(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202290239 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.06.16

(22) Дата подачи заявки
2020.07.15

(51) Int. Cl. ***A61K 9/50*** (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61K 31/4418 (2006.01)

(54) УСТОЙЧИВЫЕ К СБРОСУ ДОЗЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ВЕРИНУРАД

(31) **62/874,691**
(32) **2019.07.16**
(33) **US**
(86) **PCT/EP2020/069941**
(87) **WO 2021/009197 2021.01.21**

(71) Заявитель:
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)

(72) Изобретатель:
Фон Корсвант Кристиан, Малеки Лалех (SE)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В., Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В., Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) В данном документе раскрыты фармацевтические составы, содержащие веринурад или его фармацевтически приемлемую соль, которые являются устойчивыми к сбросу дозы, индуцированному алкоголем, и могут применяться в терапевтических и/или профилактических способах.

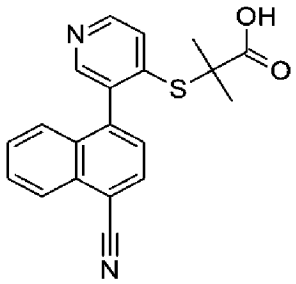
202290239 A1

202290239 A1

УСТОЙЧИВЫЕ К СБРОСУ ДОЗЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ВЕРИНУРАД

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[001] Веринурад имеет химическое название 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановая кислота и характеризуется следующей структурой:



[002] Способы синтеза веринурада и активность веринурада в качестве ингибитора уратного транспортера 1 (URAT1) описаны в международной публикации № WO 2011/159839. В качестве ингибитора URAT1 веринурад применим для лечения или предупреждения заболеваний или медицинских состояний, полностью или частично опосредованных повышенными уровнями мочевой кислоты в сыворотке крови (sUA).

[003] Сброс дозы, индуцированный алкоголем (ADD), представляет собой преждевременное и/или чрезмерное высвобождение активного фармацевтического средства из перорально вводимой фармацевтической композиции, которое вызвано приемом внутрь этанола пациентом во время получения лечения с помощью фармацевтической композиции. ADD может подвергать пациентов опасно высоким уровням активных фармацевтических средств, что потенциально может привести к побочным эффектам и/или токсичности, индуцированной лекарственным средством. Таким образом, существует потребность в фармацевтических композициях, содержащих веринурад или его фармацевтически приемлемую соль, которые являются устойчивыми к ADD и могут применяться в терапевтических или профилактических способах.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

[004] Вышеперечисленные потребности удовлетворяются с помощью фармацевтических композиций, описанных в данном документе. В частности, в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, где фармацевтическая композиция представляет собой композицию в виде множества частиц, предусматривающую множество пеллет, где каждая пеллета содержит: ядро; слой API на ядре, где слой API содержит веринурад или его фармацевтически приемлемую соль; слой полимера,

контролирующего скорость, на слое API и слой альгината натрия на слое полимера, контролирующего скорость высвобождения.

[005] В некоторых вариантах осуществления слой полимера, контролирующего скорость, содержит этилцеллюлозу. В некоторых вариантах осуществления слой полимера, контролирующего скорость, содержит поливинилпирролидон. В некоторых вариантах осуществления слой полимера, контролирующего скорость, содержит гидроксипропилцеллюлозу. В некоторых вариантах осуществления ядро содержит микрокристаллическую целлюлозу. В некоторых вариантах осуществления слой API содержит веринурад. В некоторых вариантах осуществления слой API дополнительно содержит гидроксипропилметилцеллюлозу. В некоторых вариантах осуществления слой API дополнительно содержит ингибитор ксантиноксидазы. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ксантиноксидазы представляет собой аллопуринол. В некоторых вариантах осуществления альгинат натрия характеризуется содержанием глюкуроновой кислоты от 65% до 75% и содержанием маннуроновой кислоты от 25% до 35%. В некоторых вариантах осуществления количество слоя альгината натрия составляет от 15 вес. % до 25 вес. %.

[006] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыты способы снижения уровней мочевой кислоты в сыворотке крови у человека, включающие введение фармацевтической композиции, раскрытой в данном документе, человеку. В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыты способы лечения или предупреждения гиперурикемии, подагры, подагрического артрита, рецидивирующих приступов подагры, полицитемии, миелоидной метаплазии, воспалительного артрита, почечнокаменной болезни (почечных камней), воспаления суставов, мочекаменной болезни (образования камней в мочевыводящих путях), отложения кристаллов уратов в суставах, отложения кристаллов уратов в почечной паренхиме, отравления свинцом, гиперпаратиреоза, псориаза, саркоидоза, синдрома Леша-Найхана, синдрома Келли-Сигмиллера, обострения подагры, узелковой подагры, хронического заболевания почек, почечной недостаточности, сердечной недостаточности, гипертонии, заболевания сердечно-сосудистой системы, ишемической болезни сердца или их комбинации у человека, включающие введение фармацевтической композиции, раскрытой в данном документе, человеку.

[007] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыт способ лечения или предупреждения хронического заболевания почек у человека, включающий введение фармацевтической композиции, раскрытой в данном документе, человеку. В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыт способ лечения или

предупреждения сердечной недостаточности у человека, включающий введение фармацевтической композиции, раскрытой в данном документе, человеку.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[008] На фиг. 1 показано соотношение высвобожденного количества веринурада в среде с 20% этанола относительно среды с 0% этанола для различных иллюстративных составов, содержащих покрытие из слоя альгината натрия различных марок, количество которого составляет 25 вес. %.

[009] На фиг. 2 показано соотношение высвобожденного количества веринурада в среде с 20% этанола относительно среды с 0% этанола для различных иллюстративных составов, содержащих различные количества слоя альгината натрия LFR 5/60.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0010] Хотя в данном документе показаны и описаны варианты осуществления настоящего изобретения, специалистам в данной области техники будет очевидно, что такие варианты осуществления предоставлены только в качестве примера. Для специалистов в данной области техники будут очевидны многочисленные вариации, изменения и замены, не выходящие за рамки настоящего изобретения. Следует понимать, что можно использовать различные альтернативы вариантам осуществления, описанным в данном документе. Используемые в данном документе заголовки разделов служат только в организационных целях и не должны пониматься как ограничивающие описываемый объект.

Определения

[0011] Термин "фармацевтическая композиция", применяемый в данном документе, относится к композиции, содержащей веринурад или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, включая без ограничения носители, стабилизаторы, разбавители, диспергирующие средства, суспендирующие средства, загустители и т. п.

[0012] Термины "лечить", "осуществление лечения" или "лечение" и другие грамматические эквиваленты, применяемые в данном документе, предусматривают ослабление, смягчение или уменьшение выраженности заболевания или состояния или одного или нескольких их симптомов, уменьшение выраженности основных метаболических причин симптомов, подавление заболевания или состояния, облегчение заболевания или состояния, обеспечение регрессии заболевания или состояния,

облегчение состояния, вызванного заболеванием или состоянием, или устранение симптомов заболевания или состояния.

[0013] Термины "вводить", "осуществление введения", "введение" и их грамматические эквиваленты, применяемые в данном документе, относятся к способам, применяемым для доставки фармацевтических композиций, раскрытых в данном документе, к требуемому участку биологического действия.

[0014] Подразумевается, что термины "совместное введение", "введение в комбинации с" и их грамматические эквиваленты, применяемые в данном документе, охватывают введение фармацевтических композиций, раскрытых в данном документе, одному индивидууму и, если не указано иное, предусматривают схемы лечения, в которых средства вводятся одним и тем же или различными путями введения или в один и тот же или разные моменты времени. Они предусматривают одновременное введение в отдельных композициях, введение в разные моменты времени в отдельных композициях или введение в композиции, в которой присутствуют одно или несколько терапевтических средств.

[0015] Термин "фармацевтически приемлемый", применяемый в данном документе, относится к материалу, такому как носитель или разбавитель, который не нейтрализует биологическую активность или свойства веринурада и является относительно нетоксичным, т. е. материал можно вводить индивидууму, не вызывая при этом нежелательных биологических эффектов или отрицательного взаимодействия с любым из компонентов композиции, в которой он содержится.

[0016] Термин "фармацевтически приемлемая соль", применяемый в данном документе, относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность форм свободных кислоты и основания веринурада и которые не являются нежелательными с биологической или какой-либо иной точек зрения. Веринурад способен реагировать с неорганическими или органическими основаниями и неорганическими и органическими кислотами с образованием фармацевтически приемлемой соли. Такие соли можно получать *in situ* во время конечного выделения и очистки или путем отдельного введения в реакцию очищенного соединения в форме его свободного основания с подходящей органической или неорганической кислотой и выделения соли, образованной таким образом.

Составы

[0017] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, где фармацевтическая композиция представляет собой композицию в виде множества частиц, предусматривающую множество пеллет, где

каждая пеллета содержит: ядро; слой API на ядре, где слой API содержит веринурад или его фармацевтически приемлемую соль; слой полимера, контролирующего скорость, на слое API и слой альгината натрия на слое полимера, контролирующего скорость высвобождения.

[0018] В некоторых вариантах осуществления ядро содержит микрокристаллическую целлюлозу. В некоторых вариантах осуществления слой API содержит веринурад. В некоторых вариантах осуществления слой API дополнительно содержит гидроксипропилметилцеллюлозу.

