

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 991 820**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.04.2023** **PCT/GB2023/051120**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.11.2023** **WO23209381**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.04.2023** **E 23722929 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2024** **EP 4288036**

54 Título: **Formulaciones de un inhibidor de la calicreína plasmática**

30 Prioridad:

27.04.2022 US 20226335387 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

05.12.2024

73 Titular/es:

KALVISTA PHARMACEUTICALS LIMITED
(100.0%)

Porton Science Park, Bybrook Road, Porton
Down
Wiltshire SP4 0BF, GB

72 Inventor/es:

COOPER, JOHN ALEXANDER;
CROADSHAW, OLIVER WILLIAM;
IVERSON, MATTHEW SCOTT;
SCHIANO, SERENA;
SMITH, MICHAEL DAVID y
ARROYO, ANA CATALINA FERREIRA

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 991 820 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulaciones de un inhibidor de la calicreína plasmática

[0001] La presente invención se refiere a comprimidos bucodispersables como se indica en las reivindicaciones adjuntas, y a su uso en tratamientos de angioedema mediado por bradicinina con un inhibidor de la calicreína plasmática. En particular, la presente invención proporciona formas farmacéuticas en forma de un comprimido bucodispersable que comprende un inhibidor de la calicreína plasmática, mezclas para su uso en procesos de fabricación para producir los comprimidos bucodispersables de la invención y los usos de dichos comprimidos bucodispersables. Los comprimidos bucodispersables de la presente invención son especialmente adecuados para pacientes que pueden tener dificultades para tragar comprimidos. La presente invención proporciona comprimidos bucodispersables como se establece en las reivindicaciones adjuntas, y su uso en tratamientos a demanda del angioedema mediado por bradicinina mediante la administración oral de un inhibidor de la calicreína plasmática a un paciente que lo necesite en forma de un comprimido bucodispersable.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] Los inhibidores de la calicreína plasmática tienen varias aplicaciones terapéuticas, en particular en el tratamiento del angioedema mediado por bradicinina, como el angioedema hereditario y el angioedema no hereditario mediado por bradicinina (BK-AEnH).

[0003] La calicreína plasmática es una serina proteasa similar a la tripsina que puede liberar cininas a partir de cininógenos (véase K. D. Bhoola et al., "Kallikrein-Kinin Cascade", Encyclopedia of Respiratory Medicine, p483-493; J. W. Bryant et al., "Human plasma kallikrein-kinin system: physiological and biochemical parameters" Cardiovascular and haematological agents in medicinal chemistry, 7, p234-250, 2009; K. D. Bhoola et al., Pharmacological Rev., 1992, 44, 1; y D. J. Campbell, "Towards understanding the kallikrein-kinin system: insights from the measurement of kinin peptides", Brazilian Journal of Medical and Biological Research 2000, 33, 665-677). Es un miembro esencial de la cascada intrínseca de la coagulación sanguínea, aunque su papel en esta cascada no implica la liberación de bradicinina ni la escisión enzimática. La precalicreína plasmática está codificada por un único gen y puede sintetizarse en el hígado, así como en otros tejidos. Es secretada por los hepatocitos como una precalicreína plasmática inactiva que circula en el plasma como un complejo heterodímero unido a un cininógeno de alto peso molecular (HK) que se activa para dar lugar a la calicreína plasmática activa. Este sistema de activación por contacto (o sistema de contacto) puede ser activado por superficies cargadas negativamente que activan el Factor XII (FXII) a Factor XIIa (FXIIa), por ciertas proteasas, p. ej., plasmina (Hofman et al Clin Rev Allergy Immunol 2016), que pueden no requerir superficies negativas, o por proteínas mal plegadas (Maas et al J Clinical Invest 2008). La FXIIa interviene en la conversión de la precalicreína plasmática en calicreína plasmática y en la posterior escisión del cininógeno de alto peso molecular (HK) para generar bradicinina, una potente hormona inflamatoria. Las cininas son potentes mediadores de la inflamación que actúan a través de receptores acoplados a proteínas G y los antagonistas de las cininas (como los antagonistas de los receptores de bradicinina) se han investigado anteriormente como posibles agentes terapéuticos para el tratamiento de diversos trastornos (F. Marceau y D. Regoli, Nature Rev., Drug Discovery, 2004, 3, 845-852).

[0004] Se cree que la calicreína plasmática desempeña un papel en varios trastornos inflamatorios. El principal inhibidor de la calicreína plasmática es el inhibidor de la serina C1 esterasa. Los pacientes que presentan una deficiencia genética del inhibidor de la C1 esterasa padecen angioedema hereditario (HAE), que provoca hinchazón intermitente de cara, manos, garganta, tracto gastrointestinal y genitales. Las ampollas que se forman durante los episodios agudos contienen altos niveles de calicreína plasmática, que escinde el cininógeno de alto peso molecular (HK) liberando bradicinina, lo que provoca un aumento de la permeabilidad vascular. Se ha demostrado que el tratamiento con un inhibidor de la calicreína plasmática de grandes proteínas es eficaz para tratar el HAE al impedir la liberación de bradicinina, que provoca un aumento de la permeabilidad vascular (A. Lehmann "Ecallantide (DX-88), a plasma kallikrein inhibitor for the treatment of hereditary angioedema and the prevention of blood loss in on-pump cardiothoracic surgery" Expert Opin. Biol. Ther. 8, p1187-99). Sin embargo, se han notificado riesgos de reacciones anafilácticas con Ecalantida.

[0005] El angioedema hereditario es un trastorno hereditario poco frecuente que se caracteriza por ataques agudos recurrentes en los que los fluidos se acumulan fuera de los vasos sanguíneos, bloqueando el flujo normal de sangre o líquido linfático y provocando una rápida hinchazón de los tejidos, como en las manos, los pies, las extremidades, la cara, el tracto intestinal o las vías respiratorias. Así pues, el "angioedema hereditario" puede definirse como cualquier trastorno caracterizado por episodios recurrentes de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., hinchazón grave) causado por una disfunción/fallo/mutación hereditaria. Actualmente se conocen tres categorías de HAE: (i) HAE de tipo 1, (ii) HAE de tipo 2 y (iii) HAE normal con inhibidor de C1 (HAE normal C1-Inh). Sin embargo, el campo del HAE se está desarrollando rápidamente y en el futuro podrían definirse otros tipos de HAE.

[0006] Sin querer atarse a la teoría, se cree que el HAE de tipo 1 está causado por mutaciones en el gen *SERPING1* que conducen a niveles reducidos de inhibidor de C1 en la sangre. Sin querer ceñirnos a la teoría, se cree que el HAE de tipo 2 está causado por mutaciones en el gen *SERPING1* que provocan una disfunción del inhibidor C1 en la sangre. Sin querer ceñirnos a la teoría, la causa del HAE C1-Inh normal está menos definida y la disfunción/fallo/mutación genética subyacente puede resultar a veces desconocida. Lo que sí se sabe es que la causa del HAE normal C1-Inh no está

relacionada con la reducción de los niveles o la disfunción del inhibidor de C1 (a diferencia de los tipos 1 y 2 de HAE). El HAE C1-Inh normal puede diagnosticarse revisando los antecedentes familiares y observando que el angioedema se ha heredado de una generación anterior (por lo que se trata de un angioedema hereditario). El HAE C1-Inh normal también puede diagnosticarse determinando que existe una disfunción/fallo/mutación en un gen distinto de los relacionados con el inhibidor de C1. Por ejemplo, se ha informado de que la disfunción/fallo/mutación del plasminógeno puede causar HAE C1-Inh normal (véase, p. ej., Veronez et al., *Front Med (Lausana)*. 2019 Feb 21;6:28. doi: 10.3389/fmed.2019.00028; o Recke et al., *Clin Transl Allergy*. 2019 Feb 14;9:9. doi: 10.1186/s13601-019-0247-x.). También se ha informado de que la disfunción/fallo/mutación con el Factor XII puede causar HAE C1-Inh normal (véase, p. ej., Mansi et al., *The Association for the Publication of the Journal of Internal Medicine Journal of Internal Medicine*, 2015, 277; 585-593; o Maat et al. *J Thromb Haemost*. 2019 Jan;17(1):183-194. doi: 10.1111/jth.14325).

[0007] Los ataques agudos de HAE suelen progresar a través de tres etapas clínicamente diferenciadas: una etapa prodrómica inicial (que suele durar hasta 12 horas), seguida de una etapa de inflamación y, por último, una etapa de absorción. La mayoría de los ataques de HAE se anuncian con síntomas prodrómicos. Dos tercios de los pródromos aparecieron menos de 6 horas antes de un ataque de HAE y ningún pródromo se produce más de 24 horas antes de un ataque de HAE (Magerl et al., *Clinical and Experimental Dermatology* 2014, 39, 298-303). Por ejemplo, pueden empezar a observarse los siguientes síntomas prodrómicos: una ligera hinchazón (que afecta sobre todo a la cara y el cuello), un tipo típico de dolor abdominal, un enrojecimiento típico de la piel denominado "eritema marginado". Un ataque está plenamente desarrollado cuando ha alcanzado la máxima inflamación y la máxima expresión de dolor (p. ej., ataque abdominal), molestias (p. ej., ataque periférico) o amenaza para la vida (p. ej., ataque laríngeo). Una vez que el ataque ha alcanzado su punto álgido, el periodo posterior hasta la normalización viene determinado por el tiempo que tarda en desaparecer la inflamación y en reabsorberse el líquido que ha penetrado en los tejidos.

[0008] Sin embargo, los angioedemas no son necesariamente hereditarios. De hecho, otra clase de angioedema es el angioedema no hereditario mediado por bradicinina (BK-AEnH), que no está causado por una disfunción/fallo/mutación genética hereditaria. A menudo, la causa subyacente de la BK-AEnH es desconocida y/o indefinida. Sin embargo, los signos y síntomas del BK-AEnH son similares a los del HAE, lo que, sin estar ligado a la teoría, se cree que se debe a la vía mediada por la bradicinina que comparten el HAE y el BK-AEnH. En concreto, la BK-AEnH se caracteriza por ataques agudos recurrentes en los que los fluidos se acumulan fuera de los vasos sanguíneos, bloqueando el flujo normal de sangre o líquido linfático y provocando una rápida hinchazón de tejidos como los de las manos, los pies, las extremidades, la cara, el tracto intestinal, las vías respiratorias o los genitales. Los ataques de BK-AEnH son agudos y normalmente progresan a través de tres etapas clínicamente distintas: una etapa prodrómica inicial (que normalmente puede durar hasta 12 horas), seguida de una etapa de inflamación y, a continuación, una etapa de absorción. La mayoría de los ataques se anuncian con síntomas prodrómicos. Dos tercios de los pródromos aparecen menos de 6 horas antes de un ataque y ningún pródromo aparece más de 24 horas antes de un ataque (Magerl et al. *Clinical and Experimental Dermatology* (2014) 39, pp298-303). Por ejemplo, pueden empezar a observarse los siguientes síntomas prodrómicos: una ligera hinchazón (que afecta sobre todo a la cara y el cuello), un tipo típico de dolor abdominal, un enrojecimiento típico de la piel denominado "eritema marginado". Un ataque está plenamente desarrollado cuando ha alcanzado la máxima inflamación y la máxima expresión de dolor (p. ej., ataque abdominal), molestias (p. ej., ataque periférico) o amenaza para la vida (p. ej., ataque laríngeo). Una vez que el ataque ha alcanzado su punto álgido, el periodo posterior hasta la normalización viene determinado por el tiempo que tarda en desaparecer la inflamación y en reabsorberse el líquido que ha penetrado en los tejidos.

[0009] Los tipos específicos de BK-AEnH incluyen: Angioedema no hereditario con inhibidor C1 normal (AE-nC1 Inh), que puede ser ambiental, hormonal o inducido por fármacos; angioedema adquirido; angioedema asociado a anafilaxia; angioedema inducido por inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE); angioedema inducido por inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4; y angioedema inducido por tPA (angioedema inducido por activador tisular del plasminógeno). Sin embargo, se desconocen las razones por las que estos factores y afecciones causan angioedema sólo en una proporción relativamente pequeña de individuos.

[0010] Entre los factores ambientales que pueden inducir AE-nC1 Inh se incluye la contaminación atmosférica (Kedarisetty et al., *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019 Apr 30;194599819846446. doi: 10.1177/0194599819846446) y nanopartículas de plata, como las utilizadas como componentes antibacterianos en productos sanitarios, biomédicos y de consumo (Long et al., *Nanotoxicology*. 2016;10(4):501-11. doi: 10.3109/17435390.2015.1088589).

[0011] Varias publicaciones sugieren una relación entre las vías de la bradicinina y del sistema de contacto y las BK-AEnH, así como la eficacia potencial de los tratamientos, véase, p. ej.: Bas et al. (*N Engl J Med* 2015); Leibfried and Kovary. (*J Pharm Pract* 2017); van den Elzen et al. (*Clinic Rev Allerg Immunol* 2018); Han et al. (*JCI* 2002).

[0012] El angioedema inducido por tPA se discute en varias publicaciones como una complicación potencialmente mortal tras la terapia trombolítica en víctimas de ictus agudo (véase, p. ej., Simão et al., *Blood*. 2017 Apr 20;129(16):2280-2290. doi: 10.1182/blood-2016-09-740670; Fröhlich et al., *Stroke*. 2019 Jun 11;STROKEAHA119025260. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025260; Rathbun, *Oxf Med Case Reports*. 2019; Lekoubou et al., *Neurol Res*. 2014 Jul;36(7):687-94. doi: 10.1179/1743132813Y.0000000302; Hill et al., *Neurology*. 13 de mayo de 2003;60(9):1525-7).

[0013] Stone et al. (*Immunol Allergy Clin North Am*. 2017 Ago;37(3):483-495.) informa de que ciertos fármacos pueden

causar angioedema.

[0014] Scott et al. (Curr Diabetes Rev. 2018;14(4):327-333. doi: 10.2174/1573399813666170214113856) informa de casos de angioedema inducido por inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4.

[0015] Hermanrud et al. (BMJ Case Rep. 2017) informa sobre angioedema recurrente asociado con la inhibición farmacológica de la dipeptidil peptidasa IV y también analiza el angioedema adquirido relacionado con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA-AAE). Kim et al. (Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2019 Jan;124(1):115-122. doi: 10.1111/bcpt.13097) informa de angioedema relacionado con bloqueantes de los receptores de la angiotensina II (ARA). Reichman et al., (Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2017 Oct;26(10):1190-1196. doi: 10.1002/pds.4260) también informa del riesgo de angioedema en pacientes que toman IECA, ARA-II y betabloqueantes. Diestro et al. (J Stroke Cerebrovasc Dis. 2019 May;28(5):e44-e45. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.01.030) también informa de una posible asociación entre ciertos angioedemas y los ARA.

[0016] Giard et al. (Dermatology. 2012;225(1):62-9. doi: 10.1159/000340029) informa de que el angioedema mediado por bradicinina puede precipitarse por la anticoncepción estrogénica.

[0017] Anteriormente se han descrito inhibidores de la calicreína plasmática sintéticos y de moléculas pequeñas, por ejemplo por Garrett et al. ("Peptide aldehyde..." J. Peptide Res. 52, 62-71 (1998)), T. Griesbacher et al. ("Involvement of tissue kallikrein but not plasma kallikrein in the development of symptoms mediated by endogenous kinins in acute pancreatitis in rats" British Journal of Pharmacology 137, 692-700 (2002)), Evans ("Selective dipeptide inhibitors of kallikrein" WO03/076458), Szelke et al. ("Inhibidores de la kininogenasa" WO92/04371), D. M. Evans et al. (Immunopharmacology, 32, p115-116 (1996)), Szelke et al. ("Kininogen inhibitors" WO95/07921), Antonsson et al. ("New peptides derivatives" WO94/29335), J. Corte et al. ("Six membered heterocycles useful as serine protease inhibitors" WO2005/123680), J. Stürzbecher et al. (Brazilian J. Med. Biol. Res 27, p1929-34 (1994)), Kettner et al. (US 5,187,157), N. Teno et al. (Chem. Pharm. Bull. 41, p1079-1090 (1993)), W. B. Young et al. ("Small molecule inhibitors of plasma kallikrein" Bioorg. Med. Chem. Letts. 16, p2034-2036 (2006)), Okada et al. ("Development of potent and selective plasmin and plasma kallikrein inhibitors and studies on the structure-activity relationship" Chem. Pharm. Bull. 48, p1964-72 (2000)), Steinmetzer et al. ("Trypsin-like serine protease inhibitors and their preparation and use" WO08/049595), Zhang et al. ("Discovery of highly potent small molecule kallikrein inhibitors"), Sinha et al. ("Inhibidores de la calicreína plasmática" WO08/016883), Shigenaga et al. ("Plasma Kallikrein Inhibitors" WO2011/118672), y Kolte et al. ("Biochemical characterization of a novel high-affinity and specific kallikrein inhibitor", British Journal of Pharmacology (2011), 162(7), 1639-1649). Asimismo, Steinmetzer et al. ("Serine protease inhibitors" WO2012/004678) describen análogos peptídicos ciclizados que son inhibidores de la plasmina humana y la calicreína plasmática.

[0018] Como ya se ha explicado, el HAE puede manifestarse en pacientes que presentan una deficiencia o disfunción genética del inhibidor de la C1 esterasa. Así, algunos de los tratamientos actuales del HAE consisten en administrar un inhibidor de la C1 esterasa para normalizar la deficiencia o la disfunción del inhibidor de la C1 esterasa. Dichos tratamientos pueden ser profilácticos(es decir, administrados en ausencia de síntomas de ataque agudo de HAE para prevenir/reducir la probabilidad de un ataque agudo de HAE) y/o tratamientos agudos(es decir, administrados cuando se notan síntomas de ataque agudo de HAE para intentar detener o reducir la gravedad del ataque agudo de HAE).

[0019] Cinryze® and Haegarda® contienen un inhibidor de la C1 esterasa y están autorizados para prevenir los ataques agudos de HAE (es decir, tratamiento profiláctico). El tratamiento con Cinryze® requiere la preparación de una solución a partir de un polvo, que se inyecta cada 3 ó 4 días. Del mismo modo, el tratamiento con Haegarda® requiere la preparación de una solución a partir de un polvo, que se inyecta dos veces por semana. No siempre es posible que un paciente se autoadministre estos tratamientos y, en tal caso, es necesario que acuda a una clínica para recibir el tratamiento. Así pues, ambos tratamientos profilácticos suponen una elevada carga para el paciente. Además, el prospecto de la FDA para Haegarda® indica que "no debe utilizarse para tratar un ataque agudo de HAE", por lo que el paciente puede necesitar un tratamiento adicional si sufre un ataque de HAE.

[0020] Berinert® y Ruconest® contienen un inhibidor de la C1 esterasa y están autorizados para tratar los ataques agudos de HAE. Ambos tratamientos también implican la preparación de una solución inyectable seguida de una inyección. Este proceso puede resultar pesado para el paciente, sobre todo cuando sufre un ataque agudo de HAE. La autoadministración de la dosis no siempre es posible, y si no lo es, la administración del fármaco puede retrasarse considerablemente, lo que aumenta la gravedad del ataque agudo de HAE para el paciente.

[0021] Kalbitor® (principio activo ecalantida) y Takhzyro® (principio activo lanadelumab) son inhibidores selectivos de la calicreína plasmática aprobados para uso médico en el tratamiento del HAE. Ambos tratamientos se formulan como soluciones inyectables. La ecalantida es un inhibidor de la calicreína plasmática de gran tamaño proteico que presenta riesgo de reacciones anafilácticas. De hecho, recientemente se ha retirado la solicitud de autorización de comercialización de Kalbitor® en la UE porque se considera que sus beneficios no compensan sus riesgos. Lanadelumab es un anticuerpo monoclonal recombinante de cadena ligera IgG1 kappa totalmente humano. Las reacciones adversas notificadas del tratamiento con lanadelumab incluyen hipersensibilidad, dolor en el punto de inyección, eritema en el punto de inyección y hematomas en el punto de inyección. En la etiqueta autorizada por la EMA de Takhzyro® (principio activo lanadelumab) se indica que "no está destinado al tratamiento de los ataques agudos de HAE" y que "en caso de ataque de HAE, debe

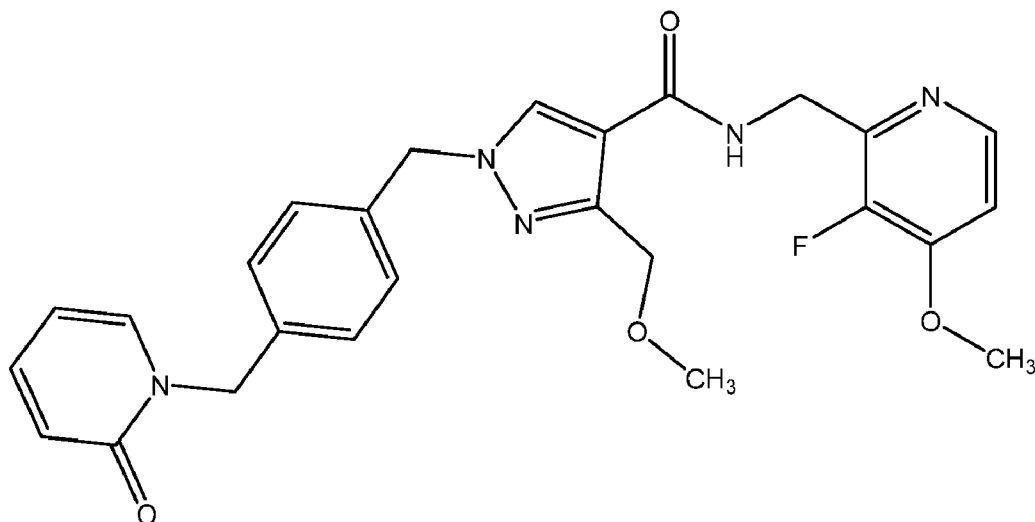
iniciarse un tratamiento individualizado con una medicación de rescate aprobada". Además, al tratarse de inyecciones, ambos tratamientos implican una elevada carga para el paciente.

[0022] Berotralstat (BCX7353) ha sido aprobado en algunos países para el tratamiento preventivo del HAE (no como tratamiento a demanda), p. ej. bajo la marca Orladeyo®. Hwang et al. (Immunotherapy (2019) 11(17), 1439-1444) afirma que las dosis más altas se asociaron con más efectos adversos gastrointestinales, lo que indica una mayor toxicidad a niveles más altos.

[0023] Además, muchas moléculas de la técnica conocida presentan una funcionalidad de guanidina o amidina altamente polar e ionizable. Es bien sabido que tales funcionalidades pueden limitar la permeabilidad intestinal y, por tanto, la disponibilidad oral. Por ejemplo, Tamie J. Chilcote y Sukanto Sinha ("ASP-634: An Oral Drug Candidate for Diabetic MacularEdema", ARVO 2012 May 6th - May 9th, 2012, Fort Lauderdale, Florida, Presentation 2240) que ASP-440, una benzamidina, adolece de escasa disponibilidad oral. Además, se ha informado de que la absorción puede mejorarse creando un profármaco como ASP-634. Sin embargo, es bien sabido que los profármacos pueden presentar varios inconvenientes, por ejemplo, escasa estabilidad química y toxicidad potencial del soporte inerte o de metabolitos inesperados. En otro informe, las indol amidas se reivindican como compuestos que podrían superar los problemas asociados a los fármacos que poseen propiedades ADME-tox y fisicoquímicas pobres o inadecuadas, aunque no se presenta ni reivindica ninguna inhibición frente a la calicreína plasmática (Griffioen et al., "Indole amide derivatives and related compounds for use in the treatment of neurodegenerative diseases", WO2010142801).

[0024] Otros inhibidores de la calicreína plasmática conocidos en la técnica son generalmente moléculas pequeñas, algunas de las cuales incluyen grupos funcionales altamente polares e ionizables, como guanidinas o amidinas. Recientemente se han descrito inhibidores de la calicreína plasmática que no presentan funcionalidades de guanidina o amidina. Por ejemplo Brandl et al. ("N-((6-amino-piridin-3-yl)methyl)-heteroaryl-carboxamides as inhibitors of plasma kallikrein" WO2012/017020), Evans et al. ("Benzylamine derivatives as inhibitors of plasma kallikrein" WO2013/005045), Allan et al. ("Benzylamine derivatives" WO2014/108679), Davie et al. ("Heterocyclic derivatives" WO2014/188211), y Davie et al. ("N-((het)aryl)methyl)-heteroaryl-carboxamides compounds as plasma kallikrein inhibitors" WO2016/083820).

[0025] El solicitante ha desarrollado una serie novedosa de compuestos que son inhibidores de la calicreína plasmática, que se divulgan en el documento WO2016/083820 (PCT/GB2015/053615). Estos compuestos demuestran una buena selectividad para la calicreína plasmática. Uno de estos compuestos es la N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida. Ciertas formas farmacéuticas que comprenden este compuesto se divulgan en Collett et al. WO2019/106361. El nombre N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida denota la estructura representada a continuación, que se conoce por su nombre en clave "KVD900". El INN de la KVD900 es sebetralstat.



KVD900.

[0026] Como se ha señalado, el angioedema hereditario (HAE) es una enfermedad hereditaria rara caracterizada por ataques recurrentes de hinchazón grave. La hinchazón suele afectar a la cara, las manos, la garganta, el tracto gastrointestinal y/o los genitales. Los ataques de inflamación pueden ser muy desagradables y peligrosos si no se tratan, provocando a veces dolor abdominal, diarrea, vómitos e incluso la muerte. Los tratamientos existentes para el HAE se administran a demanda o como profilaxis. El tratamiento a demanda se administra en respuesta a un ataque específico para disminuir su gravedad, p. ej., al primer signo de síntomas de ataque. El tratamiento profiláctico consiste en tomar tratamiento de forma continua y regular para reducir la probabilidad de que se produzca un ataque, es decir, no en respuesta a un ataque concreto. Por lo general, los tratamientos profilácticos no son completamente eficaces, y los

pacientes que reciben tratamiento profiláctico a menudo sufren ataques intercurrentes. Por este motivo, es frecuente que los pacientes con HAE que siguen un tratamiento profiláctico dispongan de un tratamiento a demanda como reserva para estos ataques (este tratamiento suele denominarse "tratamiento de rescate"). Por consiguiente, todos los pacientes de HAE, independientemente de su régimen de tratamiento actual (o de la falta del mismo), se beneficiarían de disponer de tratamientos eficaces a demanda del HAE, que es una necesidad que aborda la presente invención.

[0027] Por lo tanto, existe la necesidad de un tratamiento del angioedema mediado por bradicinina (p. ej., HAE o BK-AEnH) que sea menos gravoso para el paciente a fin de mejorar su cumplimiento. En particular, se necesita un tratamiento del angioedema mediado por bradicinina (p. ej., HAE o BK-AEnH) que pueda administrarse por vía oral. Los ataques de HAE se resuelven más rápido y son más breves tras un tratamiento precoz (Maurer M et al. PLoS ONE 2013;8(2): e53773. doi:10.1371/journal.pone.0053773) y, por tanto, la intervención precoz cuando se espera un ataque, o está en curso, es esencial para gestionar de forma deseable la enfermedad. Por lo tanto, también existe la necesidad de un tratamiento oral de los ataques agudos de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., HAE o BK-AEnH) a demanda, p. ej., tras el reconocimiento de los síntomas de un ataque agudo de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., HAE o BK-AEnH) y que no requiera una dosificación regular (o continua), p. ej., un tratamiento que no requiera inyecciones dos veces por semana. En particular, existe la necesidad de un tratamiento oral eficaz en pacientes jóvenes (p. ej., entre 2 y menos de 18 años). Los tratamientos inyectables existentes pueden causar dolor en el lugar de la inyección, y la inyección en sí puede causar estrés al niño. Además, se necesitan formas farmacéuticas oral específicas que sean más adecuadas para pacientes que pueden tener dificultades para tragar comprimidos (p. ej., niños, ancianos, pacientes que sufren un ataque laríngeo o afecciones como la disfagia).

[0028] Hasta hoy, no existen tratamientos orales aprobados para el angioedema mediado por bradicinina (p. ej., HAE o BK-AEnH) (véase, p. ej., Craig et al. Int Arch Allergy Immunol. 2014;165(2):119-27. doi: 10.1159/000368404; Mager et al., Immunol Allergy Clin North Am. 2017 Aug;37(3):571-584). No existen tratamientos orales a demanda aprobados para los trastornos del angioedema mediado por bradicinina (p. ej., HAE o BK-AEnH). En cambio, la mayoría de los tratamientos disponibles son inyectables. Los inyectables presentan muchas desventajas en comparación con los tratamientos orales, en gran parte relacionadas con el cumplimiento por parte del paciente. Por ejemplo, los inyectables son más incómodos que los tratamientos orales; p. ej., necesitan estar en un entorno adecuado para formular y luego administrar la inyección, y también causan dolor en el lugar de la inyección. Un menor cumplimiento por parte del paciente puede hacer que éste retrase el tratamiento, lo que generalmente conduce a un empeoramiento de los síntomas del ataque, o incluso a que evite el tratamiento por completo. De hecho, muchos pacientes que padecen HAE simplemente esperan que cualquier ataque se disipe por sí solo para evitar la administración de una inyección. Los tratamientos inyectables adolecen de retraso en la dosificación porque el paciente puede tener que preparar la forma farmacéutica o incluso desplazarse al hospital para recibir el tratamiento. Por lo tanto, el tratamiento del HAE se ve a menudo perjudicado por la dosificación tardía causada por la elevada carga que supone para el paciente. De hecho, Maurer M et al. (PLoS ONE 2013;8(2): e53773. doi:10.1371/journal.pone.0053773) explica que más del 60% de los pacientes se administran el inyectable contra el HAE más de una hora después del inicio del ataque. Los fármacos para el HAE se utilizan a menudo fuera de lo indicado para tratar algunos tipos de BK-AEnH, por lo que los problemas asociados a los tratamientos del HAE se aplican de forma similar al tratamiento del BK-AEnH.

[0029] El Icatibant (comercializado como Firazyr®) es el tratamiento a demanda predominante para el HAE, y se administra mediante inyección subcutánea. En un estudio real de pacientes con HAE con acceso a icatibant (Maurer M et al. PLoS ONE 2013;8(2): e53773. doi:10.1371/journal.pone.0053773), menos del 40% de los ataques tratados se dosificaron en la hora siguiente al inicio, y el 30% no se trató hasta más de 5 horas después del inicio. Además, el 45% de los ataques de este estudio no recibieron ningún tratamiento. Por lo tanto, existe una necesidad insatisfecha de proporcionar a los pacientes opciones de tratamiento mejoradas para tratar los ataques de HAE a demanda.

[0030] Como se ha indicado anteriormente, no existen tratamientos orales a demanda aprobados para los trastornos de angioedema mediado por bradicinina, como el HAE y el BK-AEnH. La KVD900 se encuentra actualmente en ensayos clínicos de fase 3 (conocidos como estudio KONFIDENT, <https://konfidentstudy.com/>), habiendo alcanzado todos sus criterios de valoración de eficacia y seguridad de fase 2 (véase el ensayo clínico NCT04208412). En estos estudios clínicos, la KVD900 se administró en forma de comprimido deglutible.

[0031] No obstante, existe una necesidad continua de ofrecer opciones de tratamiento que proporcionen una intervención temprana, que se sabe que acorta la duración de los ataques mediados por bradicinina (p. ej., ataques de HAE) y conduce a una resolución más rápida de los ataques. Además, sigue existiendo la necesidad de proporcionar opciones de tratamiento para las personas que pueden tener dificultades para tragar, p. ej., debido a su corta o avanzada edad, durante un ataque laríngeo, cuando el paciente no tiene acceso al agua y/o cuando padece una enfermedad como la disfagia. Además, durante los ataques abdominales, existe el riesgo de vomitar, lo que provoca incertidumbre sobre la cantidad de la dosis que se absorbe, y el propio acto de beber agua, que es deseable para tragar los comprimidos, a menudo puede exacerbar la sensación de necesidad de vomitar.

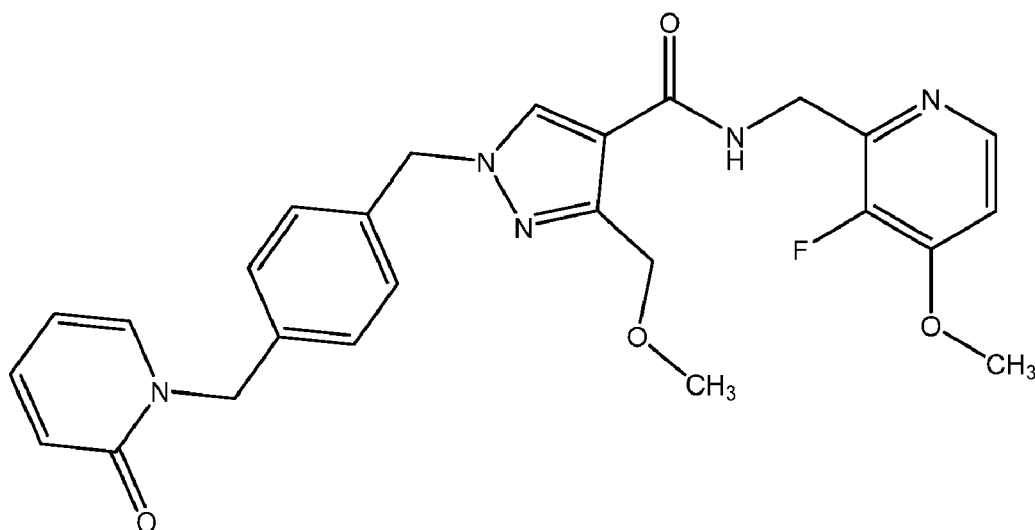
[0032] El documento WO 2022/079446 A1 se refiere al tratamiento del angioedema mediado por bradicinina con un inhibidor de la calicreína plasmática, a formas farmacéuticas orales de liberación modificada que comprenden un inhibidor de la calicreína plasmática y a los usos de dichas formas farmacéuticas.

[0033] Maetzel Andreas et al., "KVD900, an oral on-demand treatment for hereditary angioedema: " analiza un estudio para evaluar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética (PK) y farmacodinámica (PD) de la KVD900 en adultos sanos.

[0034] Hampton Sally L et al., "KVD900 as a Single Dose, Rapid, Oral Plasma Kallikrein Inhibitor for the On-Demand Treatment of Hereditary Angioedema Attacks: Los resultados farmacocinéticos y farmacodinámicos de un " analizan los efectos farmacodinámicos (PD) de KVD900 administrado por vía oral y evaluado mediante ensayos *ex vivo* de plasma entero para la actividad catalítica de la calicreína plasmática y la escisión del kininógeno de alto peso molecular (HK).

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

[0035] La presente invención proporciona un comprimido bucodispersable que comprende entre 100 mg y 1000 mg de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma). donde KVD900 es,



KVD900.

[0036] El alcance de la invención queda definido por las reivindicaciones adjuntas.

[0037] La presente invención tiene por objeto resolver los problemas anteriores y, en particular, proporcionar comprimidos bucodispersables tal como se establece en las reivindicaciones adjuntas, y su uso en tratamientos de trastornos de angioedema mediado por bradicipina, como el HAE y el BK-AEnH, que son especialmente adecuados para pacientes que requieren una forma farmacéutica fácil de administrar por vía oral. Entre estos pacientes se incluyen los pacientes jóvenes (p. ej., los que tienen entre 2 y menos de 18 años, en particular los que tienen entre 2 y menos de 12 años), los pacientes de edad avanzada (p. ej., los que tienen 70 años o más), los pacientes que a menudo sufren ataques mediados por la bradicipina que son ataques laríngeos, los pacientes que regularmente podrían no tener líquido (p. ej., agua) fácilmente disponible para ayudar a la deglución de una forma farmacéutica oral, o los pacientes que sufren una afección como la disfagia. Los comprimidos bucodispersables también son beneficiosos para otros pacientes que prefieren la comodidad de formas farmacéuticas fáciles de tragar y para el tratamiento de pacientes cuyo cumplimiento puede resultar difícil (p. ej., para trastornos psiquiátricos).

[0038] La presente invención aborda estas necesidades proporcionando el primer comprimido bucodispersable (ODT) para el tratamiento a demanda de los trastornos de angioedema mediados por bradicipina, como el HAE y el BK-AEnH. Los comprimidos bucodispersables de la presente invención permiten una intervención precoz y se han desarrollado para reducir las barreras al tratamiento.

[0039] Los comprimidos bucodispersables (p. ej., un mini comprimido bucodispersable) están destinados a ser colocados directamente en la boca, donde se desintegran rápidamente en la saliva antes de ser tragados. Un ODT no es un comprimido deglutible, por ejemplo, un comprimido deglutible convencional o una cápsula.

[0040] Existen varios desafíos en el desarrollo de formulaciones de ODT, como la necesidad de que los ODT tengan suficiente resistencia mecánica y al mismo tiempo proporcionen tiempos de desintegración rápidos. En particular, dado que los ODT deben tener un tamaño de comprimido y una carga de fármaco factibles, los ODT están limitados por la cantidad de fármaco que puede incorporarse en cada dosis unitaria y, por tanto, un fármaco con una potencia de dosis elevada (>200 mg) sería menos adecuado para un ODT. Esto planteó un proceso de desarrollo especialmente difícil para

la KVD900 porque la dosis de KVD900 que demostró ser segura y eficaz en la fase 2 fue de 600 mg, y es necesario suministrar esta dosis en el menor número posible de dosis unitarias para garantizar el cumplimiento por parte del paciente.

[0041] Además, la KVD900 era también particularmente difícil de formular en un ODT porque ha sido clasificado como un compuesto BCS clase IV (en línea con la directriz ICH: SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA BASADO EN BIOEXENCIONES M9 Versión final aprobada el 20 de noviembre de 2019). Los medicamentos de la clase IV de la BCS se consideran poco solubles y poco permeables, lo que significa que es probable que tengan una escasa biodisponibilidad oral y/o que la absorción oral sea tan baja que no puedan administrarse por vía oral. Debido a sus numerosas características desfavorables, los medicamentos de la clase IV de la BCS son especialmente difíciles de formular como formas farmacéuticas orales y, en particular, como ODT. De hecho, los ODT de fármacos de la clase IV de BCS no se conocen generalmente en la técnica.

[0042] El solicitante ha logrado superar estas dificultades y ha proporcionado un ODT de KVD900, que son los ODT descritos en el presente documento como parte de la invención. Estos ODT se han fabricado y administrado a seres humanos en un estudio de fase 1.

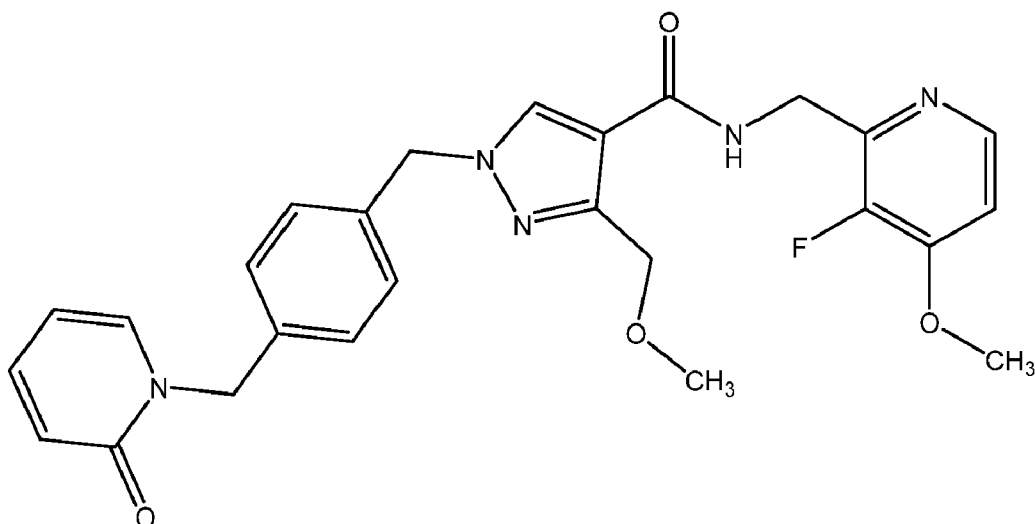
[0043] Para que un ODT sea viable para uso clínico, debe poder fabricarse a escala. Para ello, la mezcla de principio activo y excipientes debe ser suficientemente procesable y fluida, y proporcionar al mismo tiempo un ODT que cumpla los requisitos descritos anteriormente. Éstas dependen de las propiedades fisicoquímicas específicas del fármaco candidato, incluidas su compresibilidad, solubilidad y tamaño de partícula, las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas deseadas y las propiedades de flujo del fármaco y los excipientes. Estas propiedades son exclusivas del principio activo y no pueden predecirse con exactitud antes de desarrollar la formulación. Además, los ODT deben tener un sabor agradable, no deben desintegrarse en partículas más grandes en la cavidad oral y deben estar formulados para dejar un residuo mínimo o nulo en la boca tras su administración oral.

