дигідрохлориду значно нижчі, ніж для суми інгредієнтів триметазидину дигідрохлориду і дікальцію фосфату.

У кристалічній структурі Предукталу MR 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.

Таблиця 5

	2θ	d Å	I від %
	6,8	12,99	10,38
	8,4	10,52	0,61
	16,2	5,47	2,42
Предуктал MR	17,00	5,21	4,42
	17,90	4,95	4,65
	20,00	4,44	6,62

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 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 %.

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, в таблетках Предуктал MR, в яких використовується кальцію дифосфат, значення інтенсивності значно нижчі ніж теоретичні.

Проведений аналіз свідчить, що утворені в таблетках триметазидину дигідрохлориду структурами 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.

