



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2007112995/15, 09.09.2004

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
09.09.2004

(43) Дата публикации заявки: 27.10.2008

(45) Опубликовано: 10.06.2010 Бюл. № 16

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: US 4521402, 04.06.1985. WO 1999051209 А,
14.10.1999.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 09.04.2007(86) Заявка РСТ:
MX 2004/000064 (09.09.2004)(87) Публикация РСТ:
WO 2006/028362 (16.03.2006)Адрес для переписки:
191036, Санкт-Петербург, а/я 24,
"НЕВИНПАТ", пат.пов. А.В.Поликарпову

(72) Автор(ы):

ЭСТРАДА ФЛОРЕС Луис (МХ),
ДУЭНЬЯС ГОНСАЛЕС Альфонсо (МХ),
БОРБОЛЛА ГАРСИЯ Артуро (МХ),
СЕРНА МАРТИНЕС Рауль (МХ),
РИВЕРА ЭРНАНДЕС Альфредо (МХ),
МОАР БЕТАНКУР Александр (МХ)

(73) Патентообладатель(и):

Психофарма, С.А., де С.В. (МХ)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ПРОЛОНГИРОВАННОГО
ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ГИДРАЛАЗИНА И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ
ВСПОМОГАТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА

(57) Реферат:

Изобретение относится к лекарственным средствам и касается фармацевтической композиции с пролонгированным высвобождением гидралазина для лечения рака, отличающейся тем, что она содержит: (а) от 10 до 70% гидралазина гидрохлорида в качестве активного ингредиента; (б) от 3 до 50% одного или более чем одного полимера, который лимитирует скорость высвобождения указанного активного ингредиента; (в) от 15 до 40% разбавителя; (г) от 5 до 20%

гидрофильного полимера, ограничивающего скорость высвобождения; и (д) от 0,1 до 2% смазывающего агента, где указанную композицию применяют при скоростях высвобождения до 7,58 мг/ч включительно в течение 24 часов. Изобретение направлено на создание лекарственной формы с пролонгированным высвобождением гидралазина, обеспечивающей постоянные концентрации активного начала в крови. 2 з.п. ф-лы, 4 ил.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.
A61K 31/502 (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2007112995/15, 09.09.2004**

(24) Effective date for property rights:
09.09.2004

(43) Application published: **27.10.2008**

(45) Date of publication: **10.06.2010 Bull. 16**

(85) Commencement of national phase: **09.04.2007**

(86) PCT application:
MX 2004/000064 (09.09.2004)

(87) PCT publication:
WO 2006/028362 (16.03.2006)

Mail address:
**191036, Sankt-Peterburg, a/ja 24, "NEVINPAT",
pat.pov. A.V.Polikarpovu**

(72) Inventor(s):

**EhSTRADA FLORES Luis (MX),
DUEhN'JaS GONSALES Al'fonso (MX),
BORBOLLA GARSIIa Arturo (MX),
SERNA MARTINES Raul' (MX),
RIVERA EhRMANDES Al'fredo (MX),
MOAR BETANKUR Alekhandro (MX)**

(73) Proprietor(s):

Psikofarma, S.A., de S.V. (MX)

(54) PHARMACEUTIC COMPOSITION FOR PROLONGED RELEASE OF HYDRALAZINE AND ITS APPLICATION AS AXILLIARY MEDICATION IN CANCER TREATMENT

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medications and deals with pharmaceutical composition with prolonged release of hydralazine for cancer treatment, which differs in that it contains: (a) from 10% to 70% of hydralazine hydrochloride as active ingredient; (b) from 3% to 50% of one or more than one polymer, limiting the rate of said active ingredient release; (c) from 15% to 40% of diluent;

(d) from 5 to 20% of hydrophilic polymer, limiting release rate; and (e) from 0.1 to 2% of lubricating agent, where said composition is applied at release rate to 7.58 mg/h inclusive during 24 hours.

EFFECT: invention is aimed at creation of medicinal form with prolonged release of hydralazine, ensuring constant concentration of active principle in blood.

3 cl, 4 dwg, 2 ex

RU 2 391 102 C2

RU 2 391 102 C2

Техническая область изобретения

Настоящее изобретение относится к области фармацевтических продуктов, более конкретно оно относится к фармацевтической лекарственной форме для пролонгированного высвобождения гидралазина, который является полезным в качестве реактиватора для метилированных супрессорных генов, не экспрессируемых во время развития злокачественного заболевания, такого как рак. Поэтому указанная фармацевтическая форма пролонгированного высвобождения может быть использована в качестве вспомогательного средства при лечении рака.

