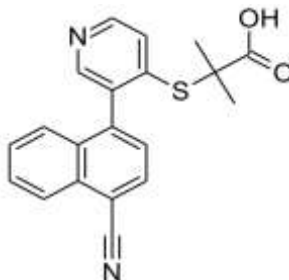


COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS RESISTENTES A LA DESCARGA DE DOSIS QUE
COMPRENDEN VENIRUNAD

El Verinurad tiene el nombre químico ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico y la siguiente estructura:



Los métodos para sintetizar verinurad y la actividad de verinurad como inhibidor del inhibidor del transportador de urato 1 (URAT1, *URATe Transporter 1*) se describen en la publicación internacional n.º WO 2011/159839. Como inhibidor de URAT1, el verinurad es útil para el tratamiento o la prevención de enfermedades o afecciones médicas mediadas solo o en parte por niveles elevados de ácido úrico en suero (AUs).

La descarga de dosis inducida por alcohol (ADD, *Alcohol-induced Dose Dumping*) es la liberación prematura y/o exagerada de un agente farmacéutico activo a partir de una composición farmacéutica administrada por vía oral, que está causada por la ingestión de etanol por un paciente mientras el paciente está recibiendo tratamiento con la composición farmacéutica. La ADD puede exponer a los pacientes a niveles peligrosamente altos de agentes farmacéuticos activos, lo que puede provocar efectos adversos y/o toxicidad inducida por fármacos. Por lo tanto, existe la necesidad de composiciones farmacéuticas que comprendan verinurad o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que sean resistentes a la ADD y que puedan usarse en métodos terapéuticos o profilácticos.

BREVE COMPENDIO

Las necesidades anteriores se satisfacen con las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento. En particular, en el presente documento, se desvela una composición farmacéutica, donde la composición farmacéutica es una composición de múltiples partículas que comprende una pluralidad de gránulos, donde cada gránulo comprende: un núcleo; una capa de IFA sobre el núcleo, donde la capa de IFA comprende verinurad o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; una capa de polímero que controla la velocidad sobre la capa de IFA; y una capa de alginato de sodio sobre la capa de polímero que controla la velocidad de liberación.

En algunas realizaciones, la capa de polímero que controla la velocidad comprende etilcelulosa. En algunas realizaciones, la capa de polímero que controla la velocidad comprende polivinilpirrolidona. En algunas realizaciones, la capa de polímero que controla la velocidad

comprende hidroxipropilcelulosa. En algunas realizaciones, el núcleo comprende celulosa microcristalina. En algunas realizaciones, la capa de IFA comprende verinurad. En algunas realizaciones, la capa de IFA comprende además hidroxipropilmetilcelulosa. En algunas realizaciones, la capa de IFA comprende además un inhibidor de xantina oxidasa. En algunas realizaciones, el inhibidor de xantina oxidasa es alopurinol. En algunas realizaciones, el alginato de sodio tiene un contenido de ácido glucurónico de entre el 65 % y el 75 %, y un contenido de ácido manurónico de entre el 25 % y el 35 %. En algunas realizaciones, la cantidad de capa de alginato de sodio es de entre el 15 % en peso y el 25 % en peso.

En algunas realizaciones, se desvelan en el presente documento métodos para reducir los niveles de ácido úrico en suero en un ser humano, que comprenden administrar una composición farmacéutica desvelada en el presente documento al ser humano. En algunas realizaciones, se desvelan en el presente documento métodos para tratar o prevenir la hiperuricemia, gota, artritis gotosa, ataques de gota recurrentes, policitemia, metaplasia mieloide, artritis inflamatoria, nefrolitiasis (cálculos renales), inflamación de las articulaciones, urolitiasis (formación de cálculo en el tracto urinario), deposición de cristales de urato en las articulaciones, deposición de cristales de urato en el parénquima renal, plumbismo, hiperparatiroidismo, psoriasis, sarcoidosis, síndrome de Lesch-Nyhan, síndrome de Kelley-Seegmiller, brote de gota, gota tofácea, enfermedad renal crónica, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, hipertensión, enfermedad cardiovascular, enfermedad coronaria o una combinación de los mismos en un ser humano, que comprenden administrar una composición farmacéutica desvelada en el presente documento al ser humano.

En algunas realizaciones, se desvela en el presente documento un método para tratar o prevenir la enfermedad renal crónica en un ser humano, que comprende administrar una composición farmacéutica desvelada en el presente documento al ser humano. En algunas realizaciones, se desvela en el presente documento un método para tratar o prevenir la insuficiencia cardíaca en un ser humano, que comprende administrar una composición farmacéutica desvelada en el presente documento al ser humano.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La FIG. 1 muestra la proporción de la cantidad liberada de verinurad en medio de etanol al 20 % con respecto a un medio con etanol al 0 % a partir de diversas formulaciones de ejemplo que comprenden diferentes grados de alginato de sodio con un 25 % en peso de revestimiento de capa.

La FIG. 2 muestra la proporción de la cantidad liberada de verinurad en medio de etanol al 20 % con respecto a un medio con etanol al 0 % a partir de diversas formulaciones de ejemplo que comprenden diferentes cantidades de una capa de alginato de sodio LFR 5/60.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Si bien, en el presente documento, se muestran y se describen realizaciones de la invención, será evidente para los expertos en la materia que tales realizaciones se proporcionan solo a modo de ejemplo. A los expertos en la materia, se les ocurrirán numerosas variaciones, cambios y sustituciones sin apartarse de la invención. Se ha de entender que se pueden emplear diversas alternativas a las realizaciones descritas en el presente documento. Los encabezados de las secciones que se utilizan en el presente documento tienen fines meramente organizativos y no se deben interpretar como limitantes de la materia en cuestión que se describe.

Definiciones

La expresión "composición farmacéutica", como se usa en el presente documento, se refiere a una composición de materia que comprende verinurad o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, que incluye, pero sin limitación, vehículos, estabilizadores, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes y similares.

Los términos "tratar", "tratando" o "tratamiento" y otros equivalentes gramaticales, como se usan en el presente documento, incluyen aliviar, disminuir o mejorar una enfermedad o afección, o uno o más síntomas de la misma, mejorar las causas metabólicas subyacentes de los síntomas, inhibir el enfermedad o afección, aliviar la enfermedad o afección, provocar la regresión de la enfermedad o afección, aliviar una afección causada por la enfermedad o afección, o detener los síntomas de la enfermedad o afección.

Los términos "administrar", "administrando", "administración" y sus equivalentes gramaticales, como se usan en el presente documento, se refieren a los métodos usados para suministrar las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento en el sitio de acción biológica deseado.

Las expresiones "administración simultánea", "administrado/a en combinación con" y sus equivalentes gramaticales, como se usan en el presente documento, pretenden abarcar la administración de las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento a un solo individuo y, a menos que se especifique lo contrario, incluyen regímenes de tratamiento en los que los agentes se administran por la misma o diferente vía de administración, o en el mismo o en diferentes momentos. Incluyen la administración simultánea en composiciones separadas, la administración en diferentes momentos en composiciones separadas o la administración en una composición en la que están presentes uno o más agentes terapéuticos.

La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a un material, tal como un vehículo o diluyente, que no anula la actividad biológica ni las propiedades del verinurad, y que es relativamente no tóxico, es decir, el material puede

administrarse a un individuo sin causar efectos biológicos no deseados ni interactuar de manera perjudicial con ninguno de los componentes de la composición en la que está contenido.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a sales que retienen la eficacia biológica del ácido libre y la base libre de verinurad y que no son biológicamente ni de otra manera no deseadas. El verinurad puede reaccionar con bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Estas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales, o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, y aislando la sal así formada.

Formulaciones

En algunas realizaciones, en el presente documento, se desvela una composición farmacéutica, donde la composición farmacéutica es una composición de múltiples partículas que comprende una pluralidad de gránulos, donde cada gránulo comprende: un núcleo; una capa de IFA sobre el núcleo, donde la capa de IFA comprende verinurad o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; una capa de polímero que controla la velocidad sobre la capa de IFA; y una capa de alginato de sodio sobre la capa de polímero que controla la velocidad de liberación.

En algunas realizaciones, el núcleo comprende celulosa microcristalina. En algunas realizaciones, la capa de IFA comprende verinurad. En algunas realizaciones, la capa de IFA comprende además hidroxipropilmetilcelulosa.

En algunas realizaciones, la capa de polímero que controla la velocidad comprende etilcelulosa. En algunas realizaciones, la capa de polímero que controla la velocidad comprende polivinilpirrolidona. En algunas realizaciones, la capa de polímero que controla la velocidad comprende hidroxipropilcelulosa. En algunas realizaciones, la capa de polímero que controla la velocidad comprende etilcelulosa y polivinilpirrolidona. En algunas realizaciones, la capa de polímero que controla la velocidad comprende etilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.

