REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenţia de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **MD/EP 4288036 (13) T2**

(51) Int. Cl:*A61K 9/20* (2006.01.01)
A61P 43/00 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENŢIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2023 1179

(22) Data de depozit: 2023.04.27

(96) Numărul cererii şi data de depozit a cererii de brevet european:23722929.9, 2023.04.27

(97) Numărul de publicare şi data publicării de către OEB a cererii de brevet european:4288036, 2023.12.13

(31) Numărul cererii prioritare:
202263335387 P

(32) Data de depozit a cererii prioritare:
2022.04.27

(33) Ţara cererii prioritare: US

(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 02/2025, 2025.02.28

(80) Data publicării menţiunii acordării de către OEB: EPB nr. 32/2024, 2024.08.07

(82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 01/2024, 2024.01.31

(71) Solicitant: KALVISTA PHARMACEUTICALS LIMITED, GB

(72) Inventatori: COOPER John Alexander, GB; CROADSHAW Oliver William, GB; IVERSON Matthew Scott, US; SCHIANO Serena, GB; SMITH Michael David, US; ARROYO Ana Catalina Ferreira, US

(73) Titular: KALVISTA PHARMACEUTICALS LIMITED, GB

(74) Mandatar autorizat: PARASCA Dumitru

(54) Formulări de inhibitor al kalikreinei plasmatice

(57) Rezumat:

Prezenta invenţie furnizează forme de dozare farmaceutice în forma unei tablete orodispersabile cuprinzând un inhibitor al kalikreinei plasmatice, amestecuri pentru utilizare în procesul de fabricare pentru producerea tabletelor orodispersabile conform invenţiei şi utilizările unor astfel de tablete orodispersabile. Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie sunt în particular adecvate pentru pacienţi care pot avea dificultăţi la înghiţirea tabletelor. Prezenta invenţie furnizează tratamente la cerere ale angioedemului mediat de bradichinină prin administrarea orală a unui inhibitor al kalikreinei plasmatice la un pacient care are nevoie de acesta în forma unei tablete orodispersabile.

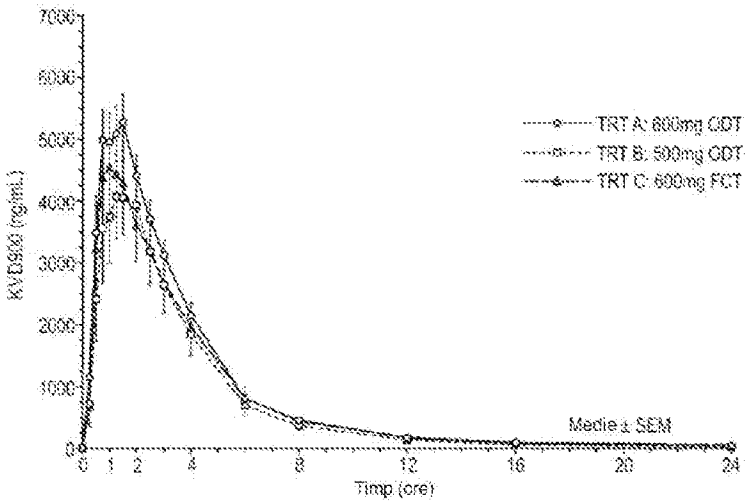
Revendicări: 20

Figuri: 4

MD/EP 4288036 T2 2025.02.28

FIG. 2

ODT vs acoperite cu film



Descriere:
(Descrierea se publică în varianta redactată de titular)

Prezenta invenţie se referă la tablete orodispersabile aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, şi utilizarea lor în tratamentele angioedemei mediate de bradichinină cu un inhibitor de kalikreină plasmatică. În particular, prezenta invenţie furnizează forme de dozare farmaceutice sub forma unei tablete orodispersabile cuprinzând un inhibitor de kalikreină plasmatică, amestecuri pentru utilizare în procesele de fabricare pentru producerea tabletelor orodispersabile ale invenţiei şi utilizări ale unor astfel de tablete orodispersabile. Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie sunt în special adecvate pentru pacienţi care pot avea dificultăţi la înghiţirea tabletelor. Prezenta invenţie furnizează tablete orodispersabile aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, şi utilizarea lor în tratamentele la cerere ale angioedemei mediată de bradichinină prin administrarea orală a inhibitorului de kalikreină plasmatică la un pacient care are nevoie de aceasta, sub forma unei tablete orodispersabile.

FUNDAMENTELE INVENŢIEI

Inhibitorii kalikreinei plasmatice au un număr de aplicaţii terapeutice, în special în tratamentul angioedemei mediate de bradichinină cum ar fi angioedemul ereditar şi angioedema mediată de bradichinină neereditară (BK-AEnH).

