

## Исследование возможности получения твердых дисперсий триметазидина дигидрохлорида пролонгированного высвобождения

Р. Альрухаие<sup>1, 2</sup>, С.Н. Суслина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН), Москва, Россия

<sup>2</sup> Университет Дамаска, Дамаск, Сирия

### АННОТАЦИЯ

**В е д е н и е .** Лекарственные формы с пролонгированным высвобождением предназначены для минимизации проблем традиционных лекарственных форм, таких как колебания концентрации препарата в плазме крови и необходимость частого дозирования. Триметазидина дигидрохлорид (ТМД), антиангинальный препарат, является кандидатом для создания лекарственных форм пролонгированного высвобождения, хотя это достаточно сложная задача из-за его высокой растворимости в воде.

**Ц е л ь .** Изучить возможность получения твердых дисперсий (ТД) ТМД с пролонгированным высвобождением с использованием различных пропорций Eudragit® RSPO или POLYOX™ WSR coagulant в качестве полимеров, замедляющих высвобождение действующих веществ.

**М а т е р и а л ы и м е т о д ы .** ТД в соотношениях активная фармацевтическая субстанция (АФС) : полимер 1:2, 1:4 и 1:8 были получены методом удаления растворителя – изопропилового спирта и оценивались по таким характеристикам, как однородность содержания АФС, сыпучесть и прессуемость, потеря в массе при высушивании, растворение. Были проведены также рентгенофазовый анализ и микроскопическое исследование.

**Р е з у л ь т а т ы .** АФС была равномерно распределена в приготовленных ТД, а ее содержание варьировало в диапазоне 96,91– 103,16 %. Потеря в массе при высушивании составила 1,08–2,24 %, сыпучесть и прессуемость имели степень от хорошей до отличной. Скорость растворения снижалась за счет увеличения доли полимера, с возможностью увеличить время высвобождения препарата до 17 ч с помощью Eudragit® RSPO. Однако в ТД, приготовленных с POLYOX™ WSR coagulant, не удалось обеспечить профиль пролонгированного высвобождения. Рентгенофазовый анализ и микроскопическое исследование показали образование ТД, в которых молекулы АФС диспергируются в полимере.

**З а к л ю ч е н и е .** Методом удаления растворителя с использованием подходящего полимера в определенных пропорциях возможно получить ТД водорастворимой АФС – ТМД с пролонгированным высвобождением с характеристиками, необходимыми для проведения дальнейших фармацевтических исследований.

**Ключевые слова:** триметазидина дигидрохлорид, водорастворимая активная фармацевтическая субстанция, твердые дисперсии, пролонгированное высвобождение, Eudragit® RSPO, POLYOX™ WSR coagulant.

**Образец цитирования:** Альрухаие Р., Суслина С.Н. Исследование возможности получения твердых дисперсий триметазидина дигидрохлорида пролонгированного высвобождения // Journal of Siberian Medical Sciences. 2026;10(1):73-84. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-1-73-84

Поступила в редакцию 14.08.2025  
Прошла рецензирование 30.09.2025  
Принята к публикации 10.11.2025

Автор, ответственный за переписку  
Альрухаие Раним: ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН). 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6.  
E-mail: alrukhaie-r@rudn.ru

Received 14.08.2025  
Revised 30.09.2025  
Accepted 10.11.2025

Corresponding author  
Ranim Alrouhayyah: Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University), 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia.  
E-mail: alrukhaie-r@rudn.ru

## Investigation of the possibility of obtaining prolonged-release solid dispersions of trimetazidine dihydrochloride

R. Alrouhayyah<sup>1,2</sup>, S.N. Suslina<sup>2</sup>

Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Damascus University, Damascus, Syria

### ABSTRACT

**I n t r o d u c t i o n .** Prolonged-release formulations are designed to minimize the problems of traditional dosage forms, such as fluctuations in plasma concentration of a drug and the need for frequent dosing. Trimetazidine dihydrochloride (TMD), an antianginal drug, is a suitable candidate to develop prolonged-release formulations, although this is a rather challenging task due to its high water solubility.

**A i m .** To investigate the possibility of preparing prolonged-release solid dispersions (SDs) of TMD using different ratios of Eudragit® RSPO or POLYOX™ WSR coagulant as polymers that prolong the drug release.

**M a t e r i a l s a n d m e t h o d s .** SD variants with active pharmaceutical ingredient (API) to polymer ratios of 1:2, 1:4, and 1:8 were prepared by the solvent (isopropanol) evaporation method, and were evaluated on such characteristics as: API content uniformity, flowability and compressibility, weight loss on drying, dissolution. X-ray diffraction analysis and microscopy were also performed.

**R e s u l t s .** The API was evenly distributed in the SDs prepared, and its content ranged from 96,91 to 103,16%. The weight loss on drying was 1,08–2,24%, the flowability and compressibility ranged from good to excellent. The dissolution rate was reduced due to an increase in the proportion of polymer, with the possibility of extending the drug release to 17 h using Eudragit® RSPO. However, it was not possible to obtain a prolonged-release profile in SDs prepared with POLYOX™ WSR coagulant. The X-ray diffraction analysis and microscopic examination showed the formation of SDs, in which the API is dispersed within the polymer.

**C o n c l u s i o n .** By the solvent evaporation method using a suitable polymer in suitable proportions SD of water-soluble API – prolonged-release TMD – can be obtained with the characteristics required for further pharmaceutical investigation.

**Keywords:** trimetazidine dihydrochloride, water-soluble active pharmaceutical substance, solid dispersions, prolonged release, Eudragit® RSPO, POLYOX™ WSR coagulant.