En algunas realizaciones, la capa de alginato de sodio de las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento tiene un contenido de ácido glucurónico de entre el 50 % y 75 %, y un contenido de ácido manurónico de entre el 25 % y 50 %. En algunas realizaciones, la capa de alginato de sodio de las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento tiene un contenido de ácido glucurónico de entre el 55 % y 75 %, y un contenido de ácido manurónico de entre el 25 % y 45 %. En algunas realizaciones, la capa de alginato de sodio de las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento tiene un contenido de ácido glucurónico de entre el 60 % y 75 %, y un contenido de ácido manurónico de entre el 25 % y 40 %. En algunas realizaciones, la capa de alginato de

sodio de las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento tiene un contenido de ácido glucurónico de entre el 50 % y 70 %, y un contenido de ácido manurónico de entre el 30 % y 50 %. En algunas realizaciones, la capa de alginato de sodio de las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento tiene un contenido de ácido glucurónico de entre el 55 % y 70 %, y un contenido de ácido manurónico de entre el 30 % y 45 %. En algunas realizaciones, la capa de alginato de sodio de las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento tiene un contenido de ácido glucurónico de entre el 50 % y 65 %, y un contenido de ácido manurónico de entre el 35 % y 50 %. En algunas realizaciones, la capa de alginato de sodio de las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento tiene un contenido de ácido glucurónico de entre el 50 % y 60 %, y un contenido de ácido manurónico de entre el 40 % y 50 %. En algunas realizaciones, la capa de alginato de sodio de las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento tiene un contenido de ácido glucurónico de entre el 60 % y 70 %, y un contenido de ácido manurónico de entre el 30 % y 40 %.

En algunas realizaciones, la capa de alginato de sodio de las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento comprende PROTANAL® LFR 5/60. PROTANAL® LFR 5/60 tiene un contenido de ácido glucurónico de entre el 65 % y el 75 %, y un contenido de ácido manurónico de entre el 25 % y el 35 %. Una solución acuosa al 10 % de PROTANAL® LFR 5/60 a una temperatura de 20 °C tiene una viscosidad de 300-700 MPas medida a una velocidad de corte de 20 rpm mediante el uso de un viscosímetro Brookfield con husillo n.º 2.

En diversas realizaciones, las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento comprenden diferentes cantidades de alginato de sodio. La cantidad de alginato de sodio en las composiciones farmacéuticas se expresa, en el presente documento, como porcentaje en peso (% en peso), que es el porcentaje en peso de la composición farmacéutica completa. En algunas realizaciones, la cantidad de capa de alginato de sodio es de entre el 10 % en peso y el 30 % en peso. En algunas realizaciones, la cantidad de capa de alginato de sodio es de entre el 15 % en peso y el 30 % en peso. En algunas realizaciones, la cantidad de capa de alginato de sodio es de entre el 15 % en peso y el 25 % en peso. En algunas realizaciones, la cantidad de capa de alginato de sodio es de entre el 15 % en peso y el 20 % en peso. En algunas realizaciones, la cantidad de capa de alginato de sodio es de entre el 20 % en peso y el 25 % en peso. En algunas realizaciones, la cantidad de capa de alginato de sodio es del 15 % en peso. En algunas realizaciones, la cantidad de capa de alginato de sodio es del 20 % en peso. En algunas realizaciones, la cantidad de capa de alginato de sodio es del 25 % en peso.

En algunas realizaciones, la cantidad de capa de alginato de sodio es de entre el 10 % en peso y el 30 % en peso del peso total de la pluralidad de gránulos. En algunas realizaciones, la cantidad de capa de alginato de sodio es de entre el 15 % en peso y el 30 % en peso del peso total de la pluralidad de gránulos. En algunas realizaciones, la cantidad de capa de alginato de sodio es de entre el 15 % en peso y el 25 % en peso del peso total de la pluralidad de gránulos. En algunas realizaciones, la cantidad de capa de alginato de sodio es de entre el 15 % en peso y el 20 % en peso del peso total de la pluralidad de gránulos. En algunas realizaciones, la cantidad de capa de alginato de sodio es de entre el 20 % en peso y el 25 % en peso del peso total de la pluralidad de gránulos. En algunas realizaciones, la cantidad de capa de alginato de sodio es del 15 % en peso del peso total de la pluralidad de gránulos. En algunas realizaciones, la cantidad de capa de alginato de sodio es del 20 % en peso del peso total de la pluralidad de gránulos. En algunas realizaciones, la cantidad de capa de alginato de sodio es del 25 % en peso del peso total de la pluralidad de gránulos.

En algunas realizaciones, el núcleo es de entre el 40 % en peso y el 75 % en peso del peso total de la pluralidad de gránulos. En algunas realizaciones, el núcleo es de entre el 50 % en peso y el 70 % en peso del peso total de la pluralidad de gránulos. En algunas realizaciones, el núcleo es de entre el 50 % en peso y el 60 % en peso del peso total de la pluralidad de gránulos.

En diversas realizaciones, el núcleo comprende celulosa microcristalina. En algunas realizaciones, la cantidad de celulosa microcristalina es de entre el 40 % en peso y el 75 % en peso del peso total de la pluralidad de gránulos. En algunas realizaciones, la cantidad de celulosa microcristalina es de entre el 50 % en peso y el 70 % en peso del peso total de la pluralidad de gránulos. En algunas realizaciones, la cantidad de celulosa microcristalina es de entre el 50 % en peso y el 60 % en peso del peso total de la pluralidad de gránulos.

En algunas realizaciones, la capa de IFA es de entre el 1 % en peso y el 10 % en peso del peso total de la pluralidad de gránulos. En algunas realizaciones, la capa de IFA es de entre el 3 % en peso y el 5 % en peso del peso total de la pluralidad de gránulos.

En diversas realizaciones, la capa de IFA comprende verinurad e hidroxipropilmetilcelulosa. En algunas realizaciones, la cantidad de verinurad es de entre el 3 % en peso y el 5 % en peso del peso total de la pluralidad de gránulos. En algunas realizaciones, la cantidad de hidroxipropilmetilcelulosa es de entre el 0.3 % en peso y el 0.5 % en peso del peso total de la pluralidad de gránulos.

En algunas realizaciones, la capa de polímero que controla la velocidad es de entre el 10 % en peso y el 30 % en peso del peso total de la pluralidad de gránulos.

En diversas realizaciones, la capa de polímero que controla la velocidad comprende etilcelulosa y polivinilpirrolidona. En algunas realizaciones, la cantidad de etilcelulosa es de entre

el 8 % en peso y el 18 % en peso del peso total de la pluralidad de gránulos. En algunas realizaciones, la cantidad de polivinilpirrolidona es de entre el 3 % en peso y el 8 % en peso del peso total de la pluralidad de gránulos.

En algunas realizaciones, se desvela en el presente documento una composición farmacéutica, donde la composición farmacéutica es una composición de múltiples partículas que comprende una pluralidad de gránulos, donde cada gránulo comprende: un núcleo que comprende celulosa microcristalina; una capa de IFA sobre el núcleo, donde la capa de IFA comprende verinurad o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo e hidroxipropilmetilcelulosa; una capa de polímero que controla la velocidad sobre la capa de IFA, donde la capa de polímero que controla la velocidad comprende etilcelulosa; y una capa de alginato de sodio sobre la capa de polímero que controla la velocidad de liberación, donde el alginato de sodio tiene un contenido de ácido glucurónico de entre el 65 % y el 75 % y un contenido de ácido manurónico de entre el 25 % y el 35 %, y la cantidad de alginato de sodio es de entre el 15 % en peso y el 25 % en peso.

En algunas realizaciones, se desvela en el presente documento una composición farmacéutica, donde la composición farmacéutica es una composición de múltiples partículas que comprende una pluralidad de gránulos, donde cada gránulo comprende: un núcleo que comprende celulosa microcristalina; una capa de IFA sobre el núcleo, donde la capa de IFA comprende verinurad o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo e hidroxipropilmetilcelulosa; una capa de polímero que controla la velocidad sobre la capa de IFA, donde la capa de polímero que controla la velocidad comprende etilcelulosa y polivinilpirrolidona; y una capa de alginato de sodio sobre la capa de polímero que controla la velocidad de liberación, donde el alginato de sodio tiene un contenido de ácido glucurónico de entre el 65 % y el 75 % y un contenido de ácido manurónico de entre el 25 % y el 35 %, y la cantidad de alginato de sodio es de entre el 15 % en peso y el 25 % en peso.