Lalikreina plasmatică este o serin protează asemănătoare tripsinei care poate eliberate kinine din kininogene (vezi K. D. Bhoola şi colab., „Kallikrein-Kinin Cascade", Encyclopedia of Respiratory Medicine, pag. 483-493; J. W. Bryant şi colab., „Human kalikreină plasmatică-kinin system: physiological and biochemical parameters" Cardiovascular and haematological agents in medicinal chemistry, 7, pag. 234-250, 2009; K. D. Bhoola şi colab., Pharmacological Rev., 1992, 44, 1; şi 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). Este un element esenţial al cascadei intrinseci de coagulare a sângelui, deşi rolul său în această cascadă nu implică eliberarea de bradichinină sau clivarea enzimatică. Prekalikreina plasmatică este codificată de o singură genă şi poate fi sintetizată în ficat, precum şi alte ţesuturi. Este secretată de hepatocite ca o prekalikreină plasmatică inactivă care circulă în plasmă ca un complex heterodimer legat la kininogenul cu masă moleculară mare (HK), care este activată pentru a da kalikreina plasmatică activă. Acest sistem de activare a contactului (sau sistem de contact) poate fi activat de suprafeţele încărcate negativ care activează Factor XII (FXII) la Factor Xlla (FXlla), de către anumite proteaze, de exemplu plasmină (Hofman şi colab., Clin Rev Allergie Immunol 2016), care pot să nu necesite suprafeţe negative, sau de către proteine pliate anormal (Maas şi colab., J Clinical Invest 2008). FXlla mediază conversia prekalikreinei plasmatice la kalikreina plasmatică şi clivarea ulterioară a kininogenului cu masă moleculară mare (HK) pentru a genera bradichinină, un hormon inflamator potent. Kininele sunt mediatori potenţi ai inflamaţiei, care acţionează prin receptori cuplaţi la proteina G şi antagonişti de kinine (cum ar fi antagoniştii receptorului de bradichinină) au investigaţi anterior ca potenţiali agenţi terapeutici pentru tratamentul unui număr de tulburări (F. Marceau şi D. Regoli, Nature Rev., Drug Discovery, 2004, 3, 845-852).

Se crede că kalikreina plasmatică joacă un rol într-un număr de tulburări inflamatorii. Inhibitorul major al kalikreinei plasmatice este inhibitorul de esterază serpin C1. Pacienţii care prezint cu o deficienţă genetică a inhibitorului de esterază C1, suferă de angioedem ereditar (HAE), care conduce la umflarea intermitentă a feţei, mâinilor, gâtului, tractului gastro-intestinal şi organelor genitale. Blisterele formate în timpul episoadelor acute conţine niveluri ridicate de kalikreină plasmatică care clivează kininogenul cu masă moleculară mare (HK), eliberând bradichinină şi conducând la permeabilitatea vasculară crescută. S-a arătat că tratamentul cu un inhibitor de kalikreină plasmatică cu proteine mari, trataează eficient HAE prin prevenirea eliberării de bradichinină care cauzează permeabilitatea vasculară crescută (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, pag. 1187-99). Totuşi, pentru Ecallantide s-au raportat riscuri de reacţii anafilactice.

Angioedemul ereditar este o tulburare moştenită rară caracterizată prin atacuri acute recurente unde fluidele se acumulează în exteriorul vaselor de sânge, blocând fluxul normal al sângelui sau fluidul limfatic şi determinând umflarea rapidă a ţesuturilor cum ar fi în mâini, picioare, membre, faţă, tractul intestinal, sau căile aeriene. „Angioedemul ereditar" poate fi astfel definit ca orice tulburare caracterizată prin episoade recurente de angioedemă mediată de bradichinină (de exemplu umflare severă) cauzate de o disfuncţie/defecţiune/mutaţie moştenită. Există în prezent trei categorii cunoscute de HAE: (i) HAE de tip 1, (ii) HAE de tip 2, şi (iii) HAE inhibitor al C1 normal (normal C1-Inh HAE). Totuşi, domeniul HAE se dezvoltă rapid şi în viitor ar putea fi definite şi alte tipuri de HAE.

Fără a dori vreo legătură cu teoria, se crede că HAE de tip 1 este cauzat de mutaţii în gena *SERPING1* care conduc la niveluri reduse ale inhibitorului C1 în sânge. Fără a dori vreo legătură cu teoria,

se crede că HAE de tip 2 este cauzat de mutaţii în gena *SERPING1* care conduce la disfuncţia inhibitorului C1 în sânge. Fără a dori vreo legătură cu teoria, cauza normal C1-Inh HAE este mai puţin bine definită şi disfuncţia/defecţiunea/mutaţie genetică de bază poate rămâne uneori necunoscută. Ce este cunoscut, este faptul că, cauza normal C1-Inh HAE nu este legată de nivelurile reduse sau de disfuncţia inhibitorului C1 (spre deosebire de HAE de tipurile 1 şi 2). Normal C1-Inh HAE poate fi diagnosticat prin revizuirea istoricului familial şi observarea dacă angioedemul au fost moştenit de la o generaţie anterioară (şi este astfel un angioedem ereditar). Normal C1-Inh HAE poate fi de asemenea diagnosticat determinând dacă există o disfuncţia/defecţiune/mutaţie într-o genă, alta decât cele legate de inhibitorul C1. De exemplu, s-a raportat că disfuncţia/defecţiunea/mutaţia cu plasminogen poate cauza normal C1-Inh HAE (vezi de exemplu Veronez şi colab., Front Med (Lausanne). 21 februarie 2019;6:28. doi: 10,3389/fmed,2019,00028; sau Recke şi colab., Clin Transl Allergy. 14 februarie 2019;9:9. doi: 10,1186/s13601-019-0247-x.). S-a raportat de asemenea că disfuncţia/defecţiunea/mutaţia cu Factor XII poate cauza normal C1-Inh HAE (vezi de exemplu Mansi şi colab., The Association for the Publication of the Journal of Internal Medicine Journal of Internal Medicine, 2015, 277; 585-593; sau Maat şi colab. J Tromb Haemost. Ianuarie 2019;17(1):183-194. doi: 10,1111/jth,14325).

