



УКРАЇНА

(19) UA (11) 93232 (13) C2
(51) МПК

A61K 31/55 (2011.01)

A61K 31/498 (2011.01)

A61K 9/20 (2011.01)

A61P 25/24 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ВИГОТОВЛЕННЯ ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ У ФОРМІ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ МІАНСЕРИНУ ГІДРОХЛОРИДУ

1

2

(21) а200810744

(22) 28.08.2008

(24) 25.01.2011

(46) 25.01.2011, Бюл.№ 2, 2011 р.

(72) ШТЕЙНГАРТ МАРК ВОЛЬФОВИЧ, ПРИХОДЬКО РОМАН МИКОЛАЙОВИЧ, ДУБІНА ОЛЕГ ВЯЧЕСЛАВОВИЧ

(73) ПРИХОДЬКО РОМАН МИКОЛАЙОВИЧ, ДУБІНА ОЛЕГ ВЯЧЕСЛАВОВИЧ

(56) BG 50654 A1, 15.10.1992

JP 5078236 A, 30.03.1993

(57) 1. Спосіб виготовлення лікарського препарату у формі таблеток на основі міансерину гідрохлориду, згідно з яким змішують міансерину гідрохлорид, кальцію дифосфатдигідрат, крохмаль картопляний, аеросил, додають розчин метилцелюлози, отриману масу зволожують, сушать, гранулюють крізь сито, ще додають решту крохмалю картопляного та аеросилу, а також магнію стеарат, змішують, калібрують крізь сито, пресують таблетки, який відрізняється тим, що змішують 9,68-11,11 мас. % міансерину гідрохлориду, 75,5-77,55 мас. % кальцію дифосфатдигідрату, 60 % від 8,18-8,38 мас.% крохмалю картопляного і 40 % від 1,61-1,85 мас. % аеросилу протягом 10-15 хвилин у швидкісному ротаційному змішувачі зі швидкістю ротора 60-100 об/хв., додаючи 1,80-1,96 мас. % метилцелюлози, попередньо розчиненої у воді і підігрітої до температури 45-55 °С, та зволожуючи масу 15-25 хвилин при швидкості ротора 60-100 обертів/хв., отриману вологу масу висушують до остаточної вологості 2,5-3,0 %, гранулюють крізь сито з діаметром отворів 1-1,5 мм і змішують протягом 15 хвилин з 40 % крохмалю та 60 % аеросилу, що залишились, після додавання 0,97-1,11 мас. % магнію стеарату масу перемішують ще 2-3 хв., перед пресуванням таблетки-ядра отриману масу калібрують крізь сито з діаметром отворів 1 мм, а після пресування наносять на таблетки-ядра плівкове покриття, на основі гідроксипропілметилцелюлози.

2. Лікарський препарат у формі таблеток на основі міансерину гідрохлориду, одержаний способом за

п. 1, що містить міансерину гідрохлорид, кристалічний наповнювач - кальцію дифосфатдигідрат, допоміжні речовини аморфної структури - крохмаль картопляний, метилцелюлозу, аеросил, магнію стеарат, який відрізняється тим, що компоненти взяті у такому співвідношенні, мас. %:

міансерину гідрохлорид	9,68-11,11
кальцію дифосфатдигідрат	75,5-77,55
крохмаль картопляний	8,18-8,38
метилцелюлоза	1,80-1,96
аеросил	1,61-1,85
магнію стеарат	0,97-1,11,

причому плівкове покриття становить 2,2-3,5 % від маси таблетки.

3. Кристалічний склад лікарського препарату за п. 2, який відрізняється тим, що має наступні параметри рентгенівської дифракції при вимірюванні на дифрактометрі ДРОН 3, дисциплінаційним детектором, мідним антикатодом $\lambda=1,5405 \text{ \AA}$, напругою 40 кВ, силою струму 40 мА, при розміщенні $\theta-\theta$, діапазоні вимірювання $5-40^\circ$ при безперервній реєстрації на папері з уточненням положення шляхом точкової реєстрації з часом вимірювання на етапі 10 с, з приростом перед кожним вимірюванням $0,02^\circ$ та графітовим монохроматором на відбитому промені:

2θ	θ	$d, \text{\AA}$	I	I відн. %
7,50	3,75	11,78691	120	1,38
11,60	5,80	7,62843	8680	100,00
15,10	7,55	5,86721	120	1,38
19,00	8,50	4,67000	40	0,98
20,90	10,45	4,25000	2880	33,18
23,40	11,70	3,80152	760	8,76
24,50	12,25	3,63328	80	0,92
26,60	13,30	3,35102	80	0,92
28,20	14,10	3,16442	80	0,92
29,30	14,65	3,04808	3640	41,94
30,60	15,30	2,92148	1120	12,90
31,40	15,70	2,84885	160	1,84

(13) C2

(11) 93232

(19) UA

33,80	16,90	2,65186	200	2,30
34,30	17,15	2,61434	1240	14,29
35,60	17,80	2,52179	160	1,84
37,00	18,50	2,42953	560	6,45
39,80	19,90	2,26483	200	24,90
41,70	20,85	2,16592	680	7,83
42,10	21,05	2,14626	600	6,91
43,20	21,60	2,09413	240	2,76
44,80	22,40	2,02299	120	1,38
45,20	22,60	2,00601	200	2,30
46,00	23,00	1,97297	160	1,84
48,00	24,00	1,89533	240	2,76
48,60	24,30	1,87333	480	5,53
49,00	24,50	1,85897	240	2,76
50,20	25,10	1,81731	720	8,29
50,80	25,40	1,80000	360	4,15
51,40	25,70	1,77767	160	22,90
53,60	26,80	1,70978	200	2,30

4. Кристалічний склад за п. 3, який **відрізняється** тим, що міансерину гідрохлорид має наступні параметри рентгенівської дифракції:

2 θ	θ	d, Å
7,5	3,75	11,78691
9,5	4,75	9,30464
11,90	5,95	7,43678
15,10	7,55	5,86721
16,00	8,00	5,53915
18,90	9,45	4,69526
19,40	9,70	4,57299
20,70	10,35	4,28864
21,40	10,70	4,14991
22,80	11,40	3,89816
23,50	11,75	3,78361
24,40	12,20	3,64605
25,10	12,55	3,54593
26,10	13,05	3,41230
28,10	14,05	3,17381
29,00	14,50	3,07892
31,10	15,55	2,87565

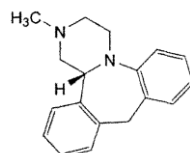
32,00	16,00	2,79679
32,70	16,35	2,73851
38,80	19,40	2,32086
40,00	20,00	2,25396
45,70	22,85	1,98522
47,80	23,90	1,90279
48,80	24,40	1,86612
50,10	25,05	1,82070

5. Кристалічний склад за п. 3, який **відрізняється** тим, що міансерину гідрохлорид в таблетках з кальцію дифосфатдигідратом має на 40-80 % в залежності від брегівського кута меншу інтенсивність ніж в субстанції.