**Citation example:** Alrouhayyah R., Suslina S.N. Investigation of the possibility of obtaining prolonged-release solid dispersions of trimetazidine dihydrochloride. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2026;10(1):73-84. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-1-73-84

### ВВЕДЕНИЕ

Триметазидина дигидрохлорид (ТМД), производное пиперазина, синтезированное в 1969 г. в лабораториях Сервье (Франция) [1], является метаболическим модулятором с кардиоцитопро-тективным действием. Это эффективный, хорошо переносимый препарат, широко используемый в кардиологии в качестве монотерапии или адъю-вантной терапии благодаря своим выраженным противоишемическим свойствам [2, 3]. Согласно биофармацевтической классификационной системе (БКС), ТМД относится к лекарственным средствам класса I – он хорошо растворяется в воде и быстро проникает в ткани, имеет период полувыведения из плазмы около  $6,0 \pm 1,4$  ч и время достижения максимальной концентрации  $T_{max}$   $1,80 \pm 0,7$  ч [4], что делает его применение в лекарственных формах с пролонгированным

### INTRODUCTION

Trimetazidine dihydrochloride (TMD), a piperazine derivative synthesized in 1969 at the Les Laboratoires Servier (France) [1], is a metabolic modulator with cardiocytoprotective effect. It is an effective and well-tolerated drug, widely used in cardiology as monotherapy or adjuvant therapy due to its pronounced anti-ischemic properties [2, 3]. According to the Biopharmaceutics Classification System (BCS), TMD belongs to a class I drug, i.e. it is highly soluble in water and absorbed, with a plasma half-life of about  $6,0 \pm 1,4$  h, and a time to peak drug concentration ( $T_{max}$ ) of  $1,80 \pm 0,7$  h [4]. This makes its formulation relevant, especially considering that TMZ is a safe drug suitable for the long-term treatment of chronic cardiac diseases, particularly ischemic heart disease. However, due to its high water solubility,

высвобождением актуальным, особенно учитывая, что ТМД – безопасное лекарственное средство, которое используется для длительного лечения хронических кардиологических заболеваний, особенно ишемической болезни сердца. Однако из-за высокой растворимости в воде его производство в лекарственных формах с пролонгированным высвобождением является сложной задачей.

Лекарственные формы с пролонгированным высвобождением значительно облегчают соблюдение режима лечения за счет снижения частоты приема препарата [5]. Системы пролонгированного высвобождения, основой которых являются твердые дисперсии (ТД), в последнее время получают все большее распространение и становятся объектом различных исследований. Эти системы имеют потенциальные преимущества с точки зрения биодоступности лекарственных средств и их пролонгированного высвобождения и позволяют минимизировать риск внезапного высвобождения лекарственного средства [6]. Системы пролонгированного высвобождения могут производиться путем получения ТД с носителями, повышающими растворимость, и последующего добавления к ним полимеров, контролирующих высвобождение, или путем непосредственного получения ТД с полимерами, продлевающими высвобождение, такими как Eudragit® RSPO, этилцеллюлоза, Kollidon® SR, POLYOX™ и др. [7].

Для проведения настоящего исследования ТД ТМД готовили методом удаления растворителя и используя различные пропорции POLYOX™ WSR Coagulant или Eudragit® RSPO в качестве полимеров, замедляющих высвобождение.

POLYOX™ представляют собой неионные полимеры на основе полиэтиленоксида. Это сыпучие гидрофильные порошки белого или грязно-белого цвета, доступные в широком диапазоне степеней вязкости, соответствующих молекулярной массе от 100 000 до 7 000 000 Да. Полимеры POLYOX™ обладают термопластичными свойствами, быстро гидратируются и очень быстро образуют гидрогели [8]. Это необычное сочетание свойств делает их востребованными в производстве широкого спектра фармацевтических препаратов, в том числе с контролируемым высвобождением, связующих веществ для таблеток и мукоадгезивных лекарственных средств [9]. Из различных видов POLYOX™ мы выбрали POLYOX™ WSR Coagulant, эффективное связующее вещество со смазывающими свойствами и способностью к быстрому гелеобразованию,

preparation of prolonged-release dosage forms of TMD is challenging.

Prolonged-release dosage forms significantly improve treatment compliance by reducing the frequency of dosing [5]. Prolonged-release systems based on solid dispersions (SDs) have recently been increasingly developed and have become the object of many studies. These systems provide potential advantages in terms of drug bioavailability and their prolonged release, and can minimize the risk of burst drug release [6]. Prolonged-release systems can be produced by preparing SDs with solubility-enhancing carriers and then formulating them with controlled-release polymers, or by directly preparing SDs with prolonged-release polymers such as Eudragit® RSPO, ethyl cellulose, Kollidon® SR, POLYOX™, etc. [7].

In our work, TMD SDs were prepared by the solvent evaporation method, using different proportions of POLYOX™ WSR Coagulant or Eudragit® RSPO as polymers that prolong the release.

POLYOX™ polymers are non-ionic ones of polyethylene oxide-based polymers. They are free-flowing, hydrophilic white or off-white powders available in a wide range of viscosity grades corresponding to molecular weights from 100 000 to 7 000 000 Da. POLYOX™ polymers possess thermoplastic properties, hydrate rapidly, and form hydrogels very rapidly [8]. The unique combination of properties makes them useful in the production of a wide range of pharmaceutical formulations, including controlled-release ones, tablet binders, and mucoadhesives [9]. Of the various types of POLYOX™, we selected POLYOX™ WSR Coagulant as an excellent tablet binder with lubricity and rapid hydrogel formation properties for producing controlled-release matrix tablets. POLYOX™ WSR Coagulant has a high molecular weight of 5 000 000 Da and a viscosity of 5500–7500 cP.

Eudragit® polymers are among the most well-known representatives of polymethacrylates. The Eudragit® family has the same general structure (Fig. 1) and differs from each other in their substituents, which impart different chemical properties [8, 10]. In general, Eudragit® polymers are divided into cationic, anionic, and neutral, and are available as powders, granules, aqueous dispersions, and organic solutions. Eudragit® RSPO, poly(ethyl acrylate, methyl methacrylate, 2-trimethylammonioethyl methacrylate chloride) in a ratio of 1:2:0,1, has low permeability and is mainly used to prolong the drug release in various dosage forms, such as tablets, microtablets, and microspheres [11].