[0019] В некоторых вариантах осуществления слой полимера, контролирующего скорость, содержит этилцеллюлозу. В некоторых вариантах осуществления слой полимера, контролирующего скорость, содержит поливинилпирролидон. В некоторых вариантах осуществления слой полимера, контролирующего скорость, содержит гидроксипропилцеллюлозу. В некоторых вариантах осуществления слой полимера, контролирующего скорость, содержит этилцеллюлозу и поливинилпирролидон. В некоторых вариантах осуществления слой полимера, контролирующего скорость, содержит этилцеллюлозу и гидроксипропилцеллюлозу.

[0020] В некоторых вариантах осуществления слой альгината натрия в фармацевтических композициях, раскрытых в данном документе, характеризуется содержанием глюкуроновой кислоты от 50% до 75% и содержанием маннуроновой кислоты от 25% до 50%. В некоторых вариантах осуществления слой альгината натрия в фармацевтических композициях, раскрытых в данном документе, характеризуется содержанием глюкуроновой кислоты от 55% до 75% и содержанием маннуроновой кислоты от 25% до 45%. В некоторых вариантах осуществления слой альгината натрия в фармацевтических композициях, раскрытых в данном документе, характеризуется содержанием глюкуроновой кислоты от 60% до 75% и содержанием маннуроновой кислоты от 25% до 40%. В некоторых вариантах осуществления слой альгината натрия в фармацевтических композициях, раскрытых в данном документе, характеризуется содержанием глюкуроновой кислоты от 50% до 70% и содержанием маннуроновой кислоты от 30% до 50%. В некоторых вариантах осуществления слой альгината натрия в фармацевтических композициях, раскрытых в данном документе, характеризуется содержанием глюкуроновой кислоты от 55% до 70% и содержанием маннуроновой кислоты от 30% до 45%. В некоторых вариантах осуществления слой альгината натрия в фармацевтических композициях, раскрытых в данном документе, характеризуется содержанием глюкуроновой кислоты от 50% до 65% и содержанием маннуроновой кислоты от 35% до 50%. В некоторых вариантах осуществления слой альгината натрия в

фармацевтических композициях, раскрытых в данном документе, характеризуется содержанием глюкуроновой кислоты от 50% до 60% и содержанием маннуроновой кислоты от 40% до 50%. В некоторых вариантах осуществления слой альгината натрия в фармацевтических композициях, раскрытых в данном документе, характеризуется содержанием глюкуроновой кислоты от 60% до 70% и содержанием маннуроновой кислоты от 30% до 40%.

[0021] В некоторых вариантах осуществления слой альгината натрия в фармацевтических композициях, раскрытых в данном документе, содержит PROTANAL® LFR 5/60. PROTANAL® LFR 5/60 характеризуется содержанием глюкуроновой кислоты от 65% до 75% и содержанием маннуроновой кислоты от 25% до 35%. 10% водный раствор PROTANAL® LFR 5/60 при температуре 20°C характеризуется вязкостью 300-700 МПа, измеренной при скорости сдвига 20 об/мин. с применением вискозиметра Брукфильда со шпинделем № 2.

[0022] В различных вариантах осуществления фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, содержат различные количества альгината натрия. Количество альгината натрия в фармацевтических композициях в данном документе выражено в виде весовых процентов (вес. %), которые представляют собой проценты по весу от всей фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления количество слоя альгината натрия составляет от 10 вес. % до 30 вес. %. В некоторых вариантах осуществления количество слоя альгината натрия составляет от 15 вес. % до 30 вес. %. В некоторых вариантах осуществления количество слоя альгината натрия составляет от 15 вес. % до 25 вес. %. В некоторых вариантах осуществления количество слоя альгината натрия составляет от 15 вес. % до 20 вес. %. В некоторых вариантах осуществления количество слоя альгината натрия составляет от 20 вес. % до 25 вес. %. В некоторых вариантах осуществления количество слоя альгината натрия составляет 15 вес. %. В некоторых вариантах осуществления количество слоя альгината натрия составляет 20 вес. %. В некоторых вариантах осуществления количество слоя альгината натрия составляет 25 вес. %.

[0023] В некоторых вариантах осуществления количество слоя альгината натрия составляет от 10 вес. % до 30 вес. % от общего веса множества пеллет. В некоторых вариантах осуществления количество слоя альгината натрия составляет от 15 вес. % до 30 вес. % от общего веса множества пеллет. В некоторых вариантах осуществления количество слоя альгината натрия составляет от 15 вес. % до 25 вес. % от общего веса множества пеллет. В некоторых вариантах осуществления количество слоя альгината натрия составляет от 15 вес. % до 20 вес. % от общего веса множества пеллет. В

некоторых вариантах осуществления количество слоя альгината натрия составляет от 20 вес. % до 25 вес. % от общего веса множества пеллет. В некоторых вариантах осуществления количество слоя альгината натрия составляет 15 вес. % от общего веса множества пеллет. В некоторых вариантах осуществления количество слоя альгината натрия составляет 20 вес. % от общего веса множества пеллет. В некоторых вариантах осуществления количество слоя альгината натрия составляет 25 вес. % от общего веса множества пеллет.

[0024] В некоторых вариантах осуществления ядро составляет от 40 вес. % до 75 вес. % от общего веса множества пеллет. В некоторых вариантах осуществления ядро составляет от 50 вес. % до 70 вес. % от общего веса множества пеллет. В некоторых вариантах осуществления ядро составляет от 50 вес. % до 60 вес. % от общего веса множества пеллет.

[0025] В различных вариантах осуществления ядро содержит микрокристаллическую целлюлозу. В некоторых вариантах осуществления количество микрокристаллической целлюлозы составляет от 40 вес. % до 75 вес. % от общего веса множества пеллет. В некоторых вариантах осуществления количество микрокристаллической целлюлозы составляет от 50 вес. % до 70 вес. % от общего веса множества пеллет. В некоторых вариантах осуществления количество микрокристаллической целлюлозы составляет от 50 вес. % до 60 вес. % от общего веса множества пеллет.

[0026] В некоторых вариантах осуществления слой API составляет от 1 вес. % до 10 вес. % от общего веса множества пеллет. В некоторых вариантах осуществления слой API составляет от 3 вес. % до 5 вес. % от общего веса множества пеллет.

[0027] В различных вариантах осуществления слой API содержит веринурад и гидроксипропилметилцеллюлозу. В некоторых вариантах осуществления количество веринурада составляет от 3 вес. % до 5 вес. % от общего веса множества пеллет. В некоторых вариантах осуществления количество гидроксипропилметилцеллюлозы составляет от 0,3 вес. % до 0,5 вес. % от общего веса множества пеллет.

[0028] В некоторых вариантах осуществления слой полимера, контролирующего скорость, составляет от 10 вес. % до 30 вес. % от общего веса множества пеллет.

[0029] В различных вариантах осуществления слой полимера, контролирующего скорость, содержит этилцеллюлозу и поливинилпирролидон. В некоторых вариантах осуществления количество этилцеллюлозы составляет от 8 вес. % до 18 вес. % от общего веса множества пеллет. В некоторых вариантах осуществления количество поливинилпирролидона составляет от 3 вес. % до 8 вес. % от общего веса множества пеллет.

[0030] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, где фармацевтическая композиция представляет собой композицию в виде множества частиц, предусматривающую множество пеллет, где каждая пеллета содержит: ядро, содержащее микрокристаллическую целлюлозу; слой API на ядре, где слой API содержит веринурад или его фармацевтически приемлемую соль и гидроксипропилметилцеллюлозу; слой полимера, контролирующего скорость, на слое API, где слой полимера, контролирующего скорость, содержит этилцеллюлозу; и слой альгината натрия на слое полимера, контролирующего скорость высвобождения, где альгинат натрия характеризуется содержанием глюкуроновой кислоты от 65% до 75% и содержанием маннуроновой кислоты от 25% до 35%, и количество альгината натрия составляет от 15 вес. % до 25 вес. %.

[0031] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, где фармацевтическая композиция представляет собой композицию в виде множества частиц, предусматривающую множество пеллет, где каждая пеллета содержит: ядро, содержащее микрокристаллическую целлюлозу; слой API на ядре, где слой API содержит веринурад или его фармацевтически приемлемую соль и гидроксипропилметилцеллюлозу; слой полимера, контролирующего скорость, на слое API, где слой полимера, контролирующего скорость, содержит этилцеллюлозу и поливинилпирролидон; и слой альгината натрия на слое полимера, контролирующего скорость высвобождения, где альгинат натрия характеризуется содержанием глюкуроновой кислоты от 65% до 75% и содержанием маннуроновой кислоты от 25% до 35%, и количество альгината натрия составляет от 15 вес. % до 25 вес. %.

[0032] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, где фармацевтическая композиция представляет собой композицию в виде множества частиц, предусматривающую множество пеллет, где каждая пеллета содержит: ядро, содержащее микрокристаллическую целлюлозу; слой API на ядре, где слой API содержит веринурад или его фармацевтически приемлемую соль и гидроксипропилметилцеллюлозу; слой полимера, контролирующего скорость, на слое API, где слой полимера, контролирующего скорость, содержит этилцеллюлозу и гидроксипропилцеллюлозу; и слой альгината натрия на слое полимера, контролирующего скорость высвобождения, где альгинат натрия характеризуется содержанием глюкуроновой кислоты от 65% до 75% и содержанием маннуроновой кислоты от 25% до 35%, и количество альгината натрия составляет от 15 вес. % до 25 вес. %.