Atacurile HAE acute progresează în mod normal prin trei etape cheie distincte clinic: o etapă prodormală iniţială (care poate dura de obicei până la 12 ore), urmată de o etapă de umflare, şi apoi de o etapă de absorbţie. O majoritate a atacurilor HAE se autoanunţă cu simptome prodromale. Două treimi din prodromuri au apărut la mai puţin de 6 ore înainte un atac HAE şi nici un prodrome nu a apărut la mai mult de 24 ore înainte un atac HAE (Magerl şi colab., Clinical and Experimental Dermatology 2014, 39, 298-303). De exemplu, următoarele simptome prodromale pot începe să fie observate: o uşoară umflare (în special afectând faţa şi gâtul), un tip tipic de durere abdominală, o înroşire tipică a pielii denumită „eritem marginatum". Un atac este complet dezvoltat când a atins umflarea maximă şi expresia maximă a durerii (de exemplu atac abdominal), discomfort (de exemplu atac periferic) sau ameninţarea vieţii (de exemplu atac laringeal). O dată ce atacul a atins apogeul, perioada ulterioară de timp până la normalizare este determinată de timpul luat până la dispariţia umflării şi reabsorbţia lichidului care are a penetrat ţesuturile.

Totuşi, angioedemurile nu sunt în mod necesar moştenite. Într-adevăr, o altă clasă de angioedemuri este angioedemul neereditar mediat de bradichinină (BK-AEnH), care nu este cauzat de o disfuncţie/defecţiune/mutaţie genetică moştenită. Adesea cauza de bază a BK-AEnH este necunoscută şi/sau nedefinită. Totuşi, semnele şi simptomele BK-AEnH sunt similare cu cele alef HAE, care fără a fi legate de teorie, se crede că se datorează căii partajate mediate de bradichinină dintre HAE şi BK-AEnH. Specific, BK-AEnH este caracterizată prin atacuri acute recurente, unde fluide se acumulează în exteriorul vaselor de sânge, blocând fluxul normal al sângelui sau fluidul limfatic şi determinând umflarea rapidă a ţesuturilor cum ar fi în mâini, picioare, membre, faţă, tractul intestinal, căile aeriene sau organele genitale. Atacurile BK-AEnH sunt acute şi progresează în mod normal prin trei etape cheie distincte clinic: o etapă prodromală iniţială (care poate dura de obicei până la 12 ore), urmată de o etapă de umflare, şi apoi de o etapă de absorbţie. O majoritate a atacurilor se autoanunţă cu simptome prodromale. Două treimi din prodromuri au apărut cu mai puţin de 6 ore înaintea nui atac şi nici un prodrom nu a apărut cu mai mult de 24 ore înainte de un atac (Magerl şi colab. Clinical and Experimental Dermatology (2014) 39, pag. 298-303). De exemplu, următoarele simptome prodromale pot începe să fie observate: o uşoară umflare (afectând în special faţa şi gâtul), un tip tipic de durere abdominală, o înroşire tipică a pielii denumită „eritem marginatum". Un atac este complet au dezvoltat când a atins umflarea maximă şi expresia maximă a durerii (de exemplu atac abdominal), discomfort (de exemplu atac periferic) sau ameninţarea vieţii (de exemplu atac laringeal). Odată ce atacul a atins apogeul, perioada de timp ulterioară până la normalizare este determinata de timpul luat ca umflarea să dispară şi lichidul care are a penetrat ţesuturile sa fie reabsorbit.

Tipurile specifice de BK-AEnH includ: angioedem neereditar cu inhibitor C1 normal (AE-nC1 Inh), care poate fi din mediu, hormonal, sau indus de medicament; angioedem dobândit; angioedem asociat cu anafilaxia; angioedem indus de inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei (ACE); angioedem indus de inhibitorul de dipeptidil peptidază-4; şi angioedem indus de tPA (angioedem indus de activatorul plasminogen al ţesutului). Totuşi, motivele pentru care aceşti factori şi condiţii cauzează angioedem numai la o proporţie relativ mică de indivizi sunt necunoscute.

Factorii din mediu care pot induce AE-nC1 Inh includ poluarea aerului (Kedarisetty şi colab., Otolaryngol Head Neck Surg. 30 aprilie 2019:194599819846446. doi: 10,1177/0194599819846446) şi nanoparticulele de argint cum ar fi cele utilizate ca componente antibacteriene în produsele pentru îngrijirea sănătăţii, biomedicale şi de consum (Long şi colab., Nanotoxicology. 2016;10(4):501-11. doi: 10,3109/17435390,2015,1088589).

Diferite publicaţii sugerează o legătură între bradichinină şi căile sistemului de contact şi BKAEnHs, şi de asemenea potenţiala eficacitate a tratamentelor, vezi de exemplu: Bas şi colab. (N Engl J

Med 2015); Leibfried şi Kovar. (J Pharm Pract 2017); van den Elzen şi colab. (Clinic Rev Allerg Immunol 2018); Han şi colab. (JCI 2002).