[0044] Al desarrollar los ODT de la presente invención, los inventores se encontraron con problemas al intentar proporcionar un ODT adecuado. Los primeros intentos de fabricar un ODT de KVD900 no tuvieron éxito, ya que los inventores se encontraron con un problema de degradación de la KVD900, así como con problemas de procesabilidad, como una fluidez insuficiente. Los inventores resolvieron estos problemas, por ejemplo, utilizando las mezclas de KVD900 y excipientes y los métodos de fabricación de los ODT aquí descritos.

[0045] Como se ha explicado anteriormente, la KVD900 ya ha demostrado ser seguro y eficaz, cumpliendo todos sus criterios de valoración de seguridad y eficacia de fase 2. Es ventajoso que una formulación de ODT posterior tenga un perfil farmacocinético y farmacodinámico que sea comparable a las formulaciones de KVD900 que ya se han probado en ensayos clínicos (p. ej., las formulaciones de liberación inmediata (IR) de KVD900 utilizadas en los estudios de fase 2 y fase 3 descritos aquí).

Definiciones

[0046] Tal como se utiliza aquí, y a menos que se especifique explícitamente lo contrario, el término "compuesto" significa "KVD900". La KVD900 puede estar presente como sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato de la misma. La estructura de la KVD900 se muestra a continuación y se denomina: N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil]metil]pirazol-4-carboxamida.



KVD900.

[0047] La KVD900 utilizada en la presente invención también puede estar en la forma cristalina preferida (Forma 1), que presenta al menos los siguientes picos característicos de difracción de rayos X en polvo (radiación Cu K α , expresados en grados 2 θ) aproximadamente:

- (1) 11,2, 12,5, 13,2, 14,5 y 16,3; o
- (2) 11,2, 12,5, 13,2, 14,5, 16,3, 17,4 y 17,9; o
- (3) 111,2, 12,5, 13,2, 14,5, 16,3, 17,4, 17,9, 21,2 y 22,0.

[0048] El término "aproximadamente" significa en este contexto que existe una incertidumbre en las mediciones de los grados 2 θ de $\pm 0,3$ (expresado en grados 2 θ), preferiblemente $\pm 0,2$ (expresado en grados 2 θ).

[0049] La forma 1 también puede tener un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos característicos (expresados en grados 2 θ) a aproximadamente 4,4, 11,2, 12,5, 13,2, 14,5, 16,3, 17,4, 17,9, 21,2, 22,0 y 22,6.

[0050] La forma 1 también puede tener un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente igual al mostrado en la Figura 1.

[0051] Se entenderá que "sales farmacéuticamente aceptables y/o solvatos de las mismas" significa "sales farmacéuticamente aceptables de las mismas", "solvatos farmacéuticamente aceptables de las mismas" y "solvatos farmacéuticamente aceptables de las sales de las mismas". La forma preferida de KVD900 es la forma de base libre, específicamente la forma de base libre anhidra (cuando es posible mantener la base libre anhidra).

[0052] Por "sal farmacéuticamente aceptable" se entiende una sal fisiológica o toxicológicamente tolerable, que puede ser, por ejemplo, sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, como la KVD900 contiene un grupo básico, p. ej. un nitrógeno básico, las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables que pueden formarse incluyen hidroclouros, hidrobromuros, sulfatos, fosfatos, acetatos, citratos, lactatos, tartratos, mesilatos, succinatos, oxalatos, fosfatos, esilatos, tosilatos, bencenosulfonatos, naftalendisulfonatos, maleatos, adipatos, fumaratos, hipuratos, alcanforatos, xinafoatos, acetamidobenzoatos, dihidroxibenzoatos, hidroxinaftoatos, succinatos, ascorbatos, oleatos, bisulfatos y similares. La sal farmacéuticamente aceptable preferida del compuesto es la sal clorhidrato.

[0053] También pueden formarse hemisales de ácidos, por ejemplo, sales de hemisulfato.

[0054] Para una revisión de las sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

[0055] El término "solvato" se utiliza aquí para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas disolventes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol o agua. El término "hidrato" se emplea cuando el disolvente es agua y, para evitar cualquier duda, el término "hidrato" queda englobado por el término "solvato".

[0056] "KVD900" puede incluir compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos en los que el hidrógeno se sustituye por deuterio o tritio, o en los que el carbono se sustituye por ^{13}C o ^{14}C , están dentro del alcance de la presente invención.

[0057] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "comprimido bucodispersable" (ODT) hace referencia a un comprimido destinado a ser colocado directamente en la boca, donde se desintegra rápidamente en la saliva antes de ser tragado. Un ODT no es un comprimido deglutible, por ejemplo, un comprimido deglutible convencional o una cápsula.

[0058] El término "mezcla" utilizado aquí en el contexto de las realizaciones de la invención, se refiere a las mezclas de KVD900 y excipientes utilizados en el proceso de fabricación para proporcionar un ODT de la invención. Por ejemplo, la mezcla de KVD900 y excipientes puede incluir una mezcla de KVD900 y sus excipientes producida antes de la compresión de la mezcla en el ODT. La "mezcla" puede ser una mezcla en polvo.

[0059] Los términos "ataque agudo de angioedema mediado por bradicinina", "ataque agudo de angioedema mediado por bradicinina", "ataque de angioedema mediado por bradicinina" o "ataque de angioedema mediado por bradicinina" se utilizan indistintamente en el presente documento. El "angioedema mediado por bradicinina" puede ser HAE o BK-AEnH. Preferiblemente, el angioedema mediado por bradicinina es HAE, y cuando éste sea el caso, el "ataque agudo de angioedema mediado por bradicinina" será el "ataque agudo de HAE", que puede utilizarse indistintamente con "ataque agudo de HAE", "ataque de HAE" o "ataque de HAE".

[0060] El término "angioedema hereditario" (abreviado AEH) se refiere a cualquier angioedema mediado por bradicinina causado por una disfunción, fallo o mutación genética heredada. En consecuencia, el término "HAE" incluye al menos el HAE de tipo 1, el HAE de tipo 2 y el HAE inhibidor de C1 normal (HAE C1-Inh normal).

[0061] El término "angioedema no hereditario mediado por bradicinina" o "BK-AEnH" es un angioedema mediado por bradicinina no causado por una disfunción/fallo/mutación genética hereditaria, es decir, no es un angioedema hereditario.

(HAE). La causa subyacente de la BK-AEnH puede ser desconocida y/o indefinida, pero los signos y síntomas de la BK-AEnH son similares a los del HAE, lo que sin estar ligado a la teoría, se cree que se debe a la vía mediada por la bradicinina compartida entre el HAE y la BK-AEnH. Los BK-AEnH específicos que pueden tratarse de acuerdo con la invención se seleccionan entre: angioedema no hereditario con inhibidor C1 normal (AE-nC1 Inh), que puede ser ambiental, hormonal o inducido por fármacos; angioedema adquirido; angioedema asociado a anafilaxia; angioedema inducido por inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA o As); angioedema inducido por inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4; y angioedema inducido por tPA (angioedema inducido por activador tisular del plasminógeno).

[0062] En el contexto del angioedema mediado por bradicinina (BK-AEnH o, preferiblemente, HAE), el experto entenderá por tratamiento "a demanda" que KVD900 se administra en caso de necesidad terapéutica en relación con un ataque específico de angioedema mediado por bradicinina (un ataque de BK-AEnH o, preferiblemente, un ataque de HAE). Como se describe en el presente documento, este ataque específico de angioedema mediado por bradicinina (un ataque de BK-AEnH o, preferiblemente, un ataque de HAE) puede estar en curso (p. ej., el tratamiento se inicia al reconocer un síntoma de un ataque de angioedema mediado por bradicinina) o es probable que se produzca (p. ej., cuando el paciente prevé que podría inducirse o desencadenarse un ataque de angioedema mediado por bradicinina). Pueden administrarse múltiples dosis de KVD900 como parte del tratamiento a demanda, pero estas dosis múltiples se administrarán en relación con el mismo ataque único de angioedema mediado por bradicinina (un ataque de BK-AEnH o, preferiblemente, un ataque de HAE). En otras palabras, "a demanda" no requiere la administración de KVD900 de forma continua a intervalos regulares (p. ej., una vez a la semana, dos veces a la semana, etc.) con independencia de que se produzca un ataque de angioedema mediado por bradicinina (un ataque de BK-AEnH o, preferiblemente, un ataque de HAE). Cuando los comprimidos bucodispersables de la presente invención se utilizan en tratamientos de la invención, la KVD900 se toma cuando el paciente requiere efectos terapéuticos de acción rápida. Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden utilizarse en tratamientos particulares "a demanda" de la invención que incluyen: (i) el tratamiento de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (un ataque de BK-AEnH o preferiblemente un ataque de HAE) a demanda, cuando la KVD900 se administra al reconocer un síntoma de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (un ataque de BK-AEnH o preferiblemente un ataque de HAE), y (ii) la reducción profiláctica de la probabilidad de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (un ataque de BK-AEnH o preferiblemente un ataque de HAE) a demanda, p. ej., cuando se prevé que podría inducirse (o desencadenarse) un ataque de angioedema mediado por bradicinina (un ataque de BK-AEnH o preferiblemente un ataque de HAE). A continuación se analizan con más detalle.

[0063] Cuando los comprimidos bucodispersables de la presente invención se utilizan en cualquiera de los tratamientos de la invención aquí descritos, el paciente es preferiblemente un ser humano. El angioedema mediado por bradicinina (p. ej., BK-AEnH o preferentemente HAE) puede afectar a pacientes de todas las edades. Por consiguiente, el paciente humano puede ser un niño (de 0 a menos de 18 años) o un adulto (de 18 años o más). En cualquiera de los tratamientos aquí descritos, el paciente puede tener una predisposición al angioedema. Concretamente, el paciente puede tener 12 años o más. El paciente también puede tener 2 años o más.

[0064] El paciente humano puede tener entre 2 y menos de 18 años. El paciente humano puede tener entre 2 y menos de 12 años. El paciente humano puede tener entre 12 y menos de 18 años. El paciente puede tener al menos 70 años.

[0065] En consecuencia, cuando los comprimidos bucodispersables de la presente invención se utilizan en cualquiera de los tratamientos de la invención divulgados en el presente documento, particularmente siguiendo una dosis de KVD900 de al menos aproximadamente 30 mg (más específicamente, al menos aproximadamente 40 mg, al menos aproximadamente 50 mg, al menos aproximadamente 60 mg, al menos aproximadamente 70 mg o aproximadamente 80 mg, tales como aproximadamente 80 mg a aproximadamente 900 mg, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 800 mg, aproximadamente de 200 mg a aproximadamente de 700 mg, aproximadamente de 300 mg a aproximadamente de 600 mg, o aproximadamente de 400 mg a aproximadamente de 600 mg, específicamente 600 mg o aproximadamente de 400 mg a aproximadamente de 500 mg, específicamente 500 mg), además de inhibir la calicreína plasmática, los tratamientos también pueden reducir la escisión de la precalicreína plasmática para generar calicreína plasmática y/o reducir la generación de Factor Xlla (FXlla) tras la administración. Así, en algunas realizaciones, particularmente siguiendo una dosis de KVD900 de al menos aproximadamente 30 mg (más específicamente, al menos aproximadamente 40 mg, al menos aproximadamente 50 mg, al menos aproximadamente 60 mg, al menos aproximadamente 70 mg o aproximadamente 80 mg, tales como aproximadamente 80 mg a aproximadamente 900 mg, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 800 mg, aproximadamente de 200 mg a aproximadamente de 700 mg, aproximadamente de 300 mg a aproximadamente de 600 mg, o aproximadamente de 400 mg a aproximadamente de 600 mg, específicamente 600 mg o aproximadamente de 400 mg a aproximadamente de 500 mg, específicamente 500 mg), los tratamientos pueden bloquear la escisión de precalicreína plasmática para generar calicreína plasmática y/o bloquear la escisión de FXII para generar FXIla.

Comprimidos bucodispersables según la invención

[0066] Los comprimidos bucodispersables de la presente invención son ventajosos porque permiten una intervención temprana y se han desarrollado para reducir las barreras al tratamiento de los ataques de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., HAE). Además, los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden fabricarse a escala porque la mezcla/mezcla subyacente utilizada para fabricar los ODT tiene excelentes propiedades de fluidez y compresibilidad.

[0067] La KVD900 en los comprimidos bucodispersables de la presente invención se administra en una dosis que es segura y eficaz, teniendo un perfil farmacocinético comparable al de los comprimidos de liberación inmediata deglutibles utilizados en el estudio de fase 2.

[0068] La invención proporciona un comprimido bucodispersable que comprende KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma).

[0069] Los comprimidos bucodispersables de la invención comprenden entre 100 mg y 1000 mg de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma). A menos que se indique explícitamente lo contrario, la cantidad de KVD900 en mg en los comprimidos bucodispersables y mezclas de la presente invención debe entenderse como la cantidad de KVD900 en su forma de base libre (es decir, sin tener en cuenta el peso de cualquier contraión, si está presente). Los comprimidos bucodispersables de la invención pueden comprender entre aproximadamente 150 mg y 1000 mg de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma). Los comprimidos bucodispersables de la invención pueden comprender entre 100 mg y unos 700 mg de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma). Los comprimidos bucodispersables de la invención pueden comprender entre aproximadamente 200 mg y aproximadamente 600 mg de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma). Los comprimidos bucodispersables de la invención pueden comprender entre aproximadamente 200 mg y aproximadamente 350 mg de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma). Los comprimidos bucodispersables de la invención pueden comprender entre aproximadamente 250 mg y aproximadamente 300 mg de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma). Los comprimidos bucodispersables de la invención pueden comprender aproximadamente 250 mg de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma). Alternativamente, los comprimidos bucodispersables de la invención pueden comprender aproximadamente 275 mg de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma). Alternativamente, los comprimidos bucodispersables de la invención pueden comprender aproximadamente 300 mg de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma).

[0070] Los comprimidos bucodispersables de la invención pueden comprender aproximadamente 150 mg de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma).

[0071] Los comprimidos bucodispersables de la invención pueden comprender entre aproximadamente 10 y aproximadamente 70 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma). Los comprimidos bucodispersables de la invención pueden comprender entre aproximadamente 15 y aproximadamente 60 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma). Los comprimidos bucodispersables de la invención pueden comprender entre aproximadamente 15% y aproximadamente 50% en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma). Los comprimidos bucodispersables de la invención pueden comprender entre aproximadamente 20% y aproximadamente 50% en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma). Los comprimidos bucodispersables de la invención pueden comprender entre aproximadamente 25% y aproximadamente 50% en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma). Los comprimidos bucodispersables de la invención pueden comprender entre aproximadamente 26% y aproximadamente 50% en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma). Los comprimidos bucodispersables de la invención pueden comprender entre aproximadamente 25 y aproximadamente 40% en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma). Los comprimidos bucodispersables de la invención pueden comprender entre aproximadamente 26% y aproximadamente 40% en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma). Los comprimidos bucodispersables de la invención pueden comprender entre aproximadamente 25 % y aproximadamente 35 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma). Los comprimidos bucodispersables de la invención pueden comprender entre aproximadamente 26% y aproximadamente 35% en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma). Los comprimidos bucodispersables de la invención pueden comprender entre aproximadamente 25 y aproximadamente 30% en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma). Los comprimidos bucodispersables de la invención pueden comprender entre aproximadamente 26% y aproximadamente 30% en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma). Los comprimidos bucodispersables de la invención pueden comprender entre aproximadamente 15% y aproximadamente 25% en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma). Los comprimidos bucodispersables de la invención pueden comprender entre aproximadamente un 30% en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma).

[0072] Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender una o más de una carga, un aglutinante, un desintegrante, un lubricante, un potenciador de flujo, un edulcorante y un aromatizante.

[0073] Los comprimidos bucodispersables de la presente invención también pueden comprender una carga. Los comprimidos bucodispersables de la presente invención también pueden comprender una o más cargas. La carga puede seleccionarse entre isomaltosa, lactosa y sus derivados (p. ej., lactosa monohidratada, lactosa secada por pulverización, lactosa anhidra), manitol (p. ej., manitol granulado, manitol en polvo, manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®)), sorbitol, sacarosa, almidón, almidón pregelatinizado y mezclas de los mismos. Preferentemente, la carga puede seleccionarse entre isomalt, lactosa y sus derivados (p. ej., lactosa monohidratada, lactosa secada por pulverización,

lactosa anhidra), manitol (p. ej., manitol granulado, manitol en polvo, manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®)), sorbitol y almidón pregelatinizado. La una o más cargas puede ser manitol (p. ej., manitol granulado, manitol en polvo, manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®)). Aún más preferentemente, la una o más cargas pueden seleccionarse entre manitol granulado y manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®)). La una o más cargas pueden ser manitol granulado. La una o más cargas pueden ser manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®).

[0074] La una o más cargas pueden estar presentes entre aproximadamente el 30 y aproximadamente el 80 % en peso del comprimido bucodispersable. La una o más cargas pueden estar presentes entre aproximadamente 40 y aproximadamente 70 % en peso del comprimido bucodispersable. La una o más cargas pueden estar presentes entre aproximadamente 40 y aproximadamente 65% en peso del comprimido bucodispersable. La una o más cargas pueden estar presentes entre aproximadamente 50 y aproximadamente 65% en peso del comprimido bucodispersable. La una o más cargas pueden estar presentes entre aproximadamente 50 y aproximadamente 60 % en peso del comprimido bucodispersable. La una o más cargas pueden estar presentes entre aproximadamente 50 y aproximadamente 55% en peso del comprimido bucodispersable. La una o más cargas pueden estar presentes entre aproximadamente 53% y aproximadamente 54% en peso del comprimido bucodispersable. Preferiblemente, la una o más cargas pueden estar presentes en aproximadamente el 53,7% en peso del comprimido bucodispersable.

[0075] Los comprimidos bucodispersables de la presente invención también pueden comprender un aglutinante. Los comprimidos bucodispersables de la presente invención también pueden comprender uno o más aglutinantes. El aglutinante también puede seleccionarse entre sacáridos (como glucosa, sacarosa, fructosa, dextrosa, lactosa), alcoholes de azúcar (como xilitol, maltitol, eritritol, sorbitol), polisacáridos (como celulosa cristalina, celulosa microcristalina (p. ej., celulosa microcristalina silicificada), celulosa en polvo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa y sus sales, hidroxipropilmetilcelulosa), almidón de maíz, almidón 1500, acacia, otros polímeros naturales (como la gelatina), polietilenglicol, ácido acrílico reticulado y copolímeros de ácido acrílico (p. ej., Carbopol®), compuestos inorgánicos (como carbonato cálcico), fosfatos cálcicos (p. ej. fosfato cálcico dibásico anhidro, fosfato cálcico dibásico, fosfato cálcico tribásico), citrato tricálcico y sus mezclas. Más concretamente, el aglutinante puede seleccionarse entre glucosa, lactosa, almidón de maíz, almidón 1500, gelatina, acacia, metilcelulosa, carboximetilcelulosa y sales, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina (p. ej., celulosa microcristalina silicificada) y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el aglutinante es celulosa microcristalina o hidroxipropilmetilcelulosa. Aún más preferentemente, el aglutinante es celulosa microcristalina silicificada.

[0076] El aglutinante o aglutinantes pueden estar presentes entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 40 % en peso del comprimido bucodispersable. El aglutinante o aglutinantes pueden estar presentes entre aproximadamente 5% y aproximadamente 30% en peso del comprimido bucodispersable. El aglutinante o aglutinantes pueden estar presentes entre aproximadamente 5% y aproximadamente 20% en peso del comprimido bucodispersable. El aglutinante o aglutinantes pueden estar presentes entre aproximadamente 5% y aproximadamente 15% en peso del comprimido bucodispersable. El aglutinante o aglutinantes pueden estar presentes entre aproximadamente 5% y aproximadamente 10% en peso del comprimido bucodispersable. El aglutinante o aglutinantes pueden estar presentes entre aproximadamente 8 y aproximadamente 10 % en peso del comprimido bucodispersable. Preferiblemente, el uno o más aglutinantes pueden estar presentes en un 10 % en peso aproximadamente (p. ej., 10,01 % en peso, 9,74 % en peso o 9,69 % en peso) del comprimido bucodispersable.

[0077] En los comprimidos bucodispersables de la presente invención, la una o más cargas y el uno o más aglutinantes pueden estar presentes entre aproximadamente 50 y aproximadamente 90 % en peso del comprimido bucodispersable. En los comprimidos bucodispersables de la presente invención, la una o más cargas y el uno o más aglutinantes pueden estar presentes entre aproximadamente el 50 y aproximadamente el 70 % en peso del comprimido bucodispersable. En los comprimidos bucodispersables de la presente invención, la una o más cargas y el uno o más aglutinantes pueden estar presentes entre aproximadamente 50 y aproximadamente 65 % en peso del comprimido bucodispersable. En los comprimidos bucodispersables de la presente invención, la una o más cargas y el uno o más aglutinantes pueden estar presentes entre aproximadamente 55% y aproximadamente 65% en peso del comprimido bucodispersable. Preferiblemente, la una o más cargas y el uno o más aglutinantes pueden estar presentes en aproximadamente el 64 % en peso del comprimido bucodispersable. Aún más preferiblemente, la una o más cargas y el uno o más aglutinantes pueden estar presentes en un 63,7% en peso del comprimido bucodispersable.

[0078] En los comprimidos bucodispersables de la presente invención, la proporción en peso de una o más cargas con respecto a uno o más aglutinantes puede estar comprendida entre 3:1 y 8:1 aproximadamente. En los comprimidos bucodispersables de la presente invención, la proporción en peso de una o más cargas con respecto a uno o más aglutinantes puede estar comprendida entre 4:1 y 7:1 aproximadamente. En los comprimidos bucodispersables de la presente invención, la proporción en peso de una o más cargas con respecto a uno o más aglutinantes puede estar comprendida entre 4:1 y 6:1 aproximadamente. En los comprimidos bucodispersables de la presente invención, la proporción en peso de una o más cargas con respecto a uno o más aglutinantes puede estar comprendida entre 5:1 y 6:1 aproximadamente. En los comprimidos bucodispersables de la presente invención, la proporción en peso de una o más cargas con respecto a uno o más aglutinantes puede estar comprendida entre 4:1 y 7:1 aproximadamente. Preferiblemente, en los comprimidos bucodispersables de la presente invención, la proporción en peso de una o más cargas con respecto a uno o más aglutinantes puede estar comprendida entre aproximadamente 5:1 y aproximadamente 5,5:1, más específicamente entre aproximadamente 5,3:1 y aproximadamente 5,4:1 (p. ej., 5,37:1).

[0079] Más específicamente, en los comprimidos bucodispersables de la presente invención, la proporción en peso de manitol a celulosa microcristalina está entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 8:1, entre aproximadamente 4:1 y aproximadamente 7:1, entre aproximadamente 4:1 y aproximadamente 6:1, entre aproximadamente 5:1 y aproximadamente 6:1 o entre aproximadamente 4:1 y aproximadamente 7:1. Preferiblemente, en los comprimidos bucodispersables de la presente invención, la proporción en peso de manitol y celulosa microcristalina está comprendida entre aproximadamente 5:1 y aproximadamente 5,5:1, más concretamente entre aproximadamente 5,3:1 y aproximadamente 5,4:1 (p. ej., 5,37:1).

[0080] Los comprimidos bucodispersables de la presente invención también pueden comprender un desintegrante. Los comprimidos bucodispersables de la presente invención también pueden comprender uno o más desintegrantes. El desintegrante puede ser almidón USP, almidón 1500, derivados de celulosa (p. ej., carboximetilcelulosa y sales, hidroxipropilmetilcelulosa), goma guar, ácido alginico y sales, almidón glicolato sódico, celulosa reticulada (p. ej., croscarmelosa sódica como las comercializadas con los nombres Croscarmellose®, Ac-Di-Sol®, Nymce ZSX®, Primellose®, Solutab®, Vivasol®), polímeros sintéticos como la polivinilpirrolidona reticulada (p. ej., crospovidona, Crospovidon M®, Kollidon®, Polyplasdone®), polisacáridos de soja, silicato cálcico, pearlitol Flash (Manitol coprocesado / Almidón de maíz) y mezclas de los mismos. Más concretamente, el desintegrante se selecciona entre celulosa reticulada (p. ej., Croscarmellose®, Ac-Di-Sol®, Nymce ZSX®, Primellose®, Solutab®, Vivasol®), polímeros sintéticos como polivinilpirrolidona reticulada (p. ej., crospovidona, Crospovidon M®, Kollidon®, Polyplasdone®), almidón glicolato sódico y mezclas de los mismos. Preferentemente, el desintegrante se selecciona entre polivinilpirrolidona (crospovidona), almidón glicolato sódico, croscarmelosa sódica. Aún más preferentemente, el desintegrante es polivinilpirrolidona (crospovidona).

[0081] El uno o más desintegrantes pueden estar presentes entre aproximadamente 1 y aproximadamente 15 % en peso del comprimido bucodispersable. El uno o más desintegrantes pueden estar presentes entre aproximadamente 1 y aproximadamente 14 % en peso del comprimido bucodispersable. El uno o más desintegrantes pueden estar presentes entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 % en peso del comprimido bucodispersable. El uno o más desintegrantes pueden estar presentes entre aproximadamente 5 y aproximadamente 10 % en peso del comprimido bucodispersable. El uno o más desintegrantes pueden estar presentes entre aproximadamente 1 y aproximadamente 9 % en peso del comprimido bucodispersable. El uno o más desintegrantes pueden estar presentes entre aproximadamente 2 y aproximadamente 8 % en peso del comprimido bucodispersable. El uno o más desintegrantes pueden estar presentes entre aproximadamente 2 y aproximadamente 7 % en peso del comprimido bucodispersable. El uno o más desintegrantes pueden estar presentes entre aproximadamente 3% y aproximadamente 6% en peso del comprimido bucodispersable. El uno o más desintegrantes pueden estar presentes entre aproximadamente 4% y aproximadamente 6% en peso del comprimido bucodispersable. El uno o más desintegrantes pueden estar presentes entre aproximadamente 4 y aproximadamente 5 % en peso del comprimido bucodispersable. Preferiblemente, el uno o más desintegrantes pueden estar presentes entre aproximadamente el 5% en peso del comprimido bucodispersable.

[0082] Los comprimidos bucodispersables de la presente invención también pueden comprender un lubricante. Los comprimidos bucodispersables de la presente invención también pueden estar exentos de lubricante. Los comprimidos bucodispersables de la presente invención también pueden comprender un lubricante. El lubricante puede seleccionarse entre estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral, behenato de glicerilo, palmitostearato de glicerilo, polietilenglicol, estearatos de polioxietileno, lauril sulfato, talco, parafina, estearil fumarato de sodio y sus mezclas. Preferiblemente, el lubricante se selecciona entre estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio y talco. Aún más preferentemente, el lubricante es estearato de magnesio.

[0083] El lubricante puede ser un lubricante interno o un lubricante externo. Preferiblemente, el lubricante es un lubricante externo. En el presente documento, por lubricante externo se entiende un lubricante que ayuda a fluir a través del proceso de fabricación y que, como tal, puede estar presente en cantidades mínimas en el ODT final, pero que no se añade activamente a la mezcla. Aún más preferiblemente, el único lubricante utilizado en el comprimido bucodispersable de la presente invención es un lubricante externo.

[0084] El uno o más lubricantes pueden estar presentes entre aproximadamente 0 y aproximadamente 3 % en peso del comprimido bucodispersable. El uno o más lubricantes pueden estar presentes entre 0,5 y 3% en peso del comprimido bucodispersable. El uno o más lubricantes pueden estar presentes entre 0,5 y 1 % en peso del comprimido bucodispersable. El uno o más lubricantes pueden estar presentes entre 0,5 y 1,25 % en peso del comprimido bucodispersable. El uno o más lubricantes pueden estar presentes entre 0,75 y 1,25 % en peso del comprimido bucodispersable. El uno o más lubricantes pueden estar presentes entre 1 y 2 % en peso del comprimido bucodispersable. El uno o más lubricantes pueden estar presentes entre 0,5 y 1 % en peso del comprimido bucodispersable. Preferiblemente, el uno o más lubricantes están presentes en una cantidad ínfima. Aún más preferiblemente, hay un lubricante y está presente en una cantidad mínima (p. ej., menos del 0,05% en peso).

[0085] En un comprimido bucodispersable preferido de la invención, el lubricante es un lubricante externo y está presente en una cantidad traza (p. ej., menos del 0,05 % en peso).

[0086] Los comprimidos bucodispersables de la presente invención también pueden comprender un potenciador de flujo. Preferiblemente, el potenciador de flujo es dióxido de silicio.

[0087] El potenciador de flujo puede estar presente entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 3 % en peso del comprimido bucodispersable. El potenciador de flujo puede estar presente entre 0,5 y 2 % en peso del comprimido bucodispersable. El potenciador de flujo puede estar presente entre 0,5 y 1 % en peso del comprimido bucodispersable. El potenciador de flujo puede estar presente entre 0,6 y 0,9 % en peso del comprimido bucodispersable. El potenciador de flujo puede estar presente entre 0,6 y 0,8 % en peso del comprimido bucodispersable. El potenciador de flujo puede estar presente entre 0,7 y 0,8 % en peso del comprimido bucodispersable. El potenciador de flujo puede estar presente entre 0,6 y 0,75 % en peso del comprimido bucodispersable. El potenciador de flujo puede estar presente entre 0,75 y 0,8 % en peso del comprimido bucodispersable. Preferiblemente, el potenciador de flujo puede estar presente en un 0,75 % en peso del comprimido bucodispersable.

[0088] Los comprimidos bucodispersables de la presente invención también pueden comprender un edulcorante. Los comprimidos bucodispersables de la presente invención también pueden comprender uno o más edulcorantes. El edulcorante puede seleccionarse entre sucralosa, aspartamo, derivados del azúcar, dextrosa, polidextrosa, xilitol, fructosa, sacarosa, lactitol, maltitol y sacarina sódica (y sus mezclas). Preferiblemente, el edulcorante se selecciona entre sucralosa, aspartamo, derivados del azúcar, dextrosa, polidextrosa, fructosa, lactitol y maltitol. Aún más preferiblemente, el edulcorante es sucralosa.

[0089] El uno o más edulcorantes pueden estar presentes entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10 % en peso del comprimido bucodispersable. El uno o más edulcorantes pueden estar presentes entre 0,1 y 7 % en peso del comprimido bucodispersable. El uno o más edulcorantes pueden estar presentes entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 4 % en peso del comprimido bucodispersable. El uno o más edulcorantes pueden estar presentes entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 3 % en peso del comprimido bucodispersable. El uno o más edulcorantes pueden estar presentes entre 0,1 y 2 % en peso del comprimido bucodispersable. El uno o más edulcorantes pueden estar presentes entre 0,1 y 1 % en peso del comprimido bucodispersable. El uno o más edulcorantes pueden estar presentes entre 0,2 y 1 % en peso del comprimido bucodispersable. El uno o más edulcorantes pueden estar presentes entre 0,2 y 0,9 % en peso del comprimido bucodispersable. El uno o más edulcorantes pueden estar presentes entre 0,2 y 0,8 % en peso del comprimido bucodispersable. El uno o más edulcorantes pueden estar presentes entre 0,2 y 0,7 % en peso del comprimido bucodispersable. El uno o más edulcorantes pueden estar presentes entre 0,3 y 0,7 % en peso del comprimido bucodispersable. El uno o más edulcorantes pueden estar presentes entre 0,3 y 0,6 % en peso del comprimido bucodispersable. El uno o más edulcorantes pueden estar presentes entre 0,4 y 0,6 % en peso del comprimido bucodispersable. El uno o más edulcorantes pueden estar presentes entre 0,4 y 0,5 % en peso del comprimido bucodispersable. El uno o más edulcorantes pueden estar presentes entre 0,5 y 0,6 % en peso del comprimido bucodispersable. El uno o más edulcorantes pueden estar presentes entre 0,45 y 0,55 % en peso del comprimido bucodispersable. Preferiblemente, el uno o más edulcorantes pueden estar presentes en aproximadamente el 0,5 % en peso del comprimido bucodispersable.

[0090] Los comprimidos bucodispersables de la presente invención también pueden comprender un aromatizante. Los comprimidos bucodispersables de la presente invención también pueden contener uno o más aromas. El aroma puede seleccionarse entre aroma de limón, aroma de bayas mixtas, aroma de uva, aroma natural de menta, aroma de menta, aroma de plátano, aroma de chocolate, aroma de arce, aroma de fresa, aroma de frambuesa, aroma de cereza, aroma de naranja y aroma de vainilla y sus mezclas. El aromatizante puede seleccionarse entre aromatizante de limón, aromatizante de bayas mixtas, aromatizante de uva, aromatizante natural de menta, aromatizante de menta, aromatizante de plátano, aromatizante de chocolate, aromatizante de arce y aromatizante de naranja. En una realización, el aroma es aroma natural de menta. En otra realización, el aroma es de limón. Preferiblemente, el aroma es de uva. Aún más preferiblemente, el aromatizante es una mezcla de aromatizantes de bayas. Alternativamente, los comprimidos bucodispersables pueden ser insaboros.

[0091] Uno o más aromatizantes pueden estar presentes entre aproximadamente 0,03 y aproximadamente 1 % en peso del comprimido bucodispersable. El uno o más aromatizantes pueden estar presentes entre 0,03 y 0,8 % en peso del comprimido bucodispersable. El uno o más aromatizantes pueden estar presentes entre 0,03 y 0,5 % en peso del comprimido bucodispersable. El uno o más aromatizantes pueden estar presentes entre 0,03 y 0,4 % en peso del comprimido bucodispersable. El uno o más aromatizantes pueden estar presentes entre 0,03 y 0,3 % en peso del comprimido bucodispersable. El uno o más aromatizantes pueden estar presentes entre 0,05 y 0,2 % en peso del comprimido bucodispersable. El uno o más aromatizantes pueden estar presentes entre 0,05 y 0,1 % en peso del comprimido bucodispersable. El uno o más aromatizantes pueden estar presentes entre 0,03 y 0,09 % en peso del comprimido bucodispersable. El uno o más aromatizantes pueden estar presentes entre 0,03 y 0,08 % en peso del comprimido bucodispersable. El uno o más aromatizantes pueden estar presentes entre 0,03 y 0,07 % en peso del comprimido bucodispersable. El uno o más aromatizantes pueden estar presentes entre 0,03 y 0,06 % en peso del comprimido bucodispersable. El uno o más aromatizantes pueden estar presentes entre 0,04 y 0,06 % en peso del comprimido bucodispersable. El uno o más aromatizantes pueden estar presentes entre 0,04 y 0,05 % en peso del comprimido bucodispersable. El uno o más aromatizantes pueden estar presentes entre 0,05 y 0,06 % en peso del comprimido bucodispersable. El uno o más aromatizantes pueden estar presentes entre 0,045 y 0,055 % en peso del comprimido bucodispersable. Preferiblemente, el uno o más aromatizantes pueden estar presentes en aproximadamente el 0,05 % en peso del comprimido bucodispersable.

- 5 **[0092]** Por ejemplo, cuando el aromatizante se selecciona entre el aromatizante de limón o el aromatizante mixto de bayas, el aromatizante puede estar presente entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 0,5 % en peso del comprimido bucodispersable. El aromatizante puede estar presente entre 0,2 y 0,4 % en peso del comprimido bucodispersable. El aromatizante puede estar presente entre 0,3 y 0,4 % en peso del comprimido bucodispersable. El uno o más aromatizantes pueden estar presentes en un 0,36% en peso del comprimido bucodispersable. El uno o más aromatizantes pueden estar presentes en un 0,31% en peso del comprimido bucodispersable.
- 10 **[0093]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 0,5 de aroma de uva. Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden contener aproximadamente un 0,36 % en peso de aroma de limón. Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden contener aproximadamente un 0,31 % en peso de aroma mixto de bayas.
- 15 **[0094]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender uno o más de manitol (p. ej., manitol granulado y/o manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®)) como carga, celulosa microcristalina (p. ej., celulosa microcristalina silicificada) como aglutinante y polivinilpirrolidona (crospovidona) como desintegrante.
- 20 **[0095]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender dos o más de manitol (p. ej., manitol granulado y/o manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®)) como carga, celulosa microcristalina (p. ej., celulosa microcristalina silicificada) como aglutinante y polivinilpirrolidona (crospovidona) como desintegrante.
- 25 **[0096]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender tres o más de manitol (p. ej., manitol granulado y/o manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®)) como carga, celulosa microcristalina (p. ej., celulosa microcristalina silicificada) como aglutinante y polivinilpirrolidona (crospovidona) como desintegrante.
- 30 **[0097]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender uno o más de manitol (p. ej., manitol granulado y/o manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®)) como carga, celulosa microcristalina (p. ej., celulosa microcristalina silicificada) como aglutinante, polivinilpirrolidona (crospovidona) como desintegrante, dióxido de silicio como potenciador de flujo, sucralosa como edulcorante y aroma natural de menta como aromatizante.
- 35 **[0098]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender uno o más de manitol (p. ej., manitol granulado y/o manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®)) como carga, celulosa microcristalina (p. ej., celulosa microcristalina silicificada) como aglutinante, polivinilpirrolidona (crospovidona) como desintegrante, dióxido de silicio como potenciador del flujo, sucralosa como edulcorante y aroma de limón como aromatizante.
- 40 **[0099]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender uno o más de manitol (p. ej., manitol granulado y/o manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®)) como carga, celulosa microcristalina (p. ej., celulosa microcristalina silicificada) como aglutinante, polivinilpirrolidona (crospovidona) como desintegrante, dióxido de silicio como potenciador de flujo, sucralosa como edulcorante y aroma de bayas mixtas como aromatizante.
- 45 **[0100]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender uno o más de manitol (p. ej., manitol granulado y/o manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®)) como carga, celulosa microcristalina (p. ej., celulosa microcristalina silicificada) como aglutinante, polivinilpirrolidona (crospovidona) como desintegrante, dióxido de silicio como potenciador de flujo, sucralosa como edulcorante y aroma de uva como aromatizante.
- 50 **[0101]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender dos o más de manitol (p. ej., manitol granulado y/o manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®)) como carga, celulosa microcristalina (p. ej., celulosa microcristalina silicificada) como aglutinante, polivinilpirrolidona (crospovidona) como desintegrante, dióxido de silicio como potenciador de flujo, sucralosa como edulcorante y aroma natural de menta como aromatizante.
- 55 **[0102]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender dos o más de manitol (p. ej., manitol granulado y/o manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®)) como carga, celulosa microcristalina (p. ej., celulosa microcristalina silicificada) como aglutinante, polivinilpirrolidona (crospovidona) como desintegrante, dióxido de silicio como potenciador del flujo, sucralosa como edulcorante y aroma de limón como aromatizante.
- 60 **[0103]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender dos o más de manitol (p. ej., manitol granulado y/o manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®)) como carga, celulosa microcristalina (p. ej., celulosa microcristalina silicificada) como aglutinante, polivinilpirrolidona (crospovidona) como desintegrante, dióxido de silicio como potenciador de flujo, sucralosa como edulcorante y aroma mixto de bayas como aromatizante.
- 65 **[0104]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender dos o más de manitol (p. ej., manitol granulado y/o manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®)) como carga, celulosa microcristalina (p. ej., celulosa microcristalina silicificada) como aglutinante, polivinilpirrolidona (crospovidona) como desintegrante, dióxido de silicio como potenciador de flujo, sucralosa como edulcorante y aroma de uva como aromatizante.
- [0105]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender tres o más de manitol (p. ej., manitol granulado y/o manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®)) como carga, celulosa microcristalina (p.