Предпосылки изобретения

На экспериментальном уровне гидралазин продемонстрировал деметилирующее действие на различные супрессорные гены, что свидетельствует о том, что указанное действие не является специфичным в отношении отдельного гена. Как деметилирующее действие, так и реактивирующее действие гидралазина на супрессорные гены было подтверждено *in vitro* и *in vivo*.

Таблетки представляют собой твердые фармацевтические лекарственные формы, содержащие один или более активных ингредиентов, обычно смешанных с подходящими эксципиентами, и их вводят различными путями. Таблетки производят прессованием порошков или гранул, используя механическое оборудование, снабженное соответствующими матрицами и пуансонами. При изготовлении таблеток обычно используют эксципиенты, такие как разбавители, связывающие агенты, разрыхляющие агенты и смазывающие вещества. Также могут присутствовать другие ингредиенты, такие как красители и корригенты. Для изготовления таблеток используют три основных способа: влажное гранулирование, сухое гранулирование и прямое прессование.

Таблетки могут быть покрыты оболочкой для защиты их компонентов от воздействия воздуха, влаги или света, для маскировки неприятного вкуса или запаха, для улучшения внешнего вида и для контроля места высвобождения активного ингредиента в желудочно-кишечном тракте.

Таблетки с простым покрытием. В некоторых случаях таблетки покрывают сахаром (драже), который наносят посредством водных суспензий. Затем таблетки с покрытием подвергают глянецовке с использованием разбавленных растворов воска в таких растворителях, как хлороформ, или порошковых смесей. Перед нанесением сахарного покрытия часто наносят покрытия, изготовленные из таких веществ, как шеллак или ацетофталат целлюлозы, в неводных растворителях.

Таблетки с энтеросолюбильным покрытием. В том случае, когда активный ингредиент подвержен разложению или нейтрализации под действием желудочных жидкостей, или тогда, когда он может раздражать слизистую оболочку желудка, рекомендовано энтеросолюбильное покрытие. Такое покрытие предназначено для того, чтобы задерживать высвобождение активного начала до тех пор, пока таблетка не пройдет через желудок. Термин «отсроченное высвобождение» используется в Мексиканской Фармакопее, седьмое издание, и соответствующие монографии включают анализы и подробное изложение, касающиеся высвобождения активного ингредиента.

Таблетки пролонгированного высвобождения. Их готовят таким образом, чтобы высвобождение активного ингредиента происходило в течение пролонгированного периода времени после введения дозы. Для описания таких фармацевтических лекарственных форм также используются такие выражения, как «продленное высвобождение», «продолжительное действие», «повторное действие» и «длительное

высвобождение». Термин «пролонгированное высвобождение», тем не менее, используют для фармакопейных целей и требований в отношении высвобождения.

Пероральные лекарственные формы пролонгированного высвобождения. Когда лекарственное средство вводят перорально в множественных дозах, используя традиционные фармацевтические лекарственные формы (например таблетка, таблетка с сахарным покрытием, капсула), и анализируют кривую концентрации лекарственного средства в плазме с течением времени, наблюдают типичный график, согласно которому терапевтически эффективные уровни лекарственного средства в плазме достигаются только в течение относительно короткого периода времени. Случай 1: это идеальная ситуация. Концентрации лекарственного средства в плазме непрерывно находятся на терапевтическом уровне (предел надежности или терапевтический индекс). Случай 2: пики кривых достигают токсических уровней (МТС = 20 мг/мл) с возможным наличием связанных с лекарственным средством побочных реакций (ПР) и признаков интоксикации. Случай 3: минимальная концентрация в плазме (МРС = 10 мг/мл) находится на неэффективном уровне.

Для того чтобы избежать указанных недостатков и в то же самое время решить три основные указанные выше задачи, современные тенденции в фармацевтических исследованиях направлены на поиск твердых пероральных лекарственных форм, которые высвобождают активное начало не быстрым образом, как в случае обычных твердых пероральных лекарственных форм, а модифицированным и надлежащим образом контролируемым путем. Лекарственные формы контролируемого высвобождения могут быть разбиты на следующие группы.