En algunas realizaciones, se desvela en el presente documento una composición farmacéutica, donde la composición farmacéutica es una composición de múltiples partículas que comprende una pluralidad de gránulos, donde cada gránulo comprende: un núcleo que comprende celulosa microcristalina; una capa de IFA sobre el núcleo, donde la capa de IFA comprende verinurad o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo e hidroxipropilmetilcelulosa; una capa de polímero que controla la velocidad sobre la capa de IFA, donde la capa de polímero que controla la velocidad comprende etilcelulosa e hidroxipropilcelulosa; y una capa de alginato de sodio sobre la capa de polímero que controla la velocidad de liberación, donde el alginato de sodio tiene un contenido de ácido glucurónico de entre el 65 % y el 75 % y un contenido de ácido manurónico de entre el 25 % y el 35 %, y la cantidad de alginato de sodio es de entre el 15 % en peso y el 25 % en peso.

En algunas realizaciones, se desvela en el presente documento una composición farmacéutica, donde la composición farmacéutica es una composición de múltiples partículas que comprende una pluralidad de gránulos, donde cada gránulo comprende: un núcleo que comprende celulosa microcristalina; una capa de IFA sobre el núcleo, donde la capa de IFA comprende verinurad e hidroxipropilmetilcelulosa; una capa de polímero que controla la velocidad sobre la capa de IFA, donde la capa de polímero que controla la velocidad comprende etilcelulosa; y una capa de alginato de sodio sobre la capa de polímero que controla la velocidad de liberación, donde el alginato de sodio tiene un contenido de ácido glucurónico de entre el 65 % y el 75 % y un contenido de ácido manurónico de entre el 25 % y el 35 %, y la cantidad de alginato de sodio es de entre el 15 % en peso y el 25 % en peso.

En algunas realizaciones, se desvela en el presente documento una composición farmacéutica, donde la composición farmacéutica es una composición de múltiples partículas que comprende una pluralidad de gránulos, donde cada gránulo comprende: un núcleo que comprende celulosa microcristalina; una capa de IFA sobre el núcleo, donde la capa de IFA comprende verinurad e hidroxipropilmetilcelulosa; una capa de polímero que controla la velocidad sobre la capa de IFA, donde la capa de polímero que controla la velocidad comprende etilcelulosa y polivinilpirrolidona; y una capa de alginato de sodio sobre la capa de polímero que controla la velocidad de liberación, donde el alginato de sodio tiene un contenido de ácido glucurónico de entre el 65 % y el 75 % y un contenido de ácido manurónico de entre el 25 % y el 35 %, y la cantidad de alginato de sodio es de entre el 15 % en peso y el 25 % en peso.

En algunas realizaciones, se desvela en el presente documento una composición farmacéutica, donde la composición farmacéutica es una composición de múltiples partículas que comprende una pluralidad de gránulos, donde cada gránulo comprende: un núcleo que comprende celulosa microcristalina; una capa de IFA sobre el núcleo, donde la capa de IFA comprende verinurad e hidroxipropilmetilcelulosa; una capa de polímero que controla la velocidad sobre la capa de IFA, donde la capa de polímero que controla la velocidad comprende etilcelulosa e hidroxipropilcelulosa; y una capa de alginato de sodio sobre la capa de polímero que controla la velocidad de liberación, donde el alginato de sodio tiene un contenido de ácido glucurónico de entre el 65 % y el 75 % y un contenido de ácido manurónico de entre el 25 % y el 35 %, y la cantidad de alginato de sodio es de entre el 15 % en peso y el 25 % en peso.

En algunas realizaciones, se desvela en el presente documento una composición farmacéutica, donde la composición farmacéutica es una composición de múltiples partículas que comprende una pluralidad de gránulos, donde cada gránulo comprende: un núcleo que comprende celulosa microcristalina; una capa de IFA sobre el núcleo, donde la capa de IFA comprende verinurad e hidroxipropilmetilcelulosa; una capa de polímero que controla la velocidad sobre la capa de IFA, donde la capa de polímero que controla la velocidad comprende

etilcelulosa; y una capa de alginato de sodio sobre la capa de polímero que controla la velocidad de liberación, donde la capa de alginato de sodio comprende PROTANAL® LFR 5/60.

En algunas realizaciones, se desvela en el presente documento una composición farmacéutica, donde la composición farmacéutica es una composición de múltiples partículas que comprende una pluralidad de gránulos, donde cada gránulo comprende: un núcleo que comprende celulosa microcristalina; una capa de IFA sobre el núcleo, donde la capa de IFA comprende verinurad e hidroxipropilmetilcelulosa; una capa de polímero que controla la velocidad sobre la capa de IFA, donde la capa de polímero que controla la velocidad comprende etilcelulosa y polivinilpirrolidona; y una capa de alginato de sodio sobre la capa de polímero que controla la velocidad de liberación, donde la capa de alginato de sodio comprende PROTANAL® LFR 5/60.

En algunas realizaciones, se desvela en el presente documento una composición farmacéutica, donde la composición farmacéutica es una composición de múltiples partículas que comprende una pluralidad de gránulos, donde cada gránulo comprende: un núcleo que comprende celulosa microcristalina; una capa de IFA sobre el núcleo, donde la capa de IFA comprende verinurad e hidroxipropilmetilcelulosa; una capa de polímero que controla la velocidad sobre la capa de IFA, donde la capa de polímero que controla la velocidad comprende etilcelulosa e hidroxipropilcelulosa; y una capa de alginato de sodio sobre la capa de polímero que controla la velocidad de liberación, donde la capa de alginato de sodio comprende PROTANAL® LFR 5/60.

En algunas realizaciones, se desvela en el presente documento una composición farmacéutica, donde la composición farmacéutica es una composición de múltiples partículas que comprende una pluralidad de gránulos, donde cada gránulo comprende: un núcleo que comprende celulosa microcristalina; una capa de IFA sobre el núcleo, donde la capa de IFA comprende verinurad e hidroxipropilmetilcelulosa; una capa de polímero que controla la velocidad sobre la capa de IFA, donde la capa de polímero que controla la velocidad comprende etilcelulosa; y una capa de alginato de sodio sobre la capa de polímero que controla la velocidad de liberación, donde la capa de alginato de sodio comprende PROTANAL® LFR 5/60 y la cantidad de alginato de sodio es de entre el 15 % en peso y el 25 % en peso.

En algunas realizaciones, se desvela en el presente documento una composición farmacéutica, donde la composición farmacéutica es una composición de múltiples partículas que comprende una pluralidad de gránulos, donde cada gránulo comprende: un núcleo que comprende celulosa microcristalina; una capa de IFA sobre el núcleo, donde la capa de IFA comprende verinurad e hidroxipropilmetilcelulosa; una capa de polímero que controla la velocidad sobre la capa de IFA, donde la capa de polímero que controla la velocidad comprende etilcelulosa y polivinilpirrolidona; y una capa de alginato de sodio sobre la capa de polímero que

controla la velocidad de liberación, donde la capa de alginato de sodio comprende PROTANAL® LFR 5/60 y la cantidad de alginato de sodio es de entre el 15 % en peso y el 25 % en peso.

En algunas realizaciones, se desvela en el presente documento una composición farmacéutica, donde la composición farmacéutica es una composición de múltiples partículas que comprende una pluralidad de gránulos, donde cada gránulo comprende: un núcleo que comprende celulosa microcristalina; una capa de IFA sobre el núcleo, donde la capa de IFA comprende verinurad e hidroxipropilmetilcelulosa; una capa de polímero que controla la velocidad sobre la capa de IFA, donde la capa de polímero que controla la velocidad comprende etilcelulosa e hidroxipropilcelulosa; y una capa de alginato de sodio sobre la capa de polímero que controla la velocidad de liberación, donde la capa de alginato de sodio comprende PROTANAL® LFR 5/60 y la cantidad de alginato de sodio es de entre el 15 % en peso y el 25 % en peso.

En algunas realizaciones, se desvela en el presente documento una composición farmacéutica, donde la composición farmacéutica es una composición de múltiples partículas que comprende una pluralidad de gránulos, donde cada gránulo comprende: un núcleo que comprende celulosa microcristalina; una capa de IFA sobre el núcleo, donde la capa de IFA comprende verinurad e hidroxipropilmetilcelulosa; una capa de polímero que controla la velocidad sobre la capa de IFA, donde la capa de polímero que controla la velocidad comprende etilcelulosa; y una capa de alginato de sodio sobre la capa de polímero que controla la velocidad de liberación, donde la capa de alginato de sodio comprende PROTANAL® LFR 5/60 y la cantidad de alginato de sodio es del 15 % en peso.

En algunas realizaciones, se desvela en el presente documento una composición farmacéutica, donde la composición farmacéutica es una composición de múltiples partículas que comprende una pluralidad de gránulos, donde cada gránulo comprende: un núcleo que comprende celulosa microcristalina; una capa de IFA sobre el núcleo, donde la capa de IFA comprende verinurad e hidroxipropilmetilcelulosa; una capa de polímero que controla la velocidad sobre la capa de IFA, donde la capa de polímero que controla la velocidad comprende etilcelulosa y polivinilpirrolidona; y una capa de alginato de sodio sobre la capa de polímero que controla la velocidad de liberación, donde la capa de alginato de sodio comprende PROTANAL® LFR 5/60 y la cantidad de alginato de sodio es del 15 % en peso.