- 5 **[0117]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender tres o más de manitol (p. ej., manitol granulado y/o manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®)) como carga y celulosa microcristalina (p. ej., celulosa microcristalina silicificada) como aglutinante. celulosa microcristalina silicificada) como aglutinante, polivinilpirrolidona (crospovidona) como desintegrante, estearato de magnesio como lubricante, dióxido de silicio como potenciador del flujo, sucralosa como edulcorante y aroma natural de menta como aromatizante.
- 10 **[0118]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender tres o más de manitol (p. ej., manitol granulado y/o manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®)) como carga y celulosa microcristalina (p. ej., celulosa microcristalina silicificada) como aglutinante. celulosa microcristalina silicificada) como aglutinante, polivinilpirrolidona (crospovidona) como desintegrante, estearato de magnesio como lubricante, dióxido de silicio como potenciador del flujo, sucralosa como edulcorante y aroma de limón como aromatizante.
- 15 **[0119]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender tres o más de manitol (p. ej., manitol granulado y/o manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®)) como carga y celulosa microcristalina (p. ej., celulosa microcristalina silicificada) como aglutinante. celulosa microcristalina silicificada) como aglutinante, polivinilpirrolidona (crospovidona) como desintegrante, estearato de magnesio como lubricante, dióxido de silicio como potenciador del flujo, sucralosa como edulcorante y aroma mixto de bayas como aromatizante.
- 20 **[0120]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender tres o más de manitol (p. ej., manitol granulado y/o manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®)) como carga y celulosa microcristalina (p. ej., celulosa microcristalina silicificada) como aglutinante. celulosa microcristalina silicificada) como aglutinante, polivinilpirrolidona (crospovidona) como desintegrante, estearato de magnesio como lubricante, dióxido de silicio como potenciador del flujo, sucralosa como edulcorante y aroma de uva como aromatizante.
- 25 **[0121]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender uno o más de manitol granulado, manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®), celulosa microcristalina (p. ej., celulosa microcristalina silicificada), polivinilpirrolidona (crospovidona), dióxido de silicio, sucralosa y aroma natural de menta.
- 30 **[0122]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender uno o más de manitol granulado, manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®), celulosa microcristalina (p. ej., celulosa microcristalina silicificada), polivinilpirrolidona (crospovidona), dióxido de silicio, sucralosa y aroma de limón.
- 35 **[0123]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender uno o más de manitol granulado, manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®), celulosa microcristalina (p. ej., celulosa microcristalina silicificada), polivinilpirrolidona (crospovidona), dióxido de silicio, sucralosa y aroma de bayas mixtas.
- 40 **[0124]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender uno o más de manitol granulado, manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®), celulosa microcristalina (p. ej., celulosa microcristalina silicificada), polivinilpirrolidona (crospovidona), dióxido de silicio, sucralosa y aroma de uva.
- 45 **[0125]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender uno o más de manitol granulado, manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®), celulosa microcristalina (p. ej., celulosa microcristalina silicificada), polivinilpirrolidona (crospovidona), estearato de magnesio, dióxido de silicio, sucralosa y aroma natural de menta.
- 50 **[0126]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender uno o más de manitol granulado, manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®), celulosa microcristalina (p. ej., celulosa microcristalina silicificada), polivinilpirrolidona (crospovidona), estearato de magnesio, dióxido de silicio, sucralosa y aroma de limón.
- 55 **[0127]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender uno o más de manitol granulado, manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®), celulosa microcristalina (p. ej., celulosa microcristalina silicificada), polivinilpirrolidona (crospovidona), estearato de magnesio, dióxido de silicio, sucralosa y aroma de bayas mixtas.
- 60 **[0128]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender uno o más de manitol granulado, manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®), celulosa microcristalina (p. ej., celulosa microcristalina silicificada), polivinilpirrolidona (crospovidona), estearato de magnesio, dióxido de silicio, sucralosa y aroma de uva.
- 65 **[0129]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender uno o más de manitol granulado, manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®), celulosa microcristalina silicificada, polivinilpirrolidona (crospovidona), dióxido de silicio, sucralosa y aroma natural de menta.
- [0130]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender uno o más de manitol granulado, manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®), celulosa microcristalina silicificada, polivinilpirrolidona (crospovidona), dióxido de silicio, sucralosa y aroma de limón.

- [0131]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender uno o más de manitol granulado, manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®), celulosa microcristalina silicificada, polivinilpirrolidona (crospovidona), dióxido de silicio, sucralosa y aroma de bayas mixtas.
- 5 **[0132]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender uno o más de manitol granulado, manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®), celulosa microcristalina silicificada, polivinilpirrolidona (crospovidona), dióxido de silicio, sucralosa y aroma de uva.
- 10 **[0133]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender uno o más de manitol granulado, manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®), celulosa microcristalina silicificada, polivinilpirrolidona (crospovidona), estearato de magnesio, dióxido de silicio, sucralosa y aroma natural de menta.
- 15 **[0134]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender uno o más de manitol granulado, manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®), celulosa microcristalina silicificada, polivinilpirrolidona (crospovidona), estearato de magnesio, dióxido de silicio, sucralosa y aroma de limón.
- 20 **[0135]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender uno o más de manitol granulado, manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®), celulosa microcristalina silicificada, polivinilpirrolidona (crospovidona), estearato de magnesio, dióxido de silicio, sucralosa y aroma de bayas mixtas.
- 25 **[0136]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender uno o más de manitol granulado, manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®), celulosa microcristalina silicificada, polivinilpirrolidona (crospovidona), estearato de magnesio, dióxido de silicio, sucralosa y aroma de uva.
- 30 **[0137]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender entre aproximadamente 25 y aproximadamente 50 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma) y una o más cargas (p. ej., manitol granulado y/o manitol secado por pulverización) presentes entre aproximadamente 30 y 80 % en peso del comprimido bucodispersable.
- 35 **[0138]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender entre aproximadamente 25 y aproximadamente 50 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma) y uno o más aglutinantes (p. ej., celulosa microcristalina silicificada) presentes entre aproximadamente 5 y aproximadamente 30 % en peso del comprimido bucodispersable.
- 40 **[0139]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender entre aproximadamente 25 y aproximadamente 50 % en peso de KVD900 (o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma) y uno o más desintegrantes (p. ej., polivinilpirrolidona (crospovidona)) presentes entre 1 y aproximadamente 10 % en peso del comprimido bucodispersable.
- 45 **[0140]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender entre aproximadamente 25 y aproximadamente 50 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma), una o más cargas (p. ej., manitol granulado y/o manitol secado por pulverización) presentes entre aproximadamente 30 y 80 % en peso del comprimido bucodispersable, uno o más aglutinantes (p. ej., celulosa microcristalina silicificada) presentes entre aproximadamente 5 y 30 % en peso del comprimido bucodispersable y uno o más desintegrantes (p. ej., polivinilpirrolidona (crospovidona)) presentes entre 1% y aproximadamente 10% en peso del comprimido bucodispersable.
- 50 **[0141]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender entre aproximadamente 26 y aproximadamente 50 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma) y una o más cargas (p. ej., manitol granulado y/o manitol secado por pulverización) presentes en entre aproximadamente 30 y 80 % en peso del comprimido bucodispersable.
- 55 **[0142]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender entre aproximadamente 26 y aproximadamente 50 % en peso de KVD900 (o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma) y uno o más aglutinantes (p. ej., celulosa microcristalina silicificada) presentes en entre aproximadamente 5 y aproximadamente 30 % en peso del comprimido bucodispersable.
- 60 **[0143]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender entre aproximadamente 26 y aproximadamente 50 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma) y uno o más desintegrantes (p. ej., polivinilpirrolidona (crospovidona)) presentes entre 1 y aproximadamente 10 % en peso del comprimido bucodispersable.
- 65 **[0144]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender entre aproximadamente 26 y aproximadamente 50 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma), una o más cargas (p. ej., manitol granulado y/o manitol secado por pulverización) presentes en entre aproximadamente 30 y 80 % en peso del comprimido bucodispersable, uno o más aglutinantes (p. ej., celulosa microcristalina silicificada) presentes en entre aproximadamente 5 y 30 % en peso del comprimido bucodispersable y uno o más desintegrantes (p. ej.,

polivinilpirrolidona (crospovidona)) presentes entre 1% y aproximadamente 10% en peso del comprimido bucodispersable.

[0145] Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender entre aproximadamente 25 y aproximadamente 40 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma) y una o más cargas (p. ej., manitol granulado y/o manitol secado por pulverización) presentes entre aproximadamente 40 y aproximadamente 70 % en peso del comprimido bucodispersable.

[0146] Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender entre aproximadamente 25 y aproximadamente 40 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma) y uno o más aglutinantes (p. ej., celulosa microcristalina silicificada) presentes entre aproximadamente 5 y aproximadamente 20 % en peso del comprimido bucodispersable.

[0147] Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender entre aproximadamente 25 y aproximadamente 40 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma) y uno o más desintegrantes (p. ej., polivinilpirrolidona (crospovidona)) presentes entre 1 y aproximadamente 7 % en peso del comprimido bucodispersable.

[0148] Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender entre aproximadamente 25 y aproximadamente 40 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma), una o más cargas (p. ej., manitol granulado y/o manitol secado por pulverización) presentes entre aproximadamente 40 y aproximadamente 70 % en peso del comprimido bucodispersable, uno o más aglutinantes (p. ej., celulosa microcristalina silicificada) presentes entre aproximadamente 5 y aproximadamente 20 % en peso del comprimido bucodispersable y uno o más desintegrantes (p. ej., polivinilpirrolidona (crospovidona)) presente entre 1% y aproximadamente 7% en peso del comprimido bucodispersable.

[0149] Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender entre aproximadamente 26 y aproximadamente 40 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma) y una o más cargas (p. ej., manitol granulado y/o manitol secado por pulverización) presentes entre aproximadamente 40 y aproximadamente 70 % en peso del comprimido bucodispersable.

[0150] Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender entre aproximadamente 26 y aproximadamente 40 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma) y uno o más aglutinantes (p. ej., celulosa microcristalina silicificada) presentes entre aproximadamente 5 y aproximadamente 20 % en peso del comprimido bucodispersable.

[0151] Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender entre aproximadamente 26 y aproximadamente 40 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma) y uno o más desintegrantes (p. ej., polivinilpirrolidona (crospovidona)) presentes entre 1 y aproximadamente 7 % en peso del comprimido bucodispersable.

[0152] Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender entre aproximadamente 26 y aproximadamente 40 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma), una o más cargas (p. ej., manitol granulado y/o manitol secado por pulverización) presentes entre aproximadamente 40 y 70 % en peso del comprimido bucodispersable, uno o más aglutinantes (p. ej., celulosa microcristalina silicificada) presentes entre aproximadamente 5 y 20 % en peso del comprimido bucodispersable y uno o más desintegrantes (p. ej., polivinilpirrolidona (crospovidona)) presentes entre 1% y aproximadamente 7% en peso del comprimido bucodispersable.

[0153] Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender entre aproximadamente 25 y aproximadamente 35 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma) y una o más cargas (p. ej., manitol granulado y/o manitol secado por pulverización) presentes entre aproximadamente 50 y aproximadamente 60 % en peso del comprimido bucodispersable.

[0154] Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender entre aproximadamente 25 y aproximadamente 35 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma) y uno o más aglutinantes (p. ej., celulosa microcristalina silicificada) presentes entre aproximadamente 5 y aproximadamente 15 % en peso del comprimido bucodispersable.

[0155] Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender entre aproximadamente 25 y aproximadamente 35 % en peso de KVD900 (o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma) y uno o más desintegrantes (p. ej., polivinilpirrolidona (crospovidona)) presentes entre aproximadamente 4 y aproximadamente 6 % en peso del comprimido bucodispersable.

[0156] Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender entre aproximadamente 25 y aproximadamente 35 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma), una o más cargas (p. ej., manitol granulado y/o manitol secado por pulverización) presentes entre aproximadamente 50 y aproximadamente 60 % en peso del comprimido bucodispersable, uno o más aglutinantes (p. ej., celulosa microcristalina

silicificada) presentes entre aproximadamente 5 y aproximadamente 15 % en peso del comprimido bucodispersable y uno o más desintegrantes (p. ej., polivinilpirrolidona (crospovidona)) presentes entre 4% y aproximadamente 6% en peso del comprimido bucodispersable.

- 5 **[0157]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender entre aproximadamente 25 y aproximadamente 30 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma) y una o más cargas (p. ej., manitol granulado y/o manitol secado por pulverización) presentes entre aproximadamente 50 y aproximadamente 55 % en peso del comprimido bucodispersable.
- 10 **[0158]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender entre aproximadamente 25 y aproximadamente 30 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma) y uno o más aglutinantes (p. ej., celulosa microcristalina silicificada) presentes entre aproximadamente 5 y aproximadamente 10 % en peso del comprimido bucodispersable.
- 15 **[0159]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender entre aproximadamente 25 y aproximadamente 30 % en peso de KVD900 (o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma) y uno o más desintegrantes (p. ej., polivinilpirrolidona (crospovidona)) presentes entre aproximadamente 4 y aproximadamente 5 % en peso del comprimido bucodispersable.
- 20 **[0160]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender entre aproximadamente 25 y aproximadamente 30 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma), una o más cargas (p. ej., manitol granulado y/o manitol secado por pulverización) presentes en entre aproximadamente 50 y aproximadamente 55 % en peso del comprimido bucodispersable, uno o más aglutinantes (p. ej., celulosa microcristalina silicificada) presentes en entre aproximadamente 5 y aproximadamente 10 % en peso del comprimido bucodispersable y
- 25 uno o más desintegrantes (p. ej., polivinilpirrolidona (crospovidona)) presentes entre 4% y aproximadamente 5% en peso del comprimido bucodispersable.
- [0161]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender aproximadamente un 30% en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma).
- 30 **[0162]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender aproximadamente 30 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma) y una o más cargas (p. ej., manitol granulado y/o manitol secado por pulverización) presentes entre aproximadamente 54 % en peso (p. ej., 53,7 % en peso) del comprimido bucodispersable.
- 35 **[0163]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender aproximadamente un 30 % en peso de KVD900 (o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma) y uno o más aglutinantes (p. ej., celulosa microcristalina silicificada) presentes en aproximadamente un 10 % en peso del comprimido bucodispersable.
- 40 **[0164]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender aproximadamente un 30 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma) y uno o más desintegrantes (p. ej., polivinilpirrolidona (crospovidona)) presentes en aproximadamente un 5 % en peso del comprimido bucodispersable.
- 45 **[0165]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender aproximadamente 30 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma), una o más cargas (p. ej., manitol granulado y/o manitol secado por pulverización) presentes en aproximadamente 54 % en peso (p. ej., 53,7 % en peso) del comprimido bucodispersable, uno o más aglutinantes (p. ej., celulosa microcristalina silicificada) presentes en aproximadamente 10 % en peso del comprimido bucodispersable y uno o más desintegrantes (p. ej., polivinilpirrolidona (crospovidona)) presentes en aproximadamente el 5 % en peso del comprimido bucodispersable.
- 50 **[0166]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender entre aproximadamente 15 y aproximadamente 25 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma).
- 55 **[0167]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender entre aproximadamente 15 y aproximadamente 25 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma) y una o más cargas (p. ej., manitol granulado y/o manitol secado por pulverización) presentes entre aproximadamente 54 % en peso (p. ej., 53,7 % en peso) del comprimido bucodispersable.
- 60 **[0168]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender entre aproximadamente 15 y aproximadamente 25 % en peso de KVD900 (o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma) y uno o más aglutinantes (p. ej., celulosa microcristalina silicificada) presentes en aproximadamente 10 % en peso del comprimido bucodispersable.
- 65 **[0169]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender entre aproximadamente 15 y aproximadamente 25 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma) y uno o más desintegrantes (p. ej., polivinilpirrolidona (crospovidona)) presentes en aproximadamente 5 % en peso del

comprimido bucodispersable.

- 5 **[0170]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender entre aproximadamente 15 y aproximadamente 25 % en peso de KVD900 (o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma), una o más cargas (p. ej. manitol granulado y/o manitol seco por pulverización) presentes en aproximadamente 54 % en peso (p. ej. 53,7 % en peso) del comprimido bucodispersable, uno o más aglutinantes (p. ej. celulosa microcristalina silicificada) presentes en aproximadamente 10 % en peso del comprimido bucodispersable y uno o más desintegrantes (p. ej., polivinilpirrolidona (crospovidona)) presentes en aproximadamente el 5% en peso del comprimido bucodispersable.
- 10 **[0171]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender entre aproximadamente 25 y aproximadamente 50 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma), una o más cargas (p. ej., manitol granulado y/o manitol seco por pulverización) presentes entre aproximadamente 30 y 80 % en peso del comprimido bucodispersable, uno o más aglutinantes (p. ej. celulosa microcristalina silicificada) presente entre aproximadamente 5 y aproximadamente 30 % en peso del comprimido bucodispersable, uno o más desintegrantes (p. ej., polivinilpirrolidona (crospovidona)) presentes entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 % en peso del comprimido bucodispersable y aproximadamente potenciador de flujo (p. ej., dióxido de silicio) presente entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5 % en peso del comprimido bucodispersable.
- 15 **[0172]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender entre aproximadamente 25 y aproximadamente 50 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma), una o más cargas (p. ej., manitol granulado y/o manitol seco por pulverización) presentes entre aproximadamente 30 y 80 % en peso del comprimido bucodispersable, uno o más aglutinantes (p. ej. celulosa microcristalina silicificada) presente entre aproximadamente 5 y aproximadamente 30 % en peso del comprimido bucodispersable, uno o más desintegrantes (p. ej., polivinilpirrolidona (crospovidona)) presentes entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 % en peso del comprimido bucodispersable, un potenciador de flujo (p. ej., dióxido de silicio) presente entre 0,1 y 1 % en peso del comprimido bucodispersable y uno o más edulcorantes (p. ej., sucralosa) presentes entre 0,1 y 5 % en peso del comprimido bucodispersable.
- 20 **[0173]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender entre aproximadamente 25 y aproximadamente 50 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma), una o más cargas (p. ej., manitol granulado y/o manitol seco por pulverización) presentes en entre aproximadamente 30 y 80 % en peso del comprimido bucodispersable, uno o más aglutinantes (p. ej., celulosa microcristalina silicificada) presente en aproximadamente 5 y 30% en peso del comprimido bucodispersable, uno o más desintegrantes (p. ej. polivinilpirrolidona (crospovidona)) presente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10% en peso del comprimido bucodispersable, un potenciador de flujo (p. ej., dióxido de silicio) presente entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5% en peso del comprimido bucodispersable, uno o más edulcorantes (p. ej., sucralosa) presente entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5% en peso del comprimido bucodispersable, y uno o más aromas (p. ej., aroma de limón, aroma de bayas mixtas, aroma de uva o aroma natural de menta) presentes en entre 0,01 y aproximadamente 1 % en peso del comprimido bucodispersable.
- 25 **[0174]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender entre aproximadamente 25 y aproximadamente 40 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma), una o más cargas (p. ej., manitol granulado y/o manitol seco por pulverización) presentes en entre aproximadamente 40 y 70 % en peso del comprimido bucodispersable, uno o más aglutinantes (p. ej., celulosa microcristalina silicificada) presentes en entre aproximadamente 5 y 20 % en peso del comprimido bucodispersable, uno o más desintegrantes (p. ej., polivinilpirrolidona (crospovidona)) presentes entre 1 y aproximadamente 7% en peso del comprimido bucodispersable y aproximadamente potenciador de flujo (p. ej., dióxido de silicio) presente entre 0,5 y aproximadamente 1% en peso del comprimido bucodispersable.
- 30 **[0175]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender entre aproximadamente 25 y aproximadamente 40 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma), una o más cargas (p. ej., manitol granulado y/o manitol seco por pulverización) presentes en entre aproximadamente 40 y 70 % en peso del comprimido bucodispersable, uno o más aglutinantes (p. ej., celulosa microcristalina silicificada) presentes en entre aproximadamente 5 y 20 % en peso del comprimido bucodispersable, uno o más desintegrantes (p. ej., p. ej., polivinilpirrolidona (crospovidona)) presentes entre 1 y aproximadamente 7% en peso del comprimido bucodispersable, un potenciador de flujo (p. ej., dióxido de silicio) presente entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1% en peso del comprimido bucodispersable y uno o más edulcorantes (p. ej., sucralosa) presentes entre 0,3 y 0,7 % en peso del comprimido bucodispersable.
- 35 **[0176]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender entre aproximadamente 25 y aproximadamente 40 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma), una o más cargas (p. ej., manitol granulado y/o manitol seco por pulverización) presentes entre aproximadamente 40 y 70 % en peso del comprimido bucodispersable, uno o más aglutinantes (p. ej., celulosa microcristalina silicificada) presentes entre aproximadamente 5 y 20% en peso del comprimido bucodispersable, uno o más desintegrantes (p. ej., polivinilpirrolidona (crospovidona)) presente entre aproximadamente 1 y 7 % en peso del comprimido bucodispersable, un potenciador de flujo (p. ej., dióxido de silicio) presente entre aproximadamente 0,5 y 1 % en peso del comprimido
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

bucodispersable, uno o varios edulcorantes (p. ej., sucralosa) presente entre 0,3 y 0,7 % en peso del comprimido bucodispersable y uno o más aromas (p. ej., aroma natural de menta) presentes entre 0,03 y 0,06 % en peso del comprimido bucodispersable.

5 **[0177]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender entre aproximadamente 25 y aproximadamente 40 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma), una o más cargas (p. ej., manitol granulado y/o manitol secado por pulverización) presentes en entre aproximadamente 40 y 70 % en peso del comprimido bucodispersable, uno o más aglutinantes (p. ej., celulosa microcristalina silicificada) presente en aproximadamente 5 y 20% en peso del comprimido bucodispersable, uno o más desintegrantes (p. ej. polivinilpirrolidona (crospovidona)) presente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 7% en peso del comprimido bucodispersable, un potenciador de flujo (p. ej., dióxido de silicio) presente entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1% en peso del comprimido bucodispersable, uno o más edulcorantes (p. ej., sucralosa) presente entre aproximadamente 0,3 y aproximadamente 0.7% en peso del comprimido bucodispersable, y uno o más aromas (p. ej., aroma de limón, aroma de bayas mixtas o aroma de uva) presentes en entre 0,2 y aproximadamente 0.5 % en peso del comprimido bucodispersable.

[0178] Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender aproximadamente 30 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma), una o más cargas (p. ej., manitol granulado y/o manitol secado por pulverización) presentes en aproximadamente 54 % en peso (p. ej., 53,7 % en peso) del comprimido bucodispersable, uno o más aglutinantes (p. ej., celulosa microcristalina silicificada) presentes en aproximadamente 10 % en peso del comprimido bucodispersable, uno o más desintegrantes (p. ej., polivinilpirrolidona (crospovidona)) presente en aproximadamente el 5 % en peso del comprimido bucodispersable, y aproximadamente potenciador de flujo (p. ej., dióxido de silicio) presente en aproximadamente el 0,75 % en peso del comprimido bucodispersable.

[0179] Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender aproximadamente 30 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma), una o más cargas (p. ej., manitol granulado y/o manitol secado por pulverización) presentes en aproximadamente 54 % en peso (p. ej., 53,7 % en peso) del comprimido bucodispersable, uno o más aglutinantes (p. ej., celulosa microcristalina silicificada) presentes en aproximadamente 10 % en peso del comprimido bucodispersable, uno o más desintegrantes (p. ej., polivinilpirrolidona (crospovidona)) presente en aproximadamente el 5 % en peso del comprimido bucodispersable, un potenciador de flujo (p. ej., dióxido de silicio) presente en aproximadamente 0,75% en peso del comprimido bucodispersable, y uno o más edulcorantes (p. ej., sucralosa) presente en aproximadamente el 0,5% en peso del comprimido bucodispersable.

[0180] Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender aproximadamente 30 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma), una o más cargas (p. ej., manitol granulado y/o manitol secado por pulverización) presentes en aproximadamente 54 % en peso (p. ej., 53,7 % en peso) del comprimido bucodispersable, uno o más aglutinantes (p. ej., celulosa microcristalina silicificada) presentes en aproximadamente 10 % en peso del comprimido bucodispersable, uno o más desintegrantes (p. ej., polivinilpirrolidona (crospovidona)) presente en aproximadamente el 5 % en peso del comprimido bucodispersable, un potenciador de flujo (p. ej., dióxido de silicio) presente en aproximadamente el 0,75 % en peso del comprimido bucodispersable, uno o más edulcorantes (p. ej., sucralosa) presente en aproximadamente el 0,5% en peso del comprimido bucodispersable y uno o varios aromas (p. ej., aroma natural de menta) presentes en aproximadamente el 0,05% en peso del comprimido bucodispersable.

[0181] Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender aproximadamente 30 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma), una o más cargas (p. ej., manitol granulado y/o manitol secado por pulverización) presentes en aproximadamente 54 % en peso (p. ej., 53,7 % en peso) del comprimido bucodispersable, uno o más aglutinantes (p. ej., celulosa microcristalina silicificada) presentes en aproximadamente 10 % en peso del comprimido bucodispersable, uno o más desintegrantes (p. ej., polivinilpirrolidona (crospovidona)) presente en aproximadamente el 5 % en peso del comprimido bucodispersable, un potenciador de flujo (p. ej., dióxido de silicio) presente en aproximadamente el 0,75 % en peso del comprimido bucodispersable, uno o más edulcorantes (p. ej., sucralosa) presentes en aproximadamente el 0,5 % en peso del comprimido bucodispersable y uno o varios aromas (p. ej., aroma de limón o de bayas mixtas) presentes en aproximadamente el 0,3 % y el 0,4 % en peso del comprimido bucodispersable.

[0182] Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender aproximadamente un 27 % en peso de manitol granulado. Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden contener aproximadamente un 26,87% en peso de manitol granulado.

[0183] Preferiblemente, los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender aproximadamente un 26,85 % en peso de manitol granulado.

[0184] Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender aproximadamente un 27 % en peso de manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®). Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden contener aproximadamente un 26,87% en peso de manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem

EZ®). Preferiblemente, los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden contener aproximadamente un 26,85 % en peso de manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®).

- 5 **[0185]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender aproximadamente un 10 % en peso de celulosa microcristalina. Preferiblemente, los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender aproximadamente un 10 % en peso (p. ej., 10,01 % en peso, 9,74 % en peso o 9,69 % en peso) de celulosa microcristalina silicificada.
- 10 **[0186]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender aproximadamente un 5 % en peso de polivinilpirrolidona (crospovidona).
- [0187]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender aproximadamente 0,75 % en peso de dióxido de silicio.
- 15 **[0188]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden contener aproximadamente 0,5 % en peso de sucralosa.
- [0189]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden contener aproximadamente 0,05 % en peso de aroma natural de menta.
- 20 **[0190]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 0,5 de aroma de uva.
- [0191]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden contener aproximadamente 0,36 % en peso de aroma de limón.
- 25 **[0192]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden contener aproximadamente un 0,31 % en peso de aroma mixto de bayas.
- 30 **[0193]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender una cantidad traza de estearato de magnesio.
- [0194]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender aproximadamente 30 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma), aproximadamente 26,85 % en peso de manitol granulado, aproximadamente 26,85 % en peso de manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®), aproximadamente 10 % en peso de celulosa microcristalina silicificada y aproximadamente 5 % en peso de polivinilpirrolidona (crospovidona).
- 35 **[0195]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender aproximadamente 30 % en peso de KVD900 (o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma), aproximadamente 26,87 % en peso de manitol granulado, aproximadamente 26,87 % en peso de manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®), aproximadamente 10 % en peso (p. ej., 10,01 % en peso) de manitol microcristalino silicificado, aproximadamente 5 % en peso de polivinilpirrolidona (crospovidona), aproximadamente 0,75 % en peso de dióxido de silicio y aproximadamente 0,5 % en peso de sucralosa.
- 40 **[0196]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender aproximadamente un 30 % en peso de KVD900 (o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma), aproximadamente un 26,85 % en peso de manitol granulado, aproximadamente un 26,85 % en peso de manitol secado por pulverización (p. ej. Mannogem EZ®), aproximadamente un 10 % en peso de celulosa microcristalina silicificada, aproximadamente un 5 % en peso de polivinilpirrolidona (crospovidona), aproximadamente 0,75 % en peso de dióxido de silicio, aproximadamente un 0,5 % en peso de sucralosa y aproximadamente un 0,05 % en peso de aroma natural de menta.
- 45 **[0197]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender aproximadamente 30 % en peso de KVD900 (o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma), aproximadamente 26,85 % en peso de manitol granulado, aproximadamente 26,85 % en peso de manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®), aproximadamente 10 % en peso (p. ej., 9,69 % en peso) de celulosa microcristalina silicificada, aproximadamente 5 % en peso de polivinilpirrolidona (crospovidona), aproximadamente 0,75 % en peso de dióxido de silicio, aproximadamente 0,5 % en peso de sucralosa y aproximadamente 0,36 % en peso de aroma de limón.
- 50 **[0198]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender aproximadamente 30 % en peso de KVD900 (o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma), aproximadamente 26,85 % en peso de manitol granulado, aproximadamente 26,85 % en peso de manitol secado por pulverización (p. ej. Mannogem EZ®), aproximadamente 10 % en peso (p. ej., 9,74 % en peso) de celulosa microcristalina silicificada, aproximadamente 5 % en peso de polivinilpirrolidona (crospovidona), aproximadamente 0,75 % en peso de dióxido de silicio, aproximadamente 0,5 % en peso de sucralosa y aproximadamente 0,31 % en peso de aroma mixto de bayas.
- 55 **[0199]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender aproximadamente 30 % en peso de KVD900 (o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma), aproximadamente 26,85 % en peso de manitol granulado, aproximadamente 26,85 % en peso de manitol secado por pulverización (p. ej. Mannogem EZ®), aproximadamente 10 % en peso (p. ej., 9,74 % en peso) de celulosa microcristalina silicificada, aproximadamente 5 % en peso de polivinilpirrolidona (crospovidona), aproximadamente 0,75 % en peso de dióxido de silicio, aproximadamente 0,5 % en peso de sucralosa y aproximadamente 0,31 % en peso de aroma mixto de bayas.
- 60 **[0200]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender aproximadamente 30 % en peso de KVD900 (o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma), aproximadamente 26,85 % en peso de manitol granulado, aproximadamente 26,85 % en peso de manitol secado por pulverización (p. ej. Mannogem EZ®), aproximadamente 10 % en peso (p. ej., 9,74 % en peso) de celulosa microcristalina silicificada, aproximadamente 5 % en peso de polivinilpirrolidona (crospovidona), aproximadamente 0,75 % en peso de dióxido de silicio, aproximadamente 0,5 % en peso de sucralosa y aproximadamente 0,31 % en peso de aroma mixto de bayas.
- 65 **[0201]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender aproximadamente 30 % en peso de KVD900 (o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma), aproximadamente 26,85 % en peso de manitol granulado, aproximadamente 26,85 % en peso de manitol secado por pulverización (p. ej. Mannogem EZ®), aproximadamente 10 % en peso (p. ej., 9,74 % en peso) de celulosa microcristalina silicificada, aproximadamente 5 % en peso de polivinilpirrolidona (crospovidona), aproximadamente 0,75 % en peso de dióxido de silicio, aproximadamente 0,5 % en peso de sucralosa y aproximadamente 0,31 % en peso de aroma mixto de bayas.

- 5 **[0199]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender aproximadamente 30 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma), aproximadamente 26,85 % en peso de manitol granulado, aproximadamente 26,85 % en peso de manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®), aproximadamente 10 % en peso de celulosa microcristalina silicificada, aproximadamente 5 % en peso de polivinilpirrolidona (crospovidona), aproximadamente 0,75 % en peso de dióxido de silicio, aproximadamente un 0,5 % en peso de sucralosa, aproximadamente un 0,05 % en peso de aroma natural de menta y una pequeña cantidad de estearato de magnesio.
- 10 **[0200]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender aproximadamente 30 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma), aproximadamente 26,85 % en peso de manitol granulado, aproximadamente 26,85 % en peso de manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®), aproximadamente 10 % en peso (p. ej., 9,69 % en peso) de celulosa microcristalina silicificada, aproximadamente 5 % en peso de polivinilpirrolidona (crospovidona), aproximadamente 0,75 % en peso de dióxido de silicio, aproximadamente 0,5 % en peso de sucralosa, aproximadamente 0,36 % en peso de aroma de limón y una pequeña cantidad de estearato de magnesio.
- 15 **[0201]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden contener aproximadamente 30 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma), aproximadamente 26,85 % en peso de manitol granulado, aproximadamente 26,85 % en peso de manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®), aproximadamente 10 % en peso (p. ej., 9,74 % en peso) de celulosa microcristalina silicificada, aproximadamente 5 % en peso de polivinilpirrolidona (crospovidona), aproximadamente 0,75 % en peso de dióxido de silicio, aproximadamente 0,5 % en peso de sucralosa, aproximadamente 0,31 % en peso de aroma mixto de bayas y una pequeña cantidad de estearato de magnesio.
- 20 **[0202]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden tener forma redonda, ovalada, de cápsula u oblonga. Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden ser redondos. Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden ser ovalados. Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden tener forma de cápsula. Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender 300 mg de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma) y pueden ser redondos. Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden comprender 150 mg de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma) y pueden ser ovalados.
- 25 **[0203]** Una ventaja particular de los comprimidos bucodispersables de la presente invención es que pueden grabarse en relieve. Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden grabarse en relieve con un logotipo, la dosis del comprimido y/o una o más marcas para corte. Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden grabarse en relieve con un logotipo. Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden grabarse en relieve con la dosis del comprimido. Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden grabarse en relieve con un logotipo y con la dosis del comprimido. Preferiblemente, los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden grabarse en relieve con una o más marcas para corte. Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden grabarse en relieve con un logotipo y una o más marcas para corte. Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden grabarse en relieve un logotipo y una marca para corte. La frase "grabado en relieve con una o más marcas para corte" significa que los comprimidos bucodispersables de la presente invención están grabados en relieve con una o más marcas a lo largo de la superficie plana del comprimido bucodispersable que permiten dividir el comprimido bucodispersable de forma fácil, precisa y uniforme en múltiples comprimidos subdivididos. Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden grabarse en relieve con una sola marca para corte. Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden grabarse en relieve con dos marcas para corte. Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden grabarse en relieve con dos marcas para corte para formar una cruz.
- 30 **[0204]** Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden grabarse en relieve con una marca para corte y luego partirse. El fraccionamiento de comprimidos es la práctica de dividir un único comprimido de mayor potencia en varios comprimidos subdivididos para obtener la dosis deseada del principio activo. El fraccionamiento de los comprimidos facilita el ajuste de la dosis, lo que resulta especialmente útil para facilitar la administración de dosis en determinadas poblaciones.
- 35 **[0205]** Más específicamente, los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden grabarse en relieve con una marca para corte para fraccionamiento en múltiples comprimidos subdivididos. Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden grabarse en relieve con una marca para corte para fraccionamiento en cuatro comprimidos subdivididos. Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden grabarse en relieve con una marca para corte para fraccionamiento en dos comprimidos subdivididos. Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden grabarse en relieve con una marca para corte para fraccionamiento en dos comprimidos subdivididos en mitades aproximadamente iguales.
- 40 **[0206]** Una ventaja de los comprimidos bucodispersables de la presente invención que están grabados con una marca para corte es que cuando se dividen, los múltiples comprimidos subdivididos conservan una uniformidad de contenido aceptable. Por ejemplo, cuando un comprimido bucodispersable de la presente invención que está grabado en relieve con una marca para corte para fraccionamiento en dos comprimidos subdivididos en mitades aproximadamente iguales
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

se divide por la mitad, cada mitad conserva una uniformidad de contenido aceptable.

[0207] Por lo tanto, la presente invención también proporciona comprimidos subdivididos que resultan del fraccionamiento de los comprimidos bucodispersables de la presente invención a lo largo de una o más marcas para corte.

[0208] Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden contener aproximadamente 300 mg y pueden ser redondos y pueden estar grabarse en relieve con un logotipo y una marca para corte. Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden contener unos 150 mg, tener forma ovalada y grabarse en relieve con un logotipo y una marca para corte.

Desintegración y disolución

[0209] Como se usa aquí, la especificación de desintegración se obtiene de acuerdo con el procedimiento estándar en USP <701> y Ph Eur 2.9.1 (medido en agua purificada USP). La especificación de desintegración puede ser >80% en menos de unos 3 minutos. Más concretamente, la especificación de desintegración puede ser >80% en menos de unos 2 minutos. Más concretamente, la especificación de desintegración puede ser >80% en menos de 1 minuto aproximadamente. La especificación de desintegración puede ser >80% en menos de unos 45 segundos. Preferiblemente, la especificación de desintegración puede ser >80% en menos de unos 30 segundos. Aún más preferiblemente, la especificación de desintegración puede ser >80% en menos de unos 20 segundos. La especificación de desintegración puede ser >80% en menos de unos 15 a unos 20 segundos. La especificación de desintegración puede ser >80% en menos de unos 15 segundos.

[0210] Como se usa aquí, la especificación de disolución se obtiene de acuerdo con el procedimiento estándar en USP <711> y Ph Eur 2.9.3. La especificación de disolución puede ser ≥99% en menos de unos 45 minutos. La especificación de disolución puede ser ≥97% en menos de unos 45 minutos. La especificación de disolución puede ser ≥95% en menos de unos 45 minutos. La especificación de disolución puede ser ≥90% en menos de unos 45 minutos. La especificación de disolución puede ser ≥80% en menos de unos 45 minutos. Más concretamente, la especificación de disolución puede ser ≥80% en menos de unos 30 minutos. Más concretamente, la especificación de disolución puede ser ≥80% en menos de unos 20 minutos. Más concretamente, la especificación de disolución puede ser ≥80% en menos de unos 10 minutos. Más concretamente, la especificación de disolución puede ser ≥80% en menos de unos 5 minutos.

[0211] La especificación de desintegración puede ser >80% en menos de aproximadamente 20 segundos y la especificación de disolución puede ser aproximadamente ≥99% en menos de aproximadamente 45 minutos. La especificación de desintegración puede ser >80% en menos de unos 15 a unos 20 segundos y la especificación de disolución puede ser aproximadamente ≥97% en menos de unos 45 minutos. La especificación de desintegración puede ser >80% en menos de unos 30 segundos y la especificación de disolución puede ser ≥95% en menos de unos 45 minutos. La especificación de desintegración puede ser >80% en menos de unos 20 segundos y la especificación de disolución puede ser ≥90% en menos de unos 45 minutos. La especificación de desintegración puede ser >80% en menos de unos 15 segundos y la especificación de disolución puede ser ≥80% en menos de unos 45 minutos. La especificación de desintegración puede ser >80% en menos de unos 30 segundos y la especificación de disolución puede ser ≥80% en menos de unos 20 minutos. La especificación de desintegración puede ser >80% en menos de unos 20 segundos y la especificación de disolución puede ser ≥80% en menos de unos 10 minutos. La especificación de desintegración puede ser >80% en menos de unos 15 segundos y la especificación de disolución puede ser ≥80% en menos de unos 5 minutos.