6. Кристалічний склад за п. 3, який **відрізняється** тим, що кальцію дифосфатдигідрат має наступні параметри рентгенівської дифракції :

2 θ	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
50,80	25,40	1,79724	520	12,38

Винахід належить до галузі медицини, а саме, до психіатрії, де як антидепресивний препарат використовується міансерину гідрохлорид формули



і енантіомер HCL

Емпірична формула:	C ₁₈ H ₂₁ ClN ₂
Молекулярна маса:	300,8
Хімічна назва:	(RS)-2-метил-1, 2, 3, 4, 10, 14b-гексагідродибензо [с, f]піразинол[1, 2- $\alpha\alpha$]азепину гідрохлорид

Субстанція розчинна в 2-диметилхлориді, повільно розчинна у воді та мало розчинна в спирті.

Міансерину гідрохлорид являє собою кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Мікроскопія порошоків різних виробників показує, що кристали можуть мати різну форму.

Порошок фірми «HEUMANN PCS», Німеччина: складається із ізодіаметричних пластинок (квадратних, прямокутних). Розмір основної фракції 2-3 мкм, причому є невелика кількість кристалів розміром до 40х50 мкм. Кристали агреговані, агрегати та окремі кристали непрозорі.

Порошок фірми «EUTICALS SPA», Італія: складається із основної фракції більшого розміру: 5-10 мкм.

В патенті US№ 3,534,041, C07D 241/04, 1970, запропоновано спосіб синтезу цієї субстанції під назвою GB-94.

Детальні дослідження фармакологічних властивостей були приведені в US №4,128,641, A61K31/495, 1978. Міансерину гідрохлорид - це антидепресивний препарат, який належить до групи піперазино-азепінових сполук і відрізняється від трициклічних антидепресантів (ТЦА). У хімічній структурі міансерину гідрохлориду відсутній боковий ланцюжок, характерний для ТЦА, який, як вважається, відповідає за їх антихолінергічну активність. Міансерину гідрохлорид підвищує центральну норадренергічну нейротрансмісію шляхом ауторецепторної блокади та пригнічення зворотного захоплення норадреналіну. Було також виявлено взаємодію препарату з серотоніновими рецепторами центральної нервової системи (ЦНС). Антидепресивний ефект подібний до ефекту інших сучасних антидепресантів. Більше того, препарат має анксиолітичну (протитривожну) дію, що важливо при лікуванні хворих на депресію у поєднанні з тривожністю. Седативний ефект міансерину гідрохлориду, пов'язаний з впливом міансерину гідрохлориду на альфа-1-адренорецептори і H-1-гістамінові рецептори, дає можливість застосовувати його для лікування порушень сну в рамках депресії.

Міансерину гідрохлорид добре переноситься пацієнтами, в тому числі людьми похилого віку та тими, хто має серцево-судинні захворювання. При застосуванні в терапевтичних дозах Міансерину гідрохлорид практично не має антихолінергічної активності і, відповідно, впливу на серцево-судинну систему. При передозуванні він спричинює значно менше кардіотоксичних ефектів порівняно з ТЦА. Міансерину гідрохлорид не виявляє взаємодії з симпатоміметичними і гіпотензивними препаратами, дія яких пов'язана з впливом на бета-адренорецептори (наприклад, бетанідин) чи альфа-адренорецептори (наприклад, клонідин або метилдопа).

Фармакокінетика. Після перорального прийому міансерин швидко всмоктується. Максимальні концентрації міансерину в плазмі досягаються через 3 години після прийому препарату. Його біодоступність становить 20%. З білками плазми міансерин зв'язується приблизно на 95%. Період напіввиве-

дення становить 21-61 год, тому застосовувати препарат достатньо один раз на добу. Стабільна концентрація міансерину гідрохлориду в плазмі досягається впродовж 6 діб його прийому. Міансерину гідрохлорид метаболізується і виділяється із сечею та фекаліями протягом 7-9 діб. Основними шляхами біотрансформації є деметилування і окислення, з подальшою кон'югацією метаболітів.

Відомо спосіб виготовлення лікарського препарату на основі міансерину гідрохлориду, згідно з яким 10 кг міансерину гідрохлориду, 7,5кг крохмалю картопляного, 1кг аеросилу, 74,6 кг кальцію дифосфатдигідрату змішують протягом 1-3 хв. у швидкісному змішувачу і зволожують 15 кг водного розчину, який містить 1кг метилцелюлози, та додають 2,5 мас.% стабілізатору. Зволожену масу сушать при температурі 40-50° до вмісту вологи 3,2% в апараті киплячого шару, або в сушарці. Суху суміш калібрують крізь сито з діаметром отворів 3,5 або 0,7 мм у залежності від умов сушіння, додають 2,5кг крохмалю, 1кг аеросилу, змішують, а потім додають 0,2кг магнію стеарату. Пресують таблетки по 100 мг, вміст міансерину гідрохлориду в таблетці 10мг [US № 5,441,747, A61K9/16, 1995].

За цим патентом пресують таблетки по 100 мг, вміст міансерину гідрохлориду в таблетці становить 10 мг. Такий же якісний склад мають зареєстровані в Україні таблетки Лерівон фірми ORGANON, які містять 30мг міансерину гідрохлориду і мають середню вагу таблетки 300 мг.

За даними патенту [US № 5,441,747, A61K9/16, 1995] при визначенні стабільності цих таблеток порівняно з такими ж таблетками, що містять 2,5 % стабілізатора останні мають значно більшу стабільність. Крім того, при пресуванні таблеток за прототипом з вагою 0,3г і вмістом міансерину гідрохлориду 30 мг вони, як показали наші дослідження, мають малу міцність.

При виготовленні таблеток з середньою вагою 0,2г і дозою міансерину гідрохлориду 30 мг розчинність *in vitro* досягається вже за 7-10хвилин, що для препарату такої дії є небажаним.

За зазначеним способом одержують лікарський препарат на основі міансерину гідрохлориду що містить, мас. %:

міансерину гідрохлорид	10
крохмаль картопляний	10
метилцелюлоза	1
аеросил	2
кальцію дифосфатдигідрат	74,2
магнію стеарат	0,2
стабілізатор	2,5
вода очищена	решта

[US № 5,441,747, A61K9/16, 1995].

Недоліком цього препарату є недостатня механічна міцність таблетки, завдяки чому при виготовленні їх в циліндричній формі з двояковипуклими поверхнями і ризикою спостерігаються механічні пошкодження на краях таблетки та ризиках і значна стирання, недостатня для покриття цих таблеток плівковим покриттям.

Для багатьох лікарських препаратів вважається за необхідне визначення кристалічної структури

лікарської субстанції, особливо в тих випадках, коли можливе утворення різних поліморфних структур.

Так, в патенті UA №57089, A61P 25/04, 2003 фірми MERCK визначають кристалічну структуру при застосуванні похідних морфоліну або тіоморфоліну як лікарських речовин при лікуванні деяких психічних розладів.