Angioedemul indus de tPA este discutat în diferite publicaţii ca fiind o potenţială complicaţie care periclitează viaţa după terapia trombolitică la victimele cu accident vascular cerebral acut (vezi de exemplu Simão şi colab., Blood. 20 aprilie 2017;129(16):2280-2290. doi: 10,1182/blood-2016-09740670; Fröhlich şi colab., Stroke. 11 iunie 2019:STROKEAHA119025260. doi: 10,1161/STROKEAHA,119,025260; Rathbun, Oxf Med Case Reports. 24 ianuarie 2019;2019(1):omy112. doi: 10,1093/omcr/omy112; Lekoubou şi colab., Neurol Res. Iulie 2014;36(7):687-94. doi: 10,1179/1743132813Y,0000000302; Hill şi colab., Neurology. 13 mai 2003;60(9):1525-7).

Stone şi colab. (Immunol Allergy Clin North Am. August 2017;37(3):483-495.) raportează că anumit medicamente pot cauza angioedem.

Scott şi colab. (Curr Diabet Rev. 2018;14(4):327-333. doi: 10,2174/1573399813666170214113856) raportează cazuri de angioedem indus de inhibitorul de dipeptidil peptidază-4.

Hermanrud şi colab. (BMJ Caz Rep. 10 ianuarie 2017;2017. pii: bcr2016217802) raportează angioedem recurent asociat cu inhibarea farmacologică a dipeptidil peptidazei IV şi discută de asemenea angioedemul dobândit asociat cu inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ACEIAAE). Kim şi colab. (Basic Clin Pharmacol Toxicol. Ianuarie 2019;124(1):115-122. doi: 10,1111/bcpt,13097) raportează angioedemul asociat cu blocantul receptorului de angiotensină II (ARB). Reichman şi colab., (Pharmacoepidemiol Drug Saf. Octombrie 2017;26(10):1190-1196. doi: 10,1002/pds,4260) raportează de asemenea risc de angioedem pentru pacienţii care iau inhibitori ai ACE, inhibitori ai ARB şi beta blocanţi. Diestro şi colab. (J Stroke Cerebrovasc Dis. Mai 2019;28(5):e44e45. doi: 10,1016/j.jstrokecerebrovasdis,2019,01,030) raportează de asemenea o posibilă asociere între anumite angioedemuri şi ARB-uri.

Giard şi colab. (Dermatology. 2012;225(1):62-9. doi: 10,1159/000340029) raportează că angioedemul mediat de bradichinină poate fi precipitat de contracepţia cu estrogen.

Inhibitorii kalikreinei plasmatice sintetice şi cu molecule mici au fost descrişi anterior, de exemplu de Garrett şi colab. („Peptide aldehyde....” J. Peptide Res. 52, 62-71 (1998)), T. Griesbacher şi colab. („Involvement of tissue kallikrein but not plasma kalikrein in development of symptoms mediated by endogenous kinins in acute pancreatites in rats” British Journal of Pharmacology 137, 692-700 (2002)), Evans („Selective dipeptide inhibitors of kallikrein” WO03/076458), Szelke şi colab.

(„Kininogenase inhibitors” WO92/04371), D. M. Evans şi colab. (Immunolpharmacology, 32, pag. 115116 (1996)), Szelke şi colab. („Kininogen inhibitors” WO95/07921), Antonsson şi colab. („New peptides derivatives” WO94/29335), J. Corte şi colab. („Six membered heterocycles useful as serine protease inhibitors” WO2005/123680), J. Stürzbecher şi colab. (Brazilian J. Med. Biol. Res 27, pag. 1929-34 (1994)), Kettner şi colab. (US 5,187,157), N. Teno şi colab. (Chem. Pharm. Bull. 41, pag. 1079-1090 (1993)), W. B. Young şi colab. („Small molecule inhibitors of plasma kalikrein” Bioorg. Med. Chem. Letts. 16, pag. 2034-2036 (2006)), Okada şi colab. („Development of potent and selective plasmin and plasma kallikrein inhibitors and studies on the structure-activity relationship” Chem. Pharm. Bull. 48, pag. 1964-72 (2000)), Steinmetzer şi colab. („Trypsin-like serine protease inhibitors and their preparation and use” WO08/049595), Zhang şi colab. („Discovery of highly potent small molecule kallikrein inhibitors” Medicinal Chemistry 2, pag. 545-553 (2006)), Sinha şi colab. („Inhibitori of plasma kalikrein” WO08/016883), Shigenaga şi colab. („Plasma Kallikrein Inhibitors” WO2011/118672), şi Kolte şi colab. („Biochemical Characterization of a novel high-affinity and specific kallikrein inhibitor”, British Journal of Pharmacology (2011), 162(7), 1639-1649). De asemenea, Steinmetzer şi colab. („Serine protease inhibitors” WO2012/004678) descriu analogi peptidici ciclizaţi care sunt inhibitori de plasmină umană şi kalikreină plasmatică.