[0033] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, где фармацевтическая композиция представляет собой

композицию в виде множества частиц, предусматривающую множество пеллет, где каждая пеллета содержит: ядро, содержащее микрокристаллическую целлюлозу; слой API на ядре, где слой API содержит веринурад и гидроксипропилметилцеллюлозу; слой полимера, контролирующего скорость, на слое API, где слой полимера, контролирующего скорость, содержит этилцеллюлозу; и слой альгината натрия на слое полимера, контролирующего скорость высвобождения, где альгинат натрия характеризуется содержанием глюкуроновой кислоты от 65% до 75% и содержанием маннуроновой кислоты от 25% до 35%, и количество альгината натрия составляет от 15 вес. % до 25 вес. %.

[0034] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, где фармацевтическая композиция представляет собой композицию в виде множества частиц, предусматривающую множество пеллет, где каждая пеллета содержит: ядро, содержащее микрокристаллическую целлюлозу; слой API на ядре, где слой API содержит веринурад и гидроксипропилметилцеллюлозу; слой полимера, контролирующего скорость, на слое API, где слой полимера, контролирующего скорость, содержит этилцеллюлозу и поливинилпирролидон; и слой альгината натрия на слое полимера, контролирующего скорость высвобождения, где альгинат натрия характеризуется содержанием глюкуроновой кислоты от 65% до 75% и содержанием маннуроновой кислоты от 25% до 35%, и количество альгината натрия составляет от 15 вес. % до 25 вес. %.

[0035] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, где фармацевтическая композиция представляет собой композицию в виде множества частиц, предусматривающую множество пеллет, где каждая пеллета содержит: ядро, содержащее микрокристаллическую целлюлозу; слой API на ядре, где слой API содержит веринурад и гидроксипропилметилцеллюлозу; слой полимера, контролирующего скорость, на слое API, где слой полимера, контролирующего скорость, содержит этилцеллюлозу и гидроксипропилцеллюлозу; и слой альгината натрия на слое полимера, контролирующего скорость высвобождения, где альгинат натрия характеризуется содержанием глюкуроновой кислоты от 65% до 75% и содержанием маннуроновой кислоты от 25% до 35%, и количество альгината натрия составляет от 15 вес. % до 25 вес. %.

[0036] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, где фармацевтическая композиция представляет собой композицию в виде множества частиц, предусматривающую множество пеллет, где каждая пеллета содержит: ядро, содержащее микрокристаллическую целлюлозу; слой API

на ядре, где слой API содержит веринурад и гидроксипропилметилцеллюлозу; слой полимера, контролирующего скорость, на слое API, где слой полимера, контролирующего скорость, содержит этилцеллюлозу; и слой альгината натрия на слое полимера, контролирующего скорость высвобождения, где слой альгината натрия содержит PROTANAL® LFR 5/60.

[0037] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, где фармацевтическая композиция представляет собой композицию в виде множества частиц, предусматривающую множество пеллет, где каждая пеллета содержит: ядро, содержащее микрокристаллическую целлюлозу; слой API на ядре, где слой API содержит веринурад и гидроксипропилметилцеллюлозу; слой полимера, контролирующего скорость, на слое API, где слой полимера, контролирующего скорость, содержит этилцеллюлозу и поливинилпирролидон; и слой альгината натрия на слое полимера, контролирующего скорость высвобождения, где слой альгината натрия содержит PROTANAL® LFR 5/60.

[0038] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, где фармацевтическая композиция представляет собой композицию в виде множества частиц, предусматривающую множество пеллет, где каждая пеллета содержит: ядро, содержащее микрокристаллическую целлюлозу; слой API на ядре, где слой API содержит веринурад и гидроксипропилметилцеллюлозу; слой полимера, контролирующего скорость, на слое API, где слой полимера, контролирующего скорость, содержит этилцеллюлозу и гидроксипропилцеллюлозу; и слой альгината натрия на слое полимера, контролирующего скорость высвобождения, где слой альгината натрия содержит PROTANAL® LFR 5/60.

[0039] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, где фармацевтическая композиция представляет собой композицию в виде множества частиц, предусматривающую множество пеллет, где каждая пеллета содержит: ядро, содержащее микрокристаллическую целлюлозу; слой API на ядре, где слой API содержит веринурад и гидроксипропилметилцеллюлозу; слой полимера, контролирующего скорость, на слое API, где слой полимера, контролирующего скорость, содержит этилцеллюлозу; и слой альгината натрия на слое полимера, контролирующего скорость высвобождения, где слой альгината натрия содержит PROTANAL® LFR 5/60, и количество альгината натрия составляет от 15 вес. % до 25 вес. %.

[0040] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, где фармацевтическая композиция представляет собой

композицию в виде множества частиц, предусматривающую множество пеллет, где каждая пеллета содержит: ядро, содержащее микрокристаллическую целлюлозу; слой API на ядре, где слой API содержит веринурад и гидроксипропилметилцеллюлозу; слой полимера, контролирующего скорость, на слое API, где слой полимера, контролирующего скорость, содержит этилцеллюлозу и поливинилпирролидон; и слой альгината натрия на слое полимера, контролирующего скорость высвобождения, где слой альгината натрия содержит PROTANAL® LFR 5/60, и количество альгината натрия составляет от 15 вес. % до 25 вес. %.

[0041] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, где фармацевтическая композиция представляет собой композицию в виде множества частиц, предусматривающую множество пеллет, где каждая пеллета содержит: ядро, содержащее микрокристаллическую целлюлозу; слой API на ядре, где слой API содержит веринурад и гидроксипропилметилцеллюлозу; слой полимера, контролирующего скорость, на слое API, где слой полимера, контролирующего скорость, содержит этилцеллюлозу и гидроксипропилцеллюлозу; и слой альгината натрия на слое полимера, контролирующего скорость высвобождения, где слой альгината натрия содержит PROTANAL® LFR 5/60, и количество альгината натрия составляет от 15 вес. % до 25 вес. %.

[0042] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, где фармацевтическая композиция представляет собой композицию в виде множества частиц, предусматривающую множество пеллет, где каждая пеллета содержит: ядро, содержащее микрокристаллическую целлюлозу; слой API на ядре, где слой API содержит веринурад и гидроксипропилметилцеллюлозу; слой полимера, контролирующего скорость, на слое API, где слой полимера, контролирующего скорость, содержит этилцеллюлозу; и слой альгината натрия на слое полимера, контролирующего скорость высвобождения, где слой альгината натрия содержит PROTANAL® LFR 5/60, и количество альгината натрия составляет 15 вес. %.

[0043] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, где фармацевтическая композиция представляет собой композицию в виде множества частиц, предусматривающую множество пеллет, где каждая пеллета содержит: ядро, содержащее микрокристаллическую целлюлозу; слой API на ядре, где слой API содержит веринурад и гидроксипропилметилцеллюлозу; слой полимера, контролирующего скорость, на слое API, где слой полимера, контролирующего скорость, содержит этилцеллюлозу и поливинилпирролидон; и слой альгината натрия на

слое полимера, контролирующего скорость высвобождения, где слой альгината натрия содержит PROTANAL® LFR 5/60, и количество альгината натрия составляет 15 вес. %.

[0044] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, где фармацевтическая композиция представляет собой композицию в виде множества частиц, предусматривающую множество пеллет, где каждая пеллета содержит: ядро, содержащее микрокристаллическую целлюлозу; слой API на ядре, где слой API содержит веринурад и гидроксипропилметилцеллюлозу; слой полимера, контролирующего скорость, на слое API, где слой полимера, контролирующего скорость, содержит этилцеллюлозу и гидроксипропилцеллюлозу; и слой альгината натрия на слое полимера, контролирующего скорость высвобождения, где слой альгината натрия содержит PROTANAL® LFR 5/60, и количество альгината натрия составляет 15 вес. %.

[0045] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, где фармацевтическая композиция представляет собой композицию в виде множества частиц, предусматривающую множество пеллет, где каждая пеллета содержит: ядро, содержащее микрокристаллическую целлюлозу; слой API на ядре, где слой API содержит веринурад и гидроксипропилметилцеллюлозу; слой полимера, контролирующего скорость, на слое API, где слой полимера, контролирующего скорость, содержит этилцеллюлозу; и слой альгината натрия на слое полимера, контролирующего скорость высвобождения, где слой альгината натрия содержит PROTANAL® LFR 5/60, и количество альгината натрия составляет 20 вес. %.

[0046] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, где фармацевтическая композиция представляет собой композицию в виде множества частиц, предусматривающую множество пеллет, где каждая пеллета содержит: ядро, содержащее микрокристаллическую целлюлозу; слой API на ядре, где слой API содержит веринурад и гидроксипропилметилцеллюлозу; слой полимера, контролирующего скорость, на слое API, где слой полимера, контролирующего скорость, содержит этилцеллюлозу и поливинилпирролидон; и слой альгината натрия на слое полимера, контролирующего скорость высвобождения, где слой альгината натрия содержит PROTANAL® LFR 5/60, и количество альгината натрия составляет 20 вес. %.

[0047] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, где фармацевтическая композиция представляет собой композицию в виде множества частиц, предусматривающую множество пеллет, где каждая пеллета содержит: ядро, содержащее микрокристаллическую целлюлозу; слой API на ядре, где слой API содержит веринурад и гидроксипропилметилцеллюлозу; слой полимера, контролирующего скорость, на слое API, где слой полимера, контролирующего

скорость, содержит этилцеллюлозу и гидроксипропилцеллюлозу; и слой альгината натрия на слое полимера, контролирующего скорость высвобождения, где слой альгината натрия содержит PROTANAL® LFR 5/60, и количество альгината натрия составляет 20 вес. %.