Відомо визначення кристалічної структури періндаприлу [UA 57187, A61K 45/00, 2003].

Фармакопея США для карбамазепіну дозволяє використовувати лише одну з 5 відомих поліморфних форм [5 видання, 2005, с.341].

Найближчою до винаходу, що заявляється, є визначена кристалічна структура лікарської речовини в твердих лікарських формах, де вона застосовується разом з іншими кристалічними допоміжними речовинами [UA 28988, C07D 209/42, 2007].

Зазначена кристалічна структура визначена для трет-бутиламінової солі періндоприлу.

Міансерину гідрохлорид має асиметричний атом вуглецю, тому може утворювати 2 оптичних ізомери, але в лікарському препараті застосовується їх рацемічна суміш. Міансерину гідрохлорид також входить до складу препарату Міансерин-Ратіофарм, який використовується за тими ж медичними показниками, але має інший кількісний склад допоміжних речовин. Крім цих препаратів, він виготовляється в формі таблеток як генеричний препарат ще багатьма фірмами в різних країнах. Субстанція виготовляється в різних країнах і є рацемічною сумішшю двох енантіотропних форм, тому особливо необхідно при застосуванні в таблетках визначення кристалічної структури, але сучасний стан рівня техніки в цьому питанні не має таких досліджень.

В основу винаходу поставлено задачу створення способу виготовлення лікарського препарату у формі таблеток на основі міансерину гідрохлориду, що давав би можливість одержати міцні таблетки, розчинність яких досягалась би повільно протягом 30 хвилин.

Другу задачу, яку поставлено в основу винаходу, - це розроблення шляхом зміни кількості компонентів лікарського препарату на основі міансерину гідрохлориду, таблетки якого були би міцнішими, що, в свою чергу, дало би можливість розширити їх покриття плівкою та фасування, а також були би стабільнішими.

Третя задача, яку поставлено в основу винаходу, полягає у визначенні кристалічної структури для обґрунтуванню складу таблеток лікарського

препарату на основі міансерину гідрохлориду, одержаного способом, що заявляється.

Поставлену задачу вирішують тим, що у собі виготовлення лікарського препарату у формі таблеток на основі міансерилу гідрохлориду, згідно з яким змішують міансерилу гідрохлорид, кальцію дифосфатдигідрат, крохмаль картопляний, аеросил, додають розчин метилцелюлози, отриману масу зволожують, сушать, грагують крізь сито, ще додають решту крохмалю картопляного та аеросилу, а також магнію стеарат, змішують, калібрують крізь сито, пресують таблетки, згідно з винаходом, змішують 9,68 - 11,11 мас.% міансерилу гідрохлориду, 75,5 - 77,55 мас.% кальцію дифосфатдигідрату, 60% від 8,18-8,38 мас.% крохмалю картопляного і 40% від 1,61 - 1,85 мас.% аеросилу протягом 10-15 хвилин у швидкісному ротарійному змішувачу зі швидкістю ротора 60-100 об/хв., додаючи 1,80 - 1,96 мас.% метилцелюлози, попередньо розчиненої у воді і підігрітої до температури 45 - 55°C, та зволожуючи масу 15-25 хвилин при швидкості ротора 60-100 обертів/хв., отриману вологу масу висушують до остаточної вологості 2,5-3,0%, гранують крізь сито з діаметром отворів 1 - 1,5 мм і змішують протягом 15 хвилин з 40% крохмалю та 60% аеросилу, що залишились, після додавання 0,97 - 1,11 мас.% магнію стеарату масу перемішують ще 2-3 хв., перед пресуванням таблетки-ядра отриману масу калібрують крізь сито з діаметром отворів 1 мм, а після пресування наносять на таблетки-ядра плівкове покриття, на основі гідроксіпропілметилцелюлози.

Другу поставлену задачу вирішують тим, що в лікарському препараті у формі таблеток на основі міансерилу гідрохлориду, який містить міансерину гідрохлорид, кристалічний наповнювач - кальцію дифосфатдигідрат, допоміжні речовини аморфної структури - крохмаль картопляний, метилцелюлозу, аеросил, магнію стеарат, згідно з винаходом, компоненти взяті у такому співвідношенні, мас. %:

міансерину гідрохлорид	9,68-11,11
кальцію дифосфатдигідрат	75,5-77,55
крохмаль картопляний	8,18-8,38
метилцелюлоза	1,80-1,96
аеросил	1,61-1,85
магнію стеарат	0,97-1,11,
причому плівкове покриття становить	2,2-3,5%

від маси таблеток.

Третю поставлену задачу вирішують, згідно з винаходом, визначенням кристалічної структури лікарського препарату у формі таблеток на основі міансерину гідрохлориду

2θ	θ	d, Å	I	Iвідн%
7,50	3,75	11,78691	120	1,38
11,60	5,80	7,62843	8680	100,00
15,10	7,55	5,86721	120	1,38
19,00	8,50	4,67000	40	0,98
20,90	10,45	4,25000	2880	33,18
23,40	11,70	3,80152	760	8,76
24,50	12,25	3,63328	80	0,92
26,60	13,30	3,35102	80	0,92
28,20	14,10	3,16442	80	0,92

29,30	14,65	3,04808	3640	41,94
30,60	15,30	2,92148	1120	12,90
31,40	15,70	2,84885	160	1,84
33,80	16,90	2,65186	200	2,30
34,30	17,15	2,61434	1240	14,29
35,60	17,80	2,52179	160	1,84
37,00	18,50	2,42953	560	6,45
39,80	19,90	2,26483	200	24,90
41,70	20,85	2,16592	680	7,83
42,10	21,05	2,14626	600	6,91
43,20	21,60	2,09413	240	2,76
44,80	22,40	2,02299	120	1,38
45,20	22,60	2,00601	200	2,30
46,00	23,00	1,97297	160	1,84
48,00	24,00	1,89533	240	2,76
48,60	24,30	1,87333	480	5,53
49,00	24,50	1,85897	240	2,76
50,20	25,10	1,81731	720	8,29
50,80	25,40	1,80000	360	4,15
51,40	25,70	1,77767	160	22,90
53,60	26,80	1,70978	200	2,30

Міансерину гідрохлорид має наступну кристалічну структуру,

2 θ	θ	d, Å
7,5	3,75	11,78691
9,5	4,75	9,30464
11,90	5,95	7,43678
15,10	7,55	5,86721
16,00	8,00	5,53915
18,90	9,45	4,69526
19,40	9,70	4,57299
20,70	10,35	4,28864
21,40	10,70	4,14991
22,80	11,40	3,89816
23,50	11,75	3,78361
24,40	12,20	3,64605
25,10	12,55	3,54593
26,10	13,05	3,41230
28,10	14,05	3,17381
29,00	14,50	3,07892
31,10	15,55	2,87565
32,00	16,00	2,79679