Cum s-a explicat mai sus, HAE se poate manifesta la pacienţii care prezintă o deficienţă genetică sau disfuncţie a inhibitorului de esterază C1. Astfel, unele din tratamentele curente ale HAE implică administrarea unui inhibitor de esterază C1 pentru a normaliza deficienţa sau disfuncţia inhibitorului de esterază C1. Astfel de tratamente pot fi profilactice (adică administrate în absenţa simptomelor atacului HAE acut pentru a preveni/reduce probabilitatea unui atac HAE acut) şi/sau tratamente acute (adică administrate când sunt observate simptomele atacului HAE acut pentru a încerca oprirea sau reducerea severităţii atacului HAE acut).

Cinryze® şi Haegarda® conţin un inhibitor de esterază C1 şi sunt autorizate pentru a preveni atacurile HAE acute (adică tratament profilactic). Tratamentul cu Cinryze® necesită prepararea unei soluţii dintr-o pulbere, care este apoi injectată la fiecare 3 sau 4 zile. În mod similar, tratament cu Haegarda® necesită prepararea unei soluţii dintr-o pulbere, care este apoi injectată de două ori pe săptămână. Nu este întotdeauna posibil pentru un pacient să-şi autoadministreze aceste tratamente, şi dacă aceasta este cazul,

pacientul trebuie să se deplaseze la o clinică pentru tratament. Astfel, ambele aceste tratamente profilactice suferă de o împovărare mare a pacientului. Suplimentar, instrucțiunile FDA din ambalajul pentru Haegarda® afirmă că „nu ar trebui să fie utilizat pentru a trata un atac HAE acut", și prin urmare un pacient poate necesita terapie suplimentară dacă se dezvoltă un atac HAE.

Berinert® și Ruconest® conțin un inhibitor de esterază C1 și sunt autorizate să trateze atacurile HAE acute. Ambele aceste tratamente implică de asemenea prepararea unei soluții injectabilă urmată de injecție. Acest procedeu poate fi împovorător pentru pacient, în special când pacientul suferă de un atac HAE acut. Autoadministrarea cantității de dozare nu este de asemenea întotdeauna posibilă, și dacă nu este, administrarea medicamentuluiul poate fi substanțial întârziată astfel creșterea severitatea atacului HAe acut pentru pacient.

Kalbitor® (substanță activă ecallantide) și Takhzyro® (substanță activă lanadelumab) sunt inhibitori selectivi de kalikreină plasmatică aprobați pentru utilizare medicală în tratamentul HAE. Ambele tratamente sunt formulate ca soluții pentru injecție. Ecallantide este un inhibitor de kalikreină plasmatică cu proteine mari care prezintă un risc de reacții anafilactice. Într-adevăr, cererea de autorizație de comercializare a UE pentru Kalbitor® a fost recent retrasă deoarece se menționează că, beneficiile Kalbitor® nu depășesc riscurile acestuia. Lanadelumab este un anticorp monoclonal al lanțului ușor kapa IgG1 uman complet recombinant. Reacțiile adverse raportate ale tratamentului cu lanadelumab includ hipersensibilitate, injecție la locul dureros, injecție la locul eritemului, și vânătăi la locul injectării. Eticheta EMA autorizată pentru Takhzyro® (substanță activă lanadelumab) afirmă că „nu este destinat pentru tratamentul atacurilor HAE acute" și că „în cazul descoperirii unui atac HAE, ar trbui să fie inițiat un tratament individualizat cu o medicație de salvare aprobată". De asemenea, ca injecții, ambele aceste tratamente implică o împovărare mare pentru pacient.

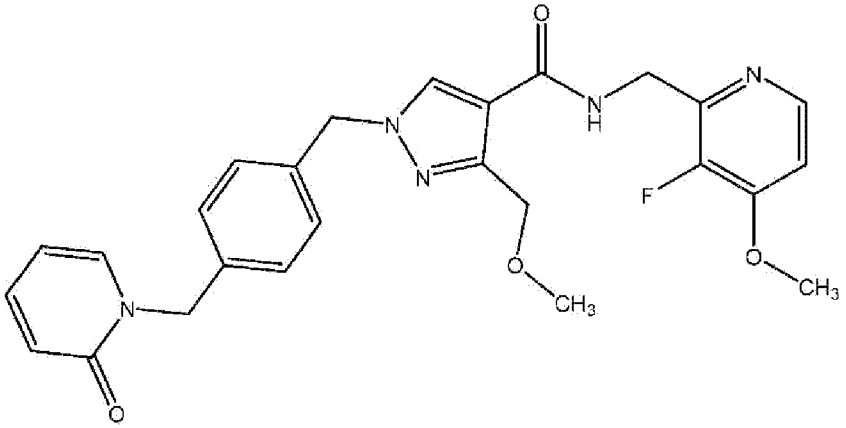
Berotralstat (BCX7353) au fost aprobat în unele țări pentru tratamentul preventiv al HAE (nu ca un tratament la cerere), de exemplu sub numele comercial Orladeyo®. Hwang și colab. (Immunotherapy (2019) 11(17), 1439-1444) afirmă că dozele mai ridicat au fost asociate cu mai multe efecte adverse gastrointestinale care indică toxicitate crescuta la niveluri mai ridicate.