[0048] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, где фармацевтическая композиция представляет собой композицию в виде множества частиц, предусматривающую множество пеллет, где каждая пеллета содержит: ядро, содержащее микрокристаллическую целлюлозу; слой API на ядре, где слой API содержит веринурад и гидроксипропилметилцеллюлозу; слой полимера, контролирующего скорость, на слое API, где слой полимера, контролирующего скорость, содержит этилцеллюлозу; и слой альгината натрия на слое полимера, контролирующего скорость высвобождения, где слой альгината натрия содержит PROTANAL® LFR 5/60, и количество альгината натрия составляет 25 вес. %.

[0049] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, где фармацевтическая композиция представляет собой композицию в виде множества частиц, предусматривающую множество пеллет, где каждая пеллета содержит: ядро, содержащее микрокристаллическую целлюлозу; слой API на ядре, где слой API содержит веринурад и гидроксипропилметилцеллюлозу; слой полимера, контролирующего скорость, на слое API, где слой полимера, контролирующего скорость, содержит этилцеллюлозу и поливинилпирролидон; и слой альгината натрия на слое полимера, контролирующего скорость высвобождения, где слой альгината натрия содержит PROTANAL® LFR 5/60, и количество альгината натрия составляет 25 вес. %.

[0050] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, где фармацевтическая композиция представляет собой композицию в виде множества частиц, предусматривающую множество пеллет, где каждая пеллета содержит: ядро, содержащее микрокристаллическую целлюлозу; слой API на ядре, где слой API содержит веринурад и гидроксипропилметилцеллюлозу; слой полимера, контролирующего скорость, на слое API, где слой полимера, контролирующего скорость, содержит этилцеллюлозу и гидроксипропилцеллюлозу; и слой альгината натрия на слое полимера, контролирующего скорость высвобождения, где слой альгината натрия содержит PROTANAL® LFR 5/60, и количество альгината натрия составляет 25 вес. %.

[0051] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, где фармацевтическая композиция представляет собой композицию в виде множества частиц, предусматривающую множество пеллет, где каждая пеллета содержит: ядро, содержащее микрокристаллическую целлюлозу; слой API на ядре, где слой API содержит веринурад или его фармацевтически приемлемую соль;

слой полимера, контролирующего скорость, на слое API, где слой полимера, контролирующего скорость, содержит этилцеллюлозу и поливинилпирролидон; и слой альгината натрия на слое полимера, контролирующего скорость высвобождения, где альгинат натрия характеризуется содержанием глюкуроновой кислоты от 65% до 75% и содержанием маннуроновой кислоты от 25% до 35%.

[0052] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, где фармацевтическая композиция представляет собой композицию в виде множества частиц, предусматривающую множество пеллет, где каждая пеллета содержит: ядро, содержащее микрокристаллическую целлюлозу; слой API на ядре, где слой API содержит веринурад или его фармацевтически приемлемую соль; слой полимера, контролирующего скорость, на слое API, где слой полимера, контролирующего скорость, содержит этилцеллюлозу и поливинилпирролидон; и слой альгината натрия на слое полимера, контролирующего скорость высвобождения, где альгинат натрия характеризуется содержанием глюкуроновой кислоты от 65% до 75% и содержанием маннуроновой кислоты от 25% до 35%, и количество альгината натрия составляет от 15 вес. % до 25 вес. %.

[0053] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, где фармацевтическая композиция представляет собой композицию в виде множества частиц, предусматривающую множество пеллет, где каждая пеллета содержит: ядро, содержащее микрокристаллическую целлюлозу; слой API на ядре, где слой API содержит веринурад или его фармацевтически приемлемую соль; слой полимера, контролирующего скорость, на слое API, где слой полимера, контролирующего скорость, содержит этилцеллюлозу и поливинилпирролидон; и слой альгината натрия на слое полимера, контролирующего скорость высвобождения, где альгинат натрия характеризуется содержанием глюкуроновой кислоты от 65% до 75% и содержанием маннуроновой кислоты от 25% до 35%, и количество альгината натрия составляет 15 вес. %.

[0054] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, где фармацевтическая композиция представляет собой композицию в виде множества частиц, предусматривающую множество пеллет, где каждая пеллета содержит: ядро, содержащее микрокристаллическую целлюлозу; слой API на ядре, где слой API содержит веринурад или его фармацевтически приемлемую соль; слой полимера, контролирующего скорость, на слое API, где слой полимера, контролирующего скорость, содержит этилцеллюлозу и поливинилпирролидон; и слой альгината натрия на слое полимера, контролирующего скорость высвобождения, где

альгинат натрия характеризуется содержанием глюкуроновой кислоты от 65% до 75% и содержанием маннуроновой кислоты от 25% до 35%, и количество альгината натрия составляет 20 вес. %.

[0055] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, где фармацевтическая композиция представляет собой композицию в виде множества частиц, предусматривающую множество пеллет, где каждая пеллета содержит: ядро, содержащее микрокристаллическую целлюлозу; слой API на ядре, где слой API содержит веринурад или его фармацевтически приемлемую соль; слой полимера, контролирующего скорость, на слое API, где слой полимера, контролирующего скорость, содержит этилцеллюлозу и поливинилпирролидон; и слой альгината натрия на слое полимера, контролирующего скорость высвобождения, где альгинат натрия характеризуется содержанием глюкуроновой кислоты от 65% до 75% и содержанием маннуроновой кислоты от 25% до 35%, и количество альгината натрия составляет 25 вес. %.

[0056] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, где фармацевтическая композиция представляет собой композицию в виде множества частиц, предусматривающую множество пеллет, где каждая пеллета содержит: ядро, содержащее микрокристаллическую целлюлозу; слой API на ядре, где слой API содержит веринурад; слой полимера, контролирующего скорость, на слое API, где слой полимера, контролирующего скорость, содержит этилцеллюлозу и поливинилпирролидон; и слой альгината натрия на слое полимера, контролирующего скорость высвобождения, где альгинат натрия характеризуется содержанием глюкуроновой кислоты от 65% до 75% и содержанием маннуроновой кислоты от 25% до 35%.

[0057] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, где фармацевтическая композиция представляет собой композицию в виде множества частиц, предусматривающую множество пеллет, где каждая пеллета содержит: ядро, содержащее микрокристаллическую целлюлозу; слой API на ядре, где слой API содержит веринурад; слой полимера, контролирующего скорость, на слое API, где слой полимера, контролирующего скорость, содержит этилцеллюлозу и поливинилпирролидон; и слой альгината натрия на слое полимера, контролирующего скорость высвобождения, где альгинат натрия характеризуется содержанием глюкуроновой кислоты от 65% до 75% и содержанием маннуроновой кислоты от 25% до 35%, и количество альгината натрия составляет от 15 вес. % до 25 вес. %.

[0058] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, где фармацевтическая композиция представляет собой композицию в виде множества частиц, предусматривающую множество пеллет, где каждая пеллета содержит: ядро, содержащее микрокристаллическую целлюлозу в количестве от 40 вес. % до 75 вес. % от общего веса множества пеллет; слой API на ядре, где слой API содержит веринурад в количестве от 3 вес. % до 5 вес. % от общего веса множества пеллет и необязательно гидроксипропилметилцеллюлозу в количестве от 0,3 вес. % до 0,5 вес. % от общего веса множества пеллет; слой полимера, контролирующего скорость, на слое API, где слой полимера, контролирующего скорость, содержит этилцеллюлозу в количестве от 8 вес. % до 18 вес. % от общего веса множества пеллет и поливинилпирролидон в количестве от 3 вес. % до 8 вес. % от общего веса множества пеллет; и слой альгината натрия на слое полимера, контролирующего скорость высвобождения, где альгинат натрия характеризуется содержанием глюкуроновой кислоты от 65% до 75% и содержанием маннуроновой кислоты от 25% до 35%, и количество альгината натрия составляет от 15 вес. % до 30 вес. % от общего веса множества пеллет.

[0059] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, где фармацевтическая композиция представляет собой композицию в виде множества частиц, предусматривающую множество пеллет, где каждая пеллета содержит: ядро, содержащее микрокристаллическую целлюлозу в количестве от 40 вес. % до 80 вес. % от общего веса множества пеллет; слой API на ядре, где слой API содержит веринурад в количестве от 3 вес. % до 5 вес. % от общего веса множества пеллет и необязательно гидроксипропилметилцеллюлозу в количестве от 0,3 вес. % до 0,5 вес. % от общего веса множества пеллет; слой полимера, контролирующего скорость, на слое API, где слой полимера, контролирующего скорость, содержит этилцеллюлозу в количестве от 8 вес. % до 18 вес. % от общего веса множества пеллет и поливинилпирролидон в количестве от 3 вес. % до 8 вес. % от общего веса множества пеллет; и слой альгината натрия на слое полимера, контролирующего скорость высвобождения, где альгинат натрия характеризуется содержанием глюкуроновой кислоты от 65% до 75% и содержанием маннуроновой кислоты от 25% до 35%, и количество альгината натрия составляет 25 вес. % от общего веса множества пеллет.