En algunas realizaciones, se desvela en el presente documento una composición farmacéutica, donde la composición farmacéutica es una composición de múltiples partículas que comprende una pluralidad de gránulos, donde cada gránulo comprende: un núcleo que comprende celulosa microcristalina; una capa de IFA sobre el núcleo, donde la capa de IFA comprende verinurad e hidroxipropilmetilcelulosa; una capa de polímero que controla la velocidad sobre la capa de IFA, donde la capa de polímero que controla la velocidad comprende

etilcelulosa e hidroxipropilcelulosa; y una capa de alginato de sodio sobre la capa de polímero que controla la velocidad de liberación, donde la capa de alginato de sodio comprende PROTANAL® LFR 5/60 y la cantidad de alginato de sodio es del 15 % en peso.

En algunas realizaciones, se desvela en el presente documento una composición farmacéutica, donde la composición farmacéutica es una composición de múltiples partículas que comprende una pluralidad de gránulos, donde cada gránulo comprende: un núcleo que comprende celulosa microcristalina; una capa de IFA sobre el núcleo, donde la capa de IFA comprende verinurad e hidroxipropilmetilcelulosa; una capa de polímero que controla la velocidad sobre la capa de IFA, donde la capa de polímero que controla la velocidad comprende etilcelulosa; y una capa de alginato de sodio sobre la capa de polímero que controla la velocidad de liberación, donde la capa de alginato de sodio comprende PROTANAL® LFR 5/60 y la cantidad de alginato de sodio es del 20 % en peso.

En algunas realizaciones, se desvela en el presente documento una composición farmacéutica, donde la composición farmacéutica es una composición de múltiples partículas que comprende una pluralidad de gránulos, donde cada gránulo comprende: un núcleo que comprende celulosa microcristalina; una capa de IFA sobre el núcleo, donde la capa de IFA comprende verinurad e hidroxipropilmetilcelulosa; una capa de polímero que controla la velocidad sobre la capa de IFA, donde la capa de polímero que controla la velocidad comprende etilcelulosa y polivinilpirrolidona; y una capa de alginato de sodio sobre la capa de polímero que controla la velocidad de liberación, donde la capa de alginato de sodio comprende PROTANAL® LFR 5/60 y la cantidad de alginato de sodio es del 20 % en peso.

En algunas realizaciones, se desvela en el presente documento una composición farmacéutica, donde la composición farmacéutica es una composición de múltiples partículas que comprende una pluralidad de gránulos, donde cada gránulo comprende: un núcleo que comprende celulosa microcristalina; una capa de IFA sobre el núcleo, donde la capa de IFA comprende verinurad e hidroxipropilmetilcelulosa; una capa de polímero que controla la velocidad sobre la capa de IFA, donde la capa de polímero que controla la velocidad comprende etilcelulosa e hidroxipropilcelulosa; y una capa de alginato de sodio sobre la capa de polímero que controla la velocidad de liberación, donde la capa de alginato de sodio comprende PROTANAL® LFR 5/60 y la cantidad de alginato de sodio es del 20 % en peso.

En algunas realizaciones, se desvela en el presente documento una composición farmacéutica, donde la composición farmacéutica es una composición de múltiples partículas que comprende una pluralidad de gránulos, donde cada gránulo comprende: un núcleo que comprende celulosa microcristalina; una capa de IFA sobre el núcleo, donde la capa de IFA comprende verinurad e hidroxipropilmetilcelulosa; una capa de polímero que controla la velocidad sobre la capa de IFA, donde la capa de polímero que controla la velocidad comprende

etilcelulosa; y una capa de alginato de sodio sobre la capa de polímero que controla la velocidad de liberación, donde la capa de alginato de sodio comprende PROTANAL® LFR 5/60 y la cantidad de alginato de sodio es del 25 % en peso.

En algunas realizaciones, se desvela en el presente documento una composición farmacéutica, donde la composición farmacéutica es una composición de múltiples partículas que comprende una pluralidad de gránulos, donde cada gránulo comprende: un núcleo que comprende celulosa microcristalina; una capa de IFA sobre el núcleo, donde la capa de IFA comprende verinurad e hidroxipropilmetilcelulosa; una capa de polímero que controla la velocidad sobre la capa de IFA, donde la capa de polímero que controla la velocidad comprende etilcelulosa y polivinilpirrolidona; y una capa de alginato de sodio sobre la capa de polímero que controla la velocidad de liberación, donde la capa de alginato de sodio comprende PROTANAL® LFR 5/60 y la cantidad de alginato de sodio es del 25 % en peso.

En algunas realizaciones, se desvela en el presente documento una composición farmacéutica, donde la composición farmacéutica es una composición de múltiples partículas que comprende una pluralidad de gránulos, donde cada gránulo comprende: un núcleo que comprende celulosa microcristalina; una capa de IFA sobre el núcleo, donde la capa de IFA comprende verinurad e hidroxipropilmetilcelulosa; una capa de polímero que controla la velocidad sobre la capa de IFA, donde la capa de polímero que controla la velocidad comprende etilcelulosa e hidroxipropilcelulosa; y una capa de alginato de sodio sobre la capa de polímero que controla la velocidad de liberación, donde la capa de alginato de sodio comprende PROTANAL® LFR 5/60 y la cantidad de alginato de sodio es del 25 % en peso.

En algunas realizaciones, se desvela en el presente documento una composición farmacéutica, donde la composición farmacéutica es una composición de múltiples partículas que comprende una pluralidad de gránulos, donde cada gránulo comprende: un núcleo que comprende celulosa microcristalina; una capa de IFA sobre el núcleo, donde la capa de IFA comprende verinurad o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; una capa de polímero que controla la velocidad sobre la capa de IFA, donde la capa de polímero que controla la velocidad comprende etilcelulosa y polivinilpirrolidona; y una capa de alginato de sodio sobre la capa de polímero que controla la velocidad de liberación, donde el alginato de sodio tiene un contenido de ácido glucurónico de entre el 65 % y el 75 % y un contenido de ácido manurónico de entre el 25 % y el 35 %.

En algunas realizaciones, se desvela en el presente documento una composición farmacéutica, donde la composición farmacéutica es una composición de múltiples partículas que comprende una pluralidad de gránulos, donde cada gránulo comprende: un núcleo que comprende celulosa microcristalina; una capa de IFA sobre el núcleo, donde la capa de IFA comprende verinurad o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; una capa de polímero

que controla la velocidad sobre la capa de IFA, donde la capa de polímero que controla la velocidad comprende etilcelulosa y polivinilpirrolidona; y una capa de alginato de sodio sobre la capa de polímero que controla la velocidad de liberación, donde el alginato de sodio tiene un contenido de ácido glucurónico de entre el 65 % y el 75 % y un contenido de ácido manurónico de entre el 25 % y el 35 %, y la cantidad de alginato de sodio es de entre el 15 % en peso y el 25 % en peso.

En algunas realizaciones, se desvela en el presente documento una composición farmacéutica, donde la composición farmacéutica es una composición de múltiples partículas que comprende una pluralidad de gránulos, donde cada gránulo comprende: un núcleo que comprende celulosa microcristalina; una capa de IFA sobre el núcleo, donde la capa de IFA comprende verinurad o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; una capa de polímero que controla la velocidad sobre la capa de IFA, donde la capa de polímero que controla la velocidad comprende etilcelulosa y polivinilpirrolidona; y una capa de alginato de sodio sobre la capa de polímero que controla la velocidad de liberación, donde el alginato de sodio tiene un contenido de ácido glucurónico de entre el 65 % y el 75 % y un contenido de ácido manurónico de entre el 25 % y el 35 %, y la cantidad de alginato de sodio es del 15 % en peso.

En algunas realizaciones, se desvela en el presente documento una composición farmacéutica, donde la composición farmacéutica es una composición de múltiples partículas que comprende una pluralidad de gránulos, donde cada gránulo comprende: un núcleo que comprende celulosa microcristalina; una capa de IFA sobre el núcleo, donde la capa de IFA comprende verinurad o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; una capa de polímero que controla la velocidad sobre la capa de IFA, donde la capa de polímero que controla la velocidad comprende etilcelulosa y polivinilpirrolidona; y una capa de alginato de sodio sobre la capa de polímero que controla la velocidad de liberación, donde el alginato de sodio tiene un contenido de ácido glucurónico de entre el 65 % y el 75 % y un contenido de ácido manurónico de entre el 25 % y el 35 %, y la cantidad de alginato de sodio es del 20 % en peso.