Mai mult, multe molecule din domeniul cunoscut prezintă funcționalitate de guanidină sau amidină, extrem de polară și ionizabilă. Este bine cunoscut că astfel de funcționalități pot fi limitative pentru permeabilitatea intestinală și prin urmare disponibilității orale. De exemplu, s-a raportat de către Tamie J. Chilcote și Sukanto Sinha („ASP-634: An Oral Drug Candidate for Diabetic MacularEdema", ARVO 6 mai 2012 – 9 mai 2012, Fort Lauderdale, Florida, Presentation 2240) că ASP-440, o benzamidină, suferă de o slabă disponibilitate orală. S-a raportat în plus că, absorbția poate fi îmbunătățită prin crearea unui promedicament cum ar fi ASP-634. Totuși, este bine cunoscut faptul că promedicamentele pot suferi de câteva dezavantaje, de exemplu, slaba stabilitate chimică și potențiala toxicitate față purtătorul inert sau față de metaboliții neașteptați. Într-o altă raportare, amidele indol sunt revendicate ca compuși care ar putea depăși problemele asociate cu medicamentele care posedă slabe sau inadecvate proprietăți ADME-tox și fizico-chimice, deși nici o inhibare împotriva kalikreinei plasmatice nu este prezentă sau revendicată (Griffioen și colab., „Indole amide derivatives and related compounds for use in the treatment of neurodegenerative diseases", WO2010142801).

Alți inhibitori de kalikreină plasmatică cunoscuți în domeniu sunt în general moleculele mici, dintre care unele includ grupări funcționale extrem de polare și ionizabile, cum ar fi guanidinele sau amidinele. Recent, au fost raportați inhibitori de kalikreină plasmatică care nu prezintă funcționalități de guanidină sau amidină. De exemplu Brandl și colab. („N-((6-amino-pyridin-3-yl)methyl)-heteroarylcarboxamides as inhibitors of plasma kallikrein" WO2012/017020), Evans și colab. („Benzylamine derivatives as inhibitors of plasma kallikrein" WO2013/005045), Allan și colab. („Benzilamină derivați"

WO2014/108679), Davie și colab. („Heterocyclic derivates" WO2014/188211), Davie și colab. („N((het)arylmethyl)-heteroaryl-carboxamides compounds as plasma kallikrein inhibitors" WO2016/083820).

Solicitantul a dezvoltat o nouă serie de compuși care sunt inhibitori de kalikreină plasmatică, care sunt divulgați în WO2016/083820 (PCT/GB2015/053615). Acești compuși demonstrează o bună selectivitate pentru kalikreina plasmatică. Un astfel de compus este N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă. Anumite forme de dozare care cuprind acest compus sunt divulgate în Collett și colab. WO2019/106361. Numele N[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil} metil)pirazol-4carboxamidă denotă structura reprezentată mai jos, care este cunoscută sub numele de cod „KVD900". INN pentru KVD900 este sebetralstat.



KVD900.

După cum s-a menționat, angioedemul ereditar (HAE) este o afecțiune moștenită rară caracterizată prin atacuri recurente de umflare severă. Umflarea este de obicei a fetei, mâinii, gâtului, tractului gastro-intestinal și/sau organelor genitale. Atacurile de umflare pot fi foarte neplăcute și periculoase dacă sunt netratate, determinând uneori durere abdominală, diaree, vomitături și chiar deces. Tratamentele existente ale HAE sunt fie administrate la cerere sau fie profilactice. Tratamentul la cerere este administrat ca răspuns la un atac specific pentru a micșora severitatea acestuia, de exemplu la primul semn al simptomelor atacului. Tratamentul profilactic implică luarea tratamentului în mod continuu și regulat pentru a reduce probabilitatea apariției unui atac, adică nu ca răspuns la un atac specific. Tratamentele profilactice nu sunt în general complet eficiente, cu pacienții care primesc tratament profilactic suferind adesea de atacuri descoperite. Din acest motiv, se obișnuiește ca pacienții cu HAE aflați pe tratament profilactic să aibă un tratament la cerere ca backup pentru astfel de atatcuri descoperite (un astfel de tratament este adesea denumit un „tratament de salvare"). Corespunzător, toți pacienții cu HAE, indiferent de regimul lor actual de tratament (sau de lipsa acestuia) ar beneficia de tratamente la cerere eficiente ale HAE, ceea ce este o necesitate abordată de prezenta invenție.

Există prin urmare o necesitate pentru tratamentul angioedemului mediat de bradichinină (de exemplu HAE sau BK-AEnH) care este mai puțin împovorătoare pentru pacient, pentru a îmbunătăți conformitatea pacientului. În particular, există o necesitate pentru un tratament al angioedemului mediat de bradichinină (de exemplu HAE sau BK-AEnH) care să poată fi administrat oral. Atacurile HAE se rezolvă mai rapid și sunt mai scurte după tratamentul timpuriu (Maurer M și colab. PLoS ONE 2013;8(2): e53773. doi:10,1371/journal.pone,0053773) și o astfel de intervenție timpurie când este așteptat un atac, sau care este în desfășurare, este esențială pentru a gestiona dezirabil boala. Prin urmare, există de asemenea o necesitate pentru un tratament oral al atacurilor angioedemului acut mediat de bradichinină (de exemplu HAE sau BK-AEnH) la cerere, de exemplu după recunoașterea simptomelor unui atac al angioedemului acut mediat de bradichinină (de exemplu HAE sau BK-AEnH) și nu necesită dozarea regulată (sau continuă), de exemplu un tratament care nu necesită injecții de două ori pe săptămână. În particular există o necesitate pentru un tratament oral eficient la pacienții tineri (de exemplu cu vârste între 2 și mai puțin de 18 ani). Tratamentele injectabile existente pot cauza durere la locul injecției, și injecția însuși poate cauza stres copilului. Mai mult, există o necesitate pentru forme specifice de dozare orale care sunt mai adecvate pentru pacienții care pot avea dificultăți de înghițire a tabletelor (de exemplu copii, vârstnici, pacienți care suferă de un atac laringeal sau de afecțiuni cum ar fi disfagia).