Mezclas de la presente invención

[0212] Las mezclas de la presente invención se describen en las reivindicaciones adjuntas.

[0213] Específicamente, la presente invención proporciona una mezcla que comprende:

- a) entre 26 y 40 % en peso de KVD900;
- b) entre 30 y 80 % en peso de una o más cargas;
- c) entre 5 y 40 % en peso de uno o más aglutinantes;
- d) entre 1 y 10 % en peso de uno o más desintegrantes.

[0214] La presente invención también proporciona mezclas que se utilizan en el proceso de fabricación para proporcionar comprimidos bucodispersables de la presente invención. Las mezclas de la presente invención tienen propiedades mejoradas de fluidez, compresibilidad y procesabilidad, por ejemplo, pueden comprimirse en un comprimido estable bucodispersable. Además, las mezclas de la presente invención pueden hacerse a escala porque la mezcla tiene excelentes propiedades de fluidez y compresibilidad.

[0215] Las mezclas de la presente invención son particularmente ventajosas debido a su versatilidad. Específicamente, las mezclas de la presente invención pueden utilizarse para fabricar comprimidos bucodispersables de tamaño y/o fuerza variables sin comprometer los tiempos de desintegración rápida logrados por los comprimidos bucodispersables de la presente invención, o la uniformidad de la unidad de dosificación.

[0216] Es un reto utilizar la misma mezcla para fabricar comprimidos bucodispersables de diferente tamaño y/o resistencia porque, por ejemplo, la tolerancia de la fuerza de compresión puede ser menor para los comprimidos de menor resistencia. El solicitante ha superado estas dificultades y ha proporcionado mezclas de la presente invención que pueden tolerar la compresión incluso para concentraciones más bajas (p. ej., 75 mg, 50 mg o 25 mg), de modo que estas mezclas pueden utilizarse para fabricar comprimidos bucodispersables de menor concentración con una fuerza de compresión adecuada y la dureza resultante, conservando al mismo tiempo los tiempos de desintegración rápida.

[0217] La invención proporciona mezclas como se establece en las reivindicaciones anexas que comprenden KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma). La invención proporciona mezclas como se establece en las reivindicaciones anexas que comprenden entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 1000 mg de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma). Las mezclas de la invención como se establece en las reivindicaciones anexas comprenden pueden comprender entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 1000 mg de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato de la misma). Las mezclas de la invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender entre aproximadamente 150 mg y aproximadamente 1000 mg de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma). Las mezclas de la invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 700 mg de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma). Las mezclas de la invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender entre aproximadamente 200 mg y aproximadamente 600 mg de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma). Las mezclas de la invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender aproximadamente 250 mg de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma). Alternativamente, las mezclas de la invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender aproximadamente 275 mg de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato de la misma). Alternativamente, las mezclas de la invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender aproximadamente 300 mg de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma).

[0218] Las mezclas de la invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 500 mg de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma). Las mezclas de la invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 200 mg de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma). Las mezclas de la invención según se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 150 mg de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma). Las mezclas de la invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender aproximadamente 150 mg de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma).

[0219] Las mezclas de la invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 100 mg de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma). Las mezclas de la invención según se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 80 mg de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma). Las mezclas de la invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 75 mg de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma). Las mezclas de la invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender aproximadamente 75 mg de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma). Alternativamente, las mezclas de la invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender aproximadamente 50 mg de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma). Alternativamente, las mezclas de la invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender aproximadamente 25 mg de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma).

[0220] Las mezclas de la invención como se establece en las reivindicaciones anexas comprenden entre 26 y 40 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma). Las mezclas de la invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender entre 26 y aproximadamente 35 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma). Las mezclas de la invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender entre 26 y aproximadamente 30 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma). Las mezclas de la invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender aproximadamente 30 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma).

[0221] Las mezclas de la presente invención tal como se establecen en las reivindicaciones anexas pueden comprender una o más de una carga, un aglutinante, un desintegrante, un lubricante, un potenciador de flujo, un edulcorante y un aromatizante.

[0222] Las mezclas de la presente invención tal como se exponen en las reivindicaciones anexas también pueden comprender una carga. Las mezclas de la presente invención tal como se exponen en las reivindicaciones anexas también pueden comprender una o más cargas.

[0223] La carga puede seleccionarse entre isomaltosa, lactosa y sus derivados (p. ej., lactosa monohidratada, lactosa

secada por pulverización, lactosa anhidra), sorbitol, manitol (p. ej., manitol granulado, manitol en polvo, manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®)), sorbitol, sacarosa, almidón, almidón pregelatinizado y mezclas de los mismos. Preferentemente, la carga puede seleccionarse entre isomalt, lactosa y sus derivados (p. ej., lactosa monohidratada, lactosa secada por pulverización, lactosa anhidra), manitol (p. ej., manitol granulado, manitol en polvo, manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®)), sorbitol y almidón pregelatinizado. La una o más cargas puede ser manitol (p. ej., manitol granulado, manitol en polvo, manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®)). Aún más preferentemente, la una o más cargas pueden seleccionarse entre manitol granulado y manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®). La una o más cargas pueden ser manitol granulado. La una o más cargas pueden ser manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®).

[0224] La una o más cargas están presentes entre el 30 y el 80 % en peso de la mezcla. La una o más cargas pueden estar presentes entre aproximadamente 40 y aproximadamente 70 % en peso de la mezcla. La una o más cargas pueden estar presentes entre aproximadamente 40 y aproximadamente 65% en peso de la mezcla. La una o más cargas pueden estar presentes entre aproximadamente 50 y aproximadamente 65% en peso de la mezcla. La una o más cargas pueden estar presentes entre aproximadamente 50 y aproximadamente 60 % en peso de la mezcla. La una o más cargas pueden estar presentes entre aproximadamente 50 y aproximadamente 55% en peso de la mezcla. La una o más cargas pueden estar presentes entre aproximadamente 53% y aproximadamente 54% en peso de la mezcla. Preferiblemente, la una o más cargas pueden estar presentes en aproximadamente el 53,7% en peso de la mezcla.

[0225] Las mezclas de la presente invención como se establece en las reivindicaciones anexas también pueden comprender un aglutinante. Las mezclas de la presente invención, tal como se exponen en las reivindicaciones anexas, también pueden comprender uno o más aglutinantes. El aglutinante también puede seleccionarse entre sacáridos (como glucosa, sacarosa, fructosa, dextrosa, lactosa), alcoholes de azúcar (como xilitol, maltitol, eritritol, sorbitol), polisacáridos (como celulosa cristalina, celulosa microcristalina (p. ej., celulosa microcristalina silicificada), celulosa en polvo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa y sus sales, hidroxipropilmetilcelulosa), almidón de maíz, almidón 1500, acacia, otros polímeros naturales (como la gelatina), polietilenglicol, ácido acrílico reticulado y copolímeros de ácido acrílico (p. ej., Carbopol®), compuestos inorgánicos (como carbonato cálcico), fosfatos cálcicos (p. ej. fosfato cálcico dibásico anhidro, fosfato cálcico dibásico, fosfato cálcico tribásico), citrato tricálcico y sus mezclas. Más concretamente, el aglutinante puede seleccionarse entre glucosa, lactosa, almidón de maíz, almidón 1500, gelatina, acacia, metilcelulosa, carboximetilcelulosa y sales, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada y mezclas de las mismas. Preferiblemente, el aglutinante es celulosa microcristalina o hidroxipropilmetilcelulosa. Aún más preferentemente, el aglutinante es celulosa microcristalina silicificada.

[0226] El uno o más aglutinantes están presentes entre el 5 y el 40% en peso de la mezcla. El aglutinante o aglutinantes pueden estar presentes entre el 5% y el 20% en peso de la mezcla. El aglutinante o aglutinantes pueden estar presentes entre el 5% y el 15% en peso de la mezcla. El uno o más aglutinantes pueden estar presentes entre un 5 y un 14% en peso de la mezcla. El aglutinante o aglutinantes pueden estar presentes entre el 5% y el 10% en peso de la mezcla. El uno o más aglutinantes pueden estar presentes entre aproximadamente 8 y aproximadamente 10 % en peso de la mezcla. El uno o más aglutinantes pueden estar presentes en un 10 % en peso aproximadamente (p. ej., 10,01 % en peso, 9,74 % en peso o 9,69 % en peso) del comprimido bucodispersable. Preferiblemente, el uno o más aglutinantes pueden estar presentes en aproximadamente el 10% en peso de la mezcla.

[0227] En las mezclas de la presente invención como se establece en las reivindicaciones anexas, la una o más cargas y uno o más aglutinantes pueden estar presentes entre aproximadamente 50 y aproximadamente 90 % en peso de la mezcla. En las mezclas de la presente invención como se establece en las reivindicaciones adjuntas, la una o más cargas y uno o más aglutinantes pueden estar presentes entre aproximadamente 50 y aproximadamente 70 % en peso de la mezcla. En las mezclas de la presente invención como se establece en las reivindicaciones adjuntas, la una o más cargas y uno o más aglutinantes pueden estar presentes entre aproximadamente 50 y aproximadamente 65% en peso de la mezcla. En las mezclas de la presente invención como se establece en las reivindicaciones adjuntas, la una o más cargas y uno o más aglutinantes pueden estar presentes entre aproximadamente 55 y aproximadamente 65% en peso de la mezcla. Preferiblemente, la una o más cargas y el uno o más aglutinantes pueden estar presentes en aproximadamente 64% en peso de la mezcla. Aún más preferiblemente, la una o más cargas y uno o más aglutinantes pueden estar presentes aproximadamente del 63,7% en peso de la de la mezcla.

[0228] En las mezclas de la presente invención tal como se establece en las reivindicaciones anexas, la proporción en peso de una o más cargas con respecto a uno o más aglutinantes puede estar comprendida entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 8:1. En las mezclas de la presente invención, tal como se establece en las reivindicaciones adjuntas, la proporción en peso de una o más cargas con respecto a uno o más aglutinantes puede estar comprendida entre 4:1 y 7:1 aproximadamente. En las mezclas de la presente invención, tal como se establece en las reivindicaciones adjuntas, la proporción en peso de una o más cargas con respecto a uno o más aglutinantes puede estar comprendida entre 4:1 y 6:1 aproximadamente. En las mezclas de la presente invención, tal como se establece en las reivindicaciones adjuntas, la proporción en peso de una o más cargas con respecto a uno o más aglutinantes puede estar comprendida entre aproximadamente 5:1 y aproximadamente 6:1. En las mezclas de la presente invención, tal como se establece en las reivindicaciones adjuntas, la proporción en peso de una o más cargas con respecto a uno o más aglutinantes puede estar comprendida entre 4:1 y 7:1 aproximadamente. Preferiblemente, en las mezclas de la presente invención según se establece en las reivindicaciones adjuntas, la proporción en peso de una o más cargas con respecto a uno o más

aglutinantes puede estar comprendida entre aproximadamente 5:1 y aproximadamente 5,5:1, más específicamente entre aproximadamente 5,3:1 y aproximadamente 5,4:1 (p. ej., 5,37:1).

[0229] Más específicamente, en las mezclas de la presente invención como se establece en las reivindicaciones anexas, la proporción en peso de manitol a celulosa microcristalina está entre aproximadamente 3:1 a aproximadamente 8:1, entre aproximadamente 4:1 a aproximadamente 7:1, entre aproximadamente 4:1 a aproximadamente 6:1, entre aproximadamente 5:1 a aproximadamente 6:1 o entre aproximadamente 4:1 a aproximadamente 7:1. Preferentemente, en las mezclas de la presente invención según se establece en las reivindicaciones adjuntas, la proporción en peso de manitol y celulosa microcristalina está comprendida entre aproximadamente 5:1 y aproximadamente 5,5:1, más específicamente entre aproximadamente 5,3:1 y aproximadamente 5,4:1 (p. ej., 5,37:1).

[0230] Las mezclas de la presente invención como se establece en las reivindicaciones anexas también pueden comprender un desintegrante. Las mezclas de la presente invención, tal como se establece en las reivindicaciones anexas, también pueden comprender uno o más desintegrantes. El desintegrante se selecciona entre celulosa reticulada (p. ej., Croscarmellose®, Ac-Di-Sol®, Nymce ZSX®, Primellose®, Solutab®, Vivasol®), polímeros sintéticos como la polivinilpirrolidona reticulada (p. ej., crospovidona, Crospovidon M®, Kollidon®, Polyplasdone®), almidón glicolato sódico y sus mezclas. Más concretamente, el desintegrante puede ser almidón USP, almidón 1500, derivados de la celulosa (p. ej., carboximetilcelulosa y sales, hidroxipropilmetilcelulosa), goma guar, ácido alginico y sales, glicolato sódico de almidón, celulosa reticulada (p. ej., croscarmelosa sódica como las comercializadas con los nombres Croscarmellose®, Ac-Di-Sol®, Nymce ZSX®, Primellose®, Solutab®, Vivasol®), polivinilpirrolidona reticulada (p. ej., crospovidona, Crospovidon M®, Kollidon®, Polyplasdone®), polisacáridos de soja, silicato cálcico, pearlitol Flash (coprocesado Manitol / Almidón de maíz) y mezclas de los mismos. Preferentemente, el desintegrante se selecciona entre polivinilpirrolidona (crospovidona), almidón glicolato sódico, croscarmelosa sódica. Aún más preferentemente, el desintegrante es polivinilpirrolidona (crospovidona).

[0231] El uno o más desintegrantes están presentes entre el 1 y el 10 % en peso de la mezcla. El uno o más desintegrantes pueden estar presentes entre el 1 y aproximadamente el 9 % en peso de la mezcla. El uno o más desintegrantes pueden estar presentes entre aproximadamente 2 y aproximadamente 8 % en peso de la mezcla. El uno o más desintegrantes pueden estar presentes entre el 1 y aproximadamente el 7 % en peso de la mezcla. El uno o más desintegrantes pueden estar presentes entre aproximadamente 2 y aproximadamente 7 % en peso de la mezcla. El uno o más desintegrantes pueden estar presentes entre aproximadamente 3 y aproximadamente 6 % en peso de la mezcla. El uno o más desintegrantes pueden estar presentes entre aproximadamente 4 % y aproximadamente 6 % en peso de la mezcla. El uno o más desintegrantes pueden estar presentes entre aproximadamente 4 % y aproximadamente 5 % en peso de la mezcla. Preferiblemente, el uno o más desintegrantes pueden estar presentes entre aproximadamente el 5 % en peso de la mezcla.

[0232] Las mezclas de la presente invención como se establece en las reivindicaciones anexas también pueden comprender un potenciador de flujo. Preferiblemente, el potenciador de flujo es dióxido de silicio.

[0233] El potenciador de flujo puede estar presente entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 3 % en peso de la mezcla. El potenciador de flujo puede estar presente entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 2 % en peso de la mezcla. El potenciador de flujo puede estar presente entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1 % en peso de la mezcla. El potenciador de flujo puede estar presente entre 0,6 y 0,9 % en peso de la mezcla. El potenciador de flujo puede estar presente entre 0,6 y 0,8 % en peso de la mezcla. El potenciador de flujo puede estar presente entre 0,7 y 0,8 % en peso de la mezcla. El potenciador de flujo puede estar presente entre 0,6 y 0,75 % en peso de la mezcla. El potenciador de flujo puede estar presente entre 0,75 y 0,8 % en peso de la mezcla. Preferiblemente, el potenciador de flujo puede estar presente en un 0,75 % en peso de la mezcla.

[0234] Las mezclas de la presente invención como se establece en las reivindicaciones anexas también pueden comprender un edulcorante. Las mezclas de la presente invención, tal como se exponen en las reivindicaciones anexas, también pueden comprender uno o más edulcorantes. El edulcorante puede seleccionarse entre sucralosa, aspartamo, derivados del azúcar, dextrosa, polidextrosa, xilitol, fructosa, sacarosa, lactitol, maltitol y sacarina sódica (y sus mezclas). Preferiblemente, el edulcorante se selecciona entre sucralosa, aspartamo, derivados del azúcar, dextrosa, polidextrosa, fructosa, lactitol y maltitol. Aún más preferiblemente, el edulcorante es sucralosa.

[0235] El uno o más edulcorantes pueden estar presentes entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10 % en peso de la mezcla. El uno o más edulcorantes pueden estar presentes entre 0,1 y 7 % en peso de la mezcla. El uno o más edulcorantes pueden estar presentes entre 0,1 y 4 % en peso de la mezcla. El uno o más edulcorantes pueden estar presentes entre 0,1 y 3 % en peso de la mezcla. El uno o más edulcorantes pueden estar presentes entre 0,1 y 2 % en peso de la mezcla. El uno o más edulcorantes pueden estar presentes entre 0,1 y 1 % en peso de la mezcla. El uno o más edulcorantes pueden estar presentes entre 0,2 y 1 % en peso de la mezcla. El uno o más edulcorantes pueden estar presentes entre 0,2 y 0,9 % en peso de la mezcla. El uno o más edulcorantes pueden estar presentes entre 0,2 y 0,8 % en peso de la mezcla. El uno o más edulcorantes pueden estar presentes entre 0,2 y 0,7 % en peso de la mezcla. El uno o más edulcorantes pueden estar presentes entre 0,3 y 0,7 % en peso de la mezcla. El uno o más edulcorantes pueden estar presentes entre 0,3 y 0,6 % en peso de la mezcla. El uno o más edulcorantes pueden estar presentes entre 0,4 y 0,6 % en peso de la mezcla. El uno o más edulcorantes pueden estar presentes entre 0,4 y 0,5 % en peso de la mezcla.

El uno o más edulcorantes pueden estar presentes entre 0,5 y 0,6 % en peso de la mezcla. El uno o más edulcorantes pueden estar presentes entre 0,45 y 0,55% en peso de la mezcla. Preferiblemente, el uno o más edulcorantes pueden estar presentes en aproximadamente el 0,5% en peso de la mezcla.

5 **[0236]** Las mezclas de la presente invención, tal como se exponen en las reivindicaciones anexas, también pueden comprender un aromatizante. Las mezclas de la presente invención, tal como se exponen en las reivindicaciones adjuntas, también pueden comprender uno o más aromatizantes.

10 **[0237]** El aromatizante puede seleccionarse entre aromatizante de limón, aromatizante de bayas mixtas, aromatizante de uva, aromatizante natural de menta, aromatizante de menta, aromatizante de plátano, aromatizante de chocolate, aromatizante de arce, aromatizante de fresa, aromatizante de frambuesa, aromatizante de cereza, aromatizante de naranja y aromatizante de vainilla y sus mezclas. El aromatizante puede seleccionarse entre aromatizante de limón, aromatizante de bayas mixtas, aromatizante de uva, aromatizante natural de menta, aromatizante de menta, aromatizante de plátano, aromatizante de chocolate, aromatizante de arce y aromatizante de naranja. En una realización, el aroma es aroma natural de menta. En otra realización, el aroma es de limón. Preferiblemente, el aroma es de uva. Aún más preferiblemente, el aromatizante es una mezcla de aromatizantes de bayas. Alternativamente, los comprimidos bucodispersables pueden ser insaboros.

20 **[0238]** Uno o más aromatizantes pueden estar presentes entre aproximadamente 0,03 y aproximadamente 1 % en peso de la mezcla. El uno o más aromatizantes pueden estar presentes entre 0,03 y 0,8 % en peso de la mezcla. El uno o más aromatizantes pueden estar presentes entre 0,03 y 0,5 % en peso de la mezcla. El uno o más aromatizantes pueden estar presentes entre 0,03 y 0,4 % en peso de la mezcla. El uno o más aromatizantes pueden estar presentes entre 0,03 y 0,3 % en peso de la mezcla. El uno o más aromatizantes pueden estar presentes entre 0,05 y 0,2 % en peso de la mezcla. El uno o más aromatizantes pueden estar presentes entre 0,05 y 0,1 % en peso de la mezcla. El uno o más aromatizantes pueden estar presentes entre 0,03 y 0,09 % en peso de la mezcla. El uno o más aromatizantes pueden estar presentes entre 0,03 y 0,08 % en peso de la mezcla. El uno o más aromatizantes pueden estar presentes entre 0,03 y 0,07 % en peso de la mezcla. El uno o más aromatizantes pueden estar presentes entre 0,03 y 0,06 % en peso de la mezcla. El uno o más aromatizantes pueden estar presentes entre 0,04 y 0,06 % en peso de la mezcla. El uno o más aromatizantes pueden estar presentes entre 0,04 y 0,05 % en peso de la mezcla. El uno o más aromatizantes pueden estar presentes entre 0,05 y 0,06 % en peso de la mezcla. El uno o más aromatizantes pueden estar presentes entre 0,045 y 0,055 % en peso de la mezcla. Preferiblemente, el uno o más aromatizantes pueden estar presentes en un 0,05% en peso de la mezcla.

35 **[0239]** Por ejemplo, cuando el aromatizante se selecciona entre el aromatizante de limón o el aromatizante mixto de bayas, el aromatizante puede estar presente entre aproximadamente 0,2 y 0,5 % en peso del comprimido bucodispersable. El aromatizante puede estar presente entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 0,4% en peso del comprimido bucodispersable. El aromatizante puede estar presente entre aproximadamente 0,3 y aproximadamente 0,4% en peso del comprimido bucodispersable. El aromatizante o aromatizantes pueden estar presentes en un 0,36% en peso del comprimido bucodispersable. El uno o más aromatizantes pueden estar presentes en un 0,31% en peso del comprimido bucodispersable.

40 **[0240]** Las mezclas de la presente invención tal como se exponen en las reivindicaciones anexas pueden comprender entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 0,5 de aroma de uva. Las mezclas de la presente invención, tal como se exponen en las reivindicaciones adjuntas, pueden contener aproximadamente un 0,36 % en peso de aroma de limón. Las mezclas de la presente invención, tal como se exponen en las reivindicaciones adjuntas, pueden contener aproximadamente un 0,31 % en peso de aroma mixto de bayas.

45 **[0241]** Las mezclas de la presente invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender uno o más de manitol (p. ej., manitol granulado y/o manitol seco por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®)) como carga, celulosa microcristalina (p. ej., celulosa microcristalina silicificada) como aglutinante, polivinilpirrolidona (crospovidona) como desintegrante, dióxido de silicio como potenciador del flujo, sucralosa como edulcorante y aroma natural de menta como aromatizante.

50 **[0242]** Las mezclas de la presente invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender uno o más de manitol (p. ej. manitol granulado y/o manitol seco por pulverización (p. ej. Mannogem EZ®)) como carga, celulosa microcristalina (p. ej. celulosa microcristalina silicificada) como aglutinante, polivinilpirrolidona (crospovidona) como desintegrante, dióxido de silicio como potenciador de flujo, sucralosa como edulcorante y aroma de limón como aromatizante.

55 **[0243]** Las mezclas de la presente invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender uno o más de manitol (p. ej. manitol granulado y/o manitol seco por pulverización (p. ej. Mannogem EZ®)) como carga, celulosa microcristalina (p. ej. celulosa microcristalina silicificada) como aglutinante, polivinilpirrolidona (crospovidona) como desintegrante, dióxido de silicio como potenciador de flujo, sucralosa como edulcorante y aroma mixto de bayas como aromatizante.

60 **[0244]** Las mezclas de la presente invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender uno

o más de manitol (p. ej. manitol granulado y/o manitol secado por pulverización (p. ej. Mannogem EZ®)) como carga, celulosa microcristalina (p. ej. celulosa microcristalina silicificada) como aglutinante, polivinilpirrolidona (crospovidona) como desintegrante, dióxido de silicio como potenciador del flujo, sucralosa como edulcorante y aroma de uva como aromatizante.

[0245] Las mezclas de la presente invención tal como se establecen en las reivindicaciones anexas pueden comprender dos o más de manitol (p. ej. manitol granulado y/o manitol secado por pulverización (p. ej. Mannogem EZ®)) como carga, celulosa microcristalina (p. ej. celulosa microcristalina silicificada) como aglutinante, polivinilpirrolidona (crospovidona) como desintegrante, dióxido de silicio como potenciador del flujo, sucralosa como edulcorante y aroma natural de menta como aromatizante.

[0246] Las mezclas de la presente invención tal como se establecen en las reivindicaciones anexas pueden comprender dos o más de manitol (p. ej. manitol granulado y/o manitol secado por pulverización (p. ej. Mannogem EZ®)) como carga, celulosa microcristalina (p. ej. celulosa microcristalina silicificada) como aglutinante, polivinilpirrolidona (crospovidona) como desintegrante, dióxido de silicio como potenciador del flujo, sucralosa como edulcorante y aroma de limón como aromatizante.

[0247] Las mezclas de la presente invención tal como se establecen en las reivindicaciones anexas pueden comprender dos o más de manitol (p. ej. manitol granulado y/o manitol secado por pulverización (p. ej. Mannogem EZ®)) como carga, celulosa microcristalina (p. ej. celulosa microcristalina silicificada) como aglutinante, polivinilpirrolidona (crospovidona) como desintegrante, dióxido de silicio como potenciador de flujo, sucralosa como edulcorante y aroma mixto de bayas como aromatizante.

[0248] Las mezclas de la presente invención tal como se establecen en las reivindicaciones anexas pueden comprender dos o más de manitol (p. ej. manitol granulado y/o manitol secado por pulverización (p. ej. Mannogem EZ®)) como carga, celulosa microcristalina (p. ej. celulosa microcristalina silicificada) como aglutinante, polivinilpirrolidona (crospovidona) como desintegrante, dióxido de silicio como potenciador del flujo, sucralosa como edulcorante y aroma de uva como aromatizante.

[0249] Las mezclas de la presente invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender tres o más de manitol (p. ej. manitol granulado y/o manitol secado por pulverización (p. ej. Mannogem EZ®)) como carga y celulosa microcristalina (p. ej. celulosa microcristalina silicificada) como aglutinante, polivinilpirrolidona (crospovidona) como desintegrante, dióxido de silicio como potenciador del flujo, sucralosa como edulcorante y aroma natural de menta como aromatizante.

[0250] Las mezclas de la presente invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender tres o más de manitol (p. ej. manitol granulado y/o manitol secado por pulverización (p. ej. Mannogem EZ®)) como carga y celulosa microcristalina (p. ej. celulosa microcristalina silicificada) como aglutinante, polivinilpirrolidona (crospovidona) como desintegrante, dióxido de silicio como potenciador del flujo, sucralosa como edulcorante y aroma de limón como aromatizante.

[0251] Las mezclas de la presente invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender tres o más de manitol (p. ej. manitol granulado y/o manitol secado por pulverización (p. ej. Mannogem EZ®)) como carga y celulosa microcristalina (p. ej. celulosa microcristalina silicificada) como aglutinante, polivinilpirrolidona (crospovidona) como desintegrante, dióxido de silicio como potenciador de flujo, sucralosa como edulcorante y aroma mixto de bayas como aromatizante.

[0252] Las mezclas de la presente invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender tres o más de manitol (p. ej. manitol granulado y/o manitol secado por pulverización (p. ej. Mannogem EZ®)) como carga y celulosa microcristalina (p. ej. celulosa microcristalina silicificada) como aglutinante, polivinilpirrolidona (crospovidona) como desintegrante, dióxido de silicio como potenciador del flujo, sucralosa como edulcorante y aroma de uva como aromatizante.

[0253] Las mezclas de la presente invención tal como se establecen en las reivindicaciones anexas pueden comprender uno o más de manitol granulado, manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®), celulosa microcristalina (p. ej., celulosa microcristalina silicificada), polivinilpirrolidona (crospovidona)), dióxido de silicio, sucralosa y aroma natural de menta.

[0254] Las mezclas de la presente invención tal como se establecen en las reivindicaciones anexas pueden comprender uno o más de manitol granulado, manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®), celulosa microcristalina (p. ej., celulosa microcristalina silicificada), polivinilpirrolidona (crospovidona)), dióxido de silicio, sucralosa y aroma de limón.

[0255] Las mezclas de la presente invención tal como se establecen en las reivindicaciones anexas pueden comprender uno o más de manitol granulado, manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®), celulosa microcristalina (p. ej., celulosa microcristalina silicificada), polivinilpirrolidona (crospovidona)), dióxido de silicio, sucralosa y aroma de bayas mixtas.

- 5 **[0256]** Las mezclas de la presente invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender uno o más de manitol granulado, manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®), celulosa microcristalina (p. ej., celulosa microcristalina silicificada), polivinilpirrolidona (crospovidona)), dióxido de silicio, sucralosa y aroma de uva.
- 10 **[0257]** Las mezclas de la presente invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender uno o más de manitol granulado, manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®), celulosa microcristalina silicificada, polivinilpirrolidona (crospovidona)), dióxido de silicio, sucralosa y aroma natural de menta.
- 15 **[0258]** Las mezclas de la presente invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender uno o más de manitol granulado, manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®), celulosa microcristalina silicificada, polivinilpirrolidona (crospovidona)), dióxido de silicio, sucralosa y aroma de limón.
- 20 **[0259]** Las mezclas de la presente invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender uno o más de manitol granulado, manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®), celulosa microcristalina silicificada, polivinilpirrolidona (crospovidona)), dióxido de silicio, sucralosa y aroma mixto de bayas.
- 25 **[0260]** Las mezclas de la presente invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender uno o más de manitol granulado, manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®), celulosa microcristalina silicificada, polivinilpirrolidona (crospovidona)), dióxido de silicio, sucralosa y aroma de uva.
- 30 **[0261]** Las mezclas de la presente invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender entre 26 y 40 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma), una o más cargas (p. ej. manitol granulado y/o manitol secado por pulverización) presentes en entre 30 y 80 % en peso de la mezcla, uno o más aglutinantes (p. ej. celulosa microcristalina silicificada) presentes en entre 5 y aproximadamente 30 % en peso de la mezcla y uno o más desintegrantes (p. ej. polivinilpirrolidona (crospovidona)) presentes entre el 1 y el 10% en peso de la mezcla.
- 35 **[0262]** Las mezclas de la presente invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender entre 26 y 40 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma), una o más cargas (p. ej. manitol granulado y/o manitol secado por pulverización) presentes en entre 30 y 80 % en peso de la mezcla, uno o más aglutinantes (p. ej. celulosa microcristalina silicificada) presentes en entre 5 y aproximadamente 30 % en peso de la mezcla, uno o más desintegrantes (p. ej. polivinilpirrolidona (crospovidona)) presentes entre el 5 y el 30% en peso de la mezcla, uno o más desintegrantes (p. ej., polivinilpirrolidona (crospovidona)) presentes entre el 1 y el 10% en peso de la mezcla y aproximadamente potenciador de flujo (p. ej., dióxido de silicio) presente entre el 0,1 y el 5% en peso de la mezcla.
- 40 **[0263]** Las mezclas de la presente invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender entre 26 y 40 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma), una o más cargas (p. ej., manitol granulado y/o manitol secado por pulverización) presentes en entre 30 y 80 % en peso de la mezcla, uno o más aglutinantes (p. ej. celulosa microcristalina silicificada) presente entre aproximadamente 5 y aproximadamente 30 % en peso de la mezcla, uno o más desintegrantes (p. ej., polivinilpirrolidona (crospovidona)) presentes entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 % en peso de la mezcla, un potenciador de flujo (p. ej., dióxido de silicio) presente entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5 % en peso de la mezcla y uno o más edulcorantes (p. ej., sucralosa) presentes entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 1 % en peso de la mezcla.
- 45 **[0264]** Las mezclas de la presente invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender entre 26 y 40 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato de la misma), una o más cargas (p. ej., manitol granulado y/o manitol secado por pulverización) presentes en entre 30 y 80 % en peso de la mezcla, uno o más aglutinantes (p. ej., celulosa microcristalina silicificada) presentes entre el 5 y aproximadamente el 30 % en peso de la mezcla, uno o más desintegrantes (p. ej., polivinilpirrolidona (crospovidona)) presente en aproximadamente el 1 % y el 10% en peso de la mezcla, un potenciador de flujo (p. ej., dióxido de silicio) presente en aproximadamente el 0,1 % y el 5% en peso de la mezcla, uno o más edulcorantes (p. ej., sucralosa) presentes en aproximadamente el 0,1 % en peso y aproximadamente el 5 % en peso de la mezcla, y uno o varios aromas (p. ej., aroma de limón, aroma de bayas mixtas, aroma de uva o aroma natural de menta) presentes en aproximadamente el 0,01 y aproximadamente el 1 % en peso de la mezcla.
- 50 **[0265]** Las mezclas de la presente invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender entre 26 y 40 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma), una o más cargas (p. ej. manitol granulado y/o manitol secado por pulverización) presentes en entre 30 y 80 % en peso de la mezcla, uno o más aglutinantes (p. ej. celulosa microcristalina silicificada) presentes en entre 5 y aproximadamente 14 % en peso de la mezcla y uno o más desintegrantes (p. ej. polivinilpirrolidona (crospovidona)) presentes entre 1 y aproximadamente el 10 % en peso de la mezcla.
- 55 **[0266]** Las mezclas de la presente invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender entre 26 y 40 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma), una o más cargas

(p. ej. manitol granulado y/o manitol secado por pulverización) presentes en entre 30 y 80 % en peso de la mezcla, uno o más aglutinantes (p. ej. celulosa microcristalina silicificada) presentes en entre 5 y aproximadamente 14 % en peso de la mezcla, uno o más desintegrantes (p. ej. polivinilpirrolidona (cuno o más aglutinantes (p. ej., celulosa microcristalina silicificada) presentes entre el 5 y el 14 % en peso de la mezcla, uno o más desintegrantes (p. ej., polivinilpirrolidona (crospovidona)) presentes entre el 1 y el 10 % en peso de la mezcla y aproximadamente potenciador de flujo (p. ej., dióxido de silicio) presente entre el 0,1 y el 5 % en peso de la mezcla.

[0267] Las mezclas de la presente invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender entre 26 y 40 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma), una o más cargas (p. ej., manitol granulado y/o manitol secado por pulverización) presentes en entre 30 y 80 % en peso de la mezcla, uno o más aglutinantes (p. ej. celulosa microcristalina silicificada) presente entre aproximadamente 5 y aproximadamente 14 % en peso de la mezcla, uno o más desintegrantes (p. ej., polivinilpirrolidona (crospovidona)) presentes entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 % en peso de la mezcla, un potenciador de flujo (p. ej., dióxido de silicio) presente entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5 % en peso de la mezcla y uno o más edulcorantes (p. ej., sucralosa) presentes entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5 % en peso de la mezcla.

[0268] Las mezclas de la presente invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender entre 26 y 40 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato de la misma), una o más cargas (p. ej., manitol granulado y/o manitol secado por pulverización) presentes en entre 30 y 80 % en peso de la mezcla, uno o más aglutinantes (p. ej., celulosa microcristalina silicificada) presente entre el 5 y aproximadamente el 14 % en peso de la mezcla, uno o más desintegrantes (p. ej. polivinilpirrolidona (crospovidona)) presente entre el 1 y el 10 % en peso de la mezcla, un potenciador de flujo (p. ej., dióxido de silicio) presente entre el 0,1 y el 5 % en peso de la mezcla, uno o varios edulcorantes (por ejemplo, sucralosa) presente entre el 0,1 y el 5 % en peso de la mezcla y uno o varios aromas (p. ej., aroma de limón, aroma de bayas mixtas, aroma de uva o aroma natural de menta) presentes en aproximadamente el 0,01 y aproximadamente el 1 % en peso de la mezcla.

[0269] Las mezclas de la presente invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender entre 26 y 40 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma), una o más cargas (p. ej. manitol granulado y/o manitol secado por pulverización) presentes en entre 30 y 80 % en peso de la mezcla, uno o más aglutinantes (p. ej. celulosa microcristalina silicificada) presentes en entre 5 y aproximadamente 30 % en peso de la mezcla y uno o más desintegrantes (p. ej. polivinilpirrolidona (crospovidona)) presentes entre aproximadamente el 1 y aproximadamente el 7 % en peso de la mezcla.

[0270] Las mezclas de la presente invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender entre 26 y 40 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma), una o más cargas (p. ej., manitol granulado y/o manitol secado por pulverización) presentes en entre 30 y 80 % en peso de la mezcla, uno o más aglutinantes (p. ej., celulosa microcristalina silicificada presente en entre 5 y aproximadamente 30 % en peso de la mezcla), uno o más desintegrantes (p. ej., polivinilpirrolidona (crospovidona)) presentes entre el 1 y el 7% en peso de la mezcla y aproximadamente potenciador de flujo (p. ej., dióxido de silicio) presente entre aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 5% en peso de la mezcla.

[0271] Las mezclas de la presente invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender entre 26 y 40 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma), una o más cargas (p. ej., manitol granulado y/o manitol secado por pulverización) presentes en entre 30 y 80 % en peso de la mezcla, uno o más aglutinantes (p. ej., celulosa microcristalina silicificada presente en entre 5 y aproximadamente 30 % en peso de la mezcla), uno o más desintegrantes (p. ej. polivinilpirrolidona (crospovidona)) presentes entre aproximadamente el 1 y aproximadamente el 7 % en peso de la mezcla y aproximadamente potenciador de flujo (p. ej., dióxido de silicio) presente entre aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 5 % en peso de la mezcla y uno o varios edulcorantes (p. ej., sucralosa) presentes entre aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 5 % en peso de la mezcla.

[0272] Las mezclas de la presente invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender entre 26 y 40 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma), una o más cargas (p. ej., manitol granulado y/o manitol secado por pulverización) presentes en entre 30 y 80 % en peso de la mezcla, uno o más aglutinantes (p. ej., celulosa microcristalina silicificada) presente entre el 5 y aproximadamente el 30 % en peso de la mezcla, uno o más desintegrantes (p. ej. polivinilpirrolidona (crospovidona)) presente entre el 1 y aproximadamente el 7 % en peso de la mezcla, un potenciador de flujo (p. ej., dióxido de silicio) presente entre aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 5 % en peso de la mezcla, uno o más edulcorantes (p. ej. uno o varios edulcorantes (p. ej., sucralosa) presentes entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5 % en peso de la mezcla, y uno o varios aromas (p. ej., aroma de limón, aroma de bayas mixtas, aroma de uva o aroma natural de menta) presentes entre aproximadamente el 0,01 y aproximadamente el 1 % en peso de la mezcla.

[0273] Las mezclas de la presente invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender entre 26 y 40 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma), una o más cargas (p. ej. manitol granulado y/o manitol secado por pulverización) presentes en entre 30 y 80 % en peso de la mezcla, uno o más aglutinantes (p. ej. celulosa microcristalina silicificada) presentes en entre 5 y aproximadamente 14 % en peso de la mezcla y uno o más desintegrantes (p. ej. polivinilpirrolidona (crospovidona)) presentes entre aproximadamente el 1 y

aproximadamente el 7 % en peso de la mezcla.

[0274] Las mezclas de la presente invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender entre 26 y 40 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma), una o más cargas (p. ej. manitol granulado y/o manitol secado por pulverización) presentes en entre 30 y 80 % en peso de la mezcla, uno o más aglutinantes (p. ej. celulosa microcristalina silicificada) presentes en entre 5 y aproximadamente 14 % en peso de la mezcla, uno o más desintegrantes (p. ej. polivinilpirrolidona (crospovidona)) presentes entre aproximadamente el 1 y aproximadamente el 7 % en peso de la mezcla y aproximadamente potenciador de flujo (p. ej., dióxido de silicio) presente entre aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 5 % en peso de la mezcla.

[0275] Las mezclas de la presente invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender entre 26 y 40 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma), una o más cargas (p. ej., manitol granulado y/o manitol secado por pulverización) presentes en entre 30 y 80 % en peso de la mezcla, uno o más aglutinantes (p. ej., celulosa microcristalina silicificada) presente en entre 5 y aproximadamente 14 % en peso de la mezcla, uno o más desintegrantes (p. ej. polivinilpirrolidona (crospovidona)) presentes entre aproximadamente el 1 y aproximadamente el 7 % en peso de la mezcla y aproximadamente potenciador de flujo (p. ej., dióxido de silicio) presente entre aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 5 % en peso de la mezcla y uno o varios edulcorantes (p. ej., sucralosa) presentes entre aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 5 % en peso de la mezcla.