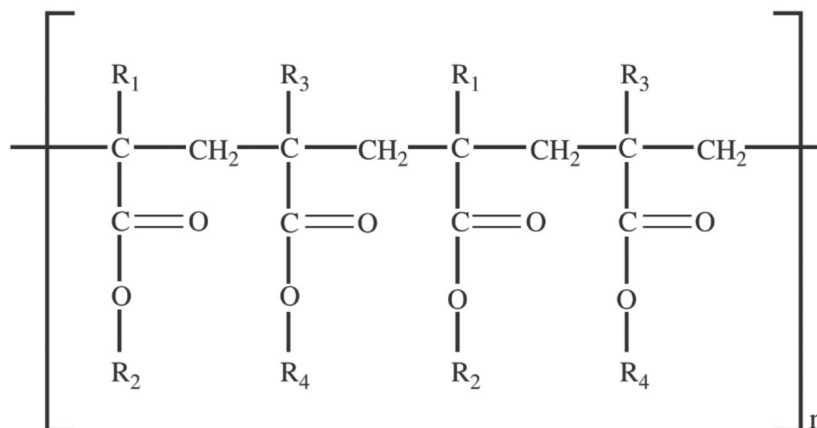


Рис. 1. Основной структурный скелет полимеров Eudragit® [8]  
 Fig. 1. The basic structural skeleton of Eudragit® polymers [8]

используемое в производстве матричных таблеток с контролируемым высвобождением. POLYOX™ WSR Coagulant имеет большую молекулярную массу – 5 000 000 Да и вязкость 5500–7500 сП.

Полимеры Eudragit® являются одними из наиболее известных представителей полиметакрилатов. Семейство Eudragit® имеет одинаковую общую структуру (рис. 1) и отличается друг от друга своими заместителями, которые определяют различные химические свойства [8, 10]. Как правило, полимеры Eudragit® подразделяются на катионные, анионные и нейтральные и выпускаются в виде порошков, гранул, водных дисперсий и органических растворов. Eudragit® RSPO, поли(этилакрилат, метилметакрилат, 2-триметил-аммониоэтилметакрилата хлорид) в соотношении 1:2:0,1, обладает низкой проницаемостью и используется в основном для продления высвобождения в различных лекарственных формах, таких как таблетки, микроtableтты и микро-сферы [11].

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить возможность получения ТД ТМД с пролонгированным высвобождением с использованием различных пропорций Eudragit® RSPO или POLYOX™ WSR Coagulant в качестве полимеров, замедляющих высвобождение действующих веществ.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Использовали ТМД (CAS 5011-34-7, Alcon biosciences Pvt. Ltd., Индия), POLYOX™ WSR Coagulant (CAS 25322-68-3, BASF, Германия),

### AIM OF THE RESEARCH

To investigate the possibility of preparing prolonged-release SDs of TMD using different ratios of Eudragit® RSPO or POLYOX™ WSR Coagulant as polymers that prolong the drug release.

### MATERIALS AND METHODS

We used TMD (CAS 5011-34-7, Alcon biosciences Pvt. Ltd., India), POLYOX™ WSR Coagulant (CAS 25322-68-3, BASF, Germany), Eudragit® RSPO (CAS 33434-24-1, Evonik, Germany), and isopropanol (CAS 67-63-0, Chimmed, Russia). All other chemicals were of analytical grade.

SDs in the ratios of 1:2, 1:4, 1:8 (TMD : polymer) were prepared with each polymer (Table 1) by the solvent evaporation method. TMD was dissolved in excess amount of isopropanol, then a polymer was added and stirred into solution. The solution was evaporated under vacuum using a rotary evaporator at a temperature of  $50 \pm 2^\circ\text{C}$  until a thin film was formed, which then was crushed in a mortar and passed through a 1-mm sieve. The SDs obtained were evaluated for the following parameters.

**Uniformity of active pharmaceutical ingredient (API) content:** the homogeneity of TMD distribution into the polymer was assessed using 3 precisely weighed portions (10 mg TMD) from each formulation. Each portion was ground in a mortar in the appropriate amount of 0,1 M HCl. The obtained suspension or solution (depending on the polymer solubility in 0,1 M HCl) was placed into a 50 ml flask (accounting for washing the mortar and pestle with the solvent used), made up to the mark with 0,1 M HCl, and filtered. The optical density of the filtrate was measured on a spectrophotometer (SF-103, Rus-

Eudragit® RSPO (CAS 33434-24-1, Evonik, Германия), изопропиловый спирт (CAS 67-63-0, Химмед, Россия). Все остальные реактивы были аналитического качества.

ТД в соотношениях ТМД : полимер 1:2, 1:4, 1:8 готовили с каждым полимером (табл. 1) методом удаления растворителя, при этом ТМД растворяли в избыточном количестве изопропилового спирта, затем добавляли полимер и перемешивали до полного растворения. Полученный раствор упаривали в вакууме на роторном испарителе при температуре  $50 \pm 2$  °С до образования тонкой пленки, которую затем измельчали в ступке и протирали через сито с размером отверстий 1 мм. Полученные ТД оценивались по следующим показателям.

**Однородность содержания активной фармацевтической субстанции (АФС):** оценивали равномерность распределения ТМД в полимере, используя 3 точные навески (10 мг ТМД) из каждого приготовленного состава. Каждую навеску растирали в ступке с соответствующим количеством HCl 0,1 М. Полученную суспензию или раствор (в зависимости от растворимости полимера в HCl 0,1 М) помещали в мерную колбу объемом 50 мл (с учетом промывки ступки и пестика использованным растворителем), доводили до метки HCl 0,1 М и фильтровали. Оптическую плотность фильтрата измеряли на спектрофотометре (СФ-103, Россия) при  $\lambda_{\max} = 269$  нм после соответствующего разбавления и рассчитывали концентрацию по предварительно построенной калибровочной кривой [12]. Затем рассчитывали количество ТМД в каждой навеске, результаты представляли как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение.