[0060] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, где фармацевтическая композиция представляет собой композицию в виде множества частиц, предусматривающую множество пеллет, где каждая пеллета содержит: ядро, содержащее микрокристаллическую целлюлозу; слой API

на ядре, где слой API содержит веринурад; слой полимера, контролирующего скорость, на слое API, где слой полимера, контролирующего скорость, содержит этилцеллюлозу и поливинилпирролидон; и слой альгината натрия на слое полимера, контролирующего скорость высвобождения, где альгинат натрия характеризуется содержанием глюкуроновой кислоты от 65% до 75% и содержанием маннуроновой кислоты от 25% до 35%, и количество альгината натрия составляет 15 вес. %.

[0061] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, где фармацевтическая композиция представляет собой композицию в виде множества частиц, предусматривающую множество пеллет, где каждая пеллета содержит: ядро, содержащее микрокристаллическую целлюлозу; слой API на ядре, где слой API содержит веринурад; слой полимера, контролирующего скорость, на слое API, где слой полимера, контролирующего скорость, содержит этилцеллюлозу и поливинилпирролидон; и слой альгината натрия на слое полимера, контролирующего скорость высвобождения, где альгинат натрия характеризуется содержанием глюкуроновой кислоты от 65% до 75% и содержанием маннуроновой кислоты от 25% до 35%, и количество альгината натрия составляет 20 вес. %.

[0062] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, где фармацевтическая композиция представляет собой композицию в виде множества частиц, предусматривающую множество пеллет, где каждая пеллета содержит: ядро, содержащее микрокристаллическую целлюлозу; слой API на ядре, где слой API содержит веринурад; слой полимера, контролирующего скорость, на слое API, где слой полимера, контролирующего скорость, содержит этилцеллюлозу и поливинилпирролидон; и слой альгината натрия на слое полимера, контролирующего скорость высвобождения, где альгинат натрия характеризуется содержанием глюкуроновой кислоты от 65% до 75% и содержанием маннуроновой кислоты от 25% до 35%, и количество альгината натрия составляет 25 вес. %.

[0063] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, где фармацевтическая композиция представляет собой композицию в виде множества частиц, предусматривающую множество пеллет, где каждая пеллета содержит: ядро, содержащее микрокристаллическую целлюлозу; слой API на ядре, где слой API содержит веринурад или его фармацевтически приемлемую соль; слой полимера, контролирующего скорость, на слое API, где слой полимера, контролирующего скорость, содержит этилцеллюлозу и поливинилпирролидон; и слой альгината натрия на слое полимера, контролирующего скорость высвобождения, где слой альгината натрия содержит PROTANAL® LFR 5/60.

[0064] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, где фармацевтическая композиция представляет собой композицию в виде множества частиц, предусматривающую множество пеллет, где каждая пеллета содержит: ядро, содержащее микрокристаллическую целлюлозу; слой API на ядре, где слой API содержит веринурад или его фармацевтически приемлемую соль; слой полимера, контролирующего скорость, на слое API, где слой полимера, контролирующего скорость, содержит этилцеллюлозу и поливинилпирролидон; и слой альгината натрия на слое полимера, контролирующего скорость высвобождения, где слой альгината натрия содержит PROTANAL® LFR 5/60, и количество альгината натрия составляет от 15 вес. % до 25 вес. %.

[0065] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, где фармацевтическая композиция представляет собой композицию в виде множества частиц, предусматривающую множество пеллет, где каждая пеллета содержит: ядро, содержащее микрокристаллическую целлюлозу; слой API на ядре, где слой API содержит веринурад или его фармацевтически приемлемую соль; слой полимера, контролирующего скорость, на слое API, где слой полимера, контролирующего скорость, содержит этилцеллюлозу и поливинилпирролидон; и слой альгината натрия на слое полимера, контролирующего скорость высвобождения, где альгинат натрия предусматривает PROTANAL® LFR 5/60, и количество альгината натрия составляет 15 вес. %.

[0066] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, где фармацевтическая композиция представляет собой композицию в виде множества частиц, предусматривающую множество пеллет, где каждая пеллета содержит: ядро, содержащее микрокристаллическую целлюлозу; слой API на ядре, где слой API содержит веринурад или его фармацевтически приемлемую соль; слой полимера, контролирующего скорость, на слое API, где слой полимера, контролирующего скорость, содержит этилцеллюлозу и поливинилпирролидон; и слой альгината натрия на слое полимера, контролирующего скорость высвобождения, где альгинат натрия предусматривает PROTANAL® LFR 5/60, и количество альгината натрия составляет 20 вес. %.

[0067] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, где фармацевтическая композиция представляет собой композицию в виде множества частиц, предусматривающую множество пеллет, где каждая пеллета содержит: ядро, содержащее микрокристаллическую целлюлозу; слой API на ядре, где слой API содержит веринурад или его фармацевтически приемлемую соль;

слой полимера, контролирующего скорость, на слое API, где слой полимера, контролирующего скорость, содержит этилцеллюлозу и поливинилпирролидон; и слой альгината натрия на слое полимера, контролирующего скорость высвобождения, где альгинат натрия предусматривает PROTANAL® LFR 5/60, и количество альгината натрия составляет 25 вес. %.

[0068] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, где фармацевтическая композиция представляет собой композицию в виде множества частиц, предусматривающую множество пеллет, где каждая пеллета содержит: ядро, содержащее микрокристаллическую целлюлозу; слой API на ядре, где слой API содержит веринурад; слой полимера, контролирующего скорость, на слое API, где слой полимера, контролирующего скорость, содержит этилцеллюлозу и поливинилпирролидон; и слой альгината натрия на слое полимера, контролирующего скорость высвобождения, где альгинат натрия предусматривает PROTANAL® LFR 5/60.

[0069] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, где фармацевтическая композиция представляет собой композицию в виде множества частиц, предусматривающую множество пеллет, где каждая пеллета содержит: ядро, содержащее микрокристаллическую целлюлозу; слой API на ядре, где слой API содержит веринурад; слой полимера, контролирующего скорость, на слое API, где слой полимера, контролирующего скорость, содержит этилцеллюлозу и поливинилпирролидон; и слой альгината натрия на слое полимера, контролирующего скорость высвобождения, где альгинат натрия предусматривает PROTANAL® LFR 5/60, и количество альгината натрия составляет от 15 вес. % до 25 вес. %.

[0070] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, где фармацевтическая композиция представляет собой композицию в виде множества частиц, предусматривающую множество пеллет, где каждая пеллета содержит: ядро, содержащее микрокристаллическую целлюлозу; слой API на ядре, где слой API содержит веринурад; слой полимера, контролирующего скорость, на слое API, где слой полимера, контролирующего скорость, содержит этилцеллюлозу и поливинилпирролидон; и слой альгината натрия на слое полимера, контролирующего скорость высвобождения, где альгинат натрия предусматривает PROTANAL® LFR 5/60, и количество альгината натрия составляет 15 вес. %.

[0071] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, где фармацевтическая композиция представляет собой композицию в виде множества частиц, предусматривающую множество пеллет, где каждая пеллета содержит: ядро, содержащее микрокристаллическую целлюлозу; слой API

на ядре, где слой API содержит веринурад; слой полимера, контролирующего скорость, на слое API, где слой полимера, контролирующего скорость, содержит этилцеллюлозу и поливинилпирролидон; и слой альгината натрия на слое полимера, контролирующего скорость высвобождения, где альгинат натрия предусматривает PROTANAL® LFR 5/60, и количество альгината натрия составляет 20 вес. %.

[0072] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, где фармацевтическая композиция представляет собой композицию в виде множества частиц, предусматривающую множество пеллет, где каждая пеллета содержит: ядро, содержащее микрокристаллическую целлюлозу; слой API на ядре, где слой API содержит веринурад; слой полимера, контролирующего скорость, на слое API, где слой полимера, контролирующего скорость, содержит этилцеллюлозу и поливинилпирролидон; и слой альгината натрия на слое полимера, контролирующего скорость высвобождения, где альгинат натрия предусматривает PROTANAL® LFR 5/60, и количество альгината натрия составляет 25 вес. %.

[0073] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, содержат одно или несколько из подсластителей, ароматизаторов, красителей и консервантов. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, содержат одно или несколько из дополнительных инертных разбавителей, наполнителей, гранулирующих средств, разрыхлителей, связующих веществ и смазывающих средств. Фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, предназначены для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, представлены в форме таблетки. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, представлены в форме капсулы. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, представлены в форме пилюли.

[0074] Составы в целях удобства могут быть представлены в стандартной лекарственной форме и могут быть получены с помощью любого из способов, известных из уровня техники. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, представлены в стандартной лекарственной форме, подходящей для однократного введения точных дозировок.

[0075] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, содержат 2 мг веринурада или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, содержат 3 мг веринурада или его фармацевтически

приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, содержат 4 мг веринурада или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, содержат 5 мг веринурада или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, содержат 6 мг веринурада или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, содержат 7 мг веринурада или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, содержат 8 мг веринурада или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, содержат 9 мг веринурада или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, содержат 10 мг веринурада или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, содержат 11 мг веринурада или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, содержат 12 мг веринурада или его фармацевтически приемлемой соли.

[0076] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, содержат 2 мг веринурада. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, содержат 3 мг веринурада. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, содержат 4 мг веринурада. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, содержат 5 мг веринурада. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, содержат 6 мг веринурада. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, содержат 7 мг веринурада. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, содержат 8 мг веринурада. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, содержат 9 мг веринурада. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, содержат 10 мг веринурада. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, содержат

11 мг веринурада. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, содержат 12 мг веринурада.