[0276] Las mezclas de la presente invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender entre 26 y 40 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma), una o más cargas (p. ej., manitol granulado y/o manitol secado por pulverización) presentes en entre 30 y 80 % en peso de la mezcla, uno o más aglutinantes (p. ej., celulosa microcristalina silicificada) presente entre el 5 y aproximadamente el 14 % en peso de la mezcla, uno o más desintegrantes (p. ej. polivinilpirrolidona (crospovidona)) presente entre el 1 y aproximadamente el 7 % en peso de la mezcla, un potenciador de flujo (p. ej., dióxido de silicio) presente entre aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 5 % en peso de la mezcla, uno o más edulcorantes (p. ej. uno o varios edulcorantes (p. ej., sucralosa) presentes en una proporción de entre el 0,1 y el 5 % en peso de la mezcla, y uno o varios aromas (p. ej., aroma de limón, aroma de bayas mixtas, aroma de uva o aroma natural de menta) presentes entre aproximadamente el 0,01 y aproximadamente el 1 % en peso de la mezcla.

[0277] Las mezclas de la presente invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender aproximadamente 27 % en peso de manitol granulado. Las mezclas de la presente invención tal como se exponen en las reivindicaciones anexas pueden comprender aproximadamente un 26,87 % en peso de manitol granulado. Preferentemente, las mezclas de la presente invención, tal como se establece en las reivindicaciones anexas, pueden comprender aproximadamente un 26,85 % en peso de manitol granulado.

[0278] Las mezclas de la presente invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender aproximadamente 27 % en peso de manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®). Las mezclas de la presente invención, tal como se establece en las reivindicaciones anexas, pueden comprender aproximadamente un 26,87 % en peso de manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®). Preferentemente, las mezclas de la presente invención, tal como se establece en las reivindicaciones anexas, pueden comprender aproximadamente un 26,85 % en peso de manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®).

[0279] Las mezclas de la presente invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender aproximadamente 10 % en peso de celulosa microcristalina. Preferentemente, las mezclas de la presente invención, tal como se establece en las reivindicaciones anexas, pueden comprender aproximadamente un 10 % en peso de celulosa microcristalina silicificada.

[0280] Las mezclas de la presente invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender aproximadamente 5 % en peso de polivinilpirrolidona (crospovidona).

[0281] Las mezclas de la presente invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender aproximadamente 0,75 % en peso de dióxido de silicio.

[0282] Las mezclas de la presente invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender aproximadamente 0,5 % en peso de sucralosa.

[0283] Las mezclas de la presente invención tal como se exponen en las reivindicaciones anexas pueden comprender aproximadamente 0,36 % en peso de aroma de limón.

[0284] Las mezclas de la presente invención tal como se establecen en las reivindicaciones anexas pueden comprender aproximadamente 0,31 % en peso de aroma de bayas mixtas.

[0285] Las mezclas de la presente invención tal como se establecen en las reivindicaciones anexas pueden comprender aproximadamente 0,05 % en peso de aroma natural de menta.

[0286] Las mezclas de la presente invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender aproximadamente 30 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma), aproximadamente 26,85 % en peso de manitol granulado, aproximadamente 26,85 % en peso de manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®), aproximadamente 10 % en peso de celulosa microcristalina silicificada y aproximadamente 5 % en peso de polivinilpirrolidona (crospovidona).

[0287] Las mezclas de la presente invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender aproximadamente 30 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma), aproximadamente 26,87 % en peso de manitol granulado, aproximadamente 26,87 % en peso de manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®), aproximadamente 10 % en peso de celulosa microcristalina silicificada y aproximadamente 5 % en peso de polivinilpirrolidona (crospovidona).

[0288] Las mezclas de la presente invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender aproximadamente 30 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma), aproximadamente 26,85 % en peso de manitol granulado, aproximadamente 26,85 % en peso de manitol secado por pulverización (p. ej. Mannogem EZ®), aproximadamente un 10 % en peso de celulosa microcristalina silicificada, aproximadamente un 5 % en peso de polivinilpirrolidona (crospovidona), aproximadamente un 0,75 % en peso de dióxido de silicio, aproximadamente un 0,5 % en peso de sucralosa y aproximadamente un 0,05 % en peso de aroma natural de menta.

[0289] Las mezclas de la presente invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender aproximadamente 30 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma), aproximadamente 26,87 % en peso de manitol granulado, aproximadamente 26,87 % en peso de manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®), aproximadamente 10 % en peso de celulosa microcristalina silicificada, aproximadamente 5 % en peso de polivinilpirrolidona (crospovidona), aproximadamente 0,75 % en peso de dióxido de silicio y aproximadamente 0,5 % en peso de sucralosa.

[0290] Las mezclas de la presente invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender aproximadamente 30 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma), aproximadamente 26,85 % en peso de manitol granulado, aproximadamente 26,85 % en peso de manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®), aproximadamente 10 % en peso de celulosa microcristalina silicificada, aproximadamente 5 % en peso de polivinilpirrolidona (crospovidona), aproximadamente 0,75 % en peso de dióxido de silicio, aproximadamente 0,5 % en peso de sucralosa y aproximadamente 0,36 % en peso de aroma de limón.

[0291] Las mezclas de la presente invención como se establece en las reivindicaciones anexas pueden comprender aproximadamente 30 % en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma), aproximadamente 26,85 % en peso de manitol granulado, aproximadamente 26,85 % en peso de manitol secado por pulverización (p. ej. Mannogem EZ®), aproximadamente un 10 % en peso de celulosa microcristalina silicificada, aproximadamente un 5 % en peso de polivinilpirrolidona (crospovidona), aproximadamente un 0,75 % en peso de dióxido de silicio, aproximadamente un 0,5 % en peso de sucralosa y aproximadamente un 0,31 % en peso de aroma mixto de bayas.

Métodos de fabricación de la presente invención

[0292] Como se ha indicado anteriormente, los métodos de fabricación de los ODT aquí descritos son formas de superar los problemas de inestabilidad y degradación observados inicialmente cuando los inventores intentaron producir ODT de KVD900.

[0293] La presente invención proporciona un método de fabricación de los ODT de la presente invención a partir de las mezclas de la presente invención que comprende mezclar los componentes de la mezcla para formar una mezcla en polvo y comprimir en el comprimido bucodispersable.

[0294] Específicamente, la presente invención proporciona un método de fabricación de un comprimido bucodispersable según la presente invención, a partir de las mezclas de la presente invención que comprenden:

- a) combinar la KVD900, el aglutinante o aglutinantes, el desintegrante o desintegrantes y mezclar para formar una mezcla en polvo;
- b) Añadir una o más cargas a la mezcla de polvo de la etapa a) y mezclar hasta obtener una mezcla final;
- c) comprimir en el comprimido bucodispersable.

[0295] Más específicamente, el método de fabricación comprende:

- a) combinar entre 26 y 40 % en peso de KVD900; entre 5 y aproximadamente 30 % en peso de uno o más aglutinantes seleccionados entre celulosa microcristalina o hidroxipropilmetilcelulosa; entre 1 y 10 % en peso de uno o más desintegrantes seleccionados entre polivinilpirrolidona (crospovidona), almidón

glicolato sódico, croscarmelosa sódica y mezclar para formar una mezcla en polvo;
b) añadir entre un 30 y un 80% en peso de una o más cargas seleccionadas entre manitol (p. ej., manitol granulado y manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®)) a la mezcla en polvo de la etapa a) y mezclar para formar una mezcla final;
c) comprimir en el comprimido bucodispersable.

[0296] Más específicamente, el método de fabricación comprende:

a) combinando aproximadamente 30 % en peso de KVD900; aproximadamente 10 % en peso de celulosa microcristalina silicificada; aproximadamente 5 % en peso de polivinilpirrolidona (crospovidona), y mezclando para formar una mezcla en polvo;
b) añadir aproximadamente un 26,85% en peso de manitol granulado y un 26,85% en peso de manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®) a la mezcla de polvo de la etapa a) y mezclar para formar una mezcla final;
c) comprimir en el comprimido bucodispersable.

[0297] Alternativamente, el método de fabricación comprende:

a) combinando aproximadamente 30 % en peso de KVD900; aproximadamente 10 % en peso de celulosa microcristalina silicificada; aproximadamente 5 % en peso de polivinilpirrolidona (crospovidona), y mezclando para formar una mezcla en polvo;
b) añadir aproximadamente un 26,87% en peso de manitol granulado y un 26,87% en peso de manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®) a la mezcla de polvo de la etapa a) y mezclar para formar una mezcla final;
c) comprimir en el comprimido bucodispersable.

[0298] En otra realización de la invención, el método de fabricación comprende:

a) combinar la KVD900, el aglutinante o aglutinantes, el desintegrante o desintegrantes, el potenciador de flujo, el edulcorante o edulcorantes y el aromatizante o aromatizantes y mezclar para obtener una mezcla en polvo;
b) Añadir una o más cargas a la mezcla de polvo de la etapa a) y mezclar hasta obtener una mezcla final;
c) comprimir en el comprimido bucodispersable.

[0299] Más específicamente, el método de fabricación comprende:

a) combinando entre 26 y 40 % en peso de KVD900, entre 5 y aproximadamente 30 % en peso de uno o más aglutinantes seleccionados entre celulosa microcristalina o hidroxipropilmetilcelulosa, entre 1 y 10 % en peso de uno o más desintegrantes seleccionados entre polivinilpirrolidona (crospovidona), glicolato sódico de almidón, croscarmelosa sódica, entre 0,5 y 1 % en peso aproximadamente de un potenciador de flujo, entre 0,1 y 1 % en peso aproximadamente de uno o más edulcorantes y entre 0,01 y 1 % en peso aproximadamente de uno o más aromatizantes, y mezclado para formar una mezcla en polvo;
b) añadir entre un 30 y un 80% en peso de una o más cargas seleccionadas entre manitol (p. ej., manitol granulado y manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®)) a la mezcla en polvo de la etapa a) y mezclar para formar una mezcla final;
c) comprimir en el comprimido bucodispersable.

[0300] Más específicamente, el método de fabricación comprende:

a) combinando aproximadamente 30 % en peso de KVD900, aproximadamente 10 % en peso de celulosa microcristalina silicificada, aproximadamente 5 % en peso de polivinilpirrolidona (crospovidona), aproximadamente 0,75 % de dióxido de silicio, aproximadamente 0,5 % de sucralosa y aproximadamente 0,05 % en peso de aroma natural de menta y mezclado para formar una mezcla en polvo;
b) añadir aproximadamente un 26,85% en peso de manitol granulado y un 26,85% en peso de manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®) a la mezcla de polvo de la etapa a) y mezclar para formar una mezcla final;
c) comprimir en el comprimido bucodispersable.

[0301] Alternativamente, el método de fabricación comprende:

a) combinando aproximadamente 30 % en peso de KVD900, aproximadamente 10 % en peso de

celulosa microcristalina silicificada, aproximadamente 5 % en peso de polivinilpirrolidona (crospovidona), aproximadamente 0,75 % de dióxido de silicio, aproximadamente 0,5 % de sucralosa y mezclado para formar una mezcla en polvo;

b) añadir aproximadamente un 26,87% en peso de manitol granulado y un 26,87% en peso de manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®) a la mezcla de polvo de la etapa a) y mezclar para formar una mezcla final;

c) comprimir en el comprimido bucodispersable.

[0302] En otra realización, el método de fabricación comprende:

a) combinando aproximadamente 30 % en peso de KVD900, aproximadamente 10 % en peso de celulosa microcristalina silicificada, aproximadamente 5 % en peso de polivinilpirrolidona (crospovidona), aproximadamente 0,75 % de dióxido de silicio, aproximadamente 0,5 % en peso de sucralosa y aproximadamente 0,36 % en peso de aroma de limón y mezclado para formar una mezcla en polvo;

b) añadir aproximadamente un 26,85% en peso de manitol granulado y un 26,85% en peso de manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®) a la mezcla de polvo de la etapa a) y mezclar para formar una mezcla final;

c) comprimir en el comprimido bucodispersable.

[0303] En otra realización, el método de fabricación comprende:

a) combinando aproximadamente 30 % en peso de KVD900, aproximadamente 10 % en peso de celulosa microcristalina silicificada, aproximadamente 5 % en peso de polivinilpirrolidona (crospovidona), aproximadamente 0,75 % de dióxido de silicio, aproximadamente 0,5 % en peso de sucralosa y aproximadamente 0,31 % en peso de aromatizante mixto de bayas y mezclado para formar una mezcla en polvo;

b) añadir aproximadamente un 26,85% en peso de manitol granulado y un 26,85% en peso de manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®) a la mezcla de polvo de la etapa a) y mezclar para formar una mezcla final;

c) comprimir en el comprimido bucodispersable.

[0304] En algunas realizaciones, el método de fabricación comprende el uso de un lubricante externo. Por lubricante externo se entiende un lubricante que ayuda a fluir a través del proceso de fabricación y que, como tal, puede estar presente en cantidades mínimas en el ODT final, pero que no se añade activamente a la mezcla. Preferiblemente, el lubricante externo es estearato de magnesio.

[0305] Los métodos de fabricación de la presente invención pueden comprender además el paso de grabar en relieve el comprimido bucodispersable. Los métodos de fabricación de la presente invención pueden comprender además el paso de grabar en relieve el comprimido bucodispersable con un logotipo, la fuerza del comprimido y/o una o más marcas para corte. En una realización, los métodos de fabricación de la presente invención comprenden además el paso de grabar en relieve el comprimido bucodispersable con un logotipo. En otra forma de realización, los métodos de fabricación de la presente invención comprenden además el paso de grabar en relieve el comprimido bucodispersable con la dosis del comprimido. Preferiblemente, los métodos de fabricación de la presente invención comprenden además la etapa de gofrado del comprimido bucodispersable con una o más marcas para corte. Los métodos de fabricación de la presente invención comprenden además el paso de grabar en relieve el comprimido bucodispersable con una línea de puntuación. Los métodos de fabricación de la presente invención comprenden además el paso de grabar en relieve el comprimido bucodispersable con dos marcas para corte. Los métodos de fabricación de la presente invención comprenden además el paso de grabar en relieve el comprimido bucodispersable con dos marcas para corte para formar una forma de cruz.

Kits de la presente invención

[0306] La presente invención también proporciona un kit para proporcionar una dosis de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma) que comprende más de un comprimido bucodispersable según la presente invención.

[0307] En algunas realizaciones de la presente invención, el kit para proporcionar una dosis de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma) comprende dos comprimidos bucodispersables según la presente invención.

[0308] La dosis total de más de un comprimido bucodispersable en los kits de la presente invención puede ser de aproximadamente 500 mg, p. ej., proporcionando un kit que comprenda dos comprimidos bucodispersables como se describe aquí, cada uno de los cuales comprende aproximadamente 250 mg de KVD900.

[0309] La dosis total de más de un comprimido bucodispersable en los kits de la presente invención puede ser de aproximadamente 550 mg, p. ej., proporcionando un kit que comprende dos comprimidos bucodispersables como se

describe aquí, cada uno de los cuales comprende aproximadamente 275 mg de KVD900.

[0310] La dosis total de más de un comprimido bucodispersable en los kits de la presente invención puede ser de aproximadamente 600 mg, p. ej., proporcionando un kit que comprende dos comprimidos bucodispersables como se describe aquí, cada uno de los cuales comprende aproximadamente 300 mg de KVD900.

[0311] En los kits de la presente invención, los más de un comprimido bucodispersable pueden envasarse en un blíster (p. ej., blísteres Alu/Alu, blísteres Aclar / Alu, blísteres Amcor AmSky). Los blísteres pueden tener un formato despegable o de presión. Los más de un comprimido bucodispersable también pueden envasarse en otras configuraciones conocidas en la técnica.

[0312] Cuando los kits comprenden comprimidos bucodispersables que están grabarse en relieve con marca(s) de corte como se describe aquí, los kits de la presente invención también pueden comprender instrucciones para fraccionamiento el comprimido bucodispersable en comprimidos subdivididos.

Comprimidos bucodispersables de la presente invención para su uso en tratamientos a demanda de ataques de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., ataques de AEnH de BK, preferentemente ataques de HAE).

[0313] Como se ha indicado anteriormente, el "angioedema mediado por bradicinina" puede seleccionarse entre HAE y BK-AEnH. El angioedema mediado por bradicinina puede ser BK-AEnH. Preferiblemente, el angioedema mediado por bradicinina es HAE.

[0314] La presente invención proporciona comprimidos bucodispersables como se establece en las reivindicaciones anexas, y su uso en un tratamiento del angioedema mediado por bradicinina que es mejorado en comparación con cualquier tratamiento del angioedema mediado por bradicinina actualmente disponible. La presente invención proporciona un tratamiento oral del HAE que es particularmente útil como tratamiento a demanda de los ataques de angioedema mediado por bradicinina, y/o como tratamiento a demanda para reducir la probabilidad de ataques de angioedema mediado por bradicinina. Específicamente, como se describe en el presente documento, los tratamientos según la invención (i) tienen un rápido inicio de acción, (ii) son potentes, (iii) tienen un buen perfil de seguridad, y (iv) tienen efectos farmacodinámicos prolongados.

[0315] Así, de acuerdo con la presente invención, se proporciona un comprimido bucodispersable como se establece en las reivindicaciones anexas para su uso en un método para tratar el angioedema mediado por bradicinina a demanda, que comprende: administrar uno o más de los comprimidos bucodispersables que comprenden KVD900 según la invención a un paciente que lo necesite a demanda.

[0316] De acuerdo con un aspecto de la invención se proporciona un comprimido bucodispersable como se establece en las reivindicaciones anexas para su uso en un método para tratar un ataque de angioedema mediado por bradicinina a demanda, dicho método comprende: administrar uno o más de los comprimidos bucodispersables que comprenden KVD900 según la invención a un paciente que lo necesite, en el que el uno o más comprimidos bucodispersables se administran a demanda tras el reconocimiento de un síntoma de un ataque de angioedema mediado por bradicinina.

[0317] Cuando el angioedema mediado por bradicinina es HAE, el "ataque de angioedema mediado por bradicinina" es un "ataque de HAE". Cuando el angioedema mediado por bradicinina es BK-AEnH, el "ataque de angioedema mediado por bradicinina" es un "ataque de BK-AEnH" Como se ha indicado anteriormente, el angioedema mediado por bradicinina es preferiblemente HAE.

[0318] Aunque cada ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE) puede ser diferente en gravedad y en cuanto a la zona afectada, los pacientes que padecen angioedema mediado por bradicinina (p. ej., BK-AEnH, preferiblemente HAE), los profesionales médicos con conocimientos sobre el angioedema mediado por bradicinina (p. ej., BK-AEnH, preferiblemente HAE) y los cuidadores de pacientes con angioedema mediado por bradicinina (p. ej., BK-AEnH, preferiblemente HAE) son astutos a la hora de identificar los síntomas de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej. un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE). Estos síntomas incluyen, entre otros: hinchazón de tejidos como manos, pies, extremidades, cara, tracto intestinal y/o vías respiratorias; fatiga; dolor de cabeza; dolores musculares; hormigueo en la piel; dolor abdominal; náuseas; vómitos; diarrea; dificultad para tragar; ronquera; dificultad para respirar; y/o cambios de humor. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la administración de KVD900 puede ocurrir tras el reconocimiento de al menos uno de los síntomas anteriores.

[0319] Los comprimidos bucodispersables como se establece en las reivindicaciones anexas para su uso en tratamientos de la invención pueden tratar a pacientes que sufren un ataque laríngeo.

[0320] Los comprimidos bucodispersables como se establece en las reivindicaciones anexas para su uso en tratamientos de la invención pueden tratar a pacientes que sufren un ataque abdominal y, en particular, que sufren un ataque abdominal y experimentan episodios de vómitos.

[0321] Los comprimidos bucodispersables como se establece en las reivindicaciones anexas para su uso en tratamientos de la invención pueden tratar a pacientes que también padecen disfagia.

[0322] La persona experta también entenderá que "se administra tras el reconocimiento de un síntoma de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE)" significa que la administración se produce tan pronto como sea factible tras el reconocimiento del síntoma de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE). Por ejemplo, se espera que los pacientes tengan KVD900 fácil y rápidamente disponible en todo momento (muy probablemente en forma de una composición farmacéuticamente aceptable) para garantizar que el tratamiento pueda producirse al reconocer un síntoma de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE). En otras palabras, el tratamiento se produce a demanda. Por ejemplo, en algunas realizaciones, KVD900 puede administrarse en el plazo de 1 hora desde el reconocimiento del síntoma de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE), preferiblemente en el plazo de 30 minutos, en el plazo de 20 minutos, en el plazo de 10 minutos o en el plazo de 5 minutos desde el reconocimiento del síntoma de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE).

[0323] Si el síntoma de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE) se reconoce en la fase prodrómica, una realización de la invención consiste en que KVD900 puede administrarse en la fase prodrómica de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE). En estas circunstancias, el síntoma reconocido puede ser una ligera hinchazón, en particular, una ligera hinchazón que afecta a la cara y el cuello. Además, o como alternativa, el síntoma puede ser dolor abdominal; en particular, se considera que el dolor abdominal es característico de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE). Además, o como alternativa, el síntoma puede ser un enrojecimiento de la piel, como el eritema marginado.

[0324] Los comprimidos bucodispersables como se establece en las reivindicaciones anexas para su uso en el tratamiento de acuerdo con la invención pueden evitar que un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE) aumente en gravedad. En algunas circunstancias, el tratamiento puede acortar la duración del ataque, y a veces incluso detenerlo en su totalidad. Por ejemplo, el tratamiento puede detener la progresión de un ataque de angioedema mediado por bradicinina periférica (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE) o un ataque de angioedema mediado por bradicinina abdominal (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE). En algunas realizaciones, los comprimidos bucodispersables según las reivindicaciones adjuntas para su uso en el tratamiento según la invención pueden suprimir la aparición posterior de hinchazón, a veces completamente, y en particular cuando el tratamiento se inicia en la fase prodrómica. En particular, en algunas realizaciones, se puede evitar que el ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE) progrese a la fase de inflamación cuando el tratamiento se inicia en la fase prodrómica.

[0325] La KVD900 puede ser suficiente para tratar el ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., el ataque de BK-AEnH, preferiblemente el ataque de HAE) solo, es decir, sin que se administre al paciente ningún principio activo farmacéutico distinto de KVD900. Así, en algunas realizaciones de la invención, no se administra al paciente ningún principio farmacéutico activo distinto de la KVD900 para tratar el ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., el ataque de BK-AEnH, preferiblemente el ataque de HAE). En particular, en algunas realizaciones, los comprimidos bucodispersables según se establece en las reivindicaciones anexas para su uso en los tratamientos de la invención no requieren la administración de ningún principio farmacéutico activo para tratar un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE) distinto de KVD900 (p. ej., no se requiere un medicamento de rescate como pdC1INH, rhC1INH o icatibant). Más concretamente, en algunas realizaciones, no se administra al paciente ningún ingrediente farmacéutico activo para tratar un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE), distinto de KVD900 (p. ej., no se requiere un medicamento de rescate como pdC1INH, rhC1INH o icatibant).

[0326] Alternativamente, en algunas realizaciones, los comprimidos bucodispersables como se establece en las reivindicaciones anexas para su uso en los tratamientos de la invención pueden utilizarse en combinación con otros tratamientos del angioedema mediado por bradicinina (p. ej., BK-AEnH, preferiblemente HAE). Por ejemplo, en algunas realizaciones, la terapia aguda a demanda aquí descrita puede utilizarse como "complemento" de otro tratamiento del angioedema mediado por bradicinina (p. ej., BK-AEnH, preferiblemente AEH). En algunas realizaciones, el paciente puede estar tomando un tratamiento profiláctico del angioedema mediado por bradicinina (p. ej., BK-AEnH, preferiblemente HAE) y podría utilizar los tratamientos a demanda aquí descritos para tratar un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE) que no se evitó con el otro tratamiento profiláctico del ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE).

[0327] Por ejemplo, en algunas realizaciones, se proporciona un comprimido bucodispersable como se establece en las reivindicaciones anexas para su uso en un método para tratar el angioedema mediado por bradicinina (p. ej. BK-AEnH, preferiblemente HAE) en un paciente que ya está tomando un inhibidor de C1 (como Cinryze®, Haegarda®, Berinert®) para profilaxis, dicho método comprende: administrar oralmente KVD900 al paciente a demanda tras el reconocimiento de un síntoma de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque

de HAE). En otra realización, se proporciona un comprimido bucodispersable según las reivindicaciones anexas para su uso en un método para tratar el angioedema mediado por bradicinina (p. ej., BK-AEnH, preferiblemente HAE) en un paciente que ya está tomando lanadelumab como profilaxis, dicho método comprende: administrar oralmente KVD900 al paciente a demanda tras el reconocimiento de un síntoma de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE). En otra realización, se proporciona un comprimido bucodispersable según las reivindicaciones anexas para su uso en un método para tratar el angioedema mediado por bradicinina (p. ej., BK-AEnH, preferiblemente HAE) en un paciente que ya está tomando berotralstat como profilaxis, dicho método comprende: administrar oralmente KVD900 al paciente a demanda tras el reconocimiento de un síntoma de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE).

[0328] En cualquiera de los tratamientos anteriores, el síntoma puede ser reconocido por el paciente. En cualquiera de los tratamientos anteriores, el síntoma puede ser reconocido por un profesional médico, como un profesional médico con conocimientos de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., BK-AEnH, preferiblemente HAE). En cualquiera de los tratamientos anteriores, el síntoma puede ser reconocido por un cuidador del paciente.

[0329] Los comprimidos bucodispersables según las reivindicaciones anexas para su uso en tratamientos según la invención pueden reducir la proporción de ataques de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., ataques de BK-AEnH, preferiblemente ataques de HAE) que progresan en un nivel o más en una escala Likert de 5 puntos (5LS). Los comprimidos bucodispersables según las reivindicaciones adjuntas para su uso en tratamientos según la invención pueden reducir la proporción de ataques de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., ataques de BK-AEnH, preferiblemente ataques de HAE) que progresan en un nivel o más en un 5LS en las 12 horas siguientes a la administración del compuesto. Los comprimidos bucodispersables según las reivindicaciones adjuntas para su uso en tratamientos según la invención pueden mejorar el tiempo de resolución de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE) a "ninguno" en un 5LS. 5LS es una escala conocida en la técnica (véase, p. ej., Allergy Asthma Proc. 2018) que pueden utilizarse para notificar la gravedad de los ataques de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., ataques de BK-AEnH, preferiblemente ataques de HAE) y, p. ej., pueden utilizarse para notificar los ataques como "ninguno", "leve", "moderado", "grave" o "muy grave".

[0330] Los comprimidos bucodispersables según las reivindicaciones anexas para su uso en tratamientos según la invención pueden reducir la proporción de ataques de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., ataques de BK-AEnH, preferiblemente ataques de HAE) que se califican como "peor" o "mucho peor" en una pregunta de transición de 7 puntos (7TQ). Los comprimidos bucodispersables según las reivindicaciones adjuntas para su uso en tratamientos según la invención pueden aumentar la proporción de ataques de angioedema mediados por bradicinina (p. ej., ataques de BK-AEnH, preferiblemente ataques de HAE) que se califican como "mejores" o "mucho mejores". El 7TQ es un índice conocido en la técnica que puede utilizarse para puntuar la progresión de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE) e informar de los ataques como "mucho mejor", "mejor", "un poco mejor", "sin cambios", "un poco peor", "peor" o "mucho peor".

[0331] En algunas realizaciones de cualquiera de los comprimidos bucodispersables según se establece en las reivindicaciones anexas para su uso en los tratamientos a demanda de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE) de la invención, se puede administrar al paciente una dosis única de KVD900 para tratar el ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE). En algunas otras realizaciones de cualquiera de los comprimidos bucodispersables según se establece en las reivindicaciones anexas para su uso en los tratamientos a demanda de ataques de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., ataques de BK-AEnH, preferentemente ataques de HAE) de la invención, se pueden administrar al paciente múltiples dosis de KVD900 para tratar el ataque agudo de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferentemente un ataque de HAE). Por ejemplo, el tratamiento a demanda puede comprender la administración de dos dosis de KVD900 en un periodo de 24 horas a partir de la toma de la primera dosis. Alternativamente, el tratamiento a demanda puede comprender la administración de tres dosis de KVD900 en un periodo de 24 horas a partir de la toma de la primera dosis. Alternativamente, el tratamiento a demanda puede comprender la administración de cuatro dosis de KVD900 en un periodo de 24 horas a partir de la toma de la primera dosis. Cuando se toman varias dosis, éstas pueden espaciarse uniformemente, de modo que transcurra un periodo de tiempo aproximadamente igual entre cada dosis, p. ej., tomando la dosis siguiente a las 8 horas, 16 horas y 24 horas de la primera dosis.

[0332] En algunas realizaciones de cualquiera de los comprimidos bucodispersables según se establece en las reivindicaciones anexas para su uso en tratamientos a demanda de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE) de la invención, se puede administrar al paciente la dosis diaria en dos dosis al día. Estas dos dosis pueden administrarse simultánea, separada o secuencialmente. En algunas realizaciones, las dos dosis pueden administrarse en cualquier momento del día, siendo el intervalo entre las dos dosis específico para el paciente y la gravedad del ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., el ataque de BK-AEnH, preferiblemente el ataque de HAE). En algunas realizaciones, la segunda dosis puede administrarse dentro de las 2 horas siguientes a la primera (más específicamente, entre 1 y 2 horas después de la primera dosis). En algunas realizaciones, la segunda dosis puede administrarse entre aproximadamente 1 y aproximadamente 4 horas después de la primera (más específicamente, entre aproximadamente 1 y 3 horas, aproximadamente 2 y 3 horas, o entre 3 horas y aproximadamente 4 horas, después de la primera dosis). En algunas realizaciones, la segunda dosis puede administrarse

entre aproximadamente 4 y unas 12 horas después de la primera (más específicamente, entre aproximadamente 4 y unas 8 horas, o a unas 6 horas, después de la primera dosis). En algunas realizaciones, la segunda dosis puede administrarse entre aproximadamente 2 y aproximadamente 6 horas después de la primera (más específicamente, entre aproximadamente 3 y aproximadamente 6 horas, después de la primera dosis). En algunas realizaciones, la segunda dosis puede administrarse dentro de las 8 horas siguientes a la primera (más específicamente, entre 4 y 8 horas después de la primera dosis). En algunas realizaciones, la segunda dosis puede administrarse dentro de las 12 horas siguientes a la primera (más específicamente, entre 8 y 12 horas después de la primera dosis). En algunas realizaciones, la segunda dosis puede administrarse dentro de las 16 horas siguientes a la primera (más específicamente, entre 12 y 16 horas después de la primera dosis). En algunas realizaciones, la segunda dosis puede administrarse dentro de las 20 horas siguientes a la primera (más específicamente, entre las 16 y las 20 horas siguientes a la primera dosis). En algunas realizaciones, la segunda dosis puede administrarse dentro de las 24 horas siguientes a la primera (más específicamente, entre las 20 y las 24 horas siguientes a la primera dosis). En algunas realizaciones, cada una de las dos dosis puede ser de 500 mg de KVD900. Alternativamente, cada una de las dos dosis puede ser de 550 mg de KVD900. Alternativamente, cada una de las dos dosis puede ser de 600 mg de KVD900.

[0333] En cualquiera de los comprimidos bucodispersables según se establece en las reivindicaciones anexas para su uso en tratamientos a demanda de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE) de la invención, se puede administrar al paciente la dosis diaria en dos dosis al día, en las que la segunda dosis se puede administrar al menos unas 6 horas después de la primera dosis. El paciente puede recibir la dosis diaria en dos dosis al día, en las que la segunda dosis puede administrarse entre 5 y 7 horas después de la primera. Más concretamente, se puede administrar al paciente la dosis diaria en dos dosis al día, en las que la segunda dosis se administra unas 6 horas después de la primera. En estas realizaciones, cada una de las dos dosis puede ser de 500 mg de KVD900. Cada una de estas cantidades posológicas de 500 mg pueden ser dos comprimidos bucodispersables que contengan 250 mg de KVD900. En estas realizaciones, cada una de las dos dosis puede ser de 550 mg de KVD900. Cada una de estas cantidades posológicas de 550 mg pueden ser dos comprimidos bucodispersables que contengan 275 mg de KVD900. En estas realizaciones, cada una de las dos dosis puede ser de 600 mg de KVD900. Cada una de estas cantidades posológicas de 600 mg pueden ser dos comprimidos bucodispersables que contengan 300 mg de KVD900.

[0334] En algunas realizaciones de cualquiera de los comprimidos bucodispersables según se establece en las reivindicaciones anexas para su uso en tratamientos a demanda de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE) de la invención, se puede administrar al paciente la dosis diaria en tres dosis al día. Estas tres dosis pueden administrarse simultánea, separada o secuencialmente. En algunas realizaciones, las tres dosis pueden administrarse en cualquier momento del día, siendo el intervalo entre las tres dosis específico para el paciente y la gravedad del ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., el ataque de BK-AEnH, preferiblemente el ataque de HAE). En algunas realizaciones, la segunda y la tercera dosis pueden administrarse dentro de las 4 horas siguientes a la primera. Más específicamente, la segunda dosis puede administrarse entre 1 y 3 horas después de la primera dosis y la tercera dosis puede administrarse entre 3 y 4 horas después de la primera dosis. La segunda dosis puede administrarse entre aproximadamente 4 y 12 horas después de la primera (más específicamente, entre aproximadamente 4 y 8 horas, o aproximadamente 6 horas después de la primera dosis), y la tercera dosis puede administrarse entre aproximadamente 4 y 12 horas después de la segunda (más específicamente, entre aproximadamente 4 y 8 horas, o aproximadamente 6 horas después de la segunda dosis). Más concretamente, la segunda dosis puede administrarse aproximadamente 2 horas después de la primera dosis y la tercera dosis puede administrarse aproximadamente 4 horas después de la primera dosis. En algunas realizaciones, la segunda y la tercera dosis pueden administrarse dentro de las 8 horas siguientes a la primera. Más específicamente, la segunda dosis puede administrarse entre 3 y 5 horas después de la primera dosis y la tercera dosis puede administrarse entre 7 y 8 horas después de la primera dosis. Más concretamente, la segunda dosis puede administrarse unas 4 horas después de la primera dosis y la tercera dosis puede administrarse unas 8 horas después de la primera dosis. En algunas realizaciones, la segunda y la tercera dosis pueden administrarse dentro de las 16 horas siguientes a la primera. Más específicamente, la segunda dosis puede administrarse entre 7 y 9 horas después de la primera dosis y la tercera dosis puede administrarse entre 15 y 16 horas después de la primera dosis. Más concretamente, la segunda dosis puede administrarse unas 8 horas después de la primera dosis y la tercera dosis puede administrarse unas 16 horas después de la primera dosis. En algunas realizaciones, cada una de las tres dosis puede ser de 500 mg de KVD900. Alternativamente, cada una de las tres dosis puede ser de 550 mg de KVD900. Alternativamente, cada una de las tres dosis puede ser de 600 mg de KVD900.

[0335] En cualquiera de los comprimidos bucodispersables según se establece en las reivindicaciones anexas para su uso en tratamientos a demanda de ataques de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., ataques de BK-AEnH, preferentemente ataques de HAE) de la invención, se puede administrar al paciente la dosis diaria en tres dosis por día, en las que la segunda y tercera dosis se pueden administrar al menos unas 6 horas después de la dosis precedente. El paciente puede recibir la dosis diaria en tres dosis al día, en las que la segunda dosis puede administrarse entre 5 y 7 horas después de la primera dosis, y la tercera dosis puede administrarse entre 11 y 13 horas después de la primera dosis. Más específicamente, el paciente puede recibir la dosis diaria en tres dosis al día, en las que la segunda dosis puede administrarse unas 6 horas después de la primera dosis y la tercera dosis puede administrarse unas 12 horas después de la primera dosis. En estas realizaciones, cada una de las tres dosis puede ser de 500 mg de KVD900. Cada una de estas cantidades posológicas de 500 mg pueden ser dos comprimidos bucodispersables que contengan 250 mg de KVD900. En estas realizaciones, cada una de las tres dosis puede ser de 550 mg de KVD900. Cada una de estas cantidades posológicas de 550 mg pueden ser dos comprimidos bucodispersables que contengan 275 mg de KVD900.

En estas realizaciones, cada una de las tres dosis puede ser de 600 mg de KVD900. Cada una de estas cantidades posológicas de 600 mg pueden ser dos comprimidos bucodispersables que contengan 300 mg de KVD900.

[0336] Pueden administrarse múltiples dosis si, p. ej., un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE) persiste tras la administración de la primera dosis. Cuando se utiliza en este contexto, "persiste" puede significar que, p. ej. the first dosage amount does not prevent a bradykinin-mediated angioedema attack (e.g. a BK-AEnH attack, preferably an HAE attack) from increasing in severity, or that the first dosage amount does not halt the bradykinin-mediated angioedema attack (e.p. ej., el ataque de BK-AEnH, preferiblemente el ataque de HAE) en su totalidad, o que la primera dosis no disminuya la gravedad del ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., el ataque de BK-AEnH, preferiblemente el ataque de HAE). En consecuencia, los comprimidos bucodispersables según se establece en las reivindicaciones anexas para su uso en tratamientos a demanda de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferentemente un ataque de HAE) de la invención pueden comprender la administración de una primera dosis, y luego la administración de una segunda dosis si el ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., el ataque de BK-AEnH, preferentemente el ataque de HAE) persiste después de administrar la primera dosis. Los comprimidos bucodispersables según las reivindicaciones adjuntas para su uso en tratamientos a demanda de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferentemente un ataque de HAE) de la invención también pueden comprender la administración de una primera dosis, y luego la administración de una segunda dosis si el ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferentemente un ataque de HAE) persiste después de administrar la primera dosis, y luego la administración de una tercera dosis si el ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferentemente un ataque de HAE) persiste después de administrar la segunda dosis. En cada caso, cada dosis posterior puede administrarse simultánea, separada o secuencialmente. En cada caso, cada dosis posterior puede administrarse al menos unas 6 horas (p. ej., unas 6 horas) después de la dosis precedente. En cada caso, cada dosis puede comprender 500 mg de KVD900, p. ej., administrados como dos comprimidos bucodispersables que comprenden 250 mg de KVD900. Alternativamente, cada dosis puede comprender 550 mg de KVD900, p. ej., administrado como dos comprimidos bucodispersables que comprenden 275 mg de KVD900. Alternativamente, cada dosis puede comprender 600 mg de KVD900, p. ej., administrado como dos comprimidos bucodispersables que comprenden 300 mg de KVD900.

[0337] Específicamente, los comprimidos bucodispersables como se establece en las reivindicaciones anexas para su uso en los tratamientos a demanda de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE) de la invención pueden comprender la administración de una primera dosis que comprende 500 mg del compuesto (p. ej., como dos comprimidos bucodispersables que comprenden 250 mg del compuesto) y luego la administración de una segunda dosis que comprende 500 mg del compuesto (p. ej., como dos comprimidos bucodispersables que comprenden 250 mg del compuesto) si el ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., el ataque de BK-AEnH, preferentemente el ataque de HAE) persiste después de administrar la primera dosis. La segunda dosis puede administrarse al menos unas 6 horas (p. ej., unas 6 horas) después de la primera dosis. Si el ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., el ataque de BK-AEnH, preferiblemente el ataque de HAE) persiste después de la segunda dosis, los comprimidos bucodispersables tal como se establece en las reivindicaciones adjuntas para su uso en los tratamientos a demanda de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE) de la invención pueden comprender la administración de una tercera dosis que comprende 500 mg del compuesto (p. ej., como dos comprimidos bucodispersables que comprenden 250 mg del compuesto). La tercera dosis puede administrarse al menos unas 6 horas (p. ej., unas 6 horas) después de la segunda dosis.