32,70	16,35	2,73851
38,80	19,40	2,32086
40,00	20,00	2,25396
45,70	22,85	1,98522
47,80	23,90	1,90279
48,80	24,40	1,86612
50,10	25,05	1,82070

Міансерину гідрохлорид в таблетках з кальцію дифосфатдигідратом має на 40-80% в залежності від брегівського кута меншу інтенсивність ніж в субстанції

Кальцію дифосфатдигідрат має наступну кристалічну структуру:

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
50,80	25,40	1,79724	520	12,38

Створення міцнішої стабільної таблетки з тим же профілем розчинення і такою ж кристалічною структурою, як Лерівон, потребує використання як допоміжної речовини кальцію дифосфатдигідрату, як наповнювачу. Зміцнення таблетки досягнуто без зміни профілю розчинності і впливу на кристалічну структуру, тобто без зміни якісного складу, лише за рахунок зміни співвідношень компонентів. Експериментальний пошук таких співвідношень показав, що зменшення загальної кількості крохмалю і у порівнянні з прототипом значне зменшення його кількості в інтрагранулярній фазі дає змогу, використовуючи значно більшу кількість

полімеру - метилцелюлози, досягнути утворення міцнішого грануляту, чому сприяє більша порівняно с прототипом кількість аеросилу в цій фазі. Досягти такого, крім змін в складі інтрагранулярної фази, допоміг процес „зволоження-сушіння”, поєднаний з пониженим тиском у робочій зоні. Щоб збільшений зміст крохмалю в міжгранулярній фазі не міг прискорити вивільнення міансерину гідрохлориду, в цю фазу додають більшу кількість магнію стеарату, що зменшує проникнення вологи в таблетку. При цьому, для забезпечення потрібної кінетики розчинення необхідно лише незначно зменшити кількість крохмалю як розпушувача, не

більше ніж на 1,8%. У цьому технічному рішенні змінюється механізм створення грануляту, при якому міансерину гідрохлорид різних виробників у таблетках гарантовано потрібний профіль розчинності. Зменшення кількості крохмалю в суміші з діючою речовиною і збільшення кількості полімеру - метилцелюлози дає можливість отримання більшого шару полімеру на кристалах розчинного міансерину гідрохлориду рівномірного вивільнення при РН=6,8. При цьому, як показала експериментальна перевірка, підвищується стабільність міансерину гідрохлориду і зникає потреба в використанні стабілізаторів. Сучасний рівень техніки не має змоги прогнозувати кількість полімеру на кристалах різних компонентів суміші, які відрізняються розчинністю, розміром і формою, а також сорбційною ємністю.

Таблетки, отримані способом, що заявляється, мають стабільність без використання в них стабілізатору.

Визначення в структурі показників, які відтворюються в лікарській формі незмінними, дали змогу встановити, з якої кристалічної субстанції виготовлені таблетки, а також можливу зміну структури під час проведення технологічних операцій. Рішення цієї задачі дозволило забезпечити відтворюваність застосованої лікарської субстанції за показниками, які залишаються за межами аналітичних сертифікатів, але впливають на відтворюваність технології. Додатково це дозволяє запобігти можливостям фальсифікації.

На Фіг.1-Фіг.3 наведені порівняльні характеристики розчинності таблеток Лерівону і таблеток, виготовлених за способом, що пропонується. Роз-

чинення проведені в трьох середовищах з РН 1, РН 4,5, РН 6,8.

Винахід ілюструється прикладом способу виготовлення лікарського препарату.

Приклад

Метилцелюлозу в кількості 1,8 мас.% розчинили у 32,6 л води і підігріли до температури 50°C.

11 мас.% міансерину гідрохлориду, 76,2 мас.% кальцію дифосфатдигідрату, 4,9 мас.% крохмалю картопляного і 0,72 мас.% аеросилу змішували протягом 5 хвилин у швидкісному ротаційному змішувачу зі швидкістю ротора 100 об/хв., додали 1,8 мас.% розчину метилцелюлози и зволожували 25 хвилин при швидкості ротора 100 об/хв. Температура стінок змішувача становила 50°C, температура розчину 35°C. Вакуум у робочій камері 900 мбар. Масу висушували при швидкості ротора 35 об/хв. і вакуумі 50 мбар до остаточної вологості 3,0%. Сушку здійснювали протягом 15 хв. Суху масу калібрувати крізь сито з діаметром отворів 1,5 мм і змішували з 3,3 мас.% крохмалю та 1,08 мас.% аеросилу протягом 15 хвилин, після чого додали 1,0 мас.% магнію стеарату і змішували додатково ще 3 хвилини. Отриману масу калібрували крізь сито з діаметром отворів 1 мм і пресували таблетки - ядра. На таблетки - ядра відомим способом нанесли плівкове покриття на основі гідроксіпропілметилцелюлози.

Винахід також ілюструється прикладами лікарського препарату, виготовленого за способом, що заявляється.

Таблиця 1

Компоненти	Приклад 1	Приклад 2	Приклад 3
Міансерину гідрохлорид	210 г	225 г	210г
Кальцію дифосфатдигідрат	1558,2 г	1530 г	1689 г
Крохмаль картопляний	168 г (69,9 в масу г, в опудрювання 98,1г)	171 (в масу 69,9г, в опудрювання 101,1)	175 (в масу 70,0г, в опудрювання 105)
Метилцелюлоза	37,8г	40,5	38,5
Аеросил	35,0 г (в масу 21,0 г, в опудрювання 14 г)	36 г (в масу 21,6 г, в опудрювання 14,4 г)	35,7 г (в масу 1,42г, в опудрювання 14,3 г)
Магнію стеарат	21 г	22,5 г	21 г
Маса таблеток-ядер	0,29 г (7000 таблеток)	0,27 г (7500 таблеток)	0,31г (7000 таблеток)
Плівкове покриття	0,01 г	0,01 г	0,01 г

Фізико-механічні властивості одержаних таблеток та таблеток прототипу наведені в таблиці.

Таблиця 2

Показники	Лерівон	Приклад 1	Приклад 2	Приклад 3
Міцність	40 Н	120 Н	105 Н	130 Н
Стиранність ядер		0,1 %	0,13 %	0,12 %
Розпад ядер		90 с	60 с	90 с
Розпад таблеток	140 с	160 с	140 с	150 с

Було проведено рентгеноструктурне дослідження субстанцій міансерину гідрохлориду, які виготовляються фірмами „EUTICALS SPA”, Італія і „HEUMANN PCS”, Німеччина в наступних умовах:

дифрактометр ДРОН 3, дисциплінарний детектор, мідний антикатод $\lambda = 1,5405 \text{ \AA}$, напруга 40кВ, сила струму 40мА, розміщення $\theta - \theta$, діапазон вимірювань $5-40^\circ$ при безперервній реєстрації на папері з уточненням положення шляхом точкової реєстрації з часом вимірювання на етапі 10 с, з приростом перед кожним вимірюванням $0,02^\circ$ та графітовим монохроматором на відбитому промені.