[0077] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, дополнительно содержат одно или несколько дополнительных терапевтических средств. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, дополнительно содержат ингибитор ксантиноксидазы. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, дополнительно содержат аллопуринол. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, дополнительно содержат фебуксостат.

[0078] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, вводятся один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, вводятся два раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, вводятся три раза в сутки.

Заболевания

[0079] В данном документе описаны способы лечения или предупреждения заболевания у индивидуума, страдающего от указанного заболевания, включающие введение указанному индивидууму фармацевтической композиции, описанной в данном документе. В данном документе также описаны способы предупреждения или отсрочки возникновения заболевания у индивидуума с риском развития указанного заболевания, включающие введение указанному индивидууму фармацевтической композиции, описанной в данном документе, для предупреждения или отсрочки возникновения указанного заболевания.

[0080] В данном документе дополнительно описаны способы профилактики или лечения любого заболевания или нарушения, при которых играют роль повышенные уровни мочевой кислоты, включая без ограничения гиперурикемию, подагру, подагрический артрит, рецидивирующие приступы подагры, полицитемию, миелоидную метаплазию, воспалительный артрит, почечнокаменную болезнь (почечные камни), воспаление суставов, мочекаменную болезнь (образование камней в мочевыводящих путях), отложение кристаллов уратов в суставах, отложение кристаллов уратов в почечной паренхиме, отравление свинцом, гиперпаратиреоз, псориаз, саркоидоз, синдром Леша-Найхана, синдром Келли-Сигмиллера, обострение подагры, узелковую подагру, хроническое заболевание почек, почечную недостаточность, сердечную недостаточность, гипертонию, заболевание сердечно-сосудистой системы, ишемическую болезнь сердца

или их комбинации. Способы, раскрытые в данном документе, распространяются на такое применение фармацевтических композиций, раскрытых в данном документе, для лечения или предупреждения таких заболеваний или нарушений. В некоторых вариантах осуществления индивидуум, получавший лечение в соответствии со способом, описанным в данном документе, является человеком. В некоторых вариантах осуществления человек, которого лечили с помощью фармацевтической композиции, раскрытой в данном документе, страдает от диабета. В некоторых вариантах осуществления человек, которого лечили с помощью фармацевтической композиции, раскрытой в данном документе, страдает от диабета 2 типа.

Виды комбинированной терапии

[0081] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, раскрытая в данном документе, вводится в комбинации совместно с одним или несколькими дополнительными средствами терапии. Независимо от заболевания, нарушения или состояния, подлежащих лечению, общий благоприятный эффект, наблюдаемый у индивидуума, может быть аддитивным по отношению к средствам терапии или у индивидуума может наблюдаться синергетический эффект.

[0082] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, раскрытая в данном документе, вводится различными путями, как и одно или несколько дополнительных терапевтических средств. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, раскрытая в данном документе, вводится одним и тем же путем, как и одно или несколько дополнительных терапевтических средств. Фармацевтическую композицию, раскрытую в данном документе, можно вводить параллельно (например, одновременно, фактически одновременно или в пределах одного и того же протокола лечения), последовательно или вводить отдельно относительно одного или нескольких дополнительных терапевтических средств.

[0083] Конкретный выбор одного или нескольких дополнительных терапевтических средств будет зависеть от диагноза лечащих врачей и их оценки состояния индивидуума и соответствующего протокола лечения. В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство представляет собой ингибитор URAT 1, ингибитор ксантиноксидазы, ингибитор ксантиндегидрогеназы, ингибитор ксантиноксидоредуктазы, ингибитор пурин-нуклеозидфосфорилазы (PNP), ингибитор транспортера мочевой кислоты, ингибитор глюкозного транспортера (GLUT), ингибитор GLUT-9, ингибитор представителя 9 семейства 2 переносчиков растворенных веществ (облегченных глюкозных транспортеров) (SLC2A9), ингибитор транспортера органических анионов (OAT), ингибитор OAT-4 или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления

одно или несколько дополнительных терапевтических средств выбраны из 2-((5-бром-4-(4-циклопропил-1-нафталенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)уксусной кислоты, аллопуринола, фебуксостата (2-(3-циано-4-изобутоксифенил)-4-метил-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты), FYX-051 (4-(5-пиридин-4-ил-1*H*-[1,2,4]триазол-3-ил)пиридин-2-карбонитрил), пробенецида, сульфинпиразона, бензбромарона, ацетаминофена, стероидов, нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (NSAID), адренокортикотропного гормона (ACTH), колхицина, глюкортикоида, андрогена, ингибитора cox-2, агониста PPAR, напроксена, севеламера, сибутмаина, троглитазона, проглитазона, другого средства, понижающего уровень мочевой кислоты, лозартана, фиброевой кислоты, бензиодарона, салицилата, анлодипина, витамина C, дапаглифлозина и их комбинаций.

ПРИМЕРЫ

[0084] Примеры и варианты получения, представленные ниже, дополнительно иллюстрируют и поясняют настоящее изобретение и не ограничивают каким-либо образом объем настоящего изобретения.

Пример 1. Получение фармацевтических составов, покрытых альгинатом натрия

[0085] Для получения описанных в следующих таблицах фармацевтических составов, покрытых альгинатом натрия, применяли следующую процедуру.

Стадия нанесения покрытия из API

[0086] В качестве исходного материала применяли сферы микрокристаллической целлюлозы (JRS Pharma, 0,5-0,7 мм). Суспензия API, применяемая для покрытия сфер микрокристаллической целлюлозы, состояла из воды MilliQ, тонко измельченного веринурада (API) и HPMC с 6 сП. Содержание сухой массы суспензии составляло 10%, 9% API и 1% HPMC с 6 сП. Суспензию API получали сначала растворением HPMC в очищенной воде с использованием магнитной мешалки в течение ночи. После этого добавляли API и суспензию перемешивали перед применением. Суспензию перемешивали во время способа нанесения покрытия. Сферы микрокристаллической целлюлозы покрывали суспензией API в оборудовании с псевдоожиженным слоем с распылением на дне (Mini-Glatt (Glatt GmbH) или labCC (Graniten Engineering AB)) с получением пеллет, покрытых API. Параметры способа показаны в таблице 1. Пеллеты, покрытые API, изготавливали с концентрацией API от 57 до 58 мг/г.

Стадия нанесения покрытия из EC/PVP

[0087] Пеллеты, покрытые API, полученные в соответствии с процедурой, описанной выше, покрывали этилцеллюлозой (EC) и поливинилпирролидоном (PVP) в соответствии

со следующей процедурой. Растворы на основе этанола для нанесения покрытия из EC/PVP получали путем добавления EC и PVP к 95% этанолу при перемешивании. Материалы оставляли на ночь для растворения. Содержание сухой массы растворов составляло 6%. Пеллеты, покрытые API, покрывали EC и PVP в оборудовании с псевдоожиженным слоем с распылением на дне (Mini-Glatt (Glatt GmbH) или labCC (Graniten Engineering AB)). Параметры способа показаны в таблицах 1a и 1b. Пеллеты на основе API, покрытые EC/PVP, изготавливали с концентрацией полимера 22,5-25,0%.

Стадия нанесения покрытия из альгината натрия

[0088] Растворы на основе воды для стадии нанесения покрытия из альгината натрия получали путем добавления альгината к воде MilliQ при перемешивании. Материалы оставляли на ночь для растворения. Содержание сухой массы растворов составляло 3-8%. Пеллеты на основе API, покрытые EC/PVP, покрывали в оборудовании с псевдоожиженным слоем с распылением на дне (MiniGlatt (Glatt GmBH)). Пеллеты, покрытые альгинатом натрия, изготавливали с концентрацией альгината натрия 5-25%. Параметры способа показаны в таблицах 1a и 1b.

Иллюстративный состав A

Компоненты	**Количество (вес. %)**	**Поставщик**
Веринурад	4,50	AstraZeneca
HPMC с 6 сП	0,50	Dow
Сферы микрокристаллической целлюлозы 0,5-0,7 мм	70,0	JRS Pharma
EC с 10 сП	17,6	Dow
PVP K30	7,38	BASF

Иллюстративный состав B

Компоненты	**Количество (вес. %)**	**Поставщик**
Веринурад	4,65	AstraZeneca
HPMC с 6 сП	0,52	Dow
Сферы микрокристаллической целлюлозы 0,5-0,7 мм	72,3	JRS Pharma
EC с 10 сП	16,0	Dow
PVP K30	6,53	BASF

Иллюстративный состав C

Компоненты	**Количество (вес. %)**	**Поставщик**
Веринурад	3,49	AstraZeneca
HPMC с 6 сП	0,39	Dow
Сферы микрокристаллической целлюлозы 0,5-0,7 мм	54,3	JRS Pharma
EC с 10 сП	11,9	Dow
PVP K30	4,98	BASF
Альгинат натрия Manucol LB	25,0	Dupont

Иллюстративный состав D

Компоненты	**Количество (вес. %)**	**Поставщик**
Веринурад	3,49	AstraZeneca
HPMC с 6 сП	0,39	Dow
Сферы микрокристаллической целлюлозы 0,5-0,7 мм	54,3	JRS Pharma
EC с 10 сП	11,9	Dow
PVP K30	4,98	BASF
Альгинат натрия Protanal CR8133	25,0	Dupont