[0338] Alternativamente, los comprimidos bucodispersables como se establece en las reivindicaciones anexas para su uso en los tratamientos a demanda de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE) de la invención pueden comprender la administración de una primera dosis que comprende 550 mg del compuesto (p. ej., como dos comprimidos bucodispersables que comprenden 275 mg del compuesto) y luego la administración de una segunda dosis que comprende 550 mg del compuesto (p. ej., como dos comprimidos bucodispersables que comprenden 275 mg del compuesto) si el ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., el ataque de BK-AEnH, preferiblemente el ataque de HAE) persiste después de administrar la primera dosis. La segunda dosis puede administrarse al menos unas 6 horas (p. ej., unas 6 horas) después de la primera dosis. Si el ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., el ataque de BK-AEnH, preferiblemente el ataque de HAE) persiste después de la segunda dosis, los comprimidos bucodispersables tal como se establece en las reivindicaciones adjuntas para su uso en los tratamientos a demanda de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE) de la invención pueden comprender la administración de una tercera dosis que comprende 550 mg del compuesto (p. ej. como dos comprimidos bucodispersables que comprenden 275 mg del compuesto). La tercera dosis puede administrarse al menos unas 6 horas (p. ej., unas 6 horas) después de la segunda dosis.

[0339] Alternativamente, los comprimidos bucodispersables como se establece en las reivindicaciones anexas para su uso en los tratamientos a demanda de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE) de la invención pueden comprender la administración de una primera dosis que comprende 600 mg del compuesto (p. ej., como dos comprimidos bucodispersables que comprenden 300 mg del compuesto) y luego la administración de una segunda dosis que comprende 600 mg del compuesto (p. ej., como dos comprimidos bucodispersables que comprenden 300 mg del compuesto) si el ataque de angioedema mediado por

bradiginina (p. ej., el ataque de BK-AEnH, preferiblemente el ataque de HAE) persiste después de administrar la primera dosis. La segunda dosis puede administrarse al menos unas 6 horas (p. ej., unas 6 horas) después de la primera dosis. Si el ataque de angioedema mediado por bradiginina (p. ej., el ataque de BK-AEnH, preferiblemente el ataque de HAE) persiste después de la segunda dosis, los comprimidos bucodispersables tal como se establece en las reivindicaciones adjuntas para su uso en los tratamientos a demanda de un ataque de angioedema mediado por bradiginina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE) de la invención pueden comprender la administración de una tercera dosis que comprende 600 mg del compuesto (p. ej. como dos comprimidos bucodispersables que comprenden 300 mg del compuesto). La tercera dosis puede administrarse al menos unas 6 horas (p. ej., unas 6 horas) después de la segunda dosis.

[0340] Pueden administrarse dosis múltiples incluso si la gravedad del ataque de angioedema mediado por bradiginina (p. ej., el ataque de BK-AEnH, preferiblemente el ataque de HAE) parece haberse reducido (o incluso detenido en su totalidad) tras la administración de la primera dosis para evitar que el ataque de angioedema mediado por bradiginina (p. ej., el ataque de BK-AEnH, preferiblemente el ataque de HAE) vuelva a aumentar en gravedad. Por ejemplo, se pueden utilizar dosis múltiples para la tranquilidad del paciente, p. ej., para calmar su ansiedad. En consecuencia, los comprimidos bucodispersables según se establece en las reivindicaciones adjuntas para su uso en tratamientos a demanda de un ataque de angioedema mediado por bradiginina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE) de la invención pueden comprender la administración de una primera dosis, y luego la administración de una segunda dosis incluso si la gravedad de un ataque de angioedema mediado por bradiginina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE) parece haberse reducido (o incluso detenido en su totalidad) después de la administración de la primera dosis para prevenir el ataque de angioedema mediado por bradiginina (p. ej., el ataque de BK-AEnH, preferiblemente el ataque de HAE) de volver a aumentar en gravedad. Incluso si la gravedad del ataque de angioedema mediado por bradiginina (p. ej., el ataque de BK-AEnH, preferiblemente el ataque de HAE) parece haberse reducido (o incluso detenido en su totalidad) tras la administración de la primera y/o segunda dosis, los comprimidos bucodispersables tal como se establece en las reivindicaciones adjuntas para su uso en los tratamientos a demanda de un ataque de angioedema mediado por bradiginina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE) de la invención también pueden comprender la administración de una tercera dosis para prevenir el ataque de angioedema mediado por bradiginina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE) de volver a aumentar en gravedad. En cada caso, cada dosis posterior puede administrarse simultánea, separada o secuencialmente. En cada caso, cada dosis posterior puede administrarse al menos unas 6 horas (p. ej., unas 6 horas) después de la dosis precedente. En cada caso, cada dosis puede comprender 500 mg del compuesto, p. ej., administrado como dos comprimidos que comprenden 250 mg del compuesto. Alternativamente, cada dosis puede comprender 550 mg del compuesto, p. ej., administrado como dos comprimidos que comprenden 275 mg del compuesto. Alternativamente, cada dosis puede comprender 600 mg del compuesto, p. ej., administrado como dos comprimidos que comprenden 300 mg del compuesto.

[0341] Específicamente, los comprimidos bucodispersables como se establece en las reivindicaciones anexas para su uso en los tratamientos a demanda de un ataque de angioedema mediado por bradiginina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE) de la invención pueden comprender la administración de una primera dosis que comprende 500 mg del compuesto (p. ej., como dos comprimidos que comprenden 250 mg del compuesto), y luego la administración de una segunda dosis que comprende 500 mg del compuesto (p. ej., como dos comprimidos que comprenden 250 mg del compuesto), incluso si la gravedad del ataque de angioedema mediado por bradiginina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE) parece haberse reducido (o incluso detenido en su totalidad) tras la administración de la primera dosis para evitar que el ataque de angioedema mediado por bradiginina (p. ej., el ataque de BK-AEnH, preferentemente el ataque de HAE) vuelva a aumentar en gravedad. La segunda dosis puede administrarse al menos unas 6 horas (p. ej., unas 6 horas) después de la primera dosis. Incluso si la gravedad del ataque de angioedema mediado por bradiginina (p. ej., el ataque de BK-AEnH, preferiblemente el ataque de HAE) parece haberse reducido (o incluso detenido en su totalidad) tras la administración de la primera y/o segunda dosis, los comprimidos bucodispersables tal como se establece en las reivindicaciones adjuntas para su uso en los tratamientos a demanda de un ataque de angioedema mediado por bradiginina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE) de la invención pueden comprender la administración de una tercera dosis que comprende 500 mg del compuesto (p. ej. como dos comprimidos que comprenden 250 mg del compuesto) para evitar que el ataque de angioedema mediado por bradiginina (p. ej. el ataque de BK-AEnH, preferentemente el ataque de HAE) vuelva a aumentar en gravedad.

[0342] La tercera dosis puede administrarse al menos unas 6 horas (p. ej., unas 6 horas) después de la segunda dosis.

[0343] Alternativamente, los comprimidos bucodispersables como se establece en las reivindicaciones anexas para su uso en los tratamientos a demanda de un ataque de angioedema mediado por bradiginina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE) de la invención pueden comprender la administración de una primera dosis que comprende 550 mg del compuesto (p. ej., como dos comprimidos que comprenden 275 mg del compuesto), y luego la administración de una segunda dosis que comprende 550 mg del compuesto (p. ej., como dos comprimidos que comprenden 275 mg del compuesto), incluso si la gravedad del ataque de angioedema mediado por bradiginina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE) parece haberse reducido (o incluso detenido en su totalidad) tras la administración de la primera dosis para evitar que el ataque de angioedema mediado por bradiginina (p. ej. el ataque de BK-AEnH, preferentemente el ataque de HAE) vuelva a aumentar en gravedad. La segunda dosis puede administrarse al menos unas 6 horas (p. ej., unas 6 horas) después de la primera dosis. Incluso si la gravedad del ataque

de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., el ataque de BK-AEnH, preferiblemente el ataque de HAE) parece haberse reducido (o incluso detenido en su totalidad) tras la administración de la primera y/o segunda dosis, los comprimidos bucodispersables tal como se establece en las reivindicaciones adjuntas para su uso en los tratamientos a demanda de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE) de la invención pueden comprender la administración de una tercera dosis que comprende 550 mg del compuesto (p. ej. como dos comprimidos que comprenden 275 mg del compuesto) para evitar que el ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej. el ataque de BK-AEnH, preferentemente el ataque de HAE) vuelva a aumentar en gravedad. La tercera dosis puede administrarse al menos unas 6 horas (p. ej., unas 6 horas) después de la segunda dosis.

[0344] Alternativamente, los comprimidos bucodispersables como se establece en las reivindicaciones anexas para su uso en los tratamientos a demanda de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE) de la invención pueden comprender la administración de una primera dosis que comprende 600 mg del compuesto (p. ej., como dos comprimidos que comprenden 300 mg del compuesto), y luego la administración de una segunda dosis que comprende 600 mg del compuesto (p. ej., como dos comprimidos que comprenden 300 mg del compuesto), incluso si la gravedad del ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE) parece haberse reducido (o incluso detenido en su totalidad) tras la administración de la primera dosis para evitar que el ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej. el ataque de BK-AEnH, preferentemente el ataque de HAE) vuelva a aumentar en gravedad. La segunda dosis puede administrarse al menos unas 6 horas (p. ej., unas 6 horas) después de la primera dosis. Incluso si la gravedad del ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., el ataque de BK-AEnH, preferiblemente el ataque de HAE) parece haberse reducido (o incluso detenido en su totalidad) tras la administración de la primera y/o segunda dosis, los comprimidos bucodispersables tal como se establece en las reivindicaciones adjuntas para su uso en los tratamientos a demanda de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE) de la invención pueden comprender la administración de una tercera dosis que comprende 600 mg del compuesto (p. ej. como dos comprimidos que comprenden 300 mg del compuesto) para evitar que el ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej. el ataque de BK-AEnH, preferentemente el ataque de HAE) vuelva a aumentar en gravedad. La tercera dosis puede administrarse al menos unas 6 horas (p. ej., unas 6 horas) después de la segunda dosis.

[0345] Los comprimidos bucodispersables como se establece en las reivindicaciones anexas para su uso en los tratamientos a demanda de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE) de la invención pueden comprender no administrar más de tres dosis en un período de 24 horas (p. ej., tres dosis que comprenden 500 mg del compuesto, opcionalmente como 6 comprimidos que comprenden cada uno 250 mg del compuesto). Alternativamente, los comprimidos bucodispersables según se establece en las reivindicaciones anexas para su uso en los tratamientos a demanda de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE) de la invención pueden comprender no administrar más de tres dosis en un período de 24 horas (p. ej., tres dosis que comprendan 550 mg del compuesto, opcionalmente como 6 comprimidos cada uno de los cuales comprenda 275 mg del compuesto). Alternativamente, los comprimidos bucodispersables según se establece en las reivindicaciones anexas para su uso en los tratamientos a demanda de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE) de la invención pueden comprender no administrar más de tres dosis en un período de 24 horas (p. ej., tres dosis que comprendan 600 mg del compuesto, opcionalmente como 6 comprimidos que comprendan cada uno 300 mg del compuesto).

Comprimidos bucodispersables de la presente invención para su uso en el tratamiento profiláctico a demanda del ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., ataques de AEnH BK, preferentemente ataques de HAE).

[0346] De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona un comprimido bucodispersable como se establece en las reivindicaciones anexas para su uso en un método para tratar el angioedema mediado por bradicinina (p. ej. BK-AEnH, preferiblemente HAE) a demanda, dicho método comprende: administrar uno o más de los comprimidos bucodispersables que comprenden KVD900 según la presente invención a un paciente que lo necesite, en el que el uno o más comprimidos bucodispersables se administran a demanda para reducir profilácticamente la probabilidad de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE).

[0347] En algunas realizaciones, KVD900 puede administrarse para prevenir un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE). Como se ha indicado anteriormente, preferiblemente el angioedema mediado por bradicinina es el HAE.

[0348] Como se discutió anteriormente, los comprimidos bucodispersables como se establece en las reivindicaciones anexas para su uso en tratamientos de acuerdo con la invención no requieren la dosificación de KVD900 a intervalos regulares para proporcionar una terapia profiláctica. De hecho, en algunas realizaciones, KVD900 puede administrarse a demanda. Por ejemplo, la KVD900 puede administrarse a demanda para reducir la probabilidad de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE), p. ej., para prevenir un ataque de angioedema mediado por bradicinina (como un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE) cuando se prevé que se inducirá (o desencadenará) un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE), es decir, cuando se prevé que el paciente sufrirá un ataque de

angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE). En algunas realizaciones, el paciente puede anticipar que se inducirá (o desencadenará) un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE). En algunas realizaciones, un profesional médico, como un profesional médico con conocimientos sobre el angioedema mediado por bradicinina (p. ej., BK-AEnH, preferentemente HAE), puede anticipar que se inducirá (o desencadenará) un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferentemente un ataque de HAE). En algunas realizaciones, un cuidador del paciente puede anticipar que se inducirá (o desencadenará) un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE). Por ejemplo, un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE) puede ser inducido (o desencadenado) por diversos estímulos como traumas físicos (p. ej., procedimientos médicos, dentales o quirúrgicos) y/o estrés (p. ej., situaciones de alto estrés como el estrés mental, que en algunos casos puede estar asociado a la realización de exámenes o al estrés mental asociado a un procedimiento médico, dental o quirúrgico). Por ejemplo, un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE) puede ser inducido (o desencadenado) por los elevados niveles de estrés/ansiedad del paciente cuando éste podría esperar tener un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE). Además, la frecuencia de los ataques de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., ataques de BK-AEnH, preferiblemente ataques de HAE) puede variar con el tiempo en el mismo paciente. A menudo, los pacientes pueden sufrir periodos en los que la frecuencia de los casos de ataques de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., ataques de BK-AEnH, preferentemente ataques de HAE) es mayor de lo normal. Por lo tanto, se puede anticipar un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE) durante los periodos en los que el paciente sufre con mayor frecuencia ataques de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., ataques de BK-AEnH, preferiblemente ataques de HAE) en comparación con lo normal. Quienes estén familiarizados con el angioedema mediado por bradicinina (p. ej., ataques de BK-AEnH, preferiblemente HAE) sabrán que los ataques de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., ataques de BK-AEnH, preferiblemente ataques de HAE) pueden inducirse (o desencadenarse) de este modo. Los pacientes, los profesionales médicos con conocimientos sobre el angioedema mediado por bradicinina (p. ej., BK-AEnH, preferiblemente HAE) y los cuidadores de los pacientes también pueden ser astutos a la hora de anticiparse a dichos desencadenantes. Así, de acuerdo con la invención, el tratamiento puede administrarse a demanda cuando se prevé que el paciente será sometido a uno o más de estos estímulos o circunstancias.

[0349] Como se ha comentado anteriormente, al paciente se le puede administrar KVD900 como parte de un tratamiento profiláctico a demanda de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE). Como se ha comentado anteriormente, este tratamiento reduce la probabilidad de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE). Sin embargo, en algunas circunstancias, un paciente puede sufrir un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE). Por lo tanto, una realización de la invención es que al paciente se le puede administrar KVD900 como parte de un tratamiento profiláctico a demanda de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE), como se ha comentado anteriormente, que comprende además tomar una dosis a demanda de KVD900 al reconocer un síntoma de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE) para tratar un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE) en caso de que surja. Estos tratamientos a demanda de las crisis de angioedema mediadas por bradicinina (p. ej., las crisis de BK-AEnH, preferentemente las crisis de HAE) se han comentado anteriormente.

[0350] Así, en algunas realizaciones, se proporciona un comprimido bucodispersable como se establece en las reivindicaciones anexas para su uso en un método para tratar el angioedema mediado por bradicinina (p. ej. BK-AEnH, preferentemente HAE) a demanda, comprendiendo dicho método: administrar uno o más de los comprimidos bucodispersables que comprenden KVD900 según la presente invención a un paciente que lo necesite, en el que el uno o más comprimidos bucodispersables se administran a demanda para reducir profilácticamente la probabilidad de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej. un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE), comprendiendo además la administración de uno o más comprimidos bucodispersables a demanda tras el reconocimiento de un síntoma de un ataque agudo de HAE.

[0351] En algunas realizaciones de cualquiera de los comprimidos bucodispersables según se establece en las reivindicaciones anexas para su uso en los tratamientos a demanda de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE) de la invención, se puede administrar al paciente una dosis única de KVD900 para tratar el ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., el ataque de BK-AEnH, preferiblemente el ataque de HAE). En algunas otras realizaciones de cualquiera de los comprimidos bucodispersables según se establece en las reivindicaciones anexas para su uso en los tratamientos a demanda de ataques de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., ataques de BK-AEnH, preferentemente ataques de HAE) de la invención, se pueden administrar al paciente múltiples dosis de KVD900 para tratar el ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., el ataque de BK-AEnH, preferentemente el ataque de HAE). Por ejemplo, el tratamiento a demanda puede comprender la administración de dos dosis de KVD900 en un periodo de 24 horas a partir de la toma de la primera dosis. Alternativamente, el tratamiento a demanda puede comprender la administración de tres dosis de KVD900 en un periodo de 24 horas a partir de la toma de la primera dosis. Alternativamente, el tratamiento a demanda puede comprender la administración de cuatro dosis de KVD900 en un periodo de 24 horas a partir de la toma de la primera dosis. Cuando se toman varias dosis, éstas pueden espaciarse uniformemente, de modo que haya un periodo de tiempo aproximadamente

igual entre cada dosis, p. ej., tomando la dosis siguiente a las 8 horas, 16 horas y 24 horas de la dosis inicial.

[0352] En algunas realizaciones de los comprimidos bucodispersables según se establece en las reivindicaciones anexas para su uso en cualquiera de los tratamientos profilácticos a demanda de los ataques de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., ataques de BK-AEnH, preferiblemente ataques de HAE) descritos en el presente documento, se pueden administrar al paciente dos dosis al día. Estas dos dosis pueden administrarse simultánea, separada o secuencialmente. En algunas realizaciones, las dos dosis pueden administrarse en cualquier momento del día, siendo el intervalo entre las dos dosis específico para el paciente. En algunas realizaciones, la segunda dosis puede administrarse dentro de las 2 horas siguientes a la primera (más específicamente, entre 1 y 2 horas después de la primera dosis). En algunas realizaciones, la segunda dosis puede administrarse entre aproximadamente 1 y aproximadamente 4 horas después de la primera (más específicamente, entre aproximadamente 1 y 3 horas, aproximadamente 2 y 3 horas, o entre 3 horas y aproximadamente 4 horas, después de la primera dosis). En algunas realizaciones, la segunda dosis puede administrarse entre aproximadamente 4 y unas 12 horas después de la primera (más específicamente, entre aproximadamente 4 y unas 8 horas, o a unas 6 horas, después de la primera dosis). En algunas realizaciones, la segunda dosis puede administrarse entre aproximadamente 2 y aproximadamente 6 horas después de la primera (más específicamente, entre aproximadamente 3 y aproximadamente 6 horas, después de la primera dosis). En algunas realizaciones, la segunda dosis puede administrarse dentro de las 8 horas siguientes a la primera (más específicamente, entre 4 y 8 horas después de la primera dosis). En algunas realizaciones, la segunda dosis puede administrarse dentro de las 12 horas siguientes a la primera (más específicamente, entre 8 y 12 horas después de la primera dosis). En algunas realizaciones, la segunda dosis puede administrarse dentro de las 16 horas siguientes a la primera (más específicamente, entre 12 y 16 horas después de la primera dosis). En algunas realizaciones, la segunda dosis puede administrarse dentro de las 20 horas siguientes a la primera (más específicamente, entre las 16 y las 20 horas siguientes a la primera dosis). En algunas realizaciones, la segunda dosis puede administrarse dentro de las 24 horas siguientes a la primera (más específicamente, entre las 20 y las 24 horas siguientes a la primera dosis). En algunas realizaciones, cada una de las dos dosis puede ser de 500 mg de KVD900. Alternativamente, cada una de las dos dosis puede ser de 550 mg de KVD900. Alternativamente, cada una de las dos dosis puede ser de 600 mg de KVD900.

[0353] En cualquiera de las realizaciones relativas a los comprimidos bucodispersables según se establece en las reivindicaciones anexas para su uso en tratamientos profilácticos a demanda de ataques de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE) aquí descritos, se puede administrar al paciente la dosis diaria en dos dosis al día, en las que la segunda dosis se puede administrar al menos unas 6 horas después de la primera dosis. El paciente puede recibir la dosis diaria en dos dosis al día, en las que la segunda dosis puede administrarse entre 5 y 7 horas después de la primera. Más concretamente, se puede administrar al paciente la dosis diaria en dos dosis al día, en las que la segunda dosis se administra unas 6 horas después de la primera. En estas realizaciones, cada una de las dos dosis puede ser de 500 mg de KVD900. Cada una de estas cantidades posológicas de 500 mg pueden ser dos comprimidos bucodispersables que contengan 250 mg de KVD900. Alternativamente, en estas realizaciones, cada una de las dos dosis puede ser de 550 mg de KVD900. Cada una de estas cantidades posológicas de 550 mg pueden ser dos comprimidos bucodispersables que contengan 275 mg de KVD900. Alternativamente, en estas realizaciones, cada una de las dos dosis puede ser de 600 mg de KVD900. Cada una de estas cantidades posológicas de 600 mg pueden ser dos comprimidos bucodispersables que contengan 300 mg de KVD900.

[0354] En algunas realizaciones de los comprimidos bucodispersables según se establece en las reivindicaciones anexas para su uso en cualquiera de los tratamientos profilácticos a demanda de los ataques de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., ataques de BK-AEnH, preferiblemente ataque de HAE) descritos en el presente documento, se puede administrar al paciente la dosis diaria en tres dosis al día. Estas tres dosis pueden administrarse simultánea, separada o secuencialmente. En algunas realizaciones, las tres dosis pueden administrarse en cualquier momento del día, siendo el intervalo entre las tres dosis específico para el paciente. En algunas realizaciones, la segunda y la tercera dosis pueden administrarse dentro de las 4 horas siguientes a la primera. Más específicamente, la segunda dosis puede administrarse entre 1 y 3 horas después de la primera dosis y la tercera dosis puede administrarse entre 3 y 4 horas después de la primera dosis. La segunda dosis puede administrarse entre aproximadamente 4 y 12 horas después de la primera (más específicamente, entre aproximadamente 4 y 8 horas, o aproximadamente 6 horas después de la primera dosis), y la tercera dosis puede administrarse entre aproximadamente 4 y 12 horas después de la segunda (más específicamente, entre aproximadamente 4 y 8 horas, o aproximadamente 6 horas después de la segunda dosis). Más concretamente, la segunda dosis puede administrarse aproximadamente 2 horas después de la primera dosis y la tercera dosis puede administrarse aproximadamente 4 horas después de la primera dosis. En algunas realizaciones, la segunda y la tercera dosis pueden administrarse dentro de las 8 horas siguientes a la primera. Más específicamente, la segunda dosis puede administrarse entre 3 y 5 horas después de la primera dosis y la tercera dosis puede administrarse entre 7 y 8 horas después de la primera dosis. Más concretamente, la segunda dosis puede administrarse unas 4 horas después de la primera dosis y la tercera dosis puede administrarse unas 8 horas después de la primera dosis. En algunas realizaciones, la segunda y la tercera dosis pueden administrarse dentro de las 16 horas siguientes a la primera. Más específicamente, la segunda dosis puede administrarse entre 7 y 9 horas después de la primera dosis y la tercera dosis puede administrarse entre 15 y 16 horas después de la primera dosis. Más concretamente, la segunda dosis puede administrarse unas 8 horas después de la primera dosis y la tercera dosis puede administrarse unas 16 horas después de la primera dosis. En algunas realizaciones, cada una de las tres dosis puede ser de 500 mg de KVD900. Alternativamente, cada una de las tres dosis puede ser de 550 mg de KVD900. Alternativamente, cada una de las tres dosis puede ser de 600 mg de KVD900.

[0355] En cualquiera de las realizaciones relativas a los comprimidos bucodispersables según se establece en las reivindicaciones anexas para su uso en los tratamientos profilácticos a demanda de los ataques de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., ataques de BK-AEnH, preferiblemente ataques de HAE) descritos en el presente documento, se puede administrar al paciente la dosis diaria en tres dosis al día, en las que la segunda y tercera dosis se pueden administrar al menos unas 6 horas después de la dosis precedente. El paciente puede recibir la dosis diaria en tres dosis al día, en las que la segunda dosis puede administrarse entre 5 y 7 horas después de la primera dosis, y la tercera dosis puede administrarse entre 11 y 13 horas después de la primera dosis. Más específicamente, el paciente puede recibir la dosis diaria en tres dosis al día, en las que la segunda dosis puede administrarse unas 6 horas después de la primera dosis y la tercera dosis puede administrarse unas 12 horas después de la primera dosis. En estas realizaciones, cada una de las tres dosis puede ser de 500 mg de KVD900. Cada una de estas cantidades posológicas de 500 mg pueden ser dos comprimidos bucodispersables que contengan 250 mg de KVD900. Alternativamente, en estas realizaciones, cada una de las tres dosis puede ser de 550 mg de KVD900. Cada una de estas cantidades posológicas de 550 mg pueden ser dos comprimidos bucodispersables que contengan 275 mg de KVD900. Alternativamente, en estas realizaciones, cada una de las tres dosis puede ser de 600 mg de KVD900. Cada una de estas cantidades posológicas de 600 mg pueden ser dos comprimidos bucodispersables que contengan 300 mg de KVD900.

[0356] Pueden administrarse múltiples dosis si, p. ej., existe una necesidad continua de reducir profilácticamente la probabilidad de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE), p. ej., si el paciente sigue anticipando que podría inducirse un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE), como se ha comentado anteriormente. En consecuencia, los comprimidos bucodispersables según se establece en las reivindicaciones anexas para su uso en los tratamientos a demanda de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE) de la invención puede comprender la administración de una primera dosis, y luego administrar una segunda dosis si existe una necesidad continuada de reducir profilácticamente la probabilidad de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE) después de administrar la primera dosis. Los comprimidos bucodispersables descritos en las reivindicaciones adjuntas para su uso en los tratamientos a demanda de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE) de la invención también pueden comprender la administración de una primera dosis y, a continuación, la administración de una segunda dosis si sigue existiendo la necesidad de reducir profilácticamente la probabilidad de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE) después de administrar la primera dosis y, a continuación, la administración de una tercera dosis si sigue existiendo la necesidad de reducir profilácticamente la probabilidad de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE), después de administrar la segunda dosis. En cada caso, cada dosis posterior puede administrarse simultánea, separada o secuencialmente. En cada caso, cada dosis puede comprender 500 mg de KVD900, p. ej., administrados como dos comprimidos bucodispersables que comprenden 250 mg de KVD900. Alternativamente, cada dosis puede comprender 550 mg de KVD900, p. ej., administrado como dos comprimidos bucodispersables que comprenden 275 mg de KVD900. Alternativamente, cada dosis puede comprender 600 mg de KVD900, p. ej., administrado como dos comprimidos bucodispersables que comprenden 300 mg de KVD900.

[0357] Específicamente, los tratamientos profilácticos a demanda de ataques agudos de HAE descritos en el presente documento pueden comprender la administración de una primera dosis que comprenda 500 mg del compuesto (p. ej., como dos comprimidos cada uno de los cuales comprenda 250 mg del compuesto), y luego administrar una segunda dosis que comprenda 500 mg del compuesto (p. ej., como dos comprimidos cada uno de los cuales comprenda 250 mg del compuesto) si existe una necesidad continua de reducir profilácticamente la probabilidad de un ataque agudo de HAE después de administrar la primera dosis. La segunda dosis puede administrarse al menos unas 6 horas (p. ej., unas 6 horas) después de la primera dosis. Si existe una necesidad continuada de reducir profilácticamente la probabilidad de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE) después de la segunda dosis, los comprimidos bucodispersables tal como se establece en las reivindicaciones adjuntas para su uso en los tratamientos a demanda de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE) de la invención puede comprender la administración de una tercera dosis que comprende 500 mg del compuesto (p. ej., como dos comprimidos que comprenden cada uno 250 mg del compuesto). La tercera dosis puede administrarse al menos unas 6 horas (p. ej., unas 6 horas) después de la segunda dosis.

[0358] Específicamente, los tratamientos profilácticos a demanda de ataques agudos de HAE descritos en el presente documento pueden comprender la administración de una primera dosis que comprenda 550 mg del compuesto (p. ej., como dos comprimidos cada uno de los cuales comprenda 275 mg del compuesto), y luego administrar una segunda dosis que comprenda 550 mg del compuesto (p. ej., como dos comprimidos cada uno de los cuales comprenda 275 mg del compuesto) si existe una necesidad continua de reducir profilácticamente la probabilidad de un ataque agudo de HAE después de administrar la primera dosis. La segunda dosis puede administrarse al menos unas 6 horas (p. ej., unas 6 horas) después de la primera dosis. Si existe una necesidad continuada de reducir profilácticamente la probabilidad de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE) después de la segunda dosis, los comprimidos bucodispersables tal como se establece en las reivindicaciones adjuntas para su uso en los tratamientos a demanda de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE) de la invención puede comprender la administración de una tercera dosis que comprende 550 mg del compuesto (p. ej., como dos comprimidos que comprenden cada uno 275 mg del compuesto).

La tercera dosis puede administrarse al menos unas 6 horas (p. ej., unas 6 horas) después de la segunda dosis.

[0359] Específicamente, los tratamientos profilácticos a demanda de ataques agudos de HAE descritos en el presente documento pueden comprender la administración de una primera dosis que comprenda 600 mg del compuesto (p. ej., como dos comprimidos cada uno de los cuales comprenda 300 mg del compuesto), y luego administrar una segunda dosis que comprenda 600 mg del compuesto (p. ej., como dos comprimidos cada uno de los cuales comprenda 300 mg del compuesto) si existe una necesidad continua de reducir profilácticamente la probabilidad de un ataque agudo de HAE después de administrar la primera dosis. La segunda dosis puede administrarse al menos unas 6 horas (p. ej., unas 6 horas) después de la primera dosis. Si existe una necesidad continuada de reducir profilácticamente la probabilidad de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE) después de la segunda dosis, los comprimidos bucodispersables tal como se establece en las reivindicaciones adjuntas para su uso en los tratamientos a demanda de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej. un ataque de BK-AEnH, preferentemente un ataque de HAE) de la invención puede comprender la administración de una tercera dosis que comprende 600 mg del compuesto (p. ej. como dos comprimidos que comprenden cada uno 300 mg del compuesto). La tercera dosis puede administrarse al menos unas 6 horas (p. ej., unas 6 horas) después de la segunda dosis.

[0360] Los tratamientos profilácticos a demanda de ataques de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., ataques de BK-AEnH, preferiblemente ataques de HAE) descritos en el presente documento pueden comprender no administrar más de tres dosis en un periodo de 24 horas (p. ej., tres dosis que comprendan 500 mg del compuesto, opcionalmente como 6 comprimidos que comprendan cada uno 250 mg del compuesto). Alternativamente, los tratamientos profilácticos a demanda de ataques de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., ataques de BK-AEnH, preferiblemente ataques de HAE) descritos en el presente documento pueden comprender no administrar más de tres dosis en un periodo de 24 horas (p. ej., tres dosis que comprendan 550 mg del compuesto, opcionalmente como 6 comprimidos que comprendan 275 mg del compuesto cada uno). Alternativamente, los tratamientos profilácticos a demanda de ataques de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., ataques de BK-AEnH, preferiblemente ataques de HAE) descritos en el presente documento pueden comprender no administrar más de tres dosis en un periodo de 24 horas (p. ej., tres dosis que comprendan 600 mg del compuesto, opcionalmente como 6 comprimidos que comprendan cada uno 300 mg del compuesto).

Comprimidos bucodispersables de la presente invención para su uso en el tratamiento profiláctico continuo y regular del angioedema mediado por bradicinina (p. ej., AEnH de BK, preferentemente HAE).

[0361] De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona una comprimido bucodispersable como se establece en las reivindicaciones anexas para su uso en un método para tratar el angioedema mediado por bradicinina (p. ej., angioedema mediado por bradicinina). BK-AEnH, preferiblemente HAE), dicho método comprende: administrar uno o más de los comprimidos bucodispersables que comprenden KVD900 según la presente invención a un paciente que lo necesite, en el que el uno o más comprimidos bucodispersables se administran para reducir profilácticamente la probabilidad de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE), en el que el uno o más comprimidos bucodispersables de la presente invención se administran regularmente al paciente.

[0362] El término "administrado regularmente" se refiere a la administración continua de KVD900 a intervalos regulares (p. ej., una vez a la semana, dos veces a la semana, etc.) para proporcionar un tratamiento eficaz. La KVD900 se administra en uno o más ODT descritos en este documento. El profesional sanitario comprendería fácilmente lo que se entiende por administración regular (o continua).

[0363] En algunas realizaciones, KVD900 puede administrarse para prevenir un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE).

[0364] En algunas realizaciones, uno o más comprimidos bucodispersables pueden administrarse una vez al día. En otra realización, uno o más comprimidos bucodispersables pueden administrarse dos veces al día. En otra realización, uno o más comprimidos bucodispersables pueden administrarse tres veces al día. En otra realización, uno o más comprimidos bucodispersables pueden administrarse en días alternos.

[0365] Como se ha comentado anteriormente, al paciente se le puede administrar KVD900 como parte de un tratamiento profiláctico continuo y regular del angioedema mediado por bradicinina (p. ej., BK-AEnH, preferiblemente HAE). Como se ha comentado anteriormente, este tratamiento reduce la probabilidad de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE). Sin embargo, en algunas circunstancias, un paciente puede sufrir un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE). Así pues, una realización de la invención consiste en que se puede administrar KVD900 al paciente como parte de un tratamiento profiláctico continuo y regular del angioedema mediado por bradicinina (p. ej., angioedema mediado por BK-AEnH). BK-AEnH, preferiblemente HAE), como se ha comentado anteriormente, que comprende además tomar una dosis a demanda de KVD900 al reconocer un síntoma de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE) para tratar un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE) en caso de que surja. Estos tratamientos a demanda de las crisis de angioedema mediadas por bradicinina (p. ej., las crisis de BK-AEnH, preferiblemente una crisis de HAE) se comentan más arriba.

[0366] Por lo tanto, en algunas realizaciones, se proporciona un comprimido bucodispersable como se establece en las reivindicaciones anexas para su uso en un método para tratar el angioedema mediado por bradicinina (p. ej. BK-AEnH, preferentemente AEH), comprendiendo dicho método: administrar uno o más de los comprimidos bucodispersables que comprenden KVD900 según la presente invención a un paciente que lo necesite, en el que los uno o más comprimidos bucodispersables se administran para reducir profilácticamente la probabilidad de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de AEH), en el que uno o más comprimidos bucodispersables de la presente invención se administran regularmente al paciente, comprendiendo además la administración de uno o más comprimidos bucodispersables a demanda tras el reconocimiento de un síntoma de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de AEH).

BK-AEnH

[0367] Como se ha indicado anteriormente, el angioedema mediado por bradicinina puede ser BK-AEnH.

[0368] Cuando el BK-AEnH es angioedema inducido por el inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4, el BK-AEnH puede ser inducido por el uso del inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 como fármaco antidiabético. La BK-AEnH puede ser inducida por el inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 sitagliptina, metformina, saxagliptina, linagliptina, empagliflozina, alogliptina o pioglitazona.

[0369] Cuando el BK-AEnH es un angioedema inducido por un inhibidor de As, el BK-AEnH puede ser inducido por benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril o trandolapril.

[0370] Cuando el BK-AEnH es angioedema inducido por tPA, el BK-AEnH puede ser inducido por terapia trombolítica utilizando un activador tisular del plasminógeno. El paciente puede estar recibiendo un tratamiento trombolítico con un activador tisular del plasminógeno, p. ej., para tratar un ictus agudo, como un ictus isquémico.

[0371] Cuando el BK-AEnH es angioedema no hereditario con inhibidor C1 normal (AE-nC1 Inh) y es inducido por fármacos(esdecir, AE-nC1 Inh inducido por fármacos), el BK-AEnH puede ser inducido por fármacos por al menos uno de un agente antiinflamatorio no esteroideo, un antibiótico β -lactámico y un antibiótico no β -lactámico. El agente antiinflamatorio no esteroideo puede ser al menos uno de los siguientes: aspirina, celecoxib, diclofenaco, diflunisal, etodolaco, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, nabumetona, naproxeno, oxaprozina, piroxicam, salsalato, sulindaco y tolmetina.

[0372] Cuando el BK-AEnH es angioedema no hereditario con inhibidor C1 normal (AE-nC1 Inh) y es inducido por fármacos(esdecir, AE-nC1 Inh inducido por fármacos), el BK-AEnH puede ser inducido por un bloqueador del receptor de angiotensina II (ARB). Por ejemplo, la BK-AEnH puede ser inducida por azilsartán, candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán, telmisartán o valsartán.

[0373] Cuando la BK-AEnH es inducida por fármacos AE-nC1 Inh, la BK-AEnH puede ser inducida por fármacos betabloqueantes.

[0374] Cuando el BK-AEnH es angioedema no hereditario con Inhibidor C1 normal (AE-nC1 Inh) y es inducido por hormonas, el AE-nC1 Inh puede ser inducido hormonalmente por un anticonceptivo hormonal. En algunas realizaciones, la AE-nC1 Inh puede ser inducida hormonalmente por estrógenos. Por ejemplo, el paciente puede ser una mujer y estar tomando estrógenos, p. ej. como anticonceptivo.

Administración

[0375] En cualquiera de las realizaciones de la invención relativas a los comprimidos bucodispersables según se establece en las reivindicaciones anexas para su uso en los tratamientos de la invención aquí descritos, KVD900 se administra por vía oral en forma de comprimido bucodispersable en una cantidad terapéuticamente eficaz.

[0376] KVD900 puede administrarse en una dosis diaria de entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 2000 mg por día. "Dosis diaria": la cantidad total administrada en un día. Más específicamente, el compuesto de Fórmula A puede administrarse en una dosis diaria de entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 1500 mg, aproximadamente 300 mg y aproximadamente 1800 mg, aproximadamente 100 mg y aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 200 mg y aproximadamente 1200 mg, aproximadamente 300 mg y aproximadamente 1200 mg, aproximadamente 600 mg y aproximadamente 1200 mg, alrededor de 550 mg y alrededor de 1200 mg, alrededor de 500 mg y alrededor de 1000 mg, alrededor de 450 mg y alrededor de 900 mg, alrededor de 450 mg y alrededor de 600 mg, alrededor de 500 mg y alrededor de 700 mg (más específicamente, 600 mg), alrededor de 800 mg y alrededor de 1000 mg al día, alrededor de 900 mg y alrededor de 1400 mg (más específicamente 1200 mg), o alrededor de 900 mg y alrededor de 1200 mg. En una realización específica, la dosis diaria es de 300 mg. En otra realización específica, la dosis diaria es de 500 mg. En otra realización específica, la dosis diaria es de 550 mg. En otra realización específica, la dosis diaria es de 600 mg. En otra realización específica, la dosis diaria es de 900 mg. En otra realización específica, la dosis diaria es de 1000 mg. En otra realización específica, la dosis diaria es de 1100 mg. En otra realización específica, la dosis diaria es de 1200 mg. En otra realización

específica, la dosis diaria es de 1500 mg. En otra realización específica, la dosis diaria es de 1650 mg. En otra realización específica, la dosis diaria es de 1800 mg.

5 **[0377]** La dosis diaria puede administrarse como una sola dosis, o subdividirse en múltiples dosis para su administración periódica durante el día. A su vez, cada dosis puede administrarse como una única forma farmacéutica, o subdividirse en múltiples formas farmacéuticas. Cuando se utilicen múltiples dosis y múltiples formas farmacéuticas, éstas pueden administrarse simultáneamente, por separado o secuencialmente.