В таблицях 3 і 4 наведені дифрактограми порошків цих субстанцій, які були запресовані без допоміжних речовин при тиску 20 кПа

Таблиця 3

Міансерину гідрохлорид, „Euticals”, Італія

7,50	3,75	11,79	3280,00	100,00
9,50	4,75	9,30	1240,00	37,80
11,90	5,95	7,44	2920,00	89,02
14,10	7,05	6,28	320,00	9,76
15,10	7,55	5,87	2240,00	68,29
15,90	7,95	5,57	1640,00	50,00
18,90	9,45	4,70	2680,00	81,71
19,40	9,70	4,58	2560,00	78,05
20,70	10,35	4,29	2560,00	78,05
21,40	10,70	4,15	2760,00	84,15
22,80	11,40	3,90	720,00	21,95
23,50	11,75	3,79	2680,00	81,71
24,40	12,20	3,65	2200,00	67,07
25,10	12,55	3,55	2720,00	82,93
26,10	13,05	3,41	960,00	29,27
28,00	14,00	3,19	1360,00	41,46
29,00	14,50	3,08	600,00	18,29
29,70	14,85	3,01	520,00	15,85
30,40	15,20	2,94	1240,00	37,80
31,10	15,55	2,88	960,00	29,27
32,00	16,00	2,80	600,00	18,29
32,70	16,35	2,74	360,00	10,98
33,80	16,90	2,65	120,00	3,66
34,80	17,40	2,58	280,00	8,54
36,20	18,10	2,48	240,00	7,32
37,50	18,75	2,40	240,00	7,32
38,30	19,15	2,35	240,00	7,32
39,30	19,65	2,29	280,00	8,54
40,00	20,00	2,25	400,00	12,20
41,70	20,85	2,17	80,00	2,44
42,60	21,30	2,12	160,00	4,88
43,70	21,85	2,07	280,00	8,54
45,50	22,75	1,99	240,00	7,32
47,50	23,75	1,91	320,00	9,76
48,80	24,40	1,87	160,00	4,88
50,10	25,05	1,82	280,00	8,54

Таблиця 4

Міансерину гідрохлорид,
„Heumann PCS”, Німеччина

Міансерину гідро хлорид heumann				
2 θ	θ	d, Å	I	$I_0 = I/I_{\max} \cdot 100$
7,5	3,75	11,78691	16800	100,00
9,50	4,75	9,30464	2480	14,76
11,90	5,95	7,43678	1600	9,52
14,10	7,05	6,28099	360	2,14
15,10	7,55	5,86721	12240	72,86
16,00	8,00	5,53915	1000	5,95
18,90	9,45	4,69526	1840	10,95
19,40	9,70	4,57299	1840	10,95
20,70	10,35	4,28864	1360	8,10
21,40	10,70	4,14991	1480	8,81
22,80	11,40	3,89816	4560	27,14
23,50	11,75	3,78361	5000	29,76
24,40	12,20	3,64605	1280	7,62
25,10	12,55	3,54593	1720	10,24
26,10	13,05	3,41230	640	3,81
28,10	14,05	3,17381	920	5,48
28,60	14,30	3,11945	480	2,86
29,00	14,50	3,07892	1040	6,19
29,70	14,85	3,00637	360	2,14
30,40	15,20	2,94025	5280	31,43
31,10	15,55	2,87565	1800	10,71
32,00	16,00	2,79679	360	2,14
32,70	16,35	2,73851	280	1,67
34,80	17,40	2,57791	200	1,19
35,50	17,75	2,52867	160	0,95
36,20	18,10	2,48136	280	1,67
37,50	18,75	2,38856	450	2,68
38,30	19,15	2,35000	1200	7,14
38,80	19,40	2,32086	630	3,75
39,30	19,65	2,29248	360	2,14
40,00	20,00	2,25396	560	3,33
41,70	20,85	2,16592	80	0,48
42,60	21,30	2,12222	200	1,19
43,70	21,85	2,07132	280	1,67
45,50	22,85	1,98522	360	2,14
46,50	23,25	1,95291	160	0,95
47,80	23,90	1,90279	360	2,14
48,80	24,40	1,86612	120	0,71
50,10	25,05	1,82070	760	4,52

Порошки мають майже однакові міжплощинні відстані в кристалічних структурах, тобто мають одну кристалічну форму, але для деяких міжплощинних відстаней (тобто для деяких брегівських кутів) мають дуже значну різницю в показнику інтенсивності і відносної інтенсивності, ніяк не обумовлену умовами експерименту. Цей специфічний для міансерину гідрохлориду ефект є наслідком того, що міансерину гідрохлорид є сумішшю двох енантіотропів.

Таким чином кристалічна структура міансерину гідрохлориду має такі найбільш істотні показники

Таблиця 5

2θ	θ	d, Å
7,5	3,75	11,78691
9,5	4,75	9,30464
11,90	5,95	7,43678
15,10	7,55	5,86721
16,00	8,00	5,53915
18,90	9,45	4,69526
19,40	9,70	4,57299
20,70	10,35	4,28864
21,40	10,70	4,14991
22,80	11,40	3,89816
23,50	11,75	3,78361
24,40	12,20	3,64605
25,10	12,55	3,54593
26,10	13,05	3,41230
28,10	14,05	3,17381
29,00	14,50	3,07892
31,10	15,55	2,87565
32,00	16,00	2,79679
32,70	16,35	2,73851
38,80	19,40	2,32086
40,00	20,00	2,25396
45,70	22,85	1,98522
47,80	23,90	1,90279
48,80	24,40	1,86612
50,10	25,05	1,82070

Визначення структури таблеток може бути вирішено порівняльним аналізом дифрактограм усіх кристалічних компонентів, які входять до складу таблеток з міансерину гідрохлоридом з дифрактограмами цих таблеток. Результати аналізу не можуть бути передбачені ані спеціалістами з фармацевтичної технології, ані спеціалістами з рентгеноструктурного аналізу тому, що склад таблетки утворює єдиний, емпірично складений комплекс кристалічної лікарської субстанції з кристалічними і аморфними допоміжними речовинами, який в сукупності, за умов технологічної переробки, забезпечує вищевказану фармакологічну дію. В цій багатокомпонентній системі можуть виникати нові фазові перевтілення, бо навіть в чистих субстанціях різних виробників, як видно з таблиць 3 та 4, при однаковій кристалічній формі є різниця в інтенсивності відтворення рентгенівського випромінювання на різних брегівських кутах. До цього часу таких дослідів в фармацевтичній технології майже не проводилось, за виключенням патенту UA 28988 (прототип), в якому досліджувались дифрактограми трет-бутиламінової солі періндоприлу.