En algunas realizaciones, se desvela en el presente documento una composición farmacéutica, donde la composición farmacéutica es una composición de múltiples partículas que comprende una pluralidad de gránulos, donde cada gránulo comprende: un núcleo que comprende celulosa microcristalina; una capa de IFA sobre el núcleo, donde la capa de IFA comprende verinurad o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; una capa de polímero que controla la velocidad sobre la capa de IFA, donde la capa de polímero que controla la velocidad comprende etilcelulosa y polivinilpirrolidona; y una capa de alginato de sodio sobre la capa de polímero que controla la velocidad de liberación, donde el alginato de sodio tiene un contenido de ácido glucurónico de entre el 65 % y el 75 % y un contenido de ácido manurónico de entre el 25 % y el 35 %, y la cantidad de alginato de sodio es del 25 % en peso.

En algunas realizaciones, se desvela en el presente documento una composición farmacéutica, donde la composición farmacéutica es una composición de múltiples partículas que comprende una pluralidad de gránulos, donde cada gránulo comprende: un núcleo que comprende celulosa microcristalina; una capa de IFA sobre el núcleo, donde la capa de IFA comprende verinurad; una capa de polímero que controla la velocidad sobre la capa de IFA, donde la capa de polímero que controla la velocidad comprende etilcelulosa y polivinilpirrolidona; y una capa de alginato de sodio sobre la capa de polímero que controla la velocidad de liberación, donde el alginato de sodio tiene un contenido de ácido glucurónico de entre el 65 % y el 75 % y un contenido de ácido manurónico de entre el 25 % y el 35 %.

En algunas realizaciones, se desvela en el presente documento una composición farmacéutica, donde la composición farmacéutica es una composición de múltiples partículas que comprende una pluralidad de gránulos, donde cada gránulo comprende: un núcleo que comprende celulosa microcristalina; una capa de IFA sobre el núcleo, donde la capa de IFA comprende verinurad; una capa de polímero que controla la velocidad sobre la capa de IFA, donde la capa de polímero que controla la velocidad comprende etilcelulosa y polivinilpirrolidona; y una capa de alginato de sodio sobre la capa de polímero que controla la velocidad de liberación, donde el alginato de sodio tiene un contenido de ácido glucurónico de entre el 65 % y el 75 % y un contenido de ácido manurónico de entre el 25 % y el 35 %, y la cantidad de alginato de sodio es de entre el 15 % en peso y el 25 % en peso.

En algunas realizaciones, se desvela en el presente documento una composición farmacéutica, donde la composición farmacéutica es una composición de múltiples partículas que comprende una pluralidad de gránulos, donde cada gránulo comprende: un núcleo que comprende celulosa microcristalina en una cantidad de entre el 40 % en peso y el 75 % en peso del peso total de la pluralidad de gránulos; una capa de IFA sobre el núcleo, donde la capa de IFA comprende verinurad en una cantidad entre el 3 % en peso y el 5 % en peso del peso total de la pluralidad de gránulos y, opcionalmente, hidroxipropilmetilcelulosa en una cantidad de entre el 0.3 % en peso y el 0.5 % en peso del peso total de la pluralidad de gránulos; una capa de polímero de control de la velocidad sobre la capa de IFA, donde la capa de polímero de control de la velocidad comprende etilcelulosa en una cantidad de entre el 8 % en peso y el 18 % en peso del peso total de la pluralidad de gránulos y polivinilpirrolidona en una cantidad de entre el 3 % en peso y el 8 % en peso del peso total de la pluralidad de gránulos; y una capa de alginato de sodio sobre la capa de polímero que controla la velocidad de liberación, donde el alginato de sodio tiene un contenido de ácido glucurónico de entre el 65 % y el 75 %, y un contenido de ácido manurónico de entre el 25 % y el 35 %, y la cantidad de alginato de sodio es de entre el 15 % en peso y el 30 % en peso del peso total de la pluralidad de gránulos.

En algunas realizaciones, se desvela en el presente documento una composición farmacéutica, donde la composición farmacéutica es una composición de múltiples partículas que comprende una pluralidad de gránulos, donde cada gránulo comprende: un núcleo que comprende celulosa microcristalina en una cantidad de entre el 40 % en peso y el 80 % en peso del peso total de la pluralidad de gránulos; una capa de IFA sobre el núcleo, donde la capa de IFA comprende verinurad en una cantidad entre el 3 % en peso y el 5 % en peso del peso total de la pluralidad de gránulos y, opcionalmente, hidroxipropilmetilcelulosa en una cantidad de entre el 0.3 % en peso y el 0.5 % en peso del peso total de la pluralidad de gránulos; una capa de polímero de control de la velocidad sobre la capa de IFA, donde la capa de polímero de control de la velocidad comprende etilcelulosa en una cantidad de entre el 8 % en peso y el 18 % en peso del peso total de la pluralidad de gránulos y polivinilpirrolidona en una cantidad de entre el 3 % en peso y el 8 % en peso del peso total de la pluralidad de gránulos; y una capa de alginato de sodio sobre la capa de polímero que controla la velocidad de liberación, donde el alginato de sodio tiene un contenido de ácido glucurónico de entre el 65 % y el 75 %, y un contenido de ácido manurónico de entre el 25 % y el 35 %, y la cantidad de alginato de sodio es del 25 % en peso del peso total de la pluralidad de gránulos.

En algunas realizaciones, se desvela en el presente documento una composición farmacéutica, donde la composición farmacéutica es una composición de múltiples partículas que comprende una pluralidad de gránulos, donde cada gránulo comprende: un núcleo que comprende celulosa microcristalina; una capa de IFA sobre el núcleo, donde la capa de IFA comprende verinurad; una capa de polímero que controla la velocidad sobre la capa de IFA, donde la capa de polímero que controla la velocidad comprende etilcelulosa y polivinilpirrolidona; y una capa de alginato de sodio sobre la capa de polímero que controla la velocidad de liberación, donde el alginato de sodio tiene un contenido de ácido glucurónico de entre el 65 % y el 75 % y un contenido de ácido manurónico de entre el 25 % y el 35 %, y la cantidad de alginato de sodio es del 15 % en peso.

En algunas realizaciones, se desvela en el presente documento una composición farmacéutica, donde la composición farmacéutica es una composición de múltiples partículas que comprende una pluralidad de gránulos, donde cada gránulo comprende: un núcleo que comprende celulosa microcristalina; una capa de IFA sobre el núcleo, donde la capa de IFA comprende verinurad; una capa de polímero que controla la velocidad sobre la capa de IFA, donde la capa de polímero que controla la velocidad comprende etilcelulosa y polivinilpirrolidona; y una capa de alginato de sodio sobre la capa de polímero que controla la velocidad de liberación, donde el alginato de sodio tiene un contenido de ácido glucurónico de entre el 65 % y el 75 % y un contenido de ácido manurónico de entre el 25 % y el 35 %, y la cantidad de alginato de sodio es del 20 % en peso.

En algunas realizaciones, se desvela en el presente documento una composición farmacéutica, donde la composición farmacéutica es una composición de múltiples partículas que comprende una pluralidad de gránulos, donde cada gránulo comprende: un núcleo que comprende celulosa microcristalina; una capa de IFA sobre el núcleo, donde la capa de IFA comprende verinurad; una capa de polímero que controla la velocidad sobre la capa de IFA, donde la capa de polímero que controla la velocidad comprende etilcelulosa y polivinilpirrolidona; y una capa de alginato de sodio sobre la capa de polímero que controla la velocidad de liberación, donde el alginato de sodio tiene un contenido de ácido glucurónico de entre el 65 % y el 75 % y un contenido de ácido manurónico de entre el 25 % y el 35 %, y la cantidad de alginato de sodio es del 25 % en peso.

En algunas realizaciones, se desvela en el presente documento una composición farmacéutica, donde la composición farmacéutica es una composición de múltiples partículas que comprende una pluralidad de gránulos, donde cada gránulo comprende: un núcleo que comprende celulosa microcristalina; una capa de IFA sobre el núcleo, donde la capa de IFA comprende verinurad o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; una capa de polímero que controla la velocidad sobre la capa de IFA, donde la capa de polímero que controla la velocidad comprende etilcelulosa y polivinilpirrolidona; y una capa de alginato de sodio sobre la capa de polímero que controla la velocidad de liberación, donde la capa de alginato de sodio comprende PROTANAL® LFR 5/60.

En algunas realizaciones, se desvela en el presente documento una composición farmacéutica, donde la composición farmacéutica es una composición de múltiples partículas que comprende una pluralidad de gránulos, donde cada gránulo comprende: un núcleo que comprende celulosa microcristalina; una capa de IFA sobre el núcleo, donde la capa de IFA comprende verinurad o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; una capa de polímero que controla la velocidad sobre la capa de IFA, donde la capa de polímero que controla la velocidad comprende etilcelulosa y polivinilpirrolidona; y una capa de alginato de sodio sobre la capa de polímero que controla la velocidad de liberación, donde la capa de alginato de sodio comprende PROTANAL® LFR 5/60 y la cantidad de alginato de sodio es de entre el 15 % en peso y el 25 % en peso.