#### **Фармацевтико-технологические характеристики**

**Сыпучесть и прессуемость:** оценивали в соответствии с общей фармакопейной статьей (ОФС).1.4.2.0016 «Сыпучесть порошков» и ОФС.1.4.2.0024 «Насыпная плотность и плотность после уплотнения» [13], определяя:

1) угол естественного откоса: ТД насыпали с помощью воронки на плоскую горизонтальную поверхность, измеряли высоту и диаметр образовавшегося конуса для определения тангенса, а затем и угла естественного откоса;

2) плотность: измерения проводили на аппарате для измерения плотности Erweka GmbH SVMII (Германия), определяли насыпную плотность ( $\rho_{\text{bulk}}$ ) и плотность после уплотнения ( $\rho_{\text{tapped}}$ ), на основе которых рассчитывали коэффициент Хауснера и индекс Карра по следующим формулам:

сия) at  $\lambda_{\max} = 269$  nm after appropriate dilution, and the concentration was calculated using the calibration curve that was previously plotted [12]. Then, the amount of TMD in each weighed portions was calculated, and the results were presented as a mean  $\pm$  standard deviation.

#### **Pharmaceutical and technological characteristics**

**Flowability and compressibility** were evaluated in accordance with the general pharmacopoeial monograph (GPM).1.4.2.0016 “Flowability of powders” and GPM.1.4.2.0024 “Bulk and tapped density” [13], by determining:

1) angle of repose: SD poured out of a funnel onto a flat horizontal surface, the height and diameter of the cone formed were measured to determine the tangent, and then the angle of repose was calculated;

2) density: measurements were carried out on an Erweka GmbH SVMII tapped density tester (Germany), bulk density ( $\rho_{\text{bulk}}$ ) and tapped density ( $\rho_{\text{tapped}}$ ) were determined, and on their basis, the Hausner ratio and the Carr index were calculated as follows:

$$\text{Hausner ratio} = \rho_{\text{tapped}} / \rho_{\text{bulk}};$$

$$\begin{aligned} \text{Compressibility index (Carr index)} &= \\ &= (\rho_{\text{tapped}} - \rho_{\text{bulk}}) / \rho_{\text{tap}} \times 100\%. \end{aligned}$$

The tests of flowability and compressibility were repeated 3 times for each formulation. The result was presented as mean value  $\pm$  standard deviation.

**Weight loss on drying:** the analysis was carried out in accordance with the GPM. 1.2.1.0010 “Weight loss on drying” [13] on 3 samples (1–2 g) of each formulation using an infrared analyzer Aquilon AV-50 (Russia) at a temperature of  $105 \pm 2$  °С. The results were expressed as: mean value  $\pm$  standard deviation.

**Dissolution test** was conducted in accordance with the GPM.1.4.2.0014.15 “Dissolution test for solid dosage forms” [13] on 6 samples (each contains 50 mg TMD) of each formulation using a Raytor RT 600 paddle dissolution apparatus (China) at 50 rpm in 900 ml of hydrochloric acid (0,1 M) for the first two hours, then in 900 ml of phosphate buffer (pH = 6,8) for the rest of the time, at a temperature of  $37 \pm 0,5$  °С throughout the experiment. Samples of 5 ml were taken at regular time intervals and replaced with 5 ml of pure medium (acidic or buffered). The samples selected were filtered through filters attached to the needles of the apparatus, and the absorbance of the filtrates was measured at  $\lambda_{\max} = 269$  nm, then the amount of released TMD was determined using the calibration curve that was plot-

Коэффициент Хауснера =  $\rho_{\text{tapped}} / \rho_{\text{bulk}}$ ;

Коэффициент прессуемости (индекс Карра) =  
 $= (\rho_{\text{tapped}} - \rho_{\text{bulk}}) / \rho_{\text{tapped}} \times 100 \%$ .

Оценку сыпучести и прессуемости повторяли 3 раза для каждого состава. Результат представляли в виде: среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение.

**Потеря в массе при высушивании:** анализ проводили в соответствии с ОФС.1.2.1.0010 «Потеря в массе при высушивании» [13] на 3 образцах (1–2 г) каждого состава с использованием инфракрасного анализатора влажности «Аквилон АВ-50» (Россия) при температуре  $105 \pm 2$  °С. Результаты выражали в виде: среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение.

**Растворение:** оценивали в соответствии с ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» [13] на 6 образцах (по 50 мг ТМД) каждого состава с использованием аппарата для растворения Raytor RT 600 (Китай) и лопастной мешалки при скорости вращения 50 об./мин в 900 мл соляной кислоты (0,1 М) в течение первых двух часов, затем в 900 мл фосфатного буфера (pH = 6,8) в течение оставшегося времени при температуре  $37 \pm 0,5$  °С в течение всего эксперимента. Пробы объемом 5 мл отбирали через определенные промежутки времени, заменяя их 5 мл чистой среды (кислой или буферной). Отобранные пробы фильтровали через фильтры, прикрепленные к иглам пробоотборника прибора, и измеряли поглощение фильтратов при  $\lambda_{\text{max}} = 269$  нм, после чего определяли количество выделившегося ТМД по предварительно построенной калибровочной кривой (в кислой среде или в фосфатном буфере).

**Рентгенофазовый анализ (РФА):** проводился с использованием дифрактометра D8 (Германия) при Cu K $\alpha$ -излучении, напряжение на трубке 40 кВ, ток 30 мА. По оси x – удвоенный угол дифракции  $2\theta$  (в градусах), по оси y – интенсивность I (в импульсах); над линиями указывались межплоскостные расстояния. Анализ проводили в интервале углов от 5 до 70° с шагом 0,05° и с экспозицией в течение 1 с, образец вращался.

**Микроскопия:** исследование проводилось как для ТМД и полимеров в чистом виде, так и для ТД с использованием цифрового микроскопа Saike Digital (Китай). Небольшое количество (около 20 мг) исследуемого порошка помещали на предметное стекло и изучали на темном фоне при 40-кратном увеличении.

ted previously (in acidic medium or in phosphate buffer).

**X-ray diffraction (XRD) data analysis** was performed using a X-ray diffractometer D8 (Germany) Cu K $\alpha$  radiation with a tube voltage of 40 kV and a current of 30 mA. On the x-axis, the doubled diffraction angle was  $2\theta$  (in degrees), on the y-axis, the intensity is I (in pulses); interplane distances were indicated above the lines. The analysis was performed in the range of angles from 5 to 70° with a step of 0,05° and an exposure time of 1 s, the sample was rotated.