10 **[0378]** En algunas realizaciones, cada forma farmacéutica unitaria que comprende KVD900 comprende aproximadamente 250 mg de KVD900. Alternativamente, cada forma farmacéutica unitaria que comprende KVD900 comprende aproximadamente 275 mg de KVD900. Alternativamente, cada forma farmacéutica unitaria que comprende KVD900 comprende aproximadamente 300 mg de KVD900.

15 **[0379]** Cada dosis administrada al paciente puede comprender 500 mg de KVD900 que pueden subdividirse en dos comprimidos que comprenden 250 mg de KVD900. Alternativamente, cada dosis administrada al paciente puede comprender 550 mg de KVD900 que pueden subdividirse en dos comprimidos que comprenden 275 mg de KVD900. Alternativamente, cada dosis administrada al paciente puede comprender 600 mg de KVD900 que pueden subdividirse en dos comprimidos que comprenden 300 mg de KVD900.

20 **[0380]** Alternativamente, cada dosis puede comprender 250 mg del compuesto que puede ser un comprimido que comprende 250 mg del compuesto. Alternativamente, cada dosis puede comprender 275 mg del compuesto que puede ser un comprimido que comprende 275 mg del compuesto. Alternativamente, cada dosis puede comprender 300 mg del compuesto que puede ser un comprimido que comprende 300 mg del compuesto.

25 **[0381]** En una realización específica, se administra al paciente una dosis diaria de 500 mg, que se administra como una dosis. En una realización específica, al paciente se le administra una dosis diaria de 550 mg, que se administra como una dosis. En otra realización específica, al paciente se le administra una dosis diaria de 600 mg, que se administra como una dosis.

30 **[0382]** En otra realización específica, se administra al paciente una dosis diaria de 1000 mg, que se administra como dos cantidades de dosis. En particular, la segunda dosis se administra entre 2 y 6 horas después de la primera, preferiblemente entre 3 y 6 horas después de la primera dosis. Alternativamente, se administra al paciente una dosis diaria de 1100 mg, que se administra en dos dosis. En particular, la segunda dosis se administra entre 2 y 6 horas después de la primera, preferiblemente entre 3 y 6 horas después de la primera dosis. Alternativamente, se administra al paciente una dosis diaria de 1.200 mg, que se administra en dos dosis. En particular, la segunda dosis se administra entre 2 y 6 horas después de la primera, preferiblemente entre 3 y 6 horas después de la primera dosis.

35 **[0383]** En otra realización específica, se administra al paciente una dosis diaria de 1500 mg, que se administra en tres dosis. En particular, cuando la segunda dosis se administra entre 2 y 8 horas después de la primera (p. ej., a las 2 horas, 4 horas, 6 horas u 8 horas), y la tercera dosis se administra entre 4 y 16 horas después de la primera (p. ej., a las 4 horas, 6 horas, 8 horas, 12 horas o 16 horas). Alternativamente, se administra al paciente una dosis diaria de 1650 mg, que se administra en tres dosis. En particular, cuando la segunda dosis se administra entre 2 y 8 horas después de la primera (p. ej., a las 2 horas, 4 horas, 6 horas u 8 horas), y la tercera dosis se administra entre 4 y 16 horas después de la primera (p. ej., a las 4 horas, 6 horas, 8 horas, 12 horas o 16 horas). Alternativamente, se administra al paciente una dosis diaria de 1800 mg, que se administra en tres dosis. En particular, cuando la segunda dosis se administra entre 2 y 8 horas después de la primera (p. ej., a las 2 horas, 4 horas, 6 horas u 8 horas), y la tercera dosis se administra entre 4 y 16 horas después de la primera (p. ej., a las 4 horas, 6 horas, 8 horas, 12 horas o 16 horas).

50 **Otras particularidades de los comprimidos bucodispersables para su uso en los tratamientos de la invención**

[0384] Así, en los tratamientos de la invención, los uno o más comprimidos bucodispersables según la presente invención pueden administrarse a pacientes que los necesiten, en los que el paciente tiene entre 2 y menos de 18 años, más específicamente entre 2 y menos de 12 años. Alternativa o adicionalmente, los uno o más comprimidos bucodispersables según la presente invención pueden administrarse a un paciente que los necesite, en el que el paciente sufre un ataque laríngeo.

[0385] Alternativamente, los uno o más comprimidos bucodispersables según la presente invención pueden administrarse a pacientes que los necesiten, en los que el paciente es un paciente anciano que tiene dificultades para tragar comprimidos (p. ej., en pacientes mayores de 70 años). Alternativa o adicionalmente, los uno o más comprimidos bucodispersables según la presente invención pueden administrarse a un paciente que los necesite, en el que el paciente sufre un ataque laríngeo.

65 **[0386]** Como se muestra aquí, KVD900 tiene un rápido inicio de acción. Concretamente, la KVD900 es un potente inhibidor de la actividad de la calicreína plasmática y es muy eficaz para interrumpir el bucle de retroalimentación positiva del sistema de activación por contacto entre la calicreína plasmática, la precalicreína, el factor XII (FXII) y el factor XIIa (FXIIa). Los datos farmacocinéticos y farmacodinámicos proporcionados en el presente documento (y en los documentos

WO2020/249977 y WO2020/249979) demuestran que estos efectos se manifiestan rápidamente tras la administración oral de un comprimido bucodispersable que contiene KVD900. Por consiguiente, los comprimidos bucodispersables, tal como se exponen en las reivindicaciones anexas para su uso en los tratamientos de la invención, son de acción rápida y, por tanto, especialmente adecuados para tratar el angioedema mediado por bradicinina (p. ej., BK-AEnH, preferiblemente HAE) a demanda.

[0387] Los comprimidos bucodispersables como se establece en las reivindicaciones anexas para su uso en los tratamientos de la invención son particularmente ventajosos cuando la concentración de KVD900 es de al menos 500 ng/mL en plasma. Puede observarse una concentración plasmática de al menos 500 ng/mL tras la administración de una dosis de al menos unos 60 mg (más específicamente, al menos unos 70 mg o unos 80 mg) de KVD900.

[0388] Los comprimidos bucodispersables tal como se exponen en las reivindicaciones adjuntas para su uso en los tratamientos según la invención proporcionan una protección rápida frente a la escisión del HK (cininógeno de alto peso molecular) que es particularmente adecuada para reducir profilácticamente las posibilidades de un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH) y/o para acortar la gravedad (o incluso detener) un ataque de angioedema mediado por bradicinina en curso (p. ej., un ataque de HAE). p. ej. un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE) y/o para acortar la gravedad (o incluso detener) un ataque de angioedema mediado por bradicinina en curso (p. ej. un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE). Tal y como se describe aquí, los comprimidos bucodispersables tal y como se establece en las reivindicaciones anexas para su uso en los tratamientos según la invención también tienen un efecto farmacodinámico prolongado. Los efectos farmacodinámicos de KVD900 que están relacionados con el tratamiento del angioedema mediado por bradicinina (p. ej., BK-AEnH, preferiblemente HAE) incluyen proporcionar protección frente a la escisión de HK, que como se ha comentado anteriormente, puede causar un ataque de angioedema mediado por bradicinina (p. ej., un ataque de BK-AEnH, preferiblemente un ataque de HAE). Por ejemplo, la KVD900 puede proporcionar protección frente a la escisión de HK al menos (i) inhibiendo la calicreína plasmática, (ii) reduciendo la escisión de la precalicreína plasmática, y/o (iii) reduciendo la generación de Factor XIIa a partir de Factor XII.

Figuras

[0389] En las Figuras, el término "Compuesto" significa KVD900.

Figura 1: Patrón de difracción de rayos X en polvo de KVD900 generado en el Ejemplo 1.

Figura 2: Curva PK que muestra un perfil PK comparable del ODT de 500mg y 600mg al FCT de 600mg utilizado en el estudio de fase 2.

Figura 3: Curva LogPK de la curva PK de la Figura 2.

Figura 4: Concentraciones plasmáticas medias geométricas tras una dosis única de ODT de 500 mg y 600 mg o FCT de 600 mg

[0390] Las realizaciones proporcionadas en el presente documento pueden comprenderse mejor haciendo referencia a los siguientes ejemplos. Estos ejemplos pretenden ser ilustrativos de los tratamientos proporcionados en el presente documento, pero no son en modo alguno limitativos. De hecho, el alcance de la invención viene definido por las reivindicaciones.

[0391] Aunque en el presente documento se proporcionan ejemplos de ciertas realizaciones particulares, será evidente para los expertos en la materia que pueden realizarse diversos cambios y modificaciones. Dichas modificaciones también se incluyen en el ámbito de aplicación de las reivindicaciones adjuntas.

Detalles Experimentales Generales

[0392] En los siguientes ejemplos, se utilizan las siguientes abreviaturas y definiciones:

BK-AEnH	Angioedema no hereditario mediado por bradicinina
FCT	Comprimido recubierto
FXII	Factor XII
FXIIa	Factor XIIa
HAE	Angioedema hereditario
HK	Kininógeno de alto peso molecular
KVD900	N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-[(4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil)metil]pirazol-4-carboxamida
ODT	Comprimido bucodispersable

Ejemplo 1 - Preparación de KVD900

A. 1-(4-hidroximetil-bencil)-1H-piridin-2-ona

[0393] Se disolvió 4-(Clorometil)bencilalcohol (5,0 g, 31,93 mmol) en acetona (150 mL). Se añadieron 2-hidroxipiridina

(3,64 g, 38,3 mmol) y carbonato potásico (13,24 g, 95,78 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 h, tras lo cual el disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se recogió en cloroformo (100 mL). Esta solución se lavó con agua (30 mL), salmuera (30 mL), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (sílice), eluyente 3% MeOH / 97% CHCl₃, para dar un sólido blanco identificado como 1-(4-hidroximetil-bencil)-1H-piridin-2-ona (5,30 g, 24,62 mmol, 77% de rendimiento).

[M+Na]⁺ = 238

B. 1-(4-clorometil-bencil)-1H-piridin-2-ona

[0394] 1-(4-hidroximetil-bencil)-1H-piridin-2-ona (8,45 g, 39,3 mmol), DCM seco (80 mL) y trietilamina (7,66 ml, 55,0 mmol) se enfriaron en un baño de hielo. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (3,95 ml, 51,0 mmol) y se agitó en baño de hielo durante 15 min. Se retiró el baño de hielo y se continuó agitando a temperatura rt durante toda la noche. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (100 mL) y solución acuosa saturada de NH₄Cl (100 mL). La capa acuosa se extrajo con más DCM (2 × 50 mL) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar 1-(4-clorometil-bencil)-1H-piridin-2-ona (8,65 g, 36,6 mmol, 93 % de rendimiento) como sólido amarillo pálido.

[MH]⁺ = 234,1

C. 3-(metoximetil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

[0395] Se añadió carbonato de potasio (519 mg, 3,76 mmol) a una solución de 3-(metoximetil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (320 mg, 1,88 mmol; CAS no. 318496-66-1 (sintetizado según el método descrito en WO 2012/009009)) y 1-(4-(clorometil)bencil)piridin-2(1H)-ona (527 mg, 2,26 mmol) en DMF (5 mL) y se calentó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con salmuera (2 × 100 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se redujo *in vacuo*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash (columna de 40 g, 0-100% EtOAc en isohexanos) para obtener dos regioisómeros. El segundo isómero de la columna se recogió para obtener 3-(metoximetil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (378 mg, 1,01 mmol, 53,7 % de rendimiento) como una goma incolora.

[MH]⁺ = 368,2

D. Ácido 3-(metoximetil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico

[0396] Al 3-(metoximetil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (3,77 g, 10,26 mmol) en THF (5 mL) y MeOH (5 mL) se añadió solución de NaOH 2M (15,39 ml, 30,8 mmol) y se agitó a rt durante la noche. Se añadió HCl 1M (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se redujo *in vacuo* para dar ácido 3-(metoximetil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (1,22 g, 3,45 mmol, 33,6 % de rendimiento) como polvo blanco.

[MH]⁺ = 354,2

E. 3-Fluoro-4-metoxi-piridina-2-carbonitrilo

[0397] En un gran vial de microondas, se añadió cianuro de cobre (I) (1,304 g, 14,56 mmol) a una solución de 2-bromo-3-fluoro-4-metoxipiridina (1 g, 4,85 mmol) en DMF (5 mL). El vial de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y EtOAc (20 mL). La suspensión espesa se sonicó y requirió agua adicional (40 mL) y EtOAc (2 × 50 mL) con sonicación para romper el sólido precipitado. Las capas combinadas se filtraron a través de un tapón de celita y se aisló la capa orgánica, se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar un sólido verde pálido identificado como el compuesto deseado 3-fluoro-4-metoxi-piridina-2-carbonitrilo (100 mg, 0,578 mmol, rendimiento del 12 %).

F. Éster terc-butílico del ácido (3-fluoro-4-metoxi-piridin-2-ilmetil)-carbámico

[0398] Se disolvió 3-fluoro-4-metoxi-piridina-2-carbonitrilo (100 mg, 0,578 mmol) en metanol anhidro (10 mL, 247 mmol) y se añadió hexahidrato de cloruro de níquel (14 mg, 0,058 mmol) seguido de dicarbonato de di-terc-butilo (255 mg, 1,157 mmol). La solución verde pálida resultante se enfrió en un baño de hielo-sal hasta -5 °C y a continuación se añadió borohidruro sódico (153 mg, 4,05 mmol) por porciones manteniendo la temperatura de reacción ~0 °C. La solución de color marrón oscuro se dejó agitar a 0 °C y lentamente se dejó calentar hasta rt y luego se dejó agitar a rt durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad a 40 °C para obtener un residuo negro que se diluyó con DCM (10 mL) y se lavó con hidrogenocarbonato sódico (10 mL). Se formó una emulsión, por lo que los orgánicos se separaron *via* un cartucho separador de fases y se concentraron. El líquido crudo se purificó por cromatografía eluyendo con EtOAc / iso-Hexano para obtener el compuesto del título, éster terc-butílico del ácido (3-fluoro-4-metoxi-piridin-2-ilmetil)-carbámico como un aceite amarillo claro (108 mg, 62 % de rendimiento).

[MH]⁺ = 257

G. Sal clorhidrato de C-(3-Fluoro-4-metoxi-piridin-2-il)-metilamina

[0399] El éster terc-butílico del ácido (3-fluoro-4-metoxi-piridin-2-ilmetil)-carbámico (108 mg, 0,358 mmol) se tomó en

alcohol isopropílico (1 mL) y luego se añadió HCl (6N en alcohol isopropílico) (1 mL, 0,578 mmol) a rt y se dejó agitar a 40°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se trituró con éter, se sonicó y se decantó para dar un sólido de color crema (75 mg, 55% de rendimiento) identificado como sal de clorhidrato de C-(3-fluoro-4-metoxi-piridin-2-il)-metilamina.

[MH]⁺ = 157

Ejemplo 1a - N-f(3-Fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil-3-(metoximetil)-1-({4-f(2-oxopiridin-1-il)metilfenil}metil)pirazol-4-carboxamida (Compuesto de Fórmula A)

[0400] El ácido 3-(metoximetil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (825 mg, 2,34 mmol) y la sal de clorhidrato de C-(3-fluoro-4-metoxi-piridin-2-il)-metilamina (450 mg, 2,34 mmol) se disolvieron en DCM mientras se enfriaba a 0°C. Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (627,0 mg, 3,27 mmol), HOBT (378,8 mg, 2,80 mmol) y trietilamina (1,63 mL, 1182 mmol) mientras se agitaba, se dejó que la mezcla se calentara hasta rt y se continuó agitando durante 20 horas. Se añadió cloroformo (50 mL), se lavó la mezcla con NaHCO₃(aq) saturado y se redujo *in vacuo*. El material bruto se purificó por cromatografía eluyendo con metanol/DCM. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el sólido resultante se trituró con éter dietílico. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración para obtener el compuesto de Fórmula A.

[MH]⁺ = 492,0

NMR (CD₃OD) δ: 3.41 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.65 (2H, s), 4.72 (2H, d, J=2.3Hz), 5.24 (2H, s), 5.37 (2H, s), 6.44 (1H, td, J = 1.4, 6.8Hz), 6.62 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.18-7.22 (1H, m), 7.31-7.38 (4H, m), 7.56-7.60 (1H, m), 7.75 (1H, dd, J = 1.9, 7.1Hz), 8.18 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 5.6Hz) ppm.

[0401] En la Figura 1 se muestra un difractograma XRPD de KVD900 resultante del procedimiento anterior.

[0402] Tabla de posición del pico:

N.º	Pos. [°2θ]	Rel. Int. [%]
1	4.436	32.36
2	5.0471	58.74
3	10.2255	43.07
4	11.2061	48.44
5	12.0101	16.4
6	12.5494	37.17
7	13.165	67.26
8	14.4984	38.94
9	15.8919	23.54
10	16.2983	34.56
11	17.4492	36.63
12	17.8564	71.49
13	18.6888	21.9
14	20.285	26.12
15	21.1598	100
16	22.04	87.76
17	22.5857	36.38
18	23.4408	14.39
19	24.3045	31.11
20	25.1655	78.97
21	25.3728	[93.91]
22	26.4946	[56.79]
23	27.991	75.91
24	28.7495	22.99
25	30.7611	13.4
26	32.413	17.2
27	37.2144	14.13
28	38.1171	14.14

Ejemplo 2 - Preparación del comprimido bucodispersable que contiene la KVD900 de la presente invención

[0403] Se prepararon ODT de KVD900 según el método siguiente.

Método

[0404]

1. Añadir KVD900, celulosa microcristalina silicificada, crospovidona, sucralosa NF, dióxido de silicio,

aroma natural de menta a la batidora y batir hasta obtener una mezcla en polvo.

2. Añadir manitol granulado, manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®) a la mezcla en polvo del paso 1 en la batidora y batir.

3. Comprimir la mezcla final con estearato de magnesio externo como lubricante en comprimidos.

Tabla 1: Composición de Comprimidos bucodispersables (ODT) de KVD900 250 mg y 300 mg

Componentes	Función/ Norma	Composición de la	ODT de	ODT de
		mezcla	KVD900 250 mg	KVD900 300 mg
		% p/p	mg	mg
KVD900	Activo	30,0	250,0	300,0
Manitol (granulado)	Diluyente (USP/NF, Ph Eur, JP)	26,85	223,7	268,5
Manitol (Mannogem EZ)	Diluyente (USP/NF, Ph Eur, JP)	26,85	223,7	268,5
Celulosa microcristalina silicificada	Diluyente (USP/NF, Ph Eur, JP)	10,00	83,3	100,0
Crospovidona	Desintegrante (USP/NF, Ph Eur, JP)	5,00	41,7	50,0
Sucralosa	Edulcorante (USP/NF, Ph Eur)	0,50	4,2	5,0
Dióxido de silicio	Potenciador de flujo (USP/NF, Ph Eur, JP)	0,75	6,3	7,5
Aroma natural de menta	Aroma	0,05	0,4	0,5
Total*	----	100,00	833,3	1,000

*Trazas de estearato de magnesio (USP/NF, Ph Eur, JP) sólo para lubricación externa.

[0405] Los comprimidos bucodispersables de la presente invención según la Tabla 1 se han fabricado en una báscula de 5 kg.

[0406] Los resultados proporcionados en los Ejemplos 3-8 son para los comprimidos bucodispersables de la presente invención según la Tabla 1.

Ejemplo 3 - Desintegración y disolución de los comprimidos bucodispersables de la presente invención

Método

Pruebas de desintegración

[0407] La prueba de desintegración puede realizarse de acuerdo con el siguiente protocolo - USP <701> y Ph Eur 2.9.1.

[0408] Colocar 1 comprimido en cada uno de los seis tubos de la cesta y hacer funcionar el aparato con agua USP mantenida a $37 \pm 2^\circ\text{C}$. Al final del tiempo asignado (véase la tabla siguiente), levante la cesta del fluido y observe los comprimidos. Si sigue habiendo núcleos de comprimidos palpables en las cestas, inicie de nuevo el procedimiento de prueba con comprimidos nuevos.

[0409] Cuando los comprimidos estén completamente desintegrados, informe el valor indicado en la columna de resultados.

Tiempo (segundos)	Resultado (segundos)
5	0-5
10	5-10
15	10-15
20	15-20
25	20-25
30	25-30

Pruebas de disolución

[0410] La prueba de disolución puede realizarse de acuerdo con el siguiente protocolo - USP <711> (Tipo II) y Ph Eur 2.9.3.

[0411] Las condiciones específicas son las siguientes:

Velocidad de la pala:	50 rpm a 45 minutos
Medios de disolución:	Tampón acetato sódico pH 4,5 con laurilsulfato sódico 0,5% p/v
Volumen de medios:	1.000 ml.
Temp. de Disolución:	37°C ± 0,5°C
Volumen de la muestra:	5 ml.
Filtro de cánula:	Filtro de cánula de 10 micras
Puntos de muestreo:	5, 10, 20, 30 y 45 minutos
Tiempo de disolución:	45 minutos.
Análisis de muestras:	UPLC-UV

[0412] Las condiciones cromatográficas son las siguientes:

Columna HPLC:	Waters CSH C18, 2,1 x 75 mm, 1,7 micras (o equivalente validado)
Caudal:	0,7 mL/min
Longitud de onda del detector:	304 nm
Volumen de inyección:	5 µL
Temperatura de la columna:	60°C
Fase móvil A:	HPLC Agua + 0,05% ácido fórmico
Fase móvil B:	HPLC MeCN + 0,05% ácido fórmico
Disolvente de lavado/purga:	90:10 MeCN: Agua
Gradiente:	véase la Tabla 2

Tabla 2: Detalles de la Elución Gradiente

Tiempo (min)	%A	%B
0,00	90	10
0,50	50	50
1,31	50	50
1,32	90	10
[2,50]	90	10
Tiempo total de funcionamiento = 2,5 minutos		

Resultados

[0413]

	Tiempo de desintegración (seg)	Disolución (%)
ODT de KVD900 300 mg	15-20	97
ODT de KVD900 250 mg	< 20	99

[0414] La especificación de desintegración de los comprimidos bucodispersables de la presente invención es > 80% en menos de unos 15-20 segundos. Esto cumple los criterios de aceptación de no más de (NMT) 45 segundos basados en el procedimiento estándar de USP <701> y Ph Eur 2.9.1. También cumple las directrices de la FDA para comprimidos bucodispersables de un tiempo de desintegración de aproximadamente 30 segundos o menos, cuando se basa en el método de prueba de desintegración de la Farmacopea de Estados Unidos (USP) o alternativo, y la definición de comprimido bucodispersable de la Farmacopea Europea de un tiempo de desintegración no superior a 3 minutos.

[0415] La especificación de disolución de los comprimidos bucodispersables de la presente invención es >95% en 45 minutos. Esto cumple los criterios de aceptación de Q=80% a los 45 minutos en una prueba de disolución de control de calidad conforme al procedimiento estándar de USP <711> y Ph Eur 2.9.3.

Ejemplo 4 - Uniformidad y contenido en agua de los comprimidos bucodispersables de la presente invención

[0416] La uniformidad de la unidad de dosificación puede obtenerse utilizando la variación de masa de acuerdo con el siguiente protocolo - USP<905> y Ph Eur 2.9.40.

[0417] El contenido de agua puede determinarse por titulación volumétrica de Karl Fischer usando aparatos para la determinación del contenido de agua consistentes con los requisitos descritos en USP<921> y el Método 1c/Ph Eur 2.5.12.

	Uniformidad de las Dosis	Contenido de agua (% p/p)
ODT de KVD900 300 mg	Conforme	2,1%
ODT de KVD900 250 mg	Conforme	1,4%

[0418] La uniformidad de las unidades de dosificación de los comprimidos bucodispersables de la presente invención

cumple los criterios de aceptación de acuerdo con USP<905> y Ph Eur 2.9.40.

[0419] El contenido de agua de los comprimidos bucodispersables de la presente invención cumple los criterios de aceptación de acuerdo con la USP<921> y el Método 1c/Ph Eur 2.5.12.

Ejemplo 5 - Pruebas de estabilidad

Estabilidad de los ODT de 300 mg de KVD900 de la presente invención

[0420] Una muestra de ODT de KVD900 300 mg se envasó en un blister de Aclar/Alu y se almacenó en condiciones de 25°C/60%RH. Las pruebas con la muestra de ODT de KVD900 300 mg se realizaron como se describe en la **Tabla 3**.

Tabla 3: Datos de Estabilidad para ODT de KVD900 300 mg, Condición de Almacenamiento 25°C/60%RH en Aclar/Alu Blister

Condiciones de almacenamiento 25°C/60% HR		Tiempo de almacenamiento (meses)					
		Inicial	1	3	6	9	12
Aspecto		Comprimido redondo de color blanco a blanquecino	Comprimido redondo de color blanco a blanquecino	Comprimido redondo de color blanco a blanquecino	Comprimido redondo de color blanco a blanquecino	Comprimido redondo de color blanco a blanquecino	Comprimido redondo de color blanco a blanquecino
Desintegración(es)		15-20 s	10-15 s	15-20 s	15-20 s	15-20 s	15-20 s
Disolución (%)	45 min	97%	96%	98%	97%	97%	97%
Contenido de agua (% p/p)		2.1	1.7	1.6	1.6	1.7	1.7

[0421] Una segunda muestra de ODT de KVD900 300 mg se envasó en un blister de Aclar/Alu y se almacenó en condiciones de 40°C/75%RH. Las pruebas con la muestra de ODT de KVD900 300 mg se realizaron como se describe en la **Tabla 4**.

Tabla 4: Datos de Estabilidad para ODT de KVD900 300 mg, Condición de Almacenamiento 40°C/75%RH en Aclar/Alu Blister

Condiciones de almacenamiento 40°C/75% HR		Tiempo de almacenamiento (meses)			
		Inicial	1	3	6
Aspecto		Comprimido redondo de color blanco a blanquecino	Comprimido redondo de color blanco a blanquecino	Comprimido redondo de color blanco a blanquecino	Comprimido redondo de color blanco a blanquecino
Desintegración(es)		15-20 s	10-15 s	15-20 s	15-20 s
Disolución (%)	45 min	97%	96%	98%	96%
Contenido de agua (% p/p)		2.1	2.3	1.6	2.0

Estabilidad de los ODT de 250 mg de KVD900 de la presente invención

[0422] Una muestra de ODT de KVD900 250 mg se envasó en un blister de Aclar/Alu y se almacenó en condiciones de 25°C/60%RH. Las pruebas con la muestra de ODT de KVD900 250 mg se realizaron como se describe en la **Tabla 5**.

Tabla 5: Datos de Estabilidad para ODT de KVD900 250 mg, Condición de Almacenamiento 25°C/60%RH en Aclar/Alu Blister

Condiciones de almacenamiento 25°C/60% HR		Tiempo de almacenamiento (meses)					
		Inicial	1	3	6	9	12
Aspecto		Comprimido redondo de color blanco a blanquecino	Comprimido redondo de color blanco a blanquecino	Comprimido redondo de color blanco a blanquecino	Comprimido redondo de color blanco a blanquecino	Comprimido redondo de color blanco a blanquecino	Comprimido redondo de color blanco a blanquecino

(continuación)

5	Desintegración(es)		15-20 s	15-20 s	10-15 s	10-15 s	0-5 s	0-5 s
	Disolución (%)	45 min	99%	99%	99%	99%	99%	99%
	Contenido de agua (% p/p)		1.4%	1.5%	1.5%	1.6%	1.6%	1.8%

[0423] Una segunda muestra de ODT de KVD900 250 mg se envasó en un blíster de Aclar/Alu y se almacenó en condiciones de 40°C/75%RH. Las pruebas con la muestra de ODT de KVD900 250 mg se realizaron como se describe en la **Tabla 6**.

Tabla 6: Datos de Estabilidad para ODT de KVD900 250 mg, Condición de Almacenamiento 40°C/75%RH en Aclar/Alu Blister

15	Condiciones de almacenamiento 40°C/75%RH	Tiempo de almacenamiento (meses)			
		Inicial	1	3	6
20	Aspecto	Comprimido redondo de color blanco a blanquecino	Comprimido redondo de color blanco a blanquecino	Comprimido redondo de color blanco a blanquecino	Comprimido redondo de color blanco a blanquecino
	Desintegración(es)	15-20 s	15-20 s	10-15 s	15-20 s
25	Disolución (%) 45 min	99%	99%	99%	101%
	Contenido de agua (% p/p)	1.4%	1.6%	1.7%	2.0%

Ejemplo 6 - Prueba de dureza de los comprimidos bucodispersables de la presente invención

[0424] La dureza de la unidad de dosificación puede obtenerse de acuerdo con USP <1217>. Se coloca un solo comprimido en el aparato de dureza de comprimidos y se registra el valor de dureza. El análisis se repite 10 veces y se indica el valor medio.

Resultados

[0425] Los datos de dureza para los comprimidos bucodispersables de la presente invención se proporcionan en las **Tablas 7-10**.

Tabla 7: Dureza de ODT de KVD900 300 mg, Condición de almacenamiento 25°C/60%RH en Aclar/Alu Blister

Condiciones de almacenamiento 25°C/60% RH	Tiempo de almacenamiento (meses)					
	Inicial	1	3	6	9	12
Dureza (N)	90	94	91	90	94	91

Tabla 8: Dureza de ODT de KVD900 300 mg, Condición de almacenamiento 40°C/75%RH en Aclar/Alu Blister

Condiciones de almacenamiento 40°C/75%RH	Tiempo de almacenamiento (meses)			
	Inicial	1	3	6
Dureza (N)	90	96	95	95

Tabla 9: Dureza de ODT de KVD900 250 mg, Condición de almacenamiento 25°C/60%RH en Aclar/Alu Blister

Condiciones de almacenamiento 25°C/60% RH	Tiempo de almacenamiento (meses)					
	Inicial	1	3	6	9	12
Dureza (N)	89	81	81	82	72	75

Tabla 10: Dureza de ODT de KVD900 250 mg, Condición de almacenamiento 40°C/75%RH en Aclar/Alu Blister

Condiciones de almacenamiento 40°C/75 % RH	Tiempo de almacenamiento (meses)			
	Inicial	1	3	6
Dureza (N)	89	79	83	86

Ejemplo 7 - Ensayo y pruebas de sustancias relacionadas de los comprimidos bucodispersables de la presente invención

Condiciones cromatográficas típicas:

[0426]

Columna HPLC:	Waters CSH C18, 2,1 × 75 mm, 1,7 micras (o equivalente)
Caudal:	0,21 mL/min
Longitud de onda del detector:	225 nm
PDA:	PDA 190 nm a 400 nm para Identidad
Volumen de inyección:	1,0 microlitro (ensayo, uniformidad de contenido, identidad)
	2,0 microlitros (Sustancias afines)
Temperatura de la columna:	25°C
Fase móvil A:	HPLC Agua + 0,05% ácido fórmico
Fase móvil B:	HPLC MeCN + 0,05% ácido fórmico
Disolvente de lavado/purga:	90:10 MeCN: Agua
Gradiente:	Véase la Tabla 11
Concentración de la muestra:	0,12 mg/mL (Ensayo); 0,24 mg/mL (Sustancias relacionadas)

Tabla 11: Detalles de la Elución Gradiente

Tiempo (min)	%A	%B
0,00	95	5
7,50	50	50
10,00	5	95
10,05	95	5
18,00	95	5

Tiempo total de funcionamiento = 18,0 minutos

Resultados

[0427] Los datos de Ensayo y Sustancias Relacionadas para los comprimidos bucodispersables de la presente invención se proporcionan en las **Tablas 12-15**. Estos datos avalan la excelente estabilidad de los comprimidos bucodispersables de la presente invención.

Tabla 12: Datos de Ensayo y Sustancias Relacionadas para ODT de KVD900 300 mg, Condición de Almacenamiento 25°C/60%RH en Blister Aclar/Alu

Condiciones de almacenamiento 25°C/60% HR		Tiempo de almacenamiento (meses)					
		Inicial	1	3	6	9	12
Determinación por HPLC (% Etiquetado)		99,3%	98,5%	97,5%	97,9%	99,9%	100,1%
Sustancias relacionadas por HPLC (% área)	Individual	RRT 0,76: 0,11%	RRT 0,70: 0,07%	RRT 0,70: 0,07%	RRT 0,70: 0,06%	RRT 0,70: 0,09%	RRT 0,71: 0,11%
		RRT 0,94: 0,11%	RRT 0,93: 0,08%	RRT 0,93: 0,07%	RRT 0,93: 0,05%	RRT 0,93: 0,07%	RRT 0,94: 0,08%
	Total	0,2%	0,2%	0,1%	0,1%	0,2%	0,2%

Tabla 13: Datos de Ensayo y Sustancias Relacionadas para ODT de KVD900 300 mg, Condición de Almacenamiento 40°C/75%RH en Aclar/Alu Blister

Condiciones de almacenamiento 40°C/75%HR		Tiempo de almacenamiento (meses)			
		Inicial	1	3	6
Determinación por HPLC (% Etiquetado)		99,3%	99,2%	97,9%	98,0%
Sustancias relacionadas por HPLC (% área)	Individual	RRT 0,76: 0,11%	RRT 0,70: 0,07%	RRT 0,70: 0,07%	RRT 0,70: 0,06%
		RRT 0,94: 0,11%	RRT 0,93: 0,08%	RRT 0,93: 0,07%	RRT 0,93: 0,05%
	Total	0,2%	0,1%	0,1%	0,1%

Tabla 14: Datos de Ensayo y Sustancias Relacionadas para ODT de KVD900 250 mg, Condición de Almacenamiento 25°C/60%RH en Aclar/Alu Blister

Condiciones de almacenamiento 25°C/60% HR		Tiempo de almacenamiento (meses)					
		Inicial	1	3	6	9	12
Determinación por HPLC (%)		98,0%	98,4%	98,6%	98,8%	98,2%	99,0%

(continuación)

Etiquetado)							
5	Sustancias relacionadas por HPLC (% área)	Individual	RRT 0,70: 0,13%	RRT 0,70: 0,13%	RRT 0,70: 0,13	RRT 0,70: 0,17%	RRT 0,70: 0,12%
							RRT 0,58 0,12%
							RRT 0,63 0,10%
10	Total						RRT 1,39 <LOQ
			0,1%	0,1%	0,1%	0,2%	0,1%

Tabla 15: Datos de Ensayo y Sustancias Relacionadas para ODT de KVD900 250 mg, Condición de Almacenamiento 40°C/75%RH en Aclar/Alu Blister

Condiciones de almacenamiento 40°C/75 % HR		Tiempo de almacenamiento (meses)			
Aspecto		Inicial	1	3	6
Determinación por HPLC (% Etiquetado)		98,0%	98,7%	99,2%	99,4%
Sustancias relacionadas por HPLC (% área)	Individual	RRT 0,70: 0,13%	RRT 0,70: 0,13%	RRT 0,70: 0,13%	RRT 0,70: 0,15%
	Total	0,1%	0,1%	0,1%	0,2%

[0428] El ensayo de los comprimidos bucodispersables de la presente invención cumple los criterios de aceptación del 90-110% de la declaración de la etiqueta. "Etiquetado" se refiere a la dosis que figura en la etiqueta. En consecuencia, para los ODT de 300 mg de las Tablas 12 y 13, los límites de aceptación de 90-110% equivalen a 270 mg - 330 mg. Para los ODT de 250 mg de las Tablas 14 y 15, los límites de aceptación de 90-110% equivalen a 225 mg - 275 mg.

[0429] El análisis de Sustancias Relacionadas de los comprimidos bucodispersables de la presente invención cumple con los criterios de aceptación de NMT 0,5% de cualquier Impureza Individual y NMT 2,0% de Impurezas Totales.

Ejemplo 8 - Límites microbianos

[0430] El recuento aeróbico viable total se realiza por el método de la placa vertedora según USP<61>/Ph Eur 2.6.12. La prueba para microorganismos especificados en *E. coli* se realiza de acuerdo con USP<62>/Ph Eur 2.6.13.

Resultados

[0431] Los datos de Límites Microbianos para los comprimidos bucodispersables de la presente invención se proporcionan en las Tablas 16-19.

Tabla 16: Datos de Límites Microbianos para ODT de KVD900 300 mg, Condición de Almacenamiento 25°C/60%RH en Aclar/Alu Blister

Condiciones de almacenamiento 25°C/60%HR		Tiempo de almacenamiento (meses)					
		Inicial	1	3	6	9	12
Micro	TAMC	<10 UFC/g	NT	NT	<10 UFC/g	NT	<10 UFC/g
	TYMC	<10 UFC/g	NT	NT	<10 UFC/g	NT	<10 UFC/g
	<i>E. coli</i>	Ausente	NT	NT	Ausente	NT	Ausente
NT = No probado							

Tabla 17: Datos de Límites Microbianos para ODT de KVD900 300 mg, Condición de Almacenamiento 40°C/75%RH en Aclar/Alu Blister

Condiciones de almacenamiento 40°C/75%HR		Tiempo de almacenamiento (meses)			
		Inicial	1	3	6
Micro	TAMC	<10 UFC/g	NT	NT	<10 UFC/g
	TYMC	<10 UFC/g	NT	NT	<10 UFC/g
	<i>E. coli</i>	Ausente	NT	NT	Ausente
NT = No probado					

Tabla 18: Datos de Límites Microbianos para ODT de KVD900 250 mg, Condición de Almacenamiento 25°C/60%RH en Aclar/Alu Blister

Condiciones de almacenamiento 25°C/60%RH		Tiempo de almacenamiento (meses)					
		Inicial	1	3	6	9	12
Micro	TAMC	<10 UFC/g	NT	NT	<10 UFC/g	NT	<10 UFC/g
	TYMC	<10 UFC/g	NT	NT	<10 UFC/g	NT	<10 UFC/g
	<i>E. coli</i>	Ausente	NT	NT	Ausente	NT	Ausente
NT = No probado							

Tabla 19: Datos de Límites Microbianos para ODT de KVD900 250 mg, Condición de Almacenamiento 40°C/75%RH en Aclar/Alu Blister

Condiciones de almacenamiento 40°C/75%RH		Tiempo de almacenamiento (meses)			
		Inicial	1	3	6
Micro	TAMC	<10 UFC/g	NT	NT	<10 UFC/g
	TYMC	<10 UFC/g	NT	NT	<10 UFC/g
	<i>E. coli</i>	Ausente	NT	NT	Ausente
NT = No probado					

[0432] Los datos de Límites Microbianos de las Tablas 16-19 demuestran que los comprimidos bucodispersables de la presente invención cumplen los criterios de aceptación de TAMC $\leq 10^3$ UFC/g, TYMC $\leq 10^2$ UFC/g y *E. Coli* ausente en 1 g.

Ejemplo 9 - Ensayo de fase 1: Estudio farmacocinético (PK)

Objetivo

[0433] Comparar la PK de dosis única de KVD900 tras la administración de comprimidos bucodispersables (ODT) o comprimidos recubiertos con película en sujetos adultos sanos. El segundo fue determinar la seguridad y tolerabilidad de una dosis única de KVD900 tras la administración de ODT o comprimidos recubiertos con película en sujetos adultos sanos en ayunas.

Métodos

[0434] Este estudio fue un estudio farmacocinético abierto, aleatorizado, de dosis única, cruzado de 3 vías. Se inscribieron treinta y seis (36) sujetos sanos, adultos, de ambos sexos.

[0435] En el Día 1 de cada período, se administró una dosis única de KVD900 en dos concentraciones diferentes como un ODT en condiciones de ayuno (Tratamiento A o B) o como un comprimido recubierto con película en condiciones de ayuno (Tratamiento C) en una forma cruzada de 3 períodos.

[0436] Los grupos de tratamiento A-C fueron los siguientes:

Tratamiento A: 600 mg de ODT de KVD900 (2 × ODT de 300 mg) a la hora 0 del día 1.

Tratamiento B: 500 mg de ODT de KVD900 (2 × ODT de 250 mg) a la hora 0 del día 1.