Лекарственные формы с отсроченным высвобождением: активный ингредиент высвобождается глобально, но не немедленно, а через определенный период времени (примерно 2-4 часа) после введения дозы. Целью является избежание воздействия желудочных секретов, так что лекарственное средство контактирует с органическими жидкостями только после того, как пероральная лекарственная форма достигнет кишечника.

Эти лекарственные формы соответствуют классическим пероральным лекарственным формам с энтеросолюбильным покрытием, которое нерастворимо в среде желудочной кислоты, но растворимо в нейтральном или слабо щелочном окружении, и их готовят путем нанесения на таблетку, таблетку с сахарным покрытием или желатиновую капсулу тонкого слоя покрытия (шеллак или глазурь) с вышеупомянутыми характеристиками растворимости.

Лекарственные формы с пролонгированным высвобождением: это лекарственные формы, в которых после начального высвобождения определенного количества активного ингредиента указанное высвобождение продолжается в течение такого периода времени (по меньшей мере 6-8 часов), что обеспечиваются терапевтически активные уровни лекарственного средства в плазме на протяжении указанного периода времени. С помощью этого типа системы высвобождения могут быть получены нефлуктуирующие терапевтические уровни, постоянные в пределах терапевтического диапазона, даже без модификаций дозы, или с относительно более длинным временным интервалом (например, 8-12 часов) между дозами.

Лекарственные формы с длительным высвобождением: в этих системах имеет место начальное частичное высвобождение активного начала, высвобождение которого продолжается одинаковым и постоянным образом, что обеспечивает терапевтически активные уровни лекарственного средства в плазме в течение относительного длительного периода времени (12-24 часа). С этим типом перорального введения

могут быть получены непрерывные терапевтические уровни в плазме, всегда с запасом надежности, в течение периодов времени, достаточно длительных для того, чтобы сделать возможной очень простую схему приема в виде одной дозы в день, таких как OROS или PUSH-PULL системы.

5 Как очевидно, при пероральной форме введения максимальное время длительного высвобождения лекарственного средства диктуется временем, в течение которого
указанная лекарственная форма проходит вдоль кишечного тракта пациента (24-48
10 часов). Зачастую трудно установить разницу между пероральными формами с
продолженным высвобождением и пероральными формами с длительным
высвобождением. По этой причине обе системы в настоящее время идентифицируют
как формы продленного высвобождения, а термин «длительное высвобождение»
используют для других фармацевтических форм (особенно инъеклируемых депо или
15 подкожных имплантатов), которые обеспечивают, при одной дозе лекарственного
средства, длительное терапевтическое действие в течение очень продолжительных
периодов времени (месяцы или даже годы). Однако, поскольку имеются значительные
различия между пероральными формами продленного высвобождения и
пероральными формами длительного высвобождения в отношении механизма,
20 используемого для достижения отсроченного действия (то есть механизма,
посредством которого активный ингредиент высвобождается медленно и постепенно),
было предпочтительней поддерживать это различие, хотя разница в результатах,
получаемых с обеими формами высвобождения (продленного и длительного)
иногда бывает скорее теоретическая, нежели реальная.

25 Что касается лекарственных форм с продленным высвобождением гидралазина, то в патенте США 4606909 описаны фармацевтические препараты на
основе гомогенных гранул, которые в конечном итоге покрыты полимером, который
контролирует скорость высвобождения. Однако, исходя из того, что показано в
30 описании этого документа, можно понять, что он относится к химической форме
отсроченного высвобождения, поскольку отсроченным является только достижение
максимального концентрационного пика. В этом отношении следует принять во
внимание, что все количество лекарственного средства высвобождается только тогда,
когда в тонком кишечнике при рН примерно 6,5 происходит полная эрозия покрытия.
35 Препараты, созданные способами согласно патенту США 4606909, могут быть
использованы только путем заполнения ими капсул, поскольку для этих гранул
важно, чтобы они были свободными и независимыми друг от друга. Этот тип
препарата пригоден в качестве системы для способа с отсроченным высвобождением,
40 но не для способа с контролируемым высвобождением.

Существуют другие способы получения и создания препаратов продленного высвобождения, такие как описанные в патенте США 4952402, в котором предложен тип микрочастиц или «фармасом» с чрезвычайно маленьким размером.