**Microscopy** was performed both for TMD and polymers as pure materials, as well as for SD, using a Saike Digital microscope (China). A small amount (about 20 mg) of the powder tested was placed on a glass slide and studied in a dark field at magnification  $\times 40$ .

## RESULTS AND DISCUSSION

Using the solvent removal method, 6 formulations of TMD SDs were prepared, which were then subjected to various tests. The API TMD was evenly distributed in each formulation, and its content ranged from 96,91 to 103,16% (Table 1).

The SDs obtained showed good technological characteristics: the values of the angle of repose, Hausner ratio, and Carr index were in a good to excellent range, and the weight loss during drying was 1,08–2,24% (Table 1), indicating their suitability for further pharmaceutical processing.

The dissolution time of the obtained SDs varied depending on the type and proportion of the polymer, i.e. the higher the polymer : API ratio, the lower the dissolution rate. However, POLYOX™ WSR Coagulant failed to prolong the TMD release from SDs (SDp1, SDp2, SDp3) prepared, although, according to literature data, this polymer is successfully used to produce prolonged-release tablets, for example, by wet granulation. This can be explained rather by the faster dissolution of TMD, preceding the swelling of the polymer, i.e. the formation of a gel barrier that is capable to delay the release of the drug, which is the essential mechanism of drug release from POLYOX™-based prolonged-release tablets [14]. Besides, 68% of the TMD, contained in SDe1 (TMD : Eudragit® RSPO 1:2), dissolved within 2 h. However, increasing the proportion of this polymer to 4 (SDe2 and 8 (SDe3) led to a delay in the TMD release up to 12 and 17 h, respectively, which is consistent with the aim of our study to obtain TMZ SDs with prolonged release.

A comparison of the XRD analysis data for the pure TMD API (Fig. 2, A) and the TMD API recrystal-

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Методом удаления растворителя были приготовлены 6 составов ТД ТМД, которые затем подверглись различным испытаниям. АФС ТМД была равномерно распределена в каждом составе, а ее содержание варьировалось в пределах 96,91–103,16 % (табл. 1).

Полученные ТД обладали хорошими технологическими характеристиками: значения угла естественного откоса, коэффициента Хауснера и индекса Карра находились в диапазоне «хорошо – отлично», а потеря в массе при высушивании составила 1,08–2,24 %, (см. табл. 1), что свидетельствует о возможности их использования в дальнейших фармацевтических исследованиях.

Время растворения полученных ТД варьировало в зависимости от типа и доли полимера: чем выше было соотношение полимер : АФС, тем меньше была скорость растворения. Однако POLYOX™ WSR Coagulant не влиял на пролонгацию высвобождения ТМД из ТД (ТДр1, ТДр2, ТДр3), хотя, согласно литературным данным, этот полимер успешно используется для получения таблеток с пролонгированным высвобождением, например, методом влажной грануляции. Это может быть объяснено скорее более быстрым растворением ТМД, предшествующим набуханию полимера, т.е. образованию гелевого барьера, способного задержать высвобождение препарата, что является основным механизмом высвобождения препарата из лекарственных форм пролонгированного действия, полученных на основе POLYOX™ [14]. Кроме того, 68 % ТМД,

lized in isopropanol (Fig. 2, B) showed the absence of TMD API polymorphism, as no shift or significant change in peak intensity was observed. Furthermore, a comparison of the XRD profiles for TMD, polymers, and SDs ( Fig. 2) indicates the formation of SDs in which TMD is molecularly dispersed within the polymer [15].

Microscopic examination revealed a change in the crystalline nature of the API of TMD as a result of the formation of SDs in non-spherical particles (Fig. 3).

## CONCLUSION

In this study, SDs of a highly soluble active substance – TMD were prepared by the solvent evaporation method using isopropanol as a solvent and different proportions of Eudragit® RSPO or POLYOX™ WSR Coagulant as a polymer well-known for its ability to prolong the drug release. The obtained SDs met the requirements for drug content uniformity and had the pharmaceutical and technological characteristics that are necessary for further pharmaceutical investigation. The XRD analysis and microscopic examination confirmed the formation of SDs in which the API is molecularly dispersed within the polymer. However, the dissolution test results showed that POLYOX™ WSR Coagulant failed to prolong the release of SDs at the studied ratios. Furthermore, in the formulation prepared with Eudragit® RSPO at a ratio of 1:2, approximately 68% of TMD released within the first 2 h of dissolution. However, increasing the API : Eudragit® RSPO ratio to 1:4 and 1:8 resulted