Până în prezent, există o lipsă de tratamente orale aprobate pentru angioedemul mediat de bradichinină (de exemplu HAE sau BK-AEnH) (vezi de exemplu Craig și colab. Int Arch Allergy Immunol. 2014;165(2):119-27. doi: 10.1159/000368404; Mager și colab., Immunol Allergy Clin North Am. August 2017;37(3):571-584). Nu există tratamente la cerere orale aprobate pentru tulburări de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu HAE sau BK-AEnH). În schimb, majoritatea tratamentelor disponibile sunt injectabile. Tratamentle injectabile suferă de multe dezavantaje în comparație cu tratamentele orale, în mare parte legate de conformitatea pacientului. De exemplu, tratamentele injectabile sunt mai inconvenabile decât tratamentele orale, necesitând să fie într-un mediu adecvat pentru a formula și apoi administra injecția, și de asemenea provoacă durere la locul injectării. Conformitatea redusă a pacientului poate conduce la întârzierea tratamentului la pacienți, ceea ce conduce în general la agravarea simptomelor atacului, sau chiar evitarea totală a tratamentului. Într-adevăr, mulți pacienți care suferă de HAE, speră pur și simplu că orice atac se va disipa de la sine pentru a evita administrarea unei injecții. Tratamentele injectabile suferă din cauza dozării tardive, deoarece pacientul poate necesita prepararea formei de dozare sau chiar vizita la spital pentru tratament. Prin urmare, tratamentul HAE este adesea subminat de dozarea tardivă cauzată de

împovărarea ridicată a pacientului. Într-adevăr, Maurer M şi colab. (PLoS ONE 2013;8(2): e53773. doi:10,1371/journal.pone,0053773) explică, că mai mult de 60% din pacienţi îşi administreaza HAE-ul lor injectabil la mai mult de o oră după debutul unui atac. Medicamentele HAE sunt adesea utilizate fără prescripţie pentru a trata unele tipuri de BK-AEnH, deci problemele asociate cu tratamentele HAE se aplică în mod similar şi tratamentului BK-AEnH.

Icatibant (comercializat ca Firazyr®) este tratamentul la cerere predominant pentru HAE, şi este administrat prin injecţie subcutanată. Într-un studiu din lumea reală al pacienţilor HAE cu acces la icatibant (Maurer M şi colab. PLoS ONE 2013;8(2): e53773. doi:10,1371/journal.pone,0053773), mai puţin de 40% din atacurile tratate au fost dozate în interval de o oră de la debut, cu 30% nefiind tratate până la peste 5 ore după debut. În plus, 45% din atacurile din acest studiu nu au fost tratate deloc. Prin urmare, există o necesitate nesatisfăcută pentru a furniza pacienţilor opţiuni de tratament îmbunătăţite pentru a trata la cerere atacurile HAE.

Cum s-a notat mai sus, există o lipsă a oricăror tratamente la cerere orale aprobate pentru tulburările de angioedem mediat de bradichinină cum ar fi HAE şi BK-AEnH. KVD900 este în prezent în studii clinice de fază 3 (cunoscute ca studiu KONFIDENT, https://konfidentstudy.com/), având îndeplinite toate obiectivele sale finale de eficacitate şi siguranţă din faza 2 (vezi studiul clinic NCT04208412). KVD900 a fost administrat ca tabletă înhiţibilă în aceste studii clinice.

Totuşi, există o necesitate continuă de a furniza opţiuni de tratament care să furnizeze intervenţia timpurie, care se ştie că scurtează durata atacurilor mediate de bradichinină (de exemplu atacuri HAE) şi the conduce la o rezoluţie mai rapidă a atacului. În plus, există o necesitate continuă de a furniza opţiuni de tratament pentru oamenii care pot avea dificultăţi de înghiţire, de exemplu din cauza vârstei tinere sau înaintate, în timpul unui atac laringeal, unde pacientul nu are acces la apă şi/sau unde pacientul suferă de o afecţiune cum ar fi disfagia. În plus, în timpul atacurilor abdominale, există un risc de vomitare care conduce la o incertitudine cu privire la cât de mult din doză este absorbită, şi actul în sinr de a bea apă, care este dezirabil pentru înghiţirea tabletelor, poate adesea exacerba senzaţia de nevoie de vomitare.

WO 2022/079446 A1 se referă la tratamentul angioedemului mediat de bradichinină cu un inhibitor de kalikreină plasmatică, forme de dozare farmaceutice orale cu eliberare modificată, cuprinzând un inhibitor de kalikreină plasmatică, şi utilizările unor astfel de forme de dozare.