En algunas realizaciones, se desvela en el presente documento una composición farmacéutica, donde la composición farmacéutica es una composición de múltiples partículas que comprende una pluralidad de gránulos, donde cada gránulo comprende: un núcleo que comprende celulosa microcristalina; una capa de IFA sobre el núcleo, donde la capa de IFA comprende verinurad o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; una capa de polímero que controla la velocidad sobre la capa de IFA, donde la capa de polímero que controla la velocidad comprende etilcelulosa y polivinilpirrolidona; y una capa de alginato de sodio sobre la

capa de polímero que controla la velocidad de liberación, donde el alginato de sodio comprende PROTANAL® LFR 5/60 y la cantidad de alginato de sodio es del 15 % en peso.

En algunas realizaciones, se desvela en el presente documento una composición farmacéutica, donde la composición farmacéutica es una composición de múltiples partículas que comprende una pluralidad de gránulos, donde cada gránulo comprende: un núcleo que comprende celulosa microcristalina; una capa de IFA sobre el núcleo, donde la capa de IFA comprende verinurad o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; una capa de polímero que controla la velocidad sobre la capa de IFA, donde la capa de polímero que controla la velocidad comprende etilcelulosa y polivinilpirrolidona; y una capa de alginato de sodio sobre la capa de polímero que controla la velocidad de liberación, donde el alginato de sodio comprende PROTANAL® LFR 5/60 y la cantidad de alginato de sodio es del 20 % en peso.

En algunas realizaciones, se desvela en el presente documento una composición farmacéutica, donde la composición farmacéutica es una composición de múltiples partículas que comprende una pluralidad de gránulos, donde cada gránulo comprende: un núcleo que comprende celulosa microcristalina; una capa de IFA sobre el núcleo, donde la capa de IFA comprende verinurad o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; una capa de polímero que controla la velocidad sobre la capa de IFA, donde la capa de polímero que controla la velocidad comprende etilcelulosa y polivinilpirrolidona; y una capa de alginato de sodio sobre la capa de polímero que controla la velocidad de liberación, donde el alginato de sodio comprende PROTANAL® LFR 5/60 y la cantidad de alginato de sodio es del 25 % en peso.

En algunas realizaciones, se desvela en el presente documento una composición farmacéutica, donde la composición farmacéutica es una composición de múltiples partículas que comprende una pluralidad de gránulos, donde cada gránulo comprende: un núcleo que comprende celulosa microcristalina; una capa de IFA sobre el núcleo, donde la capa de IFA comprende verinurad; una capa de polímero que controla la velocidad sobre la capa de IFA, donde la capa de polímero que controla la velocidad comprende etilcelulosa y polivinilpirrolidona; y una capa de alginato de sodio sobre la capa de polímero que controla la velocidad de liberación, donde el alginato de sodio comprende PROTANAL® LFR 5/60.

En algunas realizaciones, se desvela en el presente documento una composición farmacéutica, donde la composición farmacéutica es una composición de múltiples partículas que comprende una pluralidad de gránulos, donde cada gránulo comprende: un núcleo que comprende celulosa microcristalina; una capa de IFA sobre el núcleo, donde la capa de IFA comprende verinurad; una capa de polímero que controla la velocidad sobre la capa de IFA, donde la capa de polímero que controla la velocidad comprende etilcelulosa y polivinilpirrolidona; y una capa de alginato de sodio sobre la capa de polímero que controla la

velocidad de liberación, donde el alginato de sodio comprende PROTANAL® LFR 5/60 y la cantidad de alginato de sodio es de entre el 15 % en peso y el 25 % en peso.

En algunas realizaciones, se desvela en el presente documento una composición farmacéutica, donde la composición farmacéutica es una composición de múltiples partículas que comprende una pluralidad de gránulos, donde cada gránulo comprende: un núcleo que comprende celulosa microcristalina; una capa de IFA sobre el núcleo, donde la capa de IFA comprende verinurad; una capa de polímero que controla la velocidad sobre la capa de IFA, donde la capa de polímero que controla la velocidad comprende etilcelulosa y polivinilpirrolidona; y una capa de alginato de sodio sobre la capa de polímero que controla la velocidad de liberación, donde el alginato de sodio comprende PROTANAL® LFR 5/60 y la cantidad de alginato de sodio es del 15 % en peso.

En algunas realizaciones, se desvela en el presente documento una composición farmacéutica, donde la composición farmacéutica es una composición de múltiples partículas que comprende una pluralidad de gránulos, donde cada gránulo comprende: un núcleo que comprende celulosa microcristalina; una capa de IFA sobre el núcleo, donde la capa de IFA comprende verinurad; una capa de polímero que controla la velocidad sobre la capa de IFA, donde la capa de polímero que controla la velocidad comprende etilcelulosa y polivinilpirrolidona; y una capa de alginato de sodio sobre la capa de polímero que controla la velocidad de liberación, donde el alginato de sodio comprende PROTANAL® LFR 5/60 y la cantidad de alginato de sodio es del 20 % en peso.

En algunas realizaciones, se desvela en el presente documento una composición farmacéutica, donde la composición farmacéutica es una composición de múltiples partículas que comprende una pluralidad de gránulos, donde cada gránulo comprende: un núcleo que comprende celulosa microcristalina; una capa de IFA sobre el núcleo, donde la capa de IFA comprende verinurad; una capa de polímero que controla la velocidad sobre la capa de IFA, donde la capa de polímero que controla la velocidad comprende etilcelulosa y polivinilpirrolidona; y una capa de alginato de sodio sobre la capa de polímero que controla la velocidad de liberación, donde el alginato de sodio comprende PROTANAL® LFR 5/60 y la cantidad de alginato de sodio es del 25 % en peso.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento comprenden uno o más de agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento comprenden uno o más diluyentes inertes, cargas, agentes de granulación, agentes desintegrantes, agentes aglutinantes y agentes lubricantes adicionales. Las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento están destinadas a la administración oral. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas

desveladas en el presente documento están en forma de un comprimido. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento están en forma de una cápsula. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento están en forma de una píldora.

5 Las formulaciones se pueden presentar convenientemente como formas de dosificación unitarias y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos conocidos en la técnica. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento están en una forma de dosificación unitaria adecuada para la administración individual de dosis exactas.

10 En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento comprenden 2 mg de verinurad o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento comprenden 3 mg de verinurad o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento comprenden 4 mg de verinurad o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento comprenden 5 mg de verinurad o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento comprenden 6 mg de verinurad o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento comprenden 7 mg de verinurad o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento comprenden 8 mg de verinurad o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento comprenden 9 mg de verinurad o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento comprenden 10 mg de verinurad o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento comprenden 11 mg de verinurad o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento comprenden 12 mg de verinurad o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento comprenden 2 mg de verinurad. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento comprenden 3 mg de verinurad. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento comprenden 4 mg de verinurad. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas

35

desveladas en el presente documento comprenden 5 mg de verinurad. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento comprenden 6 mg de verinurad. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento comprenden 7 mg de verinurad. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento comprenden 8 mg de verinurad. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento comprenden 9 mg de verinurad. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento comprenden 10 mg de verinurad. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento comprenden 11 mg de verinurad. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento comprenden 12 mg de verinurad.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento comprenden además uno o más agentes terapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento comprenden además un inhibidor de xantina oxidasa. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento comprenden además alopurinol. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento comprenden además febuxostat.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento se administran una vez al día. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento se administran dos veces al día. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento se administran tres veces al día.

Enfermedades

En el presente documento, se describen métodos para tratar o prevenir una enfermedad en un individuo que padece dicha enfermedad, que comprenden administrar a dicho individuo una composición farmacéutica descrita en el presente documento. También se describen en el presente documento métodos para prevenir o retrasar la aparición de una enfermedad en un individuo en riesgo de desarrollar dicha enfermedad, que comprenden administrar a dicho individuo una composición farmacéutica descrita en el presente documento para prevenir o retrasar la aparición de dicha enfermedad.

Además, en el presente documento, se describen métodos para la profilaxis o el tratamiento de cualquier enfermedad o trastorno en el que los niveles elevados de ácido úrico desempeñan un papel que incluye, sin limitación: hiperuricemia, gota, artritis gotosa, ataques de gota recurrentes, policitemia, metaplasia mieloide, artritis inflamatoria, nefrolitiasis (cálculos

renales), inflamación de las articulaciones, urolitiasis (formación de cálculo en el tracto urinario), deposición de cristales de urato en las articulaciones, deposición de cristales de urato en el parénquima renal, plumbismo, hiperparatiroidismo, psoriasis, sarcoidosis, síndrome de Lesch-Nyhan, síndrome de Kelley-Seegmiller, brote de gota, gota tofácea, enfermedad renal crónica, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, hipertensión, enfermedad cardiovascular, enfermedad coronaria o combinaciones de los mismos. Los métodos desvelados en el presente documento se extienden a dicho uso de las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento para tratar o prevenir dichas enfermedades o trastornos. En algunas realizaciones, un individuo tratado de acuerdo con un método descrito en el presente documento es un ser humano. En algunas realizaciones, un ser humano tratado con una composición farmacéutica desvelada en el presente documento padece diabetes. En algunas realizaciones, un ser humano tratado con una composición farmacéutica desvelada en el presente documento padece diabetes de tipo 2.