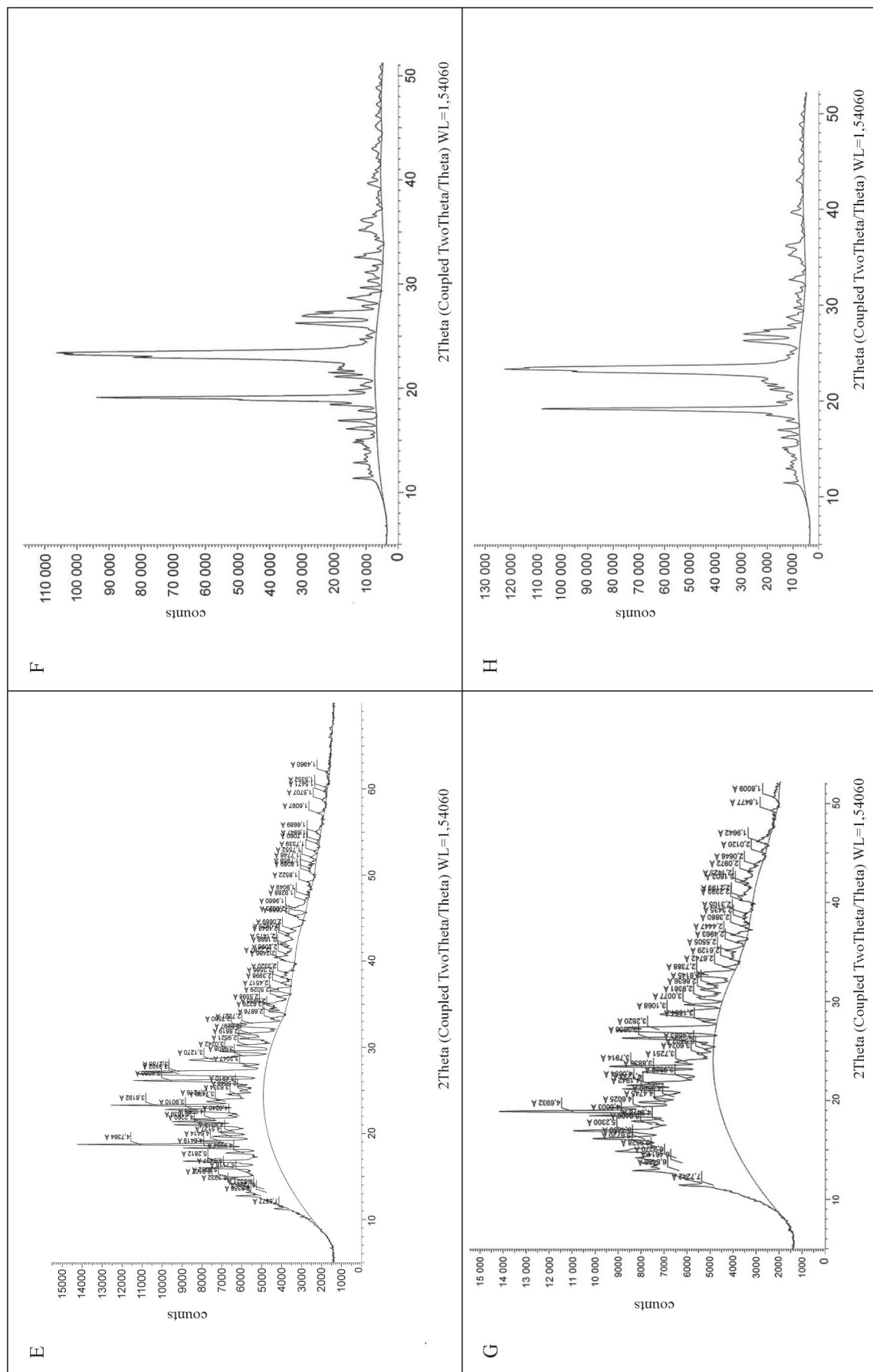
**Таблица 1.** Состав и характеристики приготовленных твердых дисперсий  
**Table 1.** Formulation and characteristics of the solid dispersions prepared

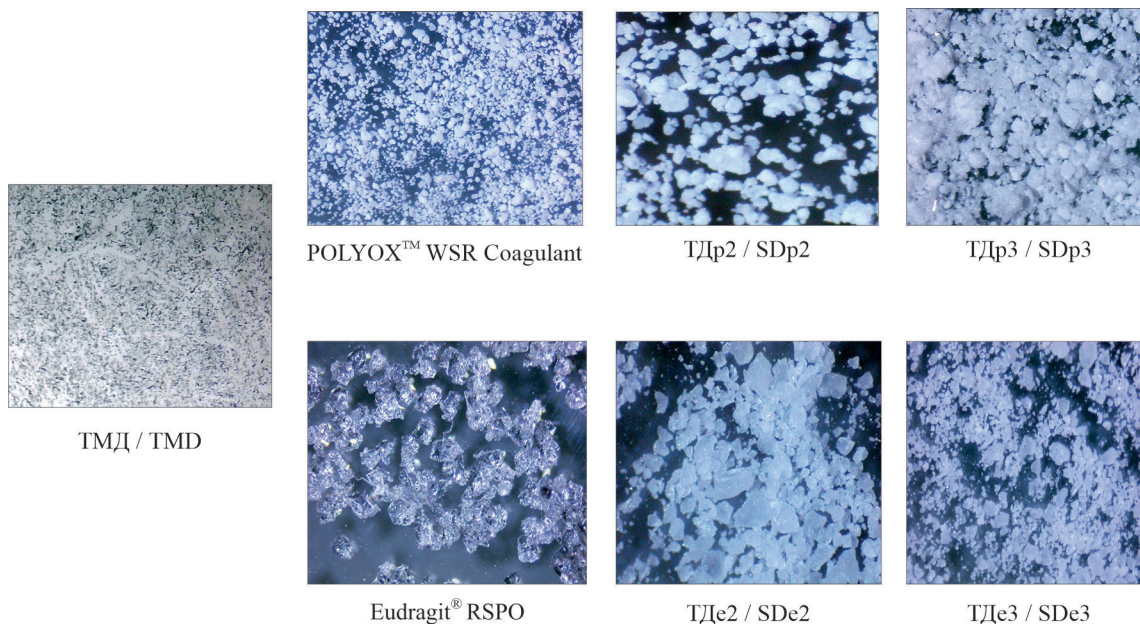
Состав / Formulation				Характеристики / Characteristics					
Экспериментальный образец Experimental sample	ТМД TMD	Eudragit® RSPO	POLYOX™ WSR Coagulant	Содержание АФС, % API content, %	Угол естественного откоса, ° Angle of repose, °	Коэффициент Хауснера Hausner ratio	Индекс Карра, % Carr index, %	Потеря в массе при высушивании, % Weight loss on drying, %	Время растворения, ч Dissolution time, h
ТДр1 / SDp1	1	–	2	102,06 ± 1,10	34,25 ± 0,36	1,20 ± 0,01	16,52 ± 0,61	1,13 ± 0,05	0,5
ТДр2 / SDp2	1	–	4	99,48 ± 2,57	34,12 ± 0,17	1,17 ± 0,01	14,58 ± 0,77	1,63 ± 0,04	1
ТДр3 / SDp3	1	–	8	98,76 ± 1,19	31,10 ± 0,17	1,12 ± 0,01	10,66 ± 0,87	2,18 ± 0,06	1,5
ТДе1 / SDe1	1	2	–	98,18 ± 0,17	30,30 ± 0,21	1,15 ± 0,02	12,89 ± 0,93	2,19 ± 0,04	2
ТДе2 / SDe2	1	4	–	99,30 ± 0,58	31,42 ± 0,25	1,15 ± 0,01	13,06 ± 0,69	1,20 ± 0,04	12
ТДе3 / SDe3	1	8	–	99,12 ± 0,78	29,22 ± 0,50	1,13 ± 0,01	11,28 ± 0,58	1,65 ± 0,05	17

Примечание. ТД – твердая дисперсия; ТМД – триметазидина дигидрохлорид; АФС – активная фармацевтическая субстанция; ТДр – твердая дисперсия, POLYOX; ТДе – твердая дисперсия, Eudragit.