45 Хотя в предшествующем уровне техники имеются некоторые способы получения
препаратов продленного высвобождения, каждый из этих препаратов
пригоден для разных и специфических типов лекарственных средств. Ни один из
способов, известных из уровня техники, не дает возможности их применения для
получения действительно полезных и эффективных фармацевтических композиций
50 гидралазина, которые могли бы быть введены при различных типах заболеваний,
среди которых может быть упомянут рак. Поэтому задача настоящего изобретения
заключается в том, чтобы предложить фармацевтическую композицию в форме
таблетки, содержащей полимерную матрицу, активный ингредиент и эксципиенты. В

задачу изобретения также входило предложение системы пролонгированного высвобождения лекарственного средства, которая высвобождает активный ингредиент со скоростью, необходимой для достижения и поддержания постоянной концентрации указанного активного начала в крови.

5 В задачу изобретения также входило предложить систему пролонгированного высвобождения такого лекарственного средства, как гидралазин, высвобождение которого было бы эквивалентно аналогичной концентрации при непрерывной внутривенной инфузии, где гидралазин вводят пациенту с постоянной скоростью, 10 которая равна скорости элиминации.

Задача настоящего изобретения также заключалась в том, чтобы предложить систему пролонгированного высвобождения, скорость высвобождения в которой является независимой от количества гидралазина, оставшегося в лекарственной 15 форме, причем указанная скорость высвобождения также является постоянной на протяжении заданного периода времени.

В задачу изобретения также входило предложение такой системы пролонгированного высвобождения на основе фармацевтической композиции гидралазина, которая обеспечивает быстрое достижение терапевтического уровня и 20 длительную и одинаковую концентрацию на протяжении заданного периода времени, причем эта форма дозирования в общем содержит две части: начальная доза, которая высвобождает лекарство немедленно, и поддерживающая доза, ответственная за пролонгированное высвобождение, пригодное для лечения рака.

Краткое описание графических материалов

25 На Фиг.1 показан типичный профиль высвобождения (количество высвобожденного лекарственного средства [Q] в зависимости от времени), полученный для одной из композиций, охватываемых данным изобретением.

На Фиг.2 представлена математическая трансформация указанного типичного 30 профиля высвобождения, представленного на Фиг.1.

На Фиг.3 представлен типичный профиль высвобождения (количество высвобожденного лекарственного средства [Q] в зависимости от времени), полученный для одной из композиций согласно настоящему изобретению.

35 На Фиг.4 представлена математическая трансформация указанного типичного профиля высвобождения, представленного на Фиг.3.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции пролонгированного высвобождения гидралазина. Согласно настоящему изобретению 40 предложено получение такой фармацевтической композиции, что терапевтический уровень может быть достигнут быстро и при длительной и одинаковой концентрации на протяжении заданного периода времени, причем эта форма дозирования в общем состоит из двух частей: начальная доза, которая немедленно высвобождает гидралазин, и поддерживающая доза, ответственная за пролонгированное 45 высвобождение гидралазина с такими скоростями, чтобы было возможно использовать указанную фармацевтическую композицию для лечения рака.

С учетом вышеизложенного, настоящее изобретение базируется на хорошо известных фармакокинетических параметрах гидралазина, о которых сообщается в 50 литературе. Оно основано на данных Dueñas и соавторов (Reactivation of tumor suppressor genes by the cardiovascular drugs hydralazine and procainamide and their potential use in cancer therapy; in Clinical Research Vol.9, 1596-1603, May 2003) о том, что приемлемыми необходимыми являются скорости высвобождения приблизительно 7,58

мг/ч в течение 24 часов, что делает возможным при описываемом лечении поддерживать желаемое деметилирующее действие и избегать гипотензивного действия.

5 Фармацевтическая композиция, которая является объектом настоящего изобретения, состоит из следующего: от 10 до 70% гидралазина гидрохлорида в качестве активного ингредиента; от 3 до 50% лимитирующей скорость высвобождения полимера, выбранного из любого из следующих соединений или их смесей: этилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, 10 гидроксипропилцеллюлоза, производные метакриловой кислоты или карбомера; от 15 до 40% разбавителя, выбранного из крахмала, лактозы, микрокристаллической целлюлозы, одноосновного фосфата кальция или дикальция фосфата, углеводов спиртов, таких как сорбит или манит, или их смесей; от 5 до 20% гидрофильного полимера, ограничивающего высвобождение, выбранного из крахмала и его 15 производных, алкильных производных целлюлозы, таких как метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлозы, карбомера, природных смол, таких как аравийская камедь или ксантан, поливинилпирролидона, каррагинина или смесей некоторых или всех из перечисленного; от 0,1 до 2% смазывающего агента, такого как стеарат металла, 20 например стеарат магния, длинноцепочечных жирных кислот, таких как стеариновая, пальмитиновая или олеиновая, и их смесей, и, когда желательно, растворителя для гранулирования на основе, среди прочего, воды, органических короткоцепочечных спиртов, гликолей и триолов.