Terapias de combinación

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica desvelada en el presente documento se administra en combinación con una o más terapias adicionales. Independientemente de la enfermedad, trastorno o afección que se esté tratando, el beneficio general experimentado por el individuo puede ser aditivo de las terapias o el individuo puede experimentar un beneficio sinérgico.

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica desvelada en el presente documento se administra por una vía diferente como uno o más agentes terapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica desvelada en el presente documento se administra por la misma vía que uno o más agentes terapéuticos adicionales. Una composición farmacéutica desvelada en el presente documento puede administrarse simultáneamente (por ejemplo, simultáneamente, esencialmente simultáneamente o dentro del mismo protocolo de tratamiento), secuencialmente o dosificarse por separado en relación con el uno o más agentes terapéuticos adicionales.

La elección particular del uno o más agentes terapéuticos adicionales dependerá del diagnóstico de los médicos tratantes y de su juicio sobre el estado del individuo y el protocolo de tratamiento apropiado. En algunas realizaciones, el agente adicional es un inhibidor de URAT 1, un inhibidor de xantina oxidasa, una xantina deshidrogenasa, un inhibidor de xantina oxidorreductasa, un inhibidor de purina nucleósido fosforilasa (PNP), un inhibidor de transportador de ácido úrico, un transportador de glucosa (GLUT), un inhibidor de GLUT-9, un portador de soluto de la familia 2 (transportador de glucosa facilitado), inhibidor de miembro 9 (SLC2A9), un inhibidor del transportador de aniones orgánico (OAT), un inhibidor de OAT-4, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el uno o más agentes terapéuticos

adicionales se seleccionan de ácido 2-((5-bromo-4-(4-ciclopropil-1-naftalenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio)acético, alopurinol, febuxostat (ácido 2-(3-ciano-4-isobutoxifenil)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico), FYX-051 (4-(5-piridin-4-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)piridin-2-carbonitrilo), probenecid, sulfinpirazona, benzbromarona, acetaminofeno, esteroides, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), hormona adrenocorticotrópica (ACTH), colchicina, un glucocorticoide, un andrógeno, un inhibidor de cox-2, un agonista de PPAR, naproxeno, sevelamer, sibutmaína, troglitazona, proglitazona, otro agente reductor del ácido úrico, losartán, ácido fíbrico, benziodarona, salicilato, anlodipina, vitamina C, o combinaciones de los mismos.

EJEMPLOS

Los ejemplos y las preparaciones que se proporcionan a continuación ilustran y ejemplifican adicionalmente la presente invención, y no limitan en modo alguno el alcance de la invención.

Ejemplo 1: Preparación de formulaciones farmacéuticas revestidas con alginato de sodio

El siguiente procedimiento se usó para preparar las formulaciones farmacéuticas revestidas con alginato de sodio descritas en las siguientes tablas.

Etapas de revestimiento con IFA

Se usaron esferas de celulosa microcristalina (JRS Pharma, 0.5-0.7 mm) como material de partida. La suspensión de IFA usada para revestir las esferas de celulosa microcristalina consistió en agua MilliQ, verinurad micronizado (IFA) y HPMC de 6 mPa.s (6 cps). El contenido seco de la suspensión fue del 10 %, 9 % de IFA y 1 % de HPMC de 6 mPa.s (6 cps). La suspensión de IFA se preparó disolviendo en primer lugar HPMC en agua purificada usando un agitador magnético durante una noche. Posteriormente, se añadió el IFA y la suspensión se agitó antes de su uso. La suspensión se mantuvo en agitación durante el proceso de revestimiento. Se revistieron las esferas de celulosa microcristalina con la suspensión de IFA en un equipo de lecho fluido pulverizado por el fondo (Mini-Glatt (Glatt GmbH) o labCC (Graniten Engineering AB)) para producir gránulos revestidos con IFA. Los parámetros del proceso se muestran en la Tabla 1. Los gránulos revestidos con IFA se fabricaron a una concentración de IFA de entre 57 y 58 mg/g.

Etapas de revestimiento con EC/PVP

Los gránulos revestidos con IFA preparados de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente se revistieron con etilcelulosa (EC) y polivinilpirrolidona (PVP) de acuerdo con el siguiente procedimiento. Se prepararon las soluciones a base de etanol para el revestimiento con EC/PVP añadiendo EC y PVP a etanol al 95 % mientras se agitaba. Los materiales se dejaron durante la noche para disolverse. El contenido seco de las soluciones fue del 6 %. Se revistieron los gránulos revestidos con IFA con EC y PVP en un equipo de lecho fluido pulverizado por el fondo (Mini-Glatt (Glatt GmbH) o labCC (Graniten Engineering AB)). Los

parámetros del proceso se muestran en las Tablas 1a y 1b. Los gránulos de IFA revestidos con EC/PVP se fabricaron a una concentración de polímero de entre el 22.5-25.0 %.

Etapas de revestimiento con alginato de sodio

Se prepararon las soluciones a base de agua para la etapa de revestimiento con alginato de sodio mediante la adición de alginato a agua MilliQ mientras se agitaba. Los materiales se dejaron durante la noche para disolverse. El contenido seco de las soluciones fue del 3-8 %. Los gránulos de IFA revestidos con EC/PVP se revistieron en un equipo de lecho fluido pulverizado por el fondo (MiniGlatt (Glatt GmbH)). Los gránulos revestidos con alginato de sodio se fabricaron a una concentración de alginato de sodio del 5-25 %. Los parámetros del proceso se muestran en las Tablas 1a y 1b.

Formulación de ejemplo A

Componentes	Cantidad (% en peso)	Proveedor
Verinurad	4.50	AstraZeneca
HPMC de 6 mPa.s (6 cps)	0.50	Dow
Esferas de celulosa microcristalina de 0.5-0.7 mm	70.0	JRS Pharma
EC de 10 mPa.s (10 cps)	17.6	Dow
PVP K30	7.38	BASF

Formulación de ejemplo B

Componentes	Cantidad (% en peso)	Proveedor
Verinurad	4.65	AstraZeneca
HPMC de 6 mPa.s (6 cps)	0.52	Dow
Esferas de celulosa microcristalina de 0.5-0.7 mm	72.3	JRS Pharma
EC de 10 mPa.s (10 cps)	16.0	Dow
PVP K30	6.53	BASF

Formulación de ejemplo C

Componentes	Cantidad (% en peso)	Proveedor
Verinurad	3.49	AstraZeneca
HPMC de 6 mPa.s (6 cps)	0.39	Dow
Esferas de celulosa microcristalina de 0.5-0.7 mm	54.3	JRS Pharma

EC de 10 mPa.s (10 cps)	11.9	Dow
PVP K30	4.98	BASF
Alginato de sodio Manucol LB	25.0	Dupont

Formulación de ejemplo D

5	Componentes	Cantidad (% en peso)	Proveedor
	Verinurad	3.49	AstraZeneca
	HPMC de 6 mPa.s (6 cps)	0.39	Dow
10	Esferas de celulosa microcristalina de 0.5-0.7 mm	54.3	JRS Pharma
	EC de 10 mPa.s (10 cps)	11.9	Dow
	PVP K30	4.98	BASF
	Alginato de sodio Protanal CR8133	25.0	Dupont

Formulación de ejemplo E

15	Componentes	Cantidad (% en peso)	Proveedor
	Verinurad	3.49	AstraZeneca
	HPMC de 6 mPa.s (6 cps)	0.39	Dow
20	Esferas de celulosa microcristalina de 0.5-0.7 mm	54.3	JRS Pharma
	EC de 10 mPa.s (10 cps)	11.9	Dow
	PVP K30	4.98	BASF
	Alginato de sodio Manucol DH	25.0	Dupont

Formulación de ejemplo F

25	Componentes	Cantidad (% en peso)	Proveedor
	Verinurad	3.49	AstraZeneca
	HPMC de 6 mPa.s (6 cps)	0.39	Dow
30	Esferas de celulosa microcristalina de 0.5-0.7 mm	54.3	JRS Pharma
	EC de 10 mPa.s (10 cps)	11.9	Dow
	PVP K30	4.98	BASF
	Alginato de sodio Manucol LKX	25.0	Dupont