Визначення кристалічної структури таблеток, що знаходяться в ринковому обігу, дозволяють обґрунтувати склад таблеток, який би вирішив не тільки технологічне розв'язання тих недоліків, які мають сучасні таблетовані препарати міансерину гідрохлориду, а також встановити зміни кристалічної структури діючої і допоміжних речовин і відтворюваність структур при виготовленні таблеток. Структурні дослідження особливо важливі для міансерину гідрохлориду, тому що він є сумішшю або може бути одним із енантіомерів, і можливі

перевтілення енантіотропних форм. Ці результати не можуть бути прогнозовані апіорі.

До складу таблеток Леривон, Міансерин-Ратіофарм та інших генеричних препаратів входять: міансерину гідрохлорид -10 - 20%, кальцію 60-75%, та аморфні допоміжні речовини - крохмаль, метилцелюлоза, аеросил, магнію стеарат - в сукупності до 100% В патенті USA 5441747 P de Naas et al 15 aug.1995 424/465, A61K09/16, A61K09/20, A61K009/20 доведено, що використання кальцію дифосфатдигідрату стабілізує хлористоводневу сіль міансерину, яка може під час виготовлення та зберігання таблетки під дією вологи змінювати колір.

При вирішенні цих завдань необхідно встановити, який з багатьох сортів кальцію дифосфатдигідрату використовується в таблетках В таблицях 6 і 7 показані дифрактограми двох сортів цієї допоміжної речовини, які частіш за все використовуються в промисловому виробництві таблеток.

Таблиця 6

кальцію дифосфатдигідрат DI-CAFOS PF C 92-02				
2θ	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
50,80	25,40	1,79724	520	12,38

Таблиця 7

Кальцію діфосфатдигідрат DI-CAFOS C 92-14				
2θ	θ	d, Å	I=n*400	I=I/I _{max} *100
13,20	6,60	6,70715	280	7,61
17,90	8,95	4,95525	80	2,17
20,30	10,15	4,37450	20	0,54

20,90	10,45	4,25026	40	1,09
22,20	11,10	4,00422	60	1,63
24,30	12,15	3,66273	80	2,17
25,70	12,85	3,46629	240	6,52
26,60	13,30	3,35102	3680	100,00
27,10	13,55	3,29032	280	7,61
28,70	14,35	3,11042	440	11,96
30,30	15,15	2,94972	2840	77,17
31,20	15,60	2,86666	240	6,52
32,60	16,30	2,74668	1000	27,17
32,90	16,45	2,72231	1080	29,35
34,90	17,45	2,57075	40	1,09
35,50	17,75	2,52867	80	2,17
36,10	18,05	2,48801	600	16,30
38,30	19,15	2,35000	60	1,63
39,20	19,60	2,29810	240	6,52

40,20	20,10	2,24321	680	18,48
41,10	20,55	2,19614	440	11,96
41,90	20,95	2,15605	320	8,70
42,80	21,40	2,11277	200	5,43
43,20	21,60	2,09413	160	4,35
43,80	21,90	2,06683	120	3,26
44,70	22,35	2,02728	140	3,80
45,70	22,85	1,98522	200	5,43
46,50	23,25	1,95291	40	1,09
47,50	23,75	1,91411	440	11,96
48,80	24,40	1,86612	160	4,35
49,30	24,65	1,84835	680	18,48

В таблицях 8 та 9 приведені дифрактограми
Лерівону та Міансерину-Ратіофарм

Таблиця 8

Лерівон					
7,5	3,75	11,7869	520	6,75	Міансерину гідрохлорид
9,5	4,75	9,30464	380	4,93	Міансерину гідрохлорид
11,70	5,85	7,56345	7700	100,00	Міансерин+дифосфат
15,10	7,55	5,86710	64	0,83	Міансерину гідрохлорид
16,30	8,15	5,43330	96	1,25	Міансерину гідрохлорид
18,00	9,00	4,92795	60	0,78	Міансерину гідрохлорид
18,80	9,40	4,71990	96	1,25	Міансерину гідрохлорид
19,40	9,70	4,57530	104	1,35	Міансерину гідрохлорид
20,80	10,40	4,27046	3040	39,48	Кальцію дифосфатдигідрат
23,60	11,80	3,76976	640	8,31	Міансерину гідрохлорид + кальцію дифосфатдигідрат
24,20	12,10	3,67764	40	0,52	Міансерину гідрохлорид
24,80	12,40	3,59000	40	0,52	Міансерину гідрохлорид
25,50	12,75	3,49302	280	3,64	Кальцію дифосфатдигідрат
29,40	14,70	3,03794	3480	45,19	Кальцію дифосфатдигідрат
30,60	15,30	2,92148	1280	16,62	Кальцію дифосфатдигідрат
31,40	15,70	2,84885	170	2,21	Кальцію дифосфатдигідрат
32,40	16,20	2,76317	40	0,52	Міансерин+дифосфат
34,30	17,15	2,61434	1440	18,70	Кальцію дифосфат
37,10	18,55	2,42321	680	8,83	Кальцію дифосфат
37,80	18,90	2,37993	60	0,78	Міансерину гідрохлорид + кальцію дифосфатдигідрат
39,70	19,85	2,27030	800	10,39	Міансерину гідрохлорид + кальцію дифосфатдигідрат
41,60	20,80	2,17090	584	7,58	Кальцію дифосфатдигідрат
42,20	21,10	2,14141	600	7,79	Кальцію дифосфатдигідрат
43,20	21,60	2,09413	240	3,12	Міансерину гідрохлорид + кальцію дифосфатдигідрат
45,40	22,70	1,99764	400	5,19	Міансерину гідрохлорид + кальцію дифосфатдигідрат
46,10	23,05	1,96892	160	2,08	Міансерину гідрохлорид + кальцію дифосфатдигідрат
48,10	24,05	1,89162	320	4,16	Кальцію дифосфатдигідрат
48,70	24,35	1,86971	500	6,49	Кальцію дифосфатдигідрат
49,20	13,15	3,38856	280	3,64	Кальцію дифосфатдигідрат
50,30	25,15	1,81393	720	9,35	Кальцію дифосфатдигідрат
50,80	25,40	1,79724	216	2,81	Кальцію дифосфатдигідрат