25 Согласно тому, что представлено на графиках на чертежах, сопровождающих настоящее изобретение, результаты, полученные для различных фармацевтических средств пролонгированного высвобождения, приготовленных в соответствии с описанием изобретения, представляют собой ряд самых близких приближений к идеальному профилю гидралазина как активного начала.

30 Пример 1

Согласно настоящему изобретению была получена композиция с пролонгированным высвобождением гидралазина с использованием следующих количеств компонентов:

| | | |
|----|---------------------------------------|--------|
| 35 | ГИДРОКСИПРОПИЛМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗА 2208 USP | 44% |
| | МИКРОКРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ЦЕЛЛЮЛОЗА PH 200 | 26,8% |
| | ГИДРАЛАЗИН | 18,2% |
| | ПРЕЖЕЛАТИНИЗИРОВАННЫЙ КРАХМАЛ | 10,00% |
| | СТЕАРАТ Mg | 1% |

40 Результаты исследования поведения этой композиции представлены на графике на Фиг.1, который показывает типичный профиль высвобождения (количество высвобожденного лекарственного средства [Q] в зависимости от времени), полученный для одной из композиций согласно настоящему изобретению в качестве 45 примера, и который демонстрирует постоянную скорость высвобождения лекарственного средства, составляющую 10,823 мг/ч, на протяжении периода времени приблизительно 20-22 часа, а затем снижение указанной скорости высвобождения вплоть до 24-го часа.

50 Эту зависимость можно оценить по графику на Фиг.2, который показывает математическую трансформацию типичного профиля высвобождения композиции, приготовленной в соответствии с настоящим изобретением, раскрытой на Фиг.1, согласно «Теории высвобождения матрицами» Т. Higuchi, как описано в Mechanism of

Sustained-action Medication. Theoretical Analysis of Rate of Release of Solid Drugs Dispersed in Solid Matrices. Higuchi T. J. Pharm. Sci. 1963 Dec.; 52:1145-9), которая предсказывает линейную зависимость между высвобожденным количеством лекарственного средства, Q, и квадратным корнем из величины времени, $t^{1/2}$, свидетельствуя о том, что для данного конкретного случая такая линейная зависимость сохраняется вплоть до 22 часов.

Пример 2

Согласно настоящему изобретению была получена композиция с пролонгированным высвобождением гидралазина и с использованием следующих количеств компонентов:

| | |
|---------------------------------------|--------|
| ГИДРОКСИПРОПИЛМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗА 2208 USP | 45,8% |
| МИКРОКРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ЦЕЛЛЮЛОЗА PH 200 | 28,0% |
| ГИДРАЛАЗИН | 15,2% |
| ПРЕЖЕЛАТИНИЗИРОВАННЫЙ КРАХМАЛ | 10,00% |
| СТЕАРАТ Mg | 1% |

USP - Фармакопед США

Результаты исследования поведения этой композиции представлены на графике на Фиг.3, который показывает другой типичный профиль высвобождения (количество высвобожденного лекарственного средства [Q] в зависимости от времени), полученный для другой композиции согласно настоящему изобретению в качестве примера, и который демонстрирует постоянную скорость высвобождения лекарственного средства, составляющую 10,323 мг/ч, на протяжении периода времени приблизительно 20-22 часа, а затем снижение указанной скорости высвобождения вплоть до 24-го часа.

Далее, график на Фиг.4, также показывает математическую трансформацию типичного профиля высвобождения композиции, приготовленной в соответствии с настоящим изобретением, раскрытой на Фиг.3, согласно «Теории высвобождения матрицами» Т. Higuchi, которая предсказывает линейную зависимость между высвобожденным количеством лекарственного средства, Q, и квадратным корнем из величины времени, $t^{1/2}$, свидетельствуя о том, что для данного конкретного случая такая линейная зависимость сохраняется вплоть до 22 часов.

Идеальная константа высвобождения, как уже было упомянуто, составляет приблизительно 7,5 мг/ч, а при скоростях высвобождения, показанных в предшествующих примерах фармацевтической композиции по изобретению, константы высвобождения составляют 10 мг/ч.