Abbreviations: SD – solid dispersion; TMD – trimetazidine dihydrochloride; API – active pharmaceutical ingredient; SDp – solid dispersion, POLYOX™; SDe – solid dispersion, Eudragit®.







**Рис. 3.** Микрофотографии триметазида дигидрохлорида (ТМД), Eudragit® RSPO, POLYOX™ WSR Coagulant и приготовленных с ними твердых дисперсий (ТДр – твердая дисперсия, POLYOX™; ТДе – твердая дисперсия, Eudragit)

**Fig. 3.** Microphotographs of trimetazidine dihydrochloride (TMD), Eudragit® RSPO, POLYOX™ WSR Coagulant, and the solid dispersions prepared with them (SDp – solid dispersion, POLYOX™; SDe – solid dispersion, Eudragit®)

содержащегося в ТДе1 (ТМД : Eudragit® RSPO 1:2), растворилось в течение 2 часов. Однако увеличение доли этого полимера до 4 (ТДе2) и 8 (ТДе3) привело к задержке высвобождения ТМД до 12 и 17 ч соответственно, что согласуется с целью нашего исследования по получению ТД ТМД с пролонгированным высвобождением.

Сравнение данных РФА чистой АФС ТМД (рис. 2, А) и АФС ТМД после перекристаллизации в изопропиловом спирте (рис. 2, В) показало отсутствие полиморфизма АФС ТМД, поскольку не наблюдалось сдвига или значительного изменения интенсивности пика. Кроме того, сравнение профилей рентгеновской дифракции ТМД, полимеров и ТД (см. рис. 2) указывают на образование ТД, в которых ТМД молекулярно диспергирован в полимере [15].

Микроскопическое исследование показало изменение кристаллической природы АФС ТМД вследствие образования ТД в несферических частицах (рис. 3).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном исследовании ТД легкорастворимого действующего вещества – ТМД были получены методом удаления растворителя – изопропилового спирта и использования различных пропорций Eudragit® RSPO или POLYOX™ WSR Coagulant в качестве полимера, известного своей

in SDs with prolonged release of API up to 12 and 17 h, respectively. Thus, SDs can be an effective technology for prolonging the release of water-soluble drugs using suitable carriers in appropriate proportions.

**Acknowledgments.** The authors express their gratitude to the pharmaceutical company Mir-Pharm for providing the API of TMD and polymers.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

способностью пролонгировать высвобождение. Полученные ТД отвечали требованиям однородности содержания действующего вещества и обладали фармацевтико-технологическими характеристиками, необходимыми для проведения дальнейших фармацевтических исследований. Результаты РФА и микроскопического исследования свидетельствовали об образовании ТД, в которых АФС молекулярно диспергирована в полимере. Вместе с тем результаты теста на растворение показали, что POLYOX™ WSR Coagulant не обеспечивает получения ТД пролонгированного высвобождения в исследуемых соотношениях. Кроме того, в составе, при-

готовленном с Eudragit® RSPO в соотношении 1:2, высвобождалось около 68 % ТМД в течение первых 2 часов растворения. Однако увеличение соотношения АФС : Eudragit® RSPO до 1:4 и 1:8 привело к получению ТД, которые обеспечивали длительное высвобождение АФС в период до 12 и 17 ч соответственно. Таким образом, ТД могут быть эффективной технологией для пролонгирования высвобождения водорастворимых действующих веществ с использованием

подходящих носителей в соответствующих пропорциях.

**Благодарность.** Авторы выражают благодарность фармацевтической компании «Мир-Фарм» за предоставление АФС ТМД и полимеров.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bezuglov E., Zholinsky A., Shoshorina M. et al. The application of trimetazidine in healthy individuals: a systematic review // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2023;27(14):6882-6889. DOI: 10.26355/eur-rev\_202309\_33160.
2. Singh D., Oladimeji-Salami J., Akindele A.J. New insights on pharmacological and therapeutic potentials of trimetazidine beyond anti-anginal drug: A comprehensive review // *Eur. J. Pharmacol.* 2024;985:177062. DOI: 10.1016/j.ejphar.2024.177062.
3. Nassiri S., van de Bovenkamp A.A., Remmelzwaal Sh. et al. Effects of trimetazidine on heart failure with reduced ejection fraction and associated clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis // *Open Heart.* 2024;11(1):e002579. DOI: 10.1136/openhrt-2023-002579.
4. Dandagi P.M., Singh A., Manvi F.V., Belekar A.M. Formulation and effect of viscosity and concentration of methocel on release characteristics of trimetazidine matrix tablets // *Int. J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* 2012;4(1):230-235.
5. Parikshit P. A review on nanoparticle-loaded hydrogels for extended drug release // *Asian J. Pharm. Tech.* 2024;14(1):55-58. DOI: 10.52711/2231-5713.2024.00011.
6. Patel K., Shah Sh., Patel J. Solid dispersion technology as a formulation strategy for the fabrication of modified release dosage forms: A comprehensive review // *Daru.* 2022;30(1):165-189. DOI: 10.1007/s40199-022-00440-0.
7. Bhosale N., Velhal A., Redasani V.K. et al. An overview on sustained release formulations using solid dispersion as solubility enhancement technique // *Asian J. Pharmaceut. Res. Dev.* 2023;11(3): 84-91.
8. Sheskey P.J., Cook W.G., Gable C.G. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 8th ed. Pharmaceutical Press: London, UK and American Pharmacists Association: Washington, USA. 2017. 1184 p.
9. Shah A.P., Bhandary S.R. POLYOX (polyethylene oxide) - applications in pharma industry // *Pharmaceut. Rev.* 2010;8(3).
10. Elzayat E.M., Abdel-Rahman A.A., Ahmed S.M. et al. Multiple response optimization of processing and formulation parameters of Eudragit RL/RS-based matrix tablets for sustained delivery of diclofenac // *Pharm. Dev. Technol.* 2017;22:928-398. DOI: 10.1080/10837450.2016.1212880.
11. Khodaverdi E., Tekie F.S.M., Amoli S.S., Sadeghi F. Comparison of plasticizer effect on thermo-responsive