Tratamiento C: 600 mg de comprimidos recubiertos con película de KVD900 (2 × 300 mg comprimidos, FCT) a la hora 0 del día 1.

[0437] Los comprimidos recubiertos con película fueron los utilizados en el estudio de fase 2 aquí descrito (NCT04208412).

[0438] Hubo un período de lavado de al menos 4 días entre la dosis del Período 1 y el Período 2 y la dosis del Período 2 y el Período 3.

[0439] El muestreo farmacocinético para KVD900 se realizó antes de la dosis y hasta 48 horas después de la dosis.

[0440] Se calcularon los siguientes parámetros PK para KVD900 en plasma: AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, AUC_{%extrap}, C_{max}, T_{lag}, T_{max}, Kel, t_{1/2}, CL/F, y Vz/F.

[0441] Se realizó un análisis de varianza (ANOVA) sobre el log natural (ln) transformado AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, AUC_{%extrap} y C_{max}, utilizando el procedimiento estadístico apropiado. Se estimaron los intervalos de confianza del 90% (Cis) de los cocientes de las medias de mínimos cuadrados (LSM) del AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, AUC_{%extrap} y C_{max} de KVD900 transformados ln para las siguientes comparaciones de interés:

Tratamiento A frente a Tratamiento C

Tratamiento B frente a Tratamiento C

[0442] En la **Tabla 20** se muestra una comparación de las propiedades farmacocinéticas de KVD900 tras la administración de los comprimidos bucodispersables (ODT) según la presente invención o los comprimidos recubiertos con película (FCT).

[0443] Los datos PK preliminares del estudio de Fase 1 se muestran en las Figuras 2 y 3. Concretamente, en la **Figura 2** se muestra una curva PK y en la **Figura 3** una curva LogPK. Estas cifras muestran que los ODT de la invención tienen un perfil PK comparable al de los FCT que han demostrado ser seguros y eficaces en el estudio de fase 2 de KVD900.

Tabla 20: Datos PK preliminares del estudio de fase 1 aquí descrito.

		ODT de 600 mg	ODT de 500 mg	FCT de 600 mg
C_{max}	Media	6769	5518	5636
	Media Geométrica	6118	5066	5042
	Intervalo	[932, 12100]	[1190, 9450]	[1440, 13600]
	95%CI (±)	877	665	904
	%CV	40%	37%	49%
AUC_{0-inf}	Media	21158	16882	19298
	Promedio geométrico	19856	15921	18154
	Intervalo	[5991, 37204]	[6882, 26234]	[7750, 31786]
	95%CI (±)	2345	1789	2158
	%CV	34%	32%	34%
T_{max}	Mediana [mínimo, máximo]	1 [0.5, 2.5]	1,25 [0.5, 4]	1 [0.5, 3]

[0444] A continuación se describen más datos PK del estudio de Fase 1.

[0445] En la **Tabla 21** se muestra una comparación de las propiedades farmacocinéticas de la KVD900 plasmática tras la administración de una dosis oral única de los comprimidos bucodispersables (ODT) según la presente invención o de los comprimidos recubiertos con película (FCT).

[0446] Otros datos PK del estudio de Fase 1 se muestran en la Figura 4. En concreto, la **Figura 4** muestra las concentraciones plasmáticas medias geométricas tras una dosis única de ODT o FCT de KVD900.

Tabla 21: Datos PK adicionales del estudio de Fase 1 descrito en este documento: parámetros PK de KVD900 en plasma tras la administración de una dosis oral única.

		ODT de 600 mg	ODT de 500 mg	FCT de 600 mg
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	n	36	36	36
	Promedio geométrico	19600	15800	17900
	%CV	40.4 %	37.9%	38.5%
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	n	35	36	35
	Promedio geométrico	20500	16000	18300
	%CV	33.2%	37.4%	37.6%
C_{max} (ng/mL)	n	36	36	36
	Promedio geométrico	6120	5070	5040
	%CV	54.2%	48.6%	51.5%
T_{max} (hr)	n	36	36	36
	Mediana [mínimo, máximo]	0.99 [0.50, 4.1]	1.3 [0.50, 4.0]	0.99 [0.50, 3.0]

AUC_{0-t}: área bajo la curva concentración-tiempo desde el tiempo 0 extrapolada al infinito; AUC_{0-∞}: área bajo la curva concentración-tiempo desde el tiempo 0 hasta la última concentración observada no nula; C_{max}: concentración plasmática máxima observada; CV%: coeficiente de variación; T_{max}: tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima observada.

[0447] En la **Tabla 22** se muestra un resumen de las comparaciones estadísticas de los parámetros farmacocinéticos de KVD900 en plasma tras la administración de una dosis única de ODT de 600 mg frente a FCT de 600 mg.

Tabla 22: Resumen de las comparaciones estadísticas de los parámetros PK de KVD900 en plasma tras la administración de una dosis única de ODT de 600 mg frente a FCT de 600 mg (Tratamiento A frente a Tratamiento C).

		ODT de 600 mg	FCT de 600 mg
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	n	36	36
	LSM Geométricos	19600	17900

(continuación)

	GMR (%)	109.33	
	90% CI	101.28-118.01	
	CV% intraparticipante	19.63	
AUC _{0-inf} (ng*hr/mL)	n	35	35
	LSM Geométricos	20200	18300
	GMR (%)	110.83	
	90% CI	103.03-119.22	
	CV% intraparticipante	18.32	
C _{max} (ng/mL)	n	36	36
	LSM Geométricos	6120	5040
	GMR (%)	121.35	
	90% CI	108.16-136.14	
	CV% intraparticipante	29.90	
ANOVA: análisis de la varianza; AUC _{0-inf} : área bajo la curva concentración-tiempo desde el tiempo 0 extrapolada al infinito; AUC _{0-t} : área bajo la curva concentración-tiempo desde el tiempo 0 hasta la última concentración observada no nula; C _{max} : concentración máxima observada; CV%: coeficiente de variación; GMR: razón de medias geométricas; LSM: media de mínimos cuadrados. Los LSM geométricos se calculan exponenciando los LSM derivados del ANOVA. La GMR se calculó como 100 × (prueba/referencia). El CV% intraparticipante se calculó como 100 × raíz cuadrada (exp[MSE]-1), donde el error cuadrático medio (MSE) representa la varianza residual del ANOVA.			

[0448] En la **Tabla 23** se muestra un resumen de las comparaciones estadísticas de los parámetros farmacocinéticos de KVD900 en plasma tras la administración de una dosis única de de ODT de 500 mg frente a FCT de 600 mg.

Tabla 23: Resumen de las comparaciones estadísticas de los parámetros PK de KVD900 en plasma tras la administración de una dosis única de ODT de 500 mg frente a FCT de 600 mg (Tratamiento B frente a Tratamiento C).

		ODT de 500 mg	FCT de 600 mg
AUC _{0-t} (ng*hr/mL)	n	36	36
	LSM Geométricos	15800	17900
	GMR (%)	88.34	
	90% CI	81.84-95.35	
	CV% intraparticipante	19.63	
AUC _{0-inf} (ng*hr/mL)	n	36	35
	LSM Geométricos	16000	18300
	GMR (%)	87.44	
	90% CI	81.35-93.99	
	CV% intraparticipante	18.32	
C _{max} (ng/mL)	n	36	36
	LSM Geométricos	5070	5040
	GMR (%)	100.48	
	90% CI	89.56-112.72	
	CV% intraparticipante	29.90	
ANOVA: análisis de la varianza; AUC _{0-inf} : área bajo la curva concentración-tiempo desde el tiempo 0 extrapolada al infinito; AUC _{0-t} : área bajo la curva concentración-tiempo desde el tiempo 0 hasta la última concentración observada no nula; C _{max} : concentración máxima observada; CV%: coeficiente de variación; GMR: razón de medias geométricas; LSM: media de mínimos cuadrados.			

[0449] Las dosis únicas de 500 mg o 600 mg de KVD900 administradas en ODT o FCT fueron bien toleradas en los participantes adultos sanos inscritos en el ensayo.

[0450] Estos datos adicionales confirman que los ODT de la invención tienen un perfil PK comparable al de los FCT que han demostrado ser seguros y eficaces en el estudio de fase 2 de KVD900.

Ejemplo 10 - Preparación de comprimidos bucodispersables alternativos de la presente invención

[0451] Los ODT alternativos de KVD900 según las Tablas 24-26 se prepararon según el método descrito en el Ejemplo 2.

Tabla 24: Composiciones alternativas de los ODT de la presente invención (sin aroma)

Componentes	Composición de la mezcla	ODT de KVD900 300 mg	ODT de KVD900 150 mg
	% p/p	mg	mg
KVD900	30.00	300.00	[150.00]
Manitol (granulado)	26.87	268.70	134.35
Manitol (Mannogem EZ)	26.87	268.70	134.35
Celulosa microcristalina silicificada	10.01	100.10	50.05
Crospovidona	5.00	50.00	[25.00]
Sucralosa	0.50	5.00	[2.50]
Dióxido de silicio	0.75	7.50	3.75
Total	100.00	1000.00	500.00

Tabla 25: Composiciones alternativas de los ODT de la presente invención (aroma limón)

Componentes	Composición de la mezcla	ODT de KVD900 300 mg
	% p/p	mg
KVD900	30.00	300.00
Manitol (granulado)	26.85	268.50
Manitol (Mannogem EZ)	26.85	268.50
Celulosa microcristalina silicificada	9.69	96.90
Crospovidona	5.00	50.00
Sucralosa	0.50	5.00
Dióxido de silicio	0.75	7.50
Aroma a limón	0.36	3.60
Total	100.00	1000.00

Tabla 26: Composiciones alternativas de los ODT de la presente invención (aroma a bayas mixtas)

Componentes	Composición de la mezcla	ODT de KVD900 300 mg	ODT de KVD900 75 mg (referencia)	ODT de KVD900 50 mg (referencia)	ODT de KVD900 25 mg (referencia)
	% p/p	mg	mg	mg	mg
KVD900	30.00	300	75	50	25
Manitol (granulado)	26.85	268.50	67.13	44.75	22.38
Manitol (Mannogem EZ)	26.85	268.50	67.13	44.75	22.38
Celulosa microcristalina silicificada	9.74	97.40	24.35	16.23	8.12
Crospovidona	5.00	50.00	12.50	8.33	4.17
Sucralosa	0.50	5.00	1.25	0.83	0.42
Dióxido de silicio	0.75	7.50	1.88	1.25	0.63
Aroma a bayas mixtas	0.31	3.10	0.78	0.52	0.26
Total	100.00	1000.00	250.00	166.67	83.33

[0452] Los comprimidos bucodispersables de referencia (75 mg, 50 mg, 25 mg) según la Tabla 26 se han fabricado utilizando una única mezcla a una escala de 4 kg. Esta mezcla de 4 kg se dividió para obtener aproximadamente el mismo número de comprimidos para cada potencia:

75 mg: 1800 g (7.200 comprimidos)
 50 mg: 1400 g (8.400 comprimidos)
 25 mg: 800 g (9.600 comprimidos)

[0453] Los comprimidos bucodispersables de la presente invención según las Tablas 24-26 han sido preparados, demostrando la versatilidad de las mezclas/mezclas utilizadas para fabricar comprimidos bucodispersables de la presente invención. En particular, se obtienen tiempos de desintegración rápidos independientemente del tamaño y/o resistencia de los comprimidos bucodispersables de la presente invención.

Ejemplo 11 - Otras pruebas de uniformidad y desintegración de los comprimidos bucodispersables de la invención

ODT de KVD900 300 mg grabados en relieve con un logotipo y una marca para corte

[0454] Los ODT de KVD900 300 mg fueron hechos de acuerdo a la Tabla 24. Estos ODT de 300 mg de KVD900 estaban grabados en relieve con un logotipo y una marca para corte.

[0455] La prueba de desintegración de estos ODT de KVD900 300 mg grabados en relieve con con un logotipo y una marca para corte se realizó según el método del Ejemplo 3. Específicamente, la prueba de desintegración se realizó de acuerdo con el siguiente protocolo - USP <701> y Ph Eur 2.9.1.

[0456] Los datos de desintegración para ODT de KVD900 300 mg grabado en relieve con con un logotipo y una marca para corte se proporcionan en la **Tabla 27**.

Tabla 27: Datos de desintegración de ODT de KVD900 300 mg grabado en relieve con con un logotipo y una marca para corte

	Forma	Tiempo de desintegración (seg) Objetivo: < 30 s
ODT de KVD900 300 mg grabado en relieve con con un logotipo y una marca para corte	Redondo	< 10

[0457] La especificación de desintegración de ODT de KVD900 300 mg grabado en relieve con con un logotipo y una marca para corte cumple con los criterios de orientación de la FDA de < 30 segundos.

[0458] La uniformidad de los ODT de KVD900 300 mg grabados en relieve con con un logotipo y una marca para corte (antes y después del fraccionamiento) se midió según el método del Ejemplo 4. Específicamente, la uniformidad de la unidad de dosificación se obtuvo utilizando la variación de masa de acuerdo con el siguiente protocolo - USP<905>.

[0459] Los datos de uniformidad de contenido para lo ODT de KVD900 300 mg grabado en relieve con con un logotipo y una marca para corte antes y después del fraccionamiento se proporcionan en la **Tabla 28**.

Tabla 28: Datos de uniformidad del contenido de ODT de KVD900 300 mg grabado en relieve con con un logotipo y una marca para corte antes y después del fraccionamiento

	Uniformidad Objetivo: Conforme a la USP<905>
Antes del fraccionamiento	Conforme
Después del fraccionamiento (comprimidos partidos por la mitad)	Conforme

[0460] La uniformidad del ODT de KVD900 300 mg grabado en relieve con con un logotipo y una marca para corte cumple con los criterios de aceptación de acuerdo con USP<905>. La uniformidad de los comprimidos subdivididos por la mitad también cumple los criterios de aceptación según la USP<905>.

[0461] Estos datos apoyan que cuando los comprimidos bucodispersables de la presente invención que están grabados con una marca para corte se dividen, los múltiples comprimidos subdivididos retienen una uniformidad de contenido aceptable.

ODT de KVD900 150mg grabados en relieve con con un logotipo y una marca para corte

[0462] Los ODT de KVD900 150mg fueron hechos de acuerdo a la Tabla 24. Estos ODT de 150 mg de KVD900 estaban grabados en relieve con un logotipo y una marca para corte.

[0463] La prueba de desintegración de estos ODT de KVD900 150 mg grabados en relieve con un logotipo y una marca para corte se realizó según el método del Ejemplo 3. Específicamente, la prueba de desintegración se realizó de acuerdo con el siguiente protocolo - USP <701> y Ph Eur 2.9.1.

[0464] En la **Tabla 29** se presentan los datos de desintegración de ODT de KVD900 150 mg grabados en relieve con un logotipo y una marca para corte.

Tabla 29: Datos de desintegración de ODT de KVD900 150 mg grabado en relieve con logotipo y marca para corte

	Forma	Tiempo de desintegración (seg) Objetivo: < 30 s
ODT de KVD900 150 mg grabado en relieve con la dosis del comprimido	Oval	< 30

[0465] La especificación de desintegración de la ODT de KVD900 150 mg grabado en relieve con un logotipo y una marca para corte cumple con los criterios de orientación de la FDA de < 30 segundos.

[0466] La uniformidad de las ODT de KVD900 150 mg grabado en relieve con un logotipo y una marca para corte (antes y después del fraccionamiento) se midió según el método del Ejemplo 4. Específicamente, la uniformidad de la unidad de dosificación se obtuvo utilizando la variación de masa de acuerdo con el siguiente protocolo - USP<905>.

5 [0467] Los datos de uniformidad de contenido para la ODT de KVD900 150 mg grabado en relieve con un logotipo y una marca para corte antes y después del fraccionamiento se proporcionan en la **Tabla 30**.

Tabla 30: Datos de uniformidad del contenido de ODT de KVD900 150 mg grabado en relieve con un logotipo y una marca para corte antes y después del fraccionamiento

	Uniformidad
	Objetivo: Conforme a la USP<905>
Antes del fraccionamiento	Conforme
Después del fraccionamiento (comprimido fraccionado por la mitad)	Conforme

15 [0468] La uniformidad de la ODT de KVD900 150 mg grabado en relieve con un logotipo y una marca para corte cumple con los criterios de aceptación de acuerdo con USP<905>. La uniformidad de los comprimidos subdivididos por la mitad también cumple los criterios de aceptación según la USP<905>.

20 [0469] Estos datos apoyan que cuando los comprimidos bucodispersables de la presente invención que están grabados con una marca para corte se dividen, los múltiples comprimidos subdivididos retienen una uniformidad de contenido aceptable.

ODT de KVD900 75 mg, 50 mg, 25 mg grabado en relieve con la dosis del comprimido (referencia)

25 [0470] Los ODT de KVD900 75 mg, 50 mg y 25mg fueron hechos de acuerdo a la Tabla 28. Estos ODT de KVD900 de 75 mg, 50 mg y 25 mg fueron grabados en relieve con la dosis del comprimido.

30 [0471] La prueba de desintegración de los ODT de KVD900 de 75 mg, 50 mg y 25mg grabados en relieve con la dosis del comprimido fue realizada según el método del Ejemplo 3. Específicamente, la prueba de desintegración se realizó de acuerdo con el siguiente protocolo - USP <701> y Ph Eur 2.9.1.

35 [0472] La uniformidad de los ODT de KVD900 de 75 mg, 50 mg y 25mg grabados en relieve con la dosis del comprimido se midió según el método del Ejemplo 4. Específicamente, la uniformidad de la unidad de dosificación se obtuvo utilizando la variación de masa de acuerdo con el siguiente protocolo - USP<905>.

[0473] Los datos de uniformidad de contenido y los datos de desintegración para los ODT de KVD900 75 mg, 50 mg y 25mg grabados en relieve con la dosis del comprimido se proporcionan en la **Tabla 31**.

Tabla 31: Datos de uniformidad del contenido y datos de desintegración de los ODT de KVD900 75 mg, 50 mg y 25mg grabados en relieve con la dosis del comprimido

	Forma	Uniformidad Objetivo: Conforme a la USP<905>	Tiempo de desintegración (seg) Objetivo: < 30 s
45 ODT de KVD900 75 mg grabado en relieve con la dosis del comprimido ("75")	Cápsula	Conforme	<5
ODT de KVD900 50 mg grabado en relieve con la dosis del comprimido ("50")	Cápsula	Conforme	< 10
50 ODT de KVD900 25 mg grabado en relieve con la dosis del comprimido ("25")	Cápsula	Conforme	< 10

[0474] La uniformidad de los ODT de KVD900 75 mg, 50 mg y 25 mg grabados en relieve con la dosis del comprimido cumple con los criterios de aceptación de acuerdo con USP<905>.

55 [0475] Estos datos apoyan que las mezclas/mezclas de la presente invención pueden usarse para fabricar comprimidos bucodispersables de tamaño y/o fuerza variables sin comprometer la uniformidad de la unidad de dosificación.

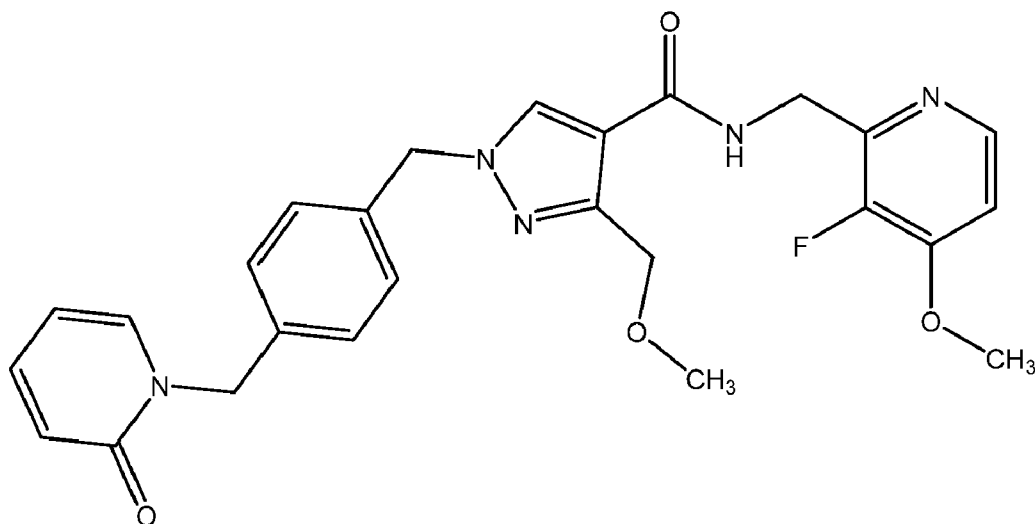
[0476] La especificación de desintegración de los ODT de KVD900 75 mg, 50 mg y 25 mg grabados en relieve con la dosis del comprimido cumple con el criterio guía de la FDA de < 30 segundos.

60 [0477] Estos datos demuestran la versatilidad de las mezclas de la presente invención. En particular, estos datos demuestran que las mezclas/mezclas de la presente invención pueden utilizarse para fabricar comprimidos bucodispersables de tamaño y/o fuerza variables sin comprometer los rápidos tiempos de desintegración conseguidos por los comprimidos bucodispersables de la presente invención.

65

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido bucodispersable que contenga entre 100 mg y 1000 mg de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma).
donde KVD900 es,



KVD900.

2. El comprimido bucodispersable según la reivindicación 1, que comprende:

entre 200 mg y 350 mg de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma); o
250 mg de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma); o
275 mg de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma); o
300 mg de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma).

3. El comprimido bucodispersable según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el comprimido bucodispersable comprende entre un 26 y un 50% en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma).

4. El comprimido bucodispersable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el comprimido bucodispersable comprende entre un 26 y un 40% en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma), preferentemente, en el que el comprimido bucodispersable contiene un 30% en peso de KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma).

5. El comprimido bucodispersable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el comprimido bucodispersable comprende uno o más desintegrantes presentes entre el 1 y el 15 % en peso del comprimido bucodispersable.

6. El comprimido bucodispersable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el comprimido bucodispersable comprende uno o más desintegrantes presentes entre el 1 y el 10 % en peso del comprimido bucodispersable; o

en el que uno o más desintegrantes están presentes entre el 4 y el 5% en peso del comprimido bucodispersable;
o
en el que uno o más desintegrantes están presentes en un 5 % en peso del comprimido bucodispersable;
opcionalmente
en el que uno o más desintegrantes se seleccionan entre polivinilpirrolidona (crospovidona), almidón glicolato
sódico y almidón glicolato sódico, croscarmelosa sódica,
preferentemente, en el que el comprimido bucodispersable comprende polivinilpirrolidona (crospovidona).

7. El comprimido bucodispersable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el comprimido bucodispersable comprende una o más cargas presentes entre el 30 y el 80% en peso del comprimido bucodispersable; o en el que el comprimido bucodispersable comprende una o más cargas presentes entre el 50 y el 60% en peso del comprimido bucodispersable; o

- 5 en el que el comprimido bucodispersable comprende una o más cargas presentes entre el 53 y el 54 % en peso del comprimido bucodispersable; opcionalmente
donde una o más cargas se seleccionan entre isomaltosa, lactosa y sus derivados (p. ej., lactosa monohidratada, lactosa secada por pulverización, lactosa anhidra), sorbitol, manitol (p. ej., manitol granulado, manitol en polvo, manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®)), sorbitol, sacarosa, almidón, almidón pregelatinizado y mezclas de los mismos,
preferentemente, en el que el comprimido bucodispersable contiene una o más cargas seleccionadas entre manitol granulado y manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®).
- 10 8. El comprimido bucodispersable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el comprimido bucodispersable comprende uno o más aglutinantes presentes entre el 5 y el 40% en peso del comprimido bucodispersable; o en el que el comprimido bucodispersable comprende uno o más aglutinantes presentes entre el 5 y el 30% en peso del comprimido bucodispersable; o
- 15 en el que el comprimido bucodispersable comprende uno o más aglutinantes presentes entre el 5 y el 10% en peso del comprimido bucodispersable; o
en el que el comprimido bucodispersable comprende uno o más aglutinantes presentes en un 10% en peso del comprimido bucodispersable; opcionalmente
en el que uno o más aglutinantes seleccionados son celulosa microcristalina (p. ej., celulosa microcristalina silicificada) e hidroxipropilmetilcelulosa,
20 preferentemente, en el que el comprimido bucodispersable contiene celulosa microcristalina silicificada.
9. El comprimido bucodispersable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el comprimido bucodispersable comprende además:
- 25 a) un potenciador de flujo; preferentemente
- i) en el que el potenciador de flujo está presente entre el 0,5 y el 3% en peso del comprimido bucodispersable; o
- 30 ii) en el que el potenciador de flujo está presente en un 0,75 % en peso del comprimido bucodispersable; opcionalmente
- en el que el potenciador de flujo es dióxido de silicio;
y/o
- 35 b) uno o varios edulcorantes, preferentemente
- en el que uno o más edulcorantes están presentes entre el 0,1 y el 1 % en peso del comprimido bucodispersable; opcionalmente
en el que uno o más edulcorantes seleccionados entre sucralosa, aspartamo, derivados del azúcar, dextrosa, povidona, xilitol, fructosa, sacarosa, lactitol, maltitol y sacarina sódica y sus mezclas, preferentemente en el que el comprimido bucodispersable comprende sucralosa como edulcorante; y/o
- 40 c) uno o varios aromas, preferentemente
- 45 en el que uno o más aromas están presentes entre el 0,03 y el 0,4% en peso del comprimido bucodispersable; opcionalmente
en el que uno o más aromas se seleccionan entre aroma de limón, aroma de bayas mixtas, aroma de uva, aroma natural de menta piperita, aroma de menta, aroma de plátano, aroma de chocolate, aroma de arce, aroma de fresa, aroma de frambuesa, aroma de cereza, aroma de naranja y aroma de vainilla y sus mezclas, opcionalmente en el que el comprimido bucodispersable comprende aroma natural de menta piperita.
- 50 10. El comprimido bucodispersable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende uno o más de manitol granulado, manitol secado por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®), celulosa microcristalina silicificada, polivinilpirrolidona (p. ej., crospovidona), sucralosa, dióxido de silicio y aroma natural de menta piperita.
11. El comprimido bucodispersable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el comprimido bucodispersable está grabado en relieve, opcionalmente en el que el comprimido bucodispersable está grabado en relieve con una o más marcas de corte.
- 60 12. Una mezcla que comprende:
- a) entre 26 y 40 % en peso de KVD900;
- 65 b) entre 30 y 80 % en peso de una o más cargas;
- c) entre 5 y 40 % en peso de uno o más aglutinantes;

d) entre 1 y 10 % en peso de uno o más desintegrantes.

13. La mezcla de la reivindicación 12, que comprende:

- a) 30 % en peso de KVD900;
- b) 26,85 % en peso de manitol granulado y 26,85 % en peso de manitol seco por pulverización (p. ej., Mannogem EZ®);
- c) 10 % en peso de celulosa microcristalina silicificada;
- d) 5 % en peso de polivinilpirrolidona (p. ej., crospovidona).

14. Un método de fabricación de un comprimido bucodispersable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, a partir de la mezcla de la reivindicación 12 o 13 que comprende mezclar los componentes de la mezcla para formar una mezcla en polvo y comprimir en el comprimido bucodispersable.

15. Un kit para proporcionar una dosis de KVD900 que comprende más de un comprimido bucodispersable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

16. El kit según la reivindicación 15, que comprende dos comprimidos bucodispersables.

17. Un comprimido bucodispersable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en un método para tratar el angioedema mediado por bradicinina a demanda, dicho método comprende: administrar uno o más de los comprimidos bucodispersables a un paciente que lo necesite a demanda.

18. El comprimido bucodispersable para uso según la reivindicación 17, en el que el angioedema mediado por bradicinina es angioedema hereditario (HAE); o en el que el angioedema mediado por bradicinina es angioedema no hereditario mediado por bradicinina (BK AEnH); y/o en el que el paciente sufre un ataque laríngeo.

19. El comprimido bucodispersable para uso según cualquiera de las reivindicaciones 17 o 18, en el que el paciente tiene dificultad para tragar comprimidos enteros.

20. El comprimido bucodispersable para uso según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, en el que se administra KVD900 (o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato de la misma):

- a) en una dosis de 500 mg, opcionalmente, cada dosis se subdivide en dos comprimidos bucodispersables que contienen 250 mg de KVD900; o
- b) en una dosis de 550 mg, opcionalmente, cada dosis se subdivide en dos comprimidos bucodispersables que contienen 275 mg de KVD900; o
- c) en una dosis de 600 mg, opcionalmente, cada dosis se subdivide en dos comprimidos bucodispersables que contienen 300 mg de KVD900.

FIG. 1

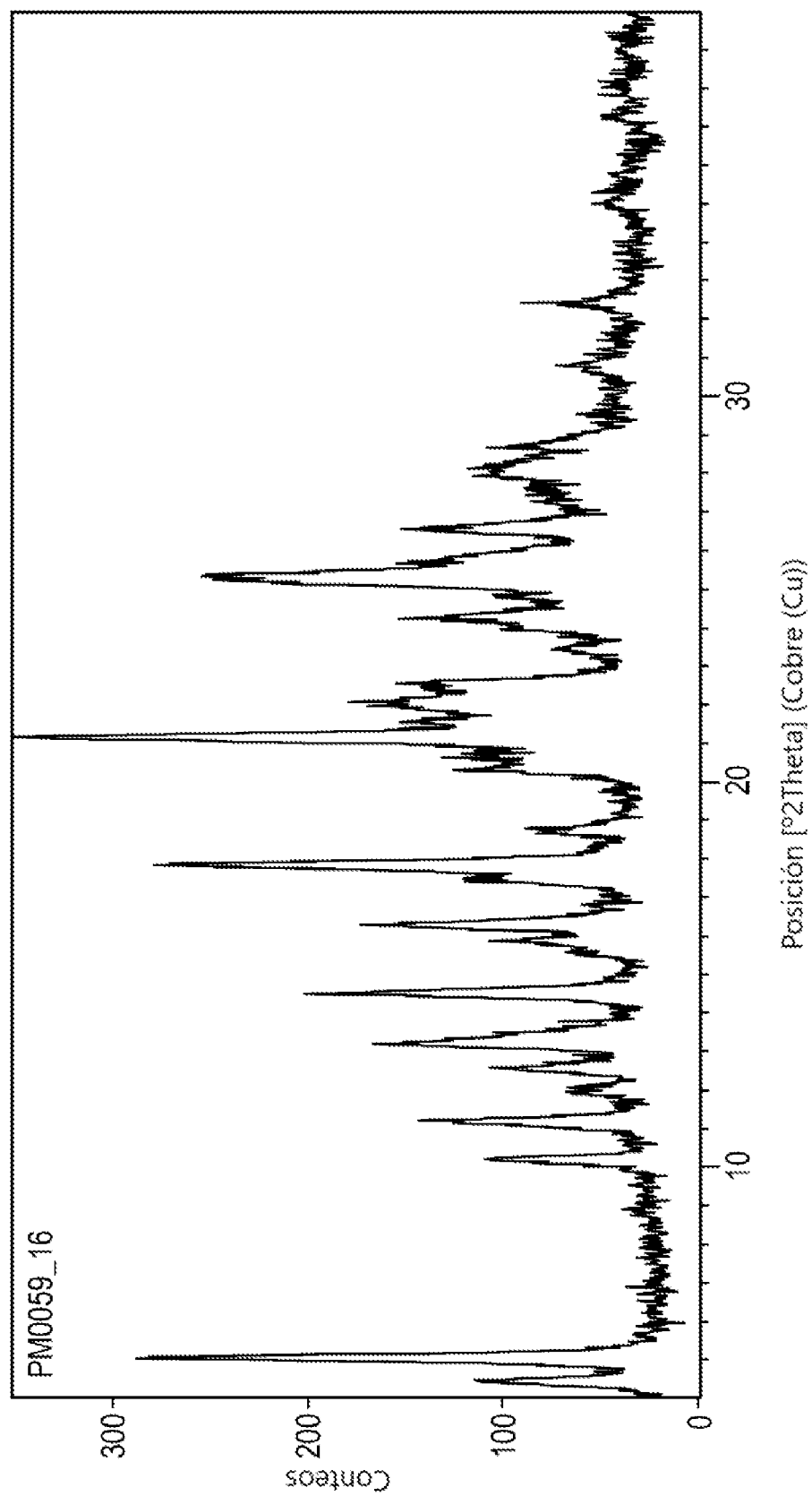


FIG. 2

ODT vs Recubierta con película

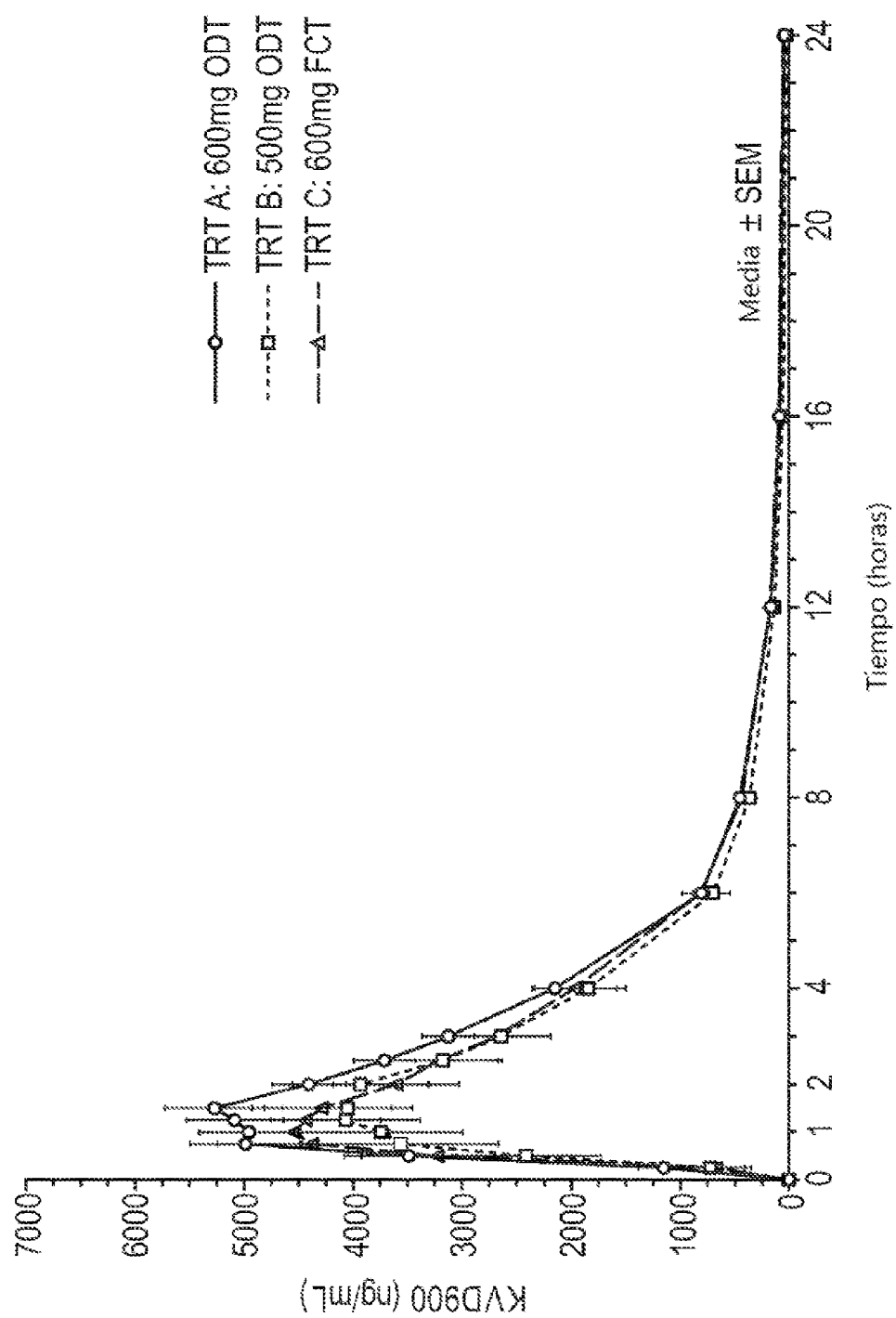


FIG. 3

ODT vs Recubierta con película

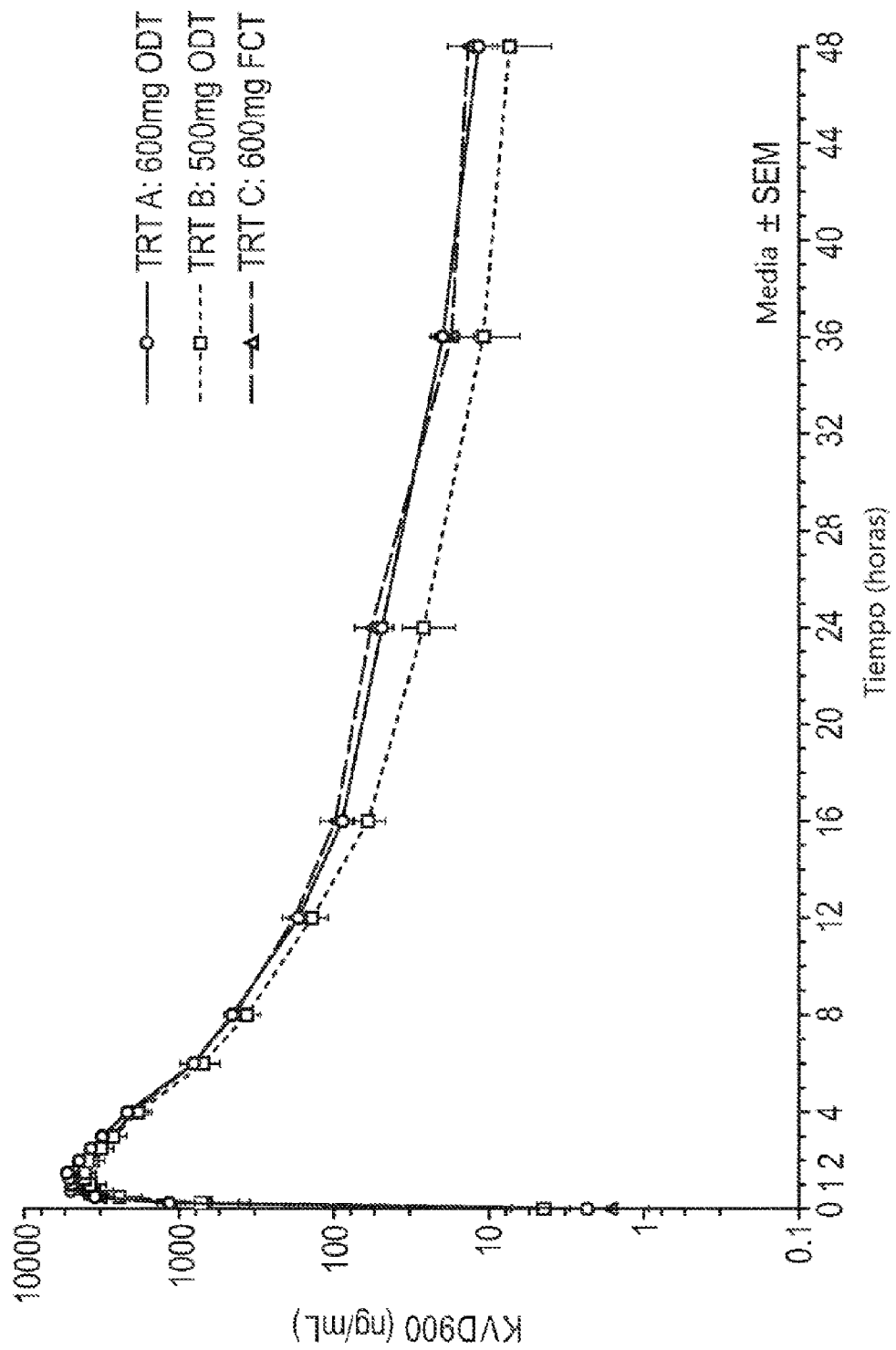


FIG. 4

ODT vs Recubierta con película