Анализ пероральной биодоступности и фармакодинамического действия. Для того чтобы определить показатели биодоступности композиции, которая представляет собой объект настоящего изобретения, было проведено клиническое исследование на здоровых добровольцах для определения пероральной биодоступности и фармакодинамического действия разовой дозы композиции гидралазина в форме таблеток пролонгированного высвобождения, приготовленных в соответствии с композицией, раскрытой в данном изобретении. Задачей данного исследования было определение биодоступности композиции гидралазина пролонгированного высвобождения согласно настоящему изобретению у здоровых добровольцев при схеме приема в виде разовой дозы; определение гемодинамических изменений, индуцированных композицией гидралазина пролонгированного высвобождения по данному изобретению, при ее введении в виде разовой дозы

здоровым добровольцам; сравнение фармакокинетического поведения композиции гидралазина пролонгированного высвобождения по данному изобретению у здоровых добровольцев; и установление различий между популяциями, имеющими фенотип медленного или быстрого ацетилятора. Для решения этих задач готовили композицию гидралазина пролонгированного высвобождения согласно настоящему изобретению в форме таблетки 182 мг.

Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция с пролонгированным высвобождением гидралазина для лечения рака, отличающаяся тем, что она содержит:

(а) от 10 до 70% гидралазина гидрохлорида в качестве активного ингредиента;

(б) от 3 до 50% одного или более чем одного полимера, который лимитирует скорость высвобождения указанного активного ингредиента, включая, среди прочего, одно или более чем одно из следующих соединений: этилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, производные метакриловой кислоты или карбомер;

(в) от 15 до 40% разбавителя, где указанный разбавитель представляет собой крахмал, лактозу, микрокристаллическую целлюлозу, одноосновный фосфат кальция или дикальция фосфат, углеводные спирты, такие как сорбит или манит, или их смеси;

(г) от 5 до 20% гидрофильного полимера, ограничивающего скорость высвобождения, где указанный ограничивающий скорость высвобождения гидрофильный полимер основан на крахмале и его производных, алкильных производных целлюлозы, таких как метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлозе, карбомере, природных смолах, таких как аравийская камедь или ксантан, поливинилпирролидоне, каррагенине или смесях некоторых или всех вышеуказанных веществ; и

(д) от 0,1 до 2% смазывающего агента,

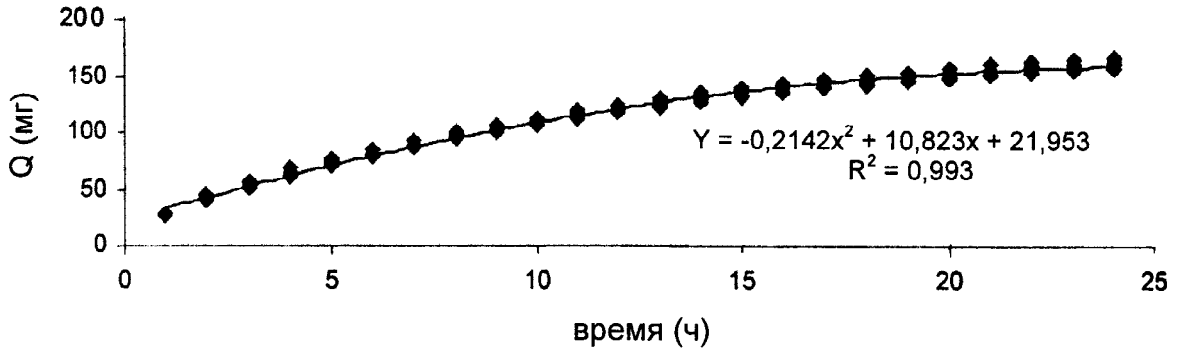
где указанную композицию применяют при скоростях высвобождения до 7,58 мг/ч включительно в течение 24 ч.

2. Фармацевтическая композиция с пролонгированным высвобождением гидралазина по п.1, где в качестве смазывающего агента используют стеарат металла, такой как стеарат магния, длинноцепочечные жирные кислоты, такие как, среди прочего, стеариновая, пальмитиновая и олеиновая кислоты, или их смесь.

3. Фармацевтическая композиция с пролонгированным высвобождением гидралазина по п.1 или 2, которая содержит растворитель для гранулирования на основе, среди прочего, воды, органических короткоцепочечных спиртов, гликолей и триолов.