Иллюстративный состав E

Компоненты	**Количество (вес. %)**	**Поставщик**
Веринурад	3,49	AstraZeneca
HPMC с 6 сП	0,39	Dow
Сферы микрокристаллической целлюлозы 0,5-0,7 мм	54,3	JRS Pharma
EC с 10 сП	11,9	Dow
PVP K30	4,98	BASF
Альгинат натрия Manucol DH	25,0	Dupont

Иллюстративный состав F

Компоненты	**Количество (вес. %)**	**Поставщик**
Веринурад	3,49	AstraZeneca
HPMC с 6 сП	0,39	Dow

Сферы микрокристаллической целлюлозы 0,5-0,7 мм	54,3	JRS Pharma
EC с 10 сП	11,9	Dow
PVP K30	4,98	BASF
Альгинат натрия Manucol LKX	25,0	Dupont

Иллюстративный состав G

Компоненты	**Количество (вес. %)**	**Поставщик**
Веринурад	3,49	AstraZeneca
HPMC с 6 сП	0,39	Dow
Сферы микрокристаллической целлюлозы 0,5-0,7 мм	54,3	JRS Pharma
EC с 10 сП	11,9	Dow
PVP K30	4,98	BASF
Альгинат натрия средней вязкости	25,0	Sigma-Aldrich

Иллюстративный состав H

Компоненты	**Количество (вес. %)**	**Поставщик**
Веринурад	3,49	AstraZeneca
HPMC с 6 сП	0,39	Dow
Сферы микрокристаллической целлюлозы 0,5-0,7 мм	54,3	JRS Pharma
EC с 10 сП	11,9	Dow
PVP K30	4,98	BASF
Альгинат натрия Protanal LFR5/60	25,0	Dupont

Иллюстративный состав I

Компоненты	**Количество (вес. %)**	**Поставщик**
Веринурад	4,50	AstraZeneca
HPMC с 6 сП	0,50	Dow
Сферы микрокристаллической целлюлозы 0,5-0,7 мм	70,00	JRS Pharma
EC с 10 сП	17,75	Dow
PVP K30	7,25	BASF

Иллюстративный состав J

Компоненты	**Количество (вес. %)**	**Поставщик**
Веринурад	4,28	AstraZeneca
HPMC с 6 сП	0,48	Dow
Сферы микрокристаллической целлюлозы 0,5-0,7 мм	66,5	JRS Pharma
EC с 10 сП	16,9	Dow
PVP K30	6,89	BASF
Альгинат натрия Protanal LFR5/60	5,00	Dupont

Иллюстративный состав K

Компоненты	**Количество (вес. %)**	**Поставщик**
Веринурад	4,05	AstraZeneca
HPMC с 6 сП	0,45	Dow
Сферы микрокристаллической целлюлозы 0,5-0,7 мм	63,0	JRS Pharma
EC с 10 сП	16,0	Dow
PVP K30	6,53	BASF
Альгинат натрия Protanal LFR5/60	10,0	Dupont

Иллюстративный состав L

Компоненты	**Количество (вес. %)**	**Поставщик**
Веринурад	3,83	AstraZeneca
HPMC с 6 сП	0,43	Dow
Сферы микрокристаллической целлюлозы 0,5-0,7 мм	59,5	JRS Pharma
EC с 10 сП	15,1	Dow
PVP K30	6,16	BASF
Альгинат натрия Protanal LFR5/60	15,0	Dupont

Иллюстративный состав M

Компоненты	**Количество (вес. %)**	**Поставщик**
Веринурад	3,60	AstraZeneca

HPMC с 6 сП	0,40	Dow
Сферы микрокристаллической целлюлозы 0,5-0,7 мм	56,0	JRS Pharma
EC с 10 сП	14,2	Dow
PVP K30	5,80	BASF
Альгинат натрия Protanal LFR5/60	20,0	Dupont

Иллюстративный состав N

Компоненты	**Количество (вес. %)**	**Поставщик**
Веринурад	3,38	AstraZeneca
HPMC с 6 сП	0,38	Dow
Сферы микрокристаллической целлюлозы 0,5-0,7 мм	52,5	JRS Pharma
EC с 10 сП	13,3	Dow
PVP K30	5,44	BASF
Альгинат натрия Protanal LFR5/60	25,0	Dupont

Таблица 1а. Параметры способа, применяемые для нанесения покрытия на пеллеты в иллюстративных составах A-H

Параметр способа	**Покрытие из альгината**	**Покрытие из EC:PVP**	**Покрытие из API**
Температура ожижающего газа на входе (°C)	74-77	98-104	74-77
Поток ожижающего газа (н.м^3/ч.)	9-12	9-11	10-11
Скорость распыления (г/мин.)	1,1-1,4	12-13	5
Давление распылителя (бар)	1,4-1,5	2,2-2,4	1,2-1,3
Поток газа распылителя (н.м^3/ч)	1,6-1,8	2,3-2,5	1,4-1,5
Размер партии (г)	10	20	100
Содержание твердых веществ в растворе для нанесения покрытия (вес. %)	3	6	10
Оборудование	mini Glatt	mini Glatt	mini Glatt

Таблица 1b. Параметры способа, применяемые для нанесения покрытия на пеллеты в иллюстративных составах I-N

Параметры способа	**Покрытие из альгината**	**Покрытие из EC:PVP**	**Покрытие из API**
Температура ожижающего газа на входе (°C)	71-77	100-102	70-84
Поток ожижающего газа (н.м^3/ч.)	9-15	40	40-42
Скорость распыления (г/мин.)	3,8-4,6	50	19-20
Давление распылителя (бар)	2,1-2,3	3,7-4,8	2,3-2,6
Поток газа распылителя (н.м^3/ч)	2,2-2,3	3,7-4,7	2,5-3,0
Размер партии (г)	20	200	450
Содержание твердых веществ в растворе для нанесения покрытия (вес. %)	8	6	10
Оборудование	mini Glatt	LabCC	LabCC

Пример 2. Оценка различных покрытий из альгината натрия в отношении ингибирования сброса дозы, индуцированного алкоголем

[0089] Способность различных покрытий из альгината натрия ингибировать ADD веринурада оценивали в соответствии со следующей процедурой.

[0090] Высвобождение веринурада (API) из покрытых пеллет измеряли с помощью прибора 2 согласно Фармакопее США при 75 об/мин. Применяли 500 мл среды для растворения при 37°C. Контрольная среда представляла собой 0,1 M HCl (pH 1,1). Спиртосодержащая среда представляла собой 0,1 M HCl (pH 1,1) с 20 об. % этанола. В каждый сосуд добавляли примерно 100 мг покрытых пеллет. Высвобожденный API количественно определяли с применением спектрофотометра в УФ и видимой областях спектра в режиме реального времени при длине волны 303 нм. Высвобожденное количество, выраженное в виде %, рассчитывали из нормализованных профилей растворения, предполагая, что степень высвобождения составляет 100% при выравнивании профилей. Для каждого из тестируемых составов рассчитывали соотношение высвобожденного количества веринурада в 20% этаноле (EtOH) по сравнению с 0% EtOH через 2 часа. Результаты обобщены в таблице 2 и на фиг. 1.

Таблица 2. Результаты оценки различных покрытий из альгината в отношении ингибирования сброса дозы, индуцированного алкоголем

Иллюстративный состав	**Альгинат натрия**	**Количество (вес. %)**	**Степень высвобождения в 0% EtOH через 2 ч. (%)**	**Степень высвобождения в 20% EtOH через 2 ч. (%)**	**Соотношение степеней высвобождения 20% EtOH/0% EtOH через 2 ч.**
A	Отсутствует	н. д.	12,8	26,5	2,07
B	Отсутствует	н. д.	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	Средняя вязкость	25	9,0	6,2	0,68
H	Protanal LFR 5/60	25	11,5	7,8	0,68

[0091] Результаты в таблице 2 и на фиг. 1 демонстрируют, что Protanal LFR 5/60 и альгинат натрия средней вязкости являлись наиболее эффективными при ингибировании ADD веринурада.

Пример 3. Оценка количества слоя альгината натрия PROTANAL LFR 5/60 в отношении ингибирования сброса дозы, индуцированного алкоголем

[0092] Влияние количества слоя альгината натрия Protanal LFR 5/60 на ингибирование ADD веринурада оценивали в соответствии с процедурой, описанной в примере 2. Результаты обобщены в таблице 3 и на фиг. 2.

Таблица 3. Результаты оценки различных количеств слоя альгината натрия LFR 5/60 в отношении сброса дозы, индуцированного алкоголем

Иллюстративный состав	**Альгинат натрия**	**Количество (вес. %)**	**Степень высвобождения в 0% EtOH через 2 ч. (%)**	**Степень высвобождения в 20% EtOH через 2 ч. (%)**	**Соотношение степеней высвобождения 20% EtOH/0%**

					EtOH через 2 ч.
I	Отсутствует	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

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, где фармацевтическая композиция представляет собой композицию в виде множества частиц, предусматривающую множество пеллет, где каждая пеллета содержит:

ядро;

слой API на ядре, где слой API содержит веринурад или его фармацевтически приемлемую соль;

слой полимера, контролирующего скорость, на слое API и

слой альгината натрия на слое полимера, контролирующего скорость высвобождения.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, где слой полимера, контролирующего скорость, содержит этилцеллюлозу.

3. Фармацевтическая композиция по п. 1 или п. 2, где слой полимера, контролирующего скорость, содержит поливинилпирролидон.