Formulación de ejemplo G

35

25

Componentes	Cantidad (% en peso)	Proveedor
Verinurad	3.49	AstraZeneca
HPMC de 6 mPa.s (6 cps)	0.39	Dow
Esferas de celulosa microcristalina de 0.5-0.7 mm	54.3	JRS Pharma
EC de 10 mPa.s (10 cps)	11.9	Dow
PVP K30	4.98	BASF
Alginato de sodio de viscosidad media	25.0	Sigma-Aldrich

Formulación de ejemplo H

Componentes	Cantidad (% en peso)	Proveedor
Verinurad	3.49	AstraZeneca
HPMC de 6 mPa.s (6 cps)	0.39	Dow
Esferas de celulosa microcristalina de 0.5-0.7 mm	54.3	JRS Pharma
EC de 10 mPa.s (10 cps)	11.9	Dow
PVP K30	4.98	BASF
Alginato de sodio Protanal LFR5/60	25.0	Dupont

Formulación de ejemplo I

Componentes	Cantidad (% en peso)	Proveedor
Verinurad	4.50	AstraZeneca
HPMC de 6 mPa.s (6 cps)	0.50	Dow
Esferas de celulosa microcristalina de 0.5-0.7 mm	70.00	JRS Pharma
EC de 10 mPa.s (10 cps)	17.75	Dow
PVP K30	7.25	BASF

Formulación de ejemplo J

Componentes	Cantidad (% en peso)	Proveedor
Verinurad	4.28	AstraZeneca
HPMC de 6 mPa.s (6 cps)	0.48	Dow
Esferas de celulosa microcristalina de 0.5-0.7 mm	66.5	JRS Pharma

EC de 10 mPa.s (10 cps)	16.9	Dow
PVP K30	6.89	BASF
Alginato de sodio Protanal LFR5/60	5.00	Dupont

Formulación de ejemplo K

5	Componentes	Cantidad (% en peso)	Proveedor
	Verinurad	4.05	AstraZeneca
	HPMC de 6 mPa.s (6 cps)	0.45	Dow
10	Esferas de celulosa microcristalina de 0.5-0.7 mm	63.0	JRS Pharma
	EC de 10 mPa.s (10 cps)	16.0	Dow
	PVP K30	6.53	BASF
	Alginato de sodio Protanal LFR5/60	10.0	Dupont

Formulación de ejemplo L

15	Componentes	Cantidad (% en peso)	Proveedor
	Verinurad	3.83	AstraZeneca
	HPMC de 6 mPa.s (6 cps)	0.43	Dow
20	Esferas de celulosa microcristalina de 0.5-0.7 mm	59.5	JRS Pharma
	EC de 10 mPa.s (10 cps)	15.1	Dow
	PVP K30	6.16	BASF
	Alginato de sodio Protanal LFR5/60	15.0	Dupont

Formulación de ejemplo M

25	Componentes	Cantidad (% en peso)	Proveedor
	Verinurad	3.60	AstraZeneca
	HPMC de 6 mPa.s (6 cps)	0.40	Dow
30	Esferas de celulosa microcristalina de 0.5-0.7 mm	56.0	JRS Pharma
	EC de 10 mPa.s (10 cps)	14.2	Dow
	PVP K30	5.80	BASF
	Alginato de sodio Protanal LFR5/60	20.0	Dupont

Formulación de ejemplo N

Componentes	Cantidad (% en peso)	Proveedor
Verinurad	3.38	AstraZeneca
HPMC de 6 mPa.s (6 cps)	0.38	Dow
Esferas de celulosa microcristalina de 0.5-0.7 mm	52.5	JRS Pharma
EC de 10 mPa.s (10 cps)	13.3	Dow
PVP K30	5.44	BASF
Alginato de sodio Protanal LFR5/60	25.0	Dupont

Tabla 1a. Parámetros de proceso usados para el revestimiento de gránulos en las Formulaciones de ejemplo A-H.

Parámetro de proceso	Revestimiento de alginato	Revestimiento de EC:PVP	Revestimiento de IFA
Temperatura de entrada del gas de fluidización (°C)	74-77	98-104	74-77
Flujo de gas de fluidización (Nm ³ /h)	9-12	9-11	10-11
Velocidad de pulverización (g/min)	1.1-1.4	12-13	5
Presión del atomizador (kPa [bar])	1.4-1.5	2.2-2.4	1.2-1.3
Flujo de gas del atomizador (Nm ³ /h)	1.6-1.8	2.3-2.5	1.4-1.5
Tamaño del lote (g)	10	20	100
Contenido de sólidos en la solución de revestimiento (% en peso)	3	6	10
Equipo	mini Glatt	mini Glatt	mini Glatt

Tabla 1b. Parámetros de proceso usados para el revestimiento de gránulos en las Formulaciones de ejemplo I-N.

Parámetros de proceso	Revestimiento de alginato	Revestimiento de EC:PVP	Revestimiento de IFA
Temperatura de entrada del gas de fluidización (°C)	71-77	100-102	70-84
Flujo de gas de fluidización (Nm ³ /h)	9-15	40	40-42
Velocidad de pulverización (g/min)	3.8-4.6	50	19-20
Presión del atomizador (kPa [bar])	2.1-2.3	3.7-4.8	2.3-2.6
Flujo de gas del atomizador (Nm ³ /h)	2.2-2.3	3.7-4.7	2.5-3.0

Tamaño del lote (g)	20	200	450
Contenido de sólidos en la solución de revestimiento (% en peso)	8	6	10
Equipo	mini Glatt	LabCC	LabCC

Ejemplo 2: Evaluación de distintos revestimientos de alginato de sodio en la inhibición de la descarga de dosis inducida por alcohol

Se evaluó la capacidad de distintos revestimientos de alginato de sodio para inhibir la ADD del verinurad de acuerdo con el siguiente procedimiento.

Se midió la liberación de Verinurad (IFA) desde los gránulos revestidos con un aparato USP 2 a 75 rpm. Se usaron 500 ml de medio de disolución a 37 °C. El medio de control fue HCl 0.1 M (pH 1.1). El medio que contenía alcohol era HCl 0.1 M (pH 1.1) con etanol al 20 % en volumen. Se añadieron aproximadamente 100 mg de gránulos revestidos a cada recipiente. El IFA liberado se cuantificó usando un sistema de espectrofotómetro UV-visible en línea a una longitud de onda de 303 nm. La cantidad liberada, expresada en %, se calculó a partir de los perfiles de disolución normalizados, suponiendo una liberación del 100 % al nivelarse los perfiles. Se calculó la proporción de la cantidad liberada de verinurad en etanol al 20 % (EtOH) frente a EtOH al 0 % a las 2 horas para cada una de las formulaciones probadas. Los resultados se resumen en la Tabla 2 y la Fig. 1.

Tabla 2. Resultados de la evaluación de distintos revestimientos de alginato sobre la inhibición de la descarga de dosis inducida por alcohol.

Formulación de ejemplo	Alginato de sodio	Cantidad (% en peso)	Liberación en EtOH al 0 % a las 2 h (%)	Liberación en EtOH al 20 % a las 2 h (%)	Proporción de la liberación EtOH al 20 %/EtOH al 0 % a las 2 h
A	Ninguno	N/A	12.8	26.5	2.07
B	Ninguno	N/A	14.7	29.9	2.03
C	Manucol LB	25	11.1	20.8	1.88
D	Protanal CR8133	25	9.3	14.4	1.56
E	Manucol DH	25	11.2	16.1	1.44
F	Manucol LKX	25	10.9	15.0	1.38
G	Viscosidad media	25	9.0	6.2	0.68
H	Protanal LFR 5/60	25	11.5	7.8	0.68

Los resultados de la Tabla 2 y la Fig. 1 demuestran que el Protanal LFR 5/60 y el alginato de sodio de viscosidad media fueron los más eficaces para inhibir la ADD del verinurad.

Ejemplo 3: Evaluación de la cantidad de capa de alginato de sodio PROTANAL LFR 5/60 en la inhibición de la descarga de dosis inducida por alcohol

El impacto de la cantidad de capa de alginato de sodio Protanal LFR 5/60 en la inhibición de ADD del verinurad se evaluó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2. Los resultados se resumen en la Tabla 3 y la Fig. 2.

Tabla 3. Resultados de la evaluación de diferentes cantidades de capa de alginato de sodio LFR 5/60 en la descarga de dosis inducida por alcohol.

Formulación de ejemplo	Alginato de sodio	Cantidad (% en peso)	Liberación en EtOH al 0 % a las 2 h (%)	Liberación en EtOH al 20 % a las 2 h (%)	Proporción de liberación del EtOH al 20 %/EtOH al 0 % a las 2 h
I	Ninguno	0	12.1	25.5	2.11
J	Protanal LFR 5/60	5	11.4	19.5	1.71
K	Protanal LFR 5/60	10	10.9	10.9	1.00
L	Protanal LFR 5/60	15	10.1	9.3	0.93
M	Protanal LFR 5/60	20	12.4	8.2	0.66
N	Protanal LFR 5/60	25	13.1	6.3	0.48

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.