ГИДРАЛАЗИН LP

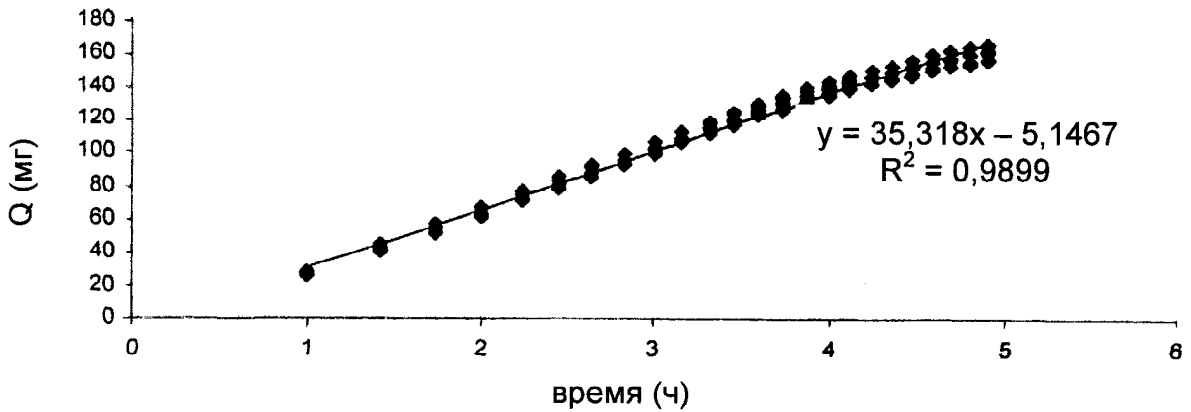
% ВЫСВОБОЖДЕННОГО С 35% МЕТНОЛОСЕ 90SH, 35% ГИДРАЛАЗИНА И 20% ALM PREG



ФИГ. 1

ГИДРАЛАЗИН LP

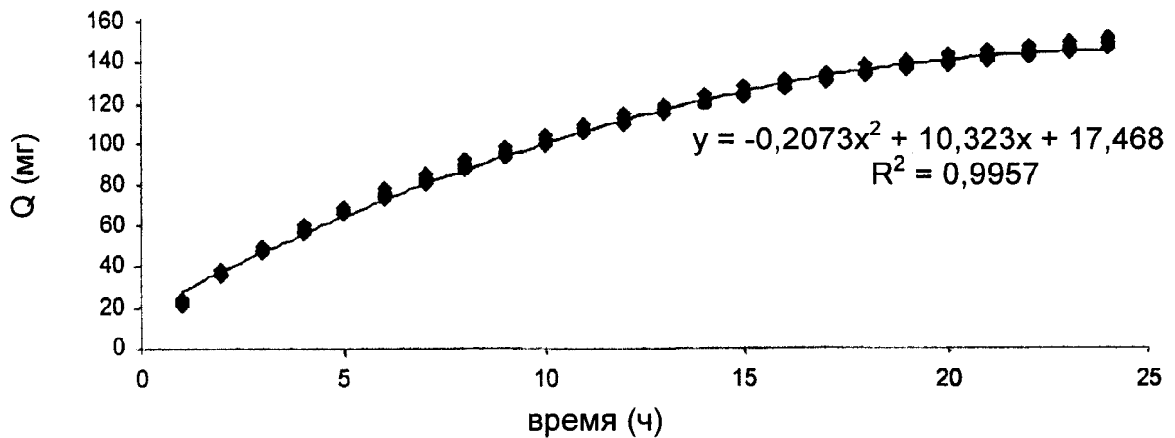
% ВЫСВОБОЖДЕННОГО С 35% МЕТНОЛОСЕ 90SH, 35% ГИДРАЛАЗИНА И 20% ALM PREG - HIGUCHI



ФИГ.2

ГИДРАЛАЗИН LP

% ВЫСВОБОЖДЕННОГО С 35% МЕТНОЛОСЕ 90SH, 35% ГИДРАЛАЗИНА И 20% ALM PREG



ФИГ.3

ГИДРАЛАЗИН LP
% ВЫСВОБОЖДЕННОГО С 35% МЕТНОЛОСЕ 90SH, 35%ГИДРАЛАЗИНА
И 20% ALM PREG - HIGUCHI