Таблиця 9

Міансерину гідрохлорид -ратиофарм					
2θ	θ	d,Å	l	l ₀ =l/l _{max} *100	
7,60	3,80	11,63204	152	1,62	Міансерину гідрохлорид
9,50	4,75	9,30464	104	1,08	Міансерину гідрохлорид
11,70	5,85	7,56345	9400	100	Міансерину гідрохлорид + кальцію дифосфатдигідрат
15,10	7,50	5,90610	120	1,28	Міансерину гідрохлорид
16,20	8,00	5,53915	112	1,19	Міансерину гідрохлорид
18,10	9,05	4,90095	60	0,64	Міансерину гідрохлорид
18,80	9,40	4,72001	190	2,02	Міансерину гідрохлорид
19,50	9,75	4,55213	150	1,60	Міансерину гідрохлорид
20,90	10,45	4,25026	3320	35,32	Кальцію дифосфатдигідрат
23,50	11,75	3,78557	800	8,51	Міансерину гідрохлорид + кальцію дифосфатдигідрат
24,40	12,20	3,64794	120	1,28	Міансерину гідрохлорид
25,10	12,55	3,54777	100	1,06	Міансерину гідрохлорид
26,40	13,20	3,37595	80	0,85	Міансерину гідрохлорид + кальцію дифосфатдигідрат
28,20	14,10	3,16442	160	1,70	Міансерину гідрохлорид + кальцію дифосфатдигідрат
29,50	14,75	3,02787	3800	40,43	Кальцію дифосфатдигідрат
30,50	15,25	2,93083	1640	17,45	Кальцію дифосфатдигідрат
31,40	15,70	2,84885	300	3,19	Кальцію дифосфатдигідрат
34,30	17,15	2,61434	3160	33,62	Кальцію дифосфатдигідрат
37,10	18,55	2,42321	1200	12,77	Кальцію дифосфатдигідрат
39,70	19,85	2,27030	160	1,70	Міансерин+дифосфат
41,60	20,80	2,17090	640	6,81	Кальцію дифосфатдигідрат
42,20	21,10	2,14141	720	7,66	Кальцію дифосфатдигідрат
43,30	21,65	2,08953	240	2,55	Міансерину гідрохлорид + кальцію дифосфатдигідрат
45,30	22,65	2,00182	120	1,28	Міансерину гідрохлорид + кальцію дифосфатдигідрат
48,10	24,05	1,98162	280	2,98	Кальцію дифосфатдигідрат
48,50	24,25	1,87695	450	4,79	Кальцію дифосфатдигідрат
49,10	24,55	1,85541	280	2,98	Кальцію дифосфатдигідрат
50,20	25,10	1,81731	840	8,94	Кальцію дифосфатдигідрат
50,80	25,40	1,79724	320	3,40	Кальцію дифосфатдигідрат
53,50	26,75	1,71274	160	1,70	Кальцію дифосфатдигідрат

З порівняння результатів в таблицях 6-9 можна зробити висновок, що в цих лікарських препаратах застосовується кальцію дифосфатдигідрат DI-CAFOS PF C 92-02. Порівняння даних таблиць 3, 4 з таблицями 8 і 9 показує, що інтенсивність ліній міансерину гідрохлориду в таблетках значно менша, ніж в самій субстанції в перерахунку на кількісний зміст його в таблетках. По даних таблиць 8 і 9 в таблетках самостійно проявляються такі міжплощинні відстані міансерину гідрохлориду:

Таблиця 10

2θ	d,Å
7,50	11,7869
9,50	9,30464
15,10	5,8671
16,20	5,53915

18,80	4,72001
19,40	4,5753
24,40	3,6479
25,10	3,5478

Для тих, міжплощинних відстаней міансерину гідрохлориду, які накладаються на структури кальцію дифосфатдигідрату також спостерігається значне зменшення інтенсивності, ніж це можна очікувати теоретично, виходячи з правила адитивності.

Для того, щоб визначити вплив кристалічних наповнювачів іншої хімічної структури досліджено в тих же самих умовах таблетки міансерину гідрохлориду, виготовлені за патентом US №4,128,641, A61K31/495, 1978, в якому пропонувався склад таблеток з використанням як допоміжної речовини - молочного цукру - лактози. Ці дані наведені в таблиці 11.

Таблиця 11

Міансерину гідрохлориду з лактозою, г					
2θ	θ	d, Å	l	lo=l/lmax*100	
7,50	3,75	11,78079	1160	4,62	Міансерину гідрохлорид
9,40	4,70	9,40340	2000	7,96	Міансерину гідрохлорид
11,90	5,95	7,43292	760	3,03	Міансерину гідрохлорид +лактоза
12,60	6,30	7,02151	2920	11,62	Тальк
14,00	7,00	6,32235	160	0,64	Міансерину гідрохлорид+лактоза
15,10	7,55	5,86417	1200	4,78	Міансерину гідрохлорид
16,40	8,20	5,40213	2320	9,24	Міансерину гідрохлорид+лактоза
17,10	8,55	5,18254	680	2,71	Міансерину гідрохлорид+лактоза
19,10	9,55	4,64414	7840	31,21	Міансерину гідрохлорид+лактоза
19,60	9,80	4,52678	9280	36,94	Міансерину гідрохлорид+лактоза
20,00	10,00	4,44000	25120	100,00	Лактоза
20,80	10,40	4,26825	2720	10,83	Міансерину гідрохлорид+лактоза
21,20	10,60	4,18861	4680	18,63	Міансерину гідрохлорид+лактоза
22,80	11,40	3,89816	1520	6,05	Міансерину гідрохлорид+лактоза
23,80	11,90	3,73659	1920	7,64	Міансерину гідрохлорид+лактоза
24,50	12,25	3,63139	480	1,91	Міансерину гідрохлорид+лактоза
25,10	12,55	3,54593	960	3,82	Міансерину гідрохлорид+лактоза
25,70	12,85	3,46449	1640	6,53	Міансерину гідрохлорид+лактоза
26,20	13,10	3,39950	800	3,18	Міансерину гідрохлорид+лактоза
27,50	13,75	3,24168	680	2,71	Лактоза
28,10	14,05	3,17381	720	2,87	Міансерину гідрохлорид+лактоза
28,70	14,35	3,10881	1720	6,85	Міансерину гідрохлорид
30,50	15,25	2,92931	320	1,27	Міансерину гідрохлорид+лактоза
31,10	15,55	2,87415	720	2,87	Міансерину гідрохлорид+лактоза
31,70	15,85	2,82111	520	2,07	Лактоза
33,20	16,60	2,69700	400	1,59	Лактоза
34,80	17,40	2,57657	960	3,82	Лактоза
36,20	18,10	2,48007	1200	4,78	Лактоза
36,90	18,45	2,43462	1280	5,10	Лактоза
37,70	18,85	2,38477	2480	9,87	Лактоза
38,20	19,10	2,35470	1520	6,05	Лактоза
39,50	19,75	2,28015	560	2,23	Лактоза
39,90	19,95	2,25821	1000	3,98	Міансерину гідрохлорид+лактоза
40,70	20,35	2,21565	560	2,23	Лактоза
41,90	20,95	2,15493	240	0,96	Міансерину гідрохлорид+лактоза
42,50	21,25	2,12588	280	1,11	Лактоза
43,10	21,55	2,09767	440	1,75	Лактоза
44,20	22,10	2,04798	200	0,80	Лактоза
45,20	22,60	2,00497	200	0,80	Лактоза
45,80	22,90	1,98009	280	1,11	Лактоза
47,40	23,70	1,91692	360	1,43	Лактоза
47,90	23,95	1,89807	320	1,27	Лактоза