## REFERENCES

1. Bezuglov E., Zholinsky A., Shoshorina M. et al. The application of trimetazidine in healthy individuals: a systematic review. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2023;27(14):6882-6889. DOI: 10.26355/eur-rev\_202309\_33160.
2. Singh D., Oladimeji-Salami J., Akindele A.J. New insights on pharmacological and therapeutic potentials of trimetazidine beyond anti-anginal drug: A comprehensive review. *Eur. J. Pharmacol.* 2024;985:177062. DOI: 10.1016/j.ejphar.2024.177062.
3. Nassiri S., van de Bovenkamp A.A., Remmelzwaal Sh. et al. Effects of trimetazidine on heart failure with reduced ejection fraction and associated clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart.* 2024;11(1):e002579. DOI:10.1136/openhrt-2023-002579.
4. Dandagi P.M., Singh A., Manvi F.V., Belekar A.M. Formulation and effect of viscosity and concentration of methocel on release characteristics of trimetazidine matrix tablets. *Int. J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* 2012;4(1):230-235.
5. Parikshit P. A review on nanoparticle-loaded hydrogels for extended drug release. *Asian J. Pharm. Tech.* 2024;14(1):55-58. DOI: 10.52711/2231-5713.2024.00011.
6. Patel K., Shah Sh., Patel J. Solid dispersion technology as a formulation strategy for the fabrication of modified release dosage forms: A comprehensive review. *Daru.* 2022;30(1):165-189. DOI: 10.1007/s40199-022-00440-0.
7. Bhosale N., Velhal A., Redasani V.K. et al. An overview on sustained release formulations using solid dispersion as solubility enhancement technique. *Asian J. Pharmaceut. Res. Dev.* 2023;11(3): 84-91.
8. Sheskey P.J., Cook W.G., Gable C.G. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 8th ed. Pharmaceutical Press: London, UK and American Pharmacists Association: Washington, USA. 2017. 1184 p.
9. Shah A.P., Bhandary S.R. POLYOX (polyethylene oxide) - applications in pharma industry. *Pharmaceut. Rev.* 2010;8(3).
10. Elzayat E.M., Abdel-Rahman A.A., Ahmed S.M. et al. Multiple response optimization of processing and formulation parameters of Eudragit RL/RS-based matrix tablets for sustained delivery of diclofenac. *Pharm. Dev. Technol.* 2017;22:928-398. DOI: 10.1080/10837450.2016.1212880.
11. Khodaverdi E., Tekie F.S.M., Amoli S.S., Sadeghi F. Comparison of plasticizer effect on thermo-responsive

- properties of Eudragit RS films // *AAPS PharmSci-Tech*. 2012;13:1024-1030. DOI: 10.1208/s12249-012-9827-у.
12. Альрухаие Р., Суслина С.Н. Разработка и валидация методики количественного определения триметазида дигидрохлорида для исследовательских целей // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2024;8(1):64-74. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-1-64-74.
  13. Государственная фармакопея РФ. XV изд. М., 2023. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/?ysclid=me2g4hcj30860500137> (дата обращения: 28.07.2025).
  14. Коцур Ю.М., Флисюк Е.В. Современные полимеры в технологии таблеток с пролонгированным высвобождением // *Формулы фармации*. 2020;2(1):36-43. DOI: 10.17816/phf21267.
  15. Meng F., Gala U., Chauhan H. Classification of solid dispersions: correlation to (i) stability and solubility (ii) preparation and characterization techniques // *Drug Dev. Ind. Pharmacy*. 2015;41(9):1401-1415. DOI: 10.3109/03639045.2015.1018274.
12. Alrouhayyah R., Suslina S.N. Development and validation of an accessible analytical method for the quantification of trimetazidine dihydrochloride for research purposes. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2024;8(1):64-74. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-1-64-74.
  13. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 15th ed. (2023). Moscow. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/?ysclid=me2g4hcj30860500137> (accessed 28.07.2025).
  14. Kotsur Ju.M., Flisyuk E.V Modern polymers in prolonged release tablet technology. *Pharmacy Formulas*. 2020;2(1):36-43. DOI: 10.17816/phf21267. (In Russ.)
  15. Meng F., Gala U., Chauhan H. Classification of solid dispersions: correlation to (i) stability and solubility (ii) preparation and characterization techniques. *Drug Dev. Ind. Pharmacy*. 2015;41(9):1401-1415. DOI: 10.3109/03639045.2015.1018274.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Альрухаие Раним** – ассистент кафедры общей фармацевтической и биомедицинской технологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» (РУДН), Москва, Россия; кафедра аналитической и пищевой химии, факультет фармации, Университет Дамаска, Дамаск, Сирия. ORCID: 0000-0001-9651-2913.

**Суслина Светлана Николаевна** – д-р фармацевт. наук, доцент, заведующий кафедрой общей фармацевтической и биомедицинской технологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» (РУДН), Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-7333-2263.

### ABOUT THE AUTHORS

**Ranim Alrouhayyah** – Assistant, Department of General Pharmaceutical and Biomedical Technology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia; Department of Analytical and Food Chemistry, Faculty of Pharmacy, Damascus University, Damascus, Syria. ORCID: 0000-0001-9651-2913.

**Svetlana N. Suslina** – Dr. Sci. (Pharmaceut.), Associate Professor, Head, Department of General Pharmaceutical and Biomedical Technology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-7333-2263.