4. Фармацевтическая композиция по п. 1 или п. 2, где слой полимера, контролирующего скорость, содержит гидроксипропилцеллюлозу.

5. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где ядро содержит микрокристаллическую целлюлозу.

6. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где слой API содержит веринурад.

7. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где слой API дополнительно содержит гидроксипропилметилцеллюлозу.

8. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где слой API дополнительно содержит ингибитор ксантиноксидазы.

9. Фармацевтическая композиция по п. 8, где ингибитор ксантиноксидазы представляет собой аллопуринол.

10. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-7, где фармацевтическая композиция дополнительно содержит ингибитор ксантиноксидазы.

11. Фармацевтическая композиция по п. 10, где ингибитор ксантиноксидазы представляет собой аллопуринол.

12. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где альгинат натрия характеризуется содержанием глюкуроновой кислоты от 65% до 75% и содержанием маннуроновой кислоты от 25% до 35%.

13. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где количество слоя альгината натрия составляет от 15 вес. % до 25 вес. %.

14. Фармацевтическая композиция, где фармацевтическая композиция представляет собой композицию в виде множества частиц, предусматривающую множество пеллет, где каждая пеллета содержит:

ядро, содержащее микрокристаллическую целлюлозу;

слой API на ядре, где слой API содержит веринурад или его фармацевтически приемлемую соль;

слой полимера, контролирующего скорость, на слое API, где слой полимера, контролирующего скорость, содержит этилцеллюлозу и поливинилпирролидон; и

слой альгината натрия на слое полимера, контролирующего скорость высвобождения, где альгинат натрия характеризуется содержанием глюкуроновой кислоты от 65% до 75% и содержанием маннуроновой кислоты от 25% до 35%.

15. Фармацевтическая композиция по п. 14, где количество слоя альгината натрия составляет от 15 вес. % до 25 вес. %.

16. Фармацевтическая композиция по п. 14 или п. 15, где слой API содержит веринурад.

17. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 14-16, где слой API дополнительно содержит ингибитор ксантиноксидазы.

18. Фармацевтическая композиция по п. 17, где ингибитор ксантиноксидазы представляет собой аллопуринол.

19. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 14-16, где фармацевтическая композиция дополнительно содержит ингибитор ксантиноксидазы.

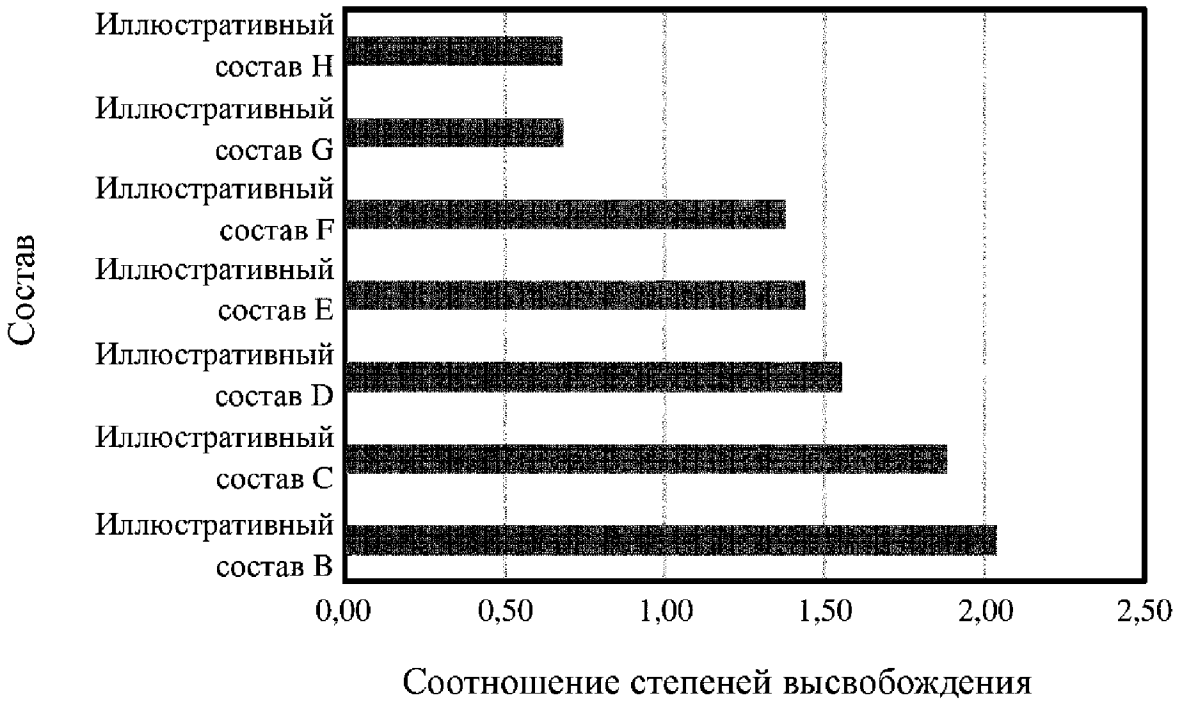
20. Фармацевтическая композиция по п. 19, где ингибитор ксантиноксидазы представляет собой аллопуринол.

21. Способ снижения уровней мочевой кислоты в сыворотке крови у человека, включающий введение фармацевтической композиции по любому из предыдущих пунктов человеку.

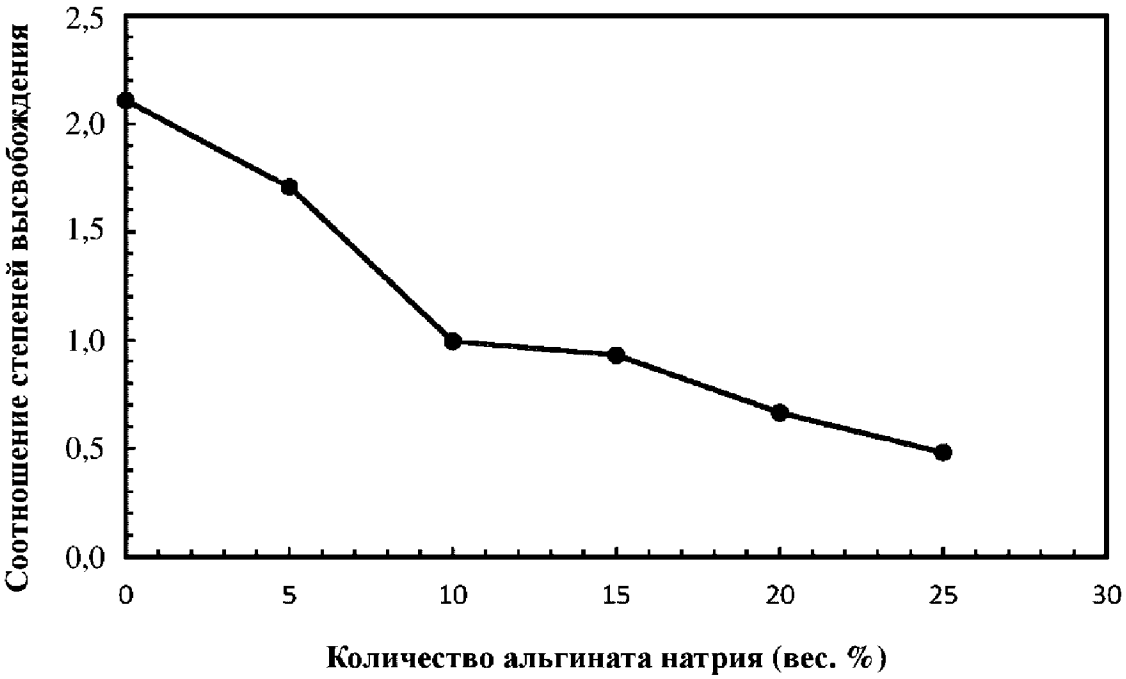
22. Способ лечения или предупреждения гиперурикемии, подагры, подагрического артрита, рецидивирующих приступов подагры, полицитемии, миелоидной метаплазии, воспалительного артрита, почечнокаменной болезни (почечных камней), воспаления суставов, мочекаменной болезни (образования камней в мочевыводящих путях), отложения кристаллов уратов в суставах, отложения кристаллов уратов в почечной паренхиме, отравления свинцом, гиперпаратиреоза, псориаза, саркоидоза, синдрома Леша-Найхана, синдрома Келли-Сигмиллера, обострения подагры, узелковой подагры, хронического заболевания почек, почечной недостаточности, сердечной недостаточности, гипертонии, заболевания сердечно-сосудистой системы, ишемической болезни сердца или их комбинации у человека, включающий введение фармацевтической композиции по любому из пп. 1-20 человеку.

23. Способ лечения или предупреждения хронического заболевания почек у человека, включающий введение фармацевтической композиции по любому из пп. 1-20 человеку.

24. Способ лечения или предупреждения сердечной недостаточности у человека, включающий введение фармацевтической композиции по любому из пп. 1-20 человеку.


Состав
Иллюстративный состав H
Иллюстративный состав G
Иллюстративный состав F
Иллюстративный состав E
Иллюстративный состав D
Иллюстративный состав C
Иллюстративный состав B
0,00
0,50
1,00
1,50
2,00
2,50
Соотношение степеней высвобождения

Фиг. 1


Соотношение степеней высвобождения
2,5
2,0
1,5
1,0
0,5
0,0
0
5
10
15
20
25
30
Количество альгината натрия (вес. %)

Фиг. 2