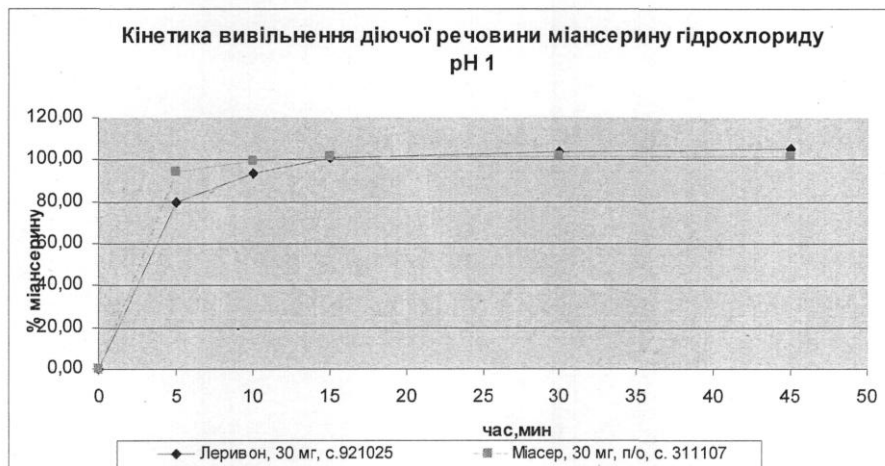
Лактоза в цьому препараті має наступну структуру

Таблиця 12

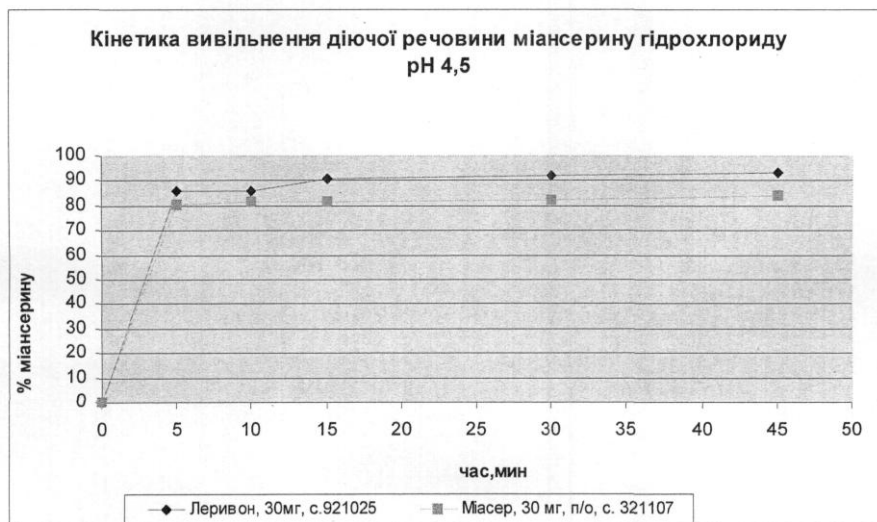
Кут 2 θ °	Кут 0°	Міжплощинна відстань d, Å	Відносна інтенсивність, %
8,0	4,0	11,05	0,3
11,8	5,90	7,50	1,0
12,50	6,25	7,08	14,2
16,30	8,15	5,43	10,8
17,0	8,50	5,21	2,4
19,0	9,5	4,67	42,2
19,5	9,75	4,55	51,4
19,9	9,95	4,46	100
20,7	10,35	4,29	13,9
21,1	10,55	4,21	24,3
22,8	11,4	3,90	6,8
23,8	11,90	3,74	9,1
25,0	12,50	3,56	3,4
25,50	12,75	3,49	7,8
26,1	13,05	3,41	4,0
27,3	13,65	3,27	5,4
28,2	14,10	3,16	4,0
28,9	14,45	3,09	1,0
30,2	15,1	2,96	1,0
31,0	15,5	2,88	3,7
31,6	15,80	2,83	3,0
33,1	16,55	2,71	2,7
34,5	17,25	2,60	5,7
34,8	17,40	2,58	5,4
35,5	17,75	2,53	3,0
36,1	18,05	2,49	4,7
36,8	18,40	2,44	7,8
37,5	18,75	2,40	14,2
38,1	19,05	2,36	9,1
38,5	19,25	2,34	5,4
39,3	19,65	2,29	3,0
39,9	19,95	2,26	5,1
40,6	20,3	2,22	3,4
41,8	20,9	2,16	1,7
42,3	21,15	2,14	2,7
43,0	21,5	2,10	3,4
44,1	22,05	2,05	2,7
45,7	22,85	1,98	2,0
47,2	23,60	1,93	2,0
47,9	23,95	1,90	3,0
48,8	24,40	1,87	1,0
49,5	24,75	1,84	1,7
50,2	25,10	1,82	3,0
51,8	25,90	1,76	1,7

Порівняння результатів інтенсивності відтворення рентгенівського випромінювання мінсерину гідрохлориду на різних міжплощинних відстанях в таблицях 8, 9 і 11 показує, що в таблетках з кальцієм дифосфатдигідратом спостерігається значне зниження інтенсивності, чого немає в таблетках з лактозою. Лише при запису дифрактограм табле-

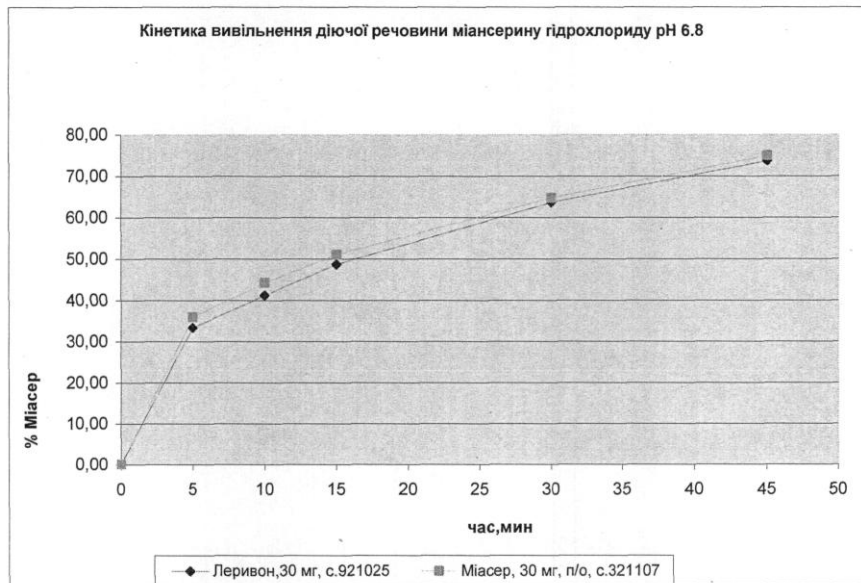
ток мінсерину гідрохлориду в режимі чутливості $2 \cdot 10^3$ можливе визначення присутності мінсерину гідрохлориду в таблетках і їх кількісний склад. Якщо цей склад розраховувати по значеннях адитивності інтенсивності, то він становить не більше 50% істинного вмісту.



Фіг.1



Фіг.2



Фіг.3