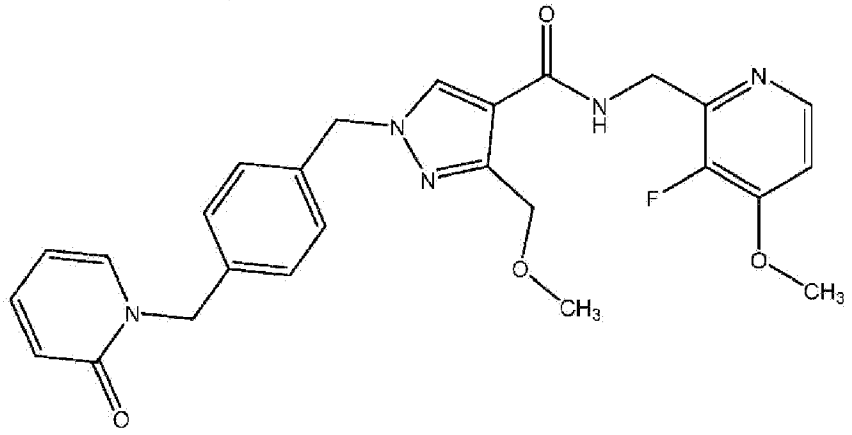
Maetzel Andreas şi colab., „KVD900, an oral on-demand treatment for hereditary angioedema: Phase 1 study results" discută un studiu pentru a evalua siguranţa, tolerabilitatea şi farmacocineticile (PK) şi farmacodinamicile (PD) KVD900 la adulţii sănătoşi.

Hampton Sally L şi colab., „KVD900 as a Single Dose, Rapid, Oral Plasma Kallikrein Inhibitor for the On-Demand Treatment of Hereditary Angioedema Attacks: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic results from a Phase 1 Single Ascending Dose Study" discută efectele farmacodinamice (PD) ale KVD900 administrat oral, evaluate utilizând teste plasmatice complete *ex vivo* pentru activitatea catalitică a kalikreinei plasmatice şi clivarea kininogenului cu masă moleculară mare (HK).

DESCRIEREA INVENŢIEI

Prezenta invenţie furnizează o tabletă orodispersabilă cuprinzând între 100 mg şi 1000 mg de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia)

în care KVD900 este,



KVD900.

Domeniul invenţiei este definit de revendicările anexate.

Prezenta invenţie îşi propune să rezolve problemele de mai sus, şi în particular, să furnizeze tablete orodispersabile aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, şi utilizarea lor în tratamentele tulburărilor de angioedem mediat de bradichinină cum ar fi HAE şi BK-AEnH care sunt în special adecvate pentru pacienţii care necesită o formă de dozare care este uşor de administrat oral. Astfel de pacienţi includ pacienţii tineri (de exemplu cei cu vârste între 2 şi mai puţin de 18 ani, în special cei cu vârste între 2 şi mai puţin de 12 ani), pacienţii în vîrsta (de exemplu cei în vârstă de 70 ani sau peste), pacienţii care suferă adesea de atacuri mediate de bradichinină care sunt atacuri laringeale, pacienţii care în mod regulat ar putea să nu aibă fluid (de exemplu apă) disponibil cu uşurinţă pentru a ajuta la înghiţirea unei forme de dozare orală, sau pacienţii care suferă de o afecţiune cum ar fi disfagia. Tabletele orodispersabile sunt de asemenea benefice pentru alţi pacienţi care preferă comoditatea formelor de dozare uşor înghiţibile şi pentru tratamentul pacienţilor la care conformitatea poate fi dificilă (de exemplu pentru tulburări psihiatrice).

Prezenta invenţie se adresează acestor necesităţi prin furnizarea primei tablete orodispersabile (ODT) pentru tratamentul la cerere al tulburărilor de angioedem mediat de bradichinină cum ar fi HAE şi BK-AEnH. Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie permit intervenţia timpurie şi au fost dezvoltate pentru a reduce barierele din calea tratamentului.

Tabletele orodispersabile (de exemplu o mini tabletă orodispersabilă) sunt destinate să fie plasate direct în gură unde ele se dezintegrează rapid în salivă înainte ca ele să fie înghiţite. Un ODT nu este o tabletă înghiţibilă, de exemplu o tabletă sau capsulă înghiţibilă convenţională.

Există câteva provocări în dezvoltarea formulărilor ODT, cum ar fi necesitatea ca ODT-urile să aibă suficientă mecanice rezistenţă în timp asigură de asemenea timpi de dezintegrare rapizi. În particular, deoarece ODT-urile trebuie să aibă o dimensiune fezabilă a tabletei şi încărcare de medicament, ODT-urile sunt limitate de cantitatea de medicament care poate fi încorporată în fiecare doză unitară, şi astfel un medicament cu o concentraţie a dozei ridicată (>200 mg) ar fi mai puţin adecvat pentru un ODT. Acest lucru a reprezentat un proces de dezvoltare deosebit de provocator pentru KVD900 deoarece doza de KVD900 s-a dovedit a fi sigură şi eficientă în faza 2 a fost de 600 mg, şi există o necesitate de a furniza această doză în cât mai puţine cantităţi de dozare unitară posibil, pentru a asigura conformitatea pacientului.

În plus, KVD900 a fost de asemenea în special dificil de formulat într-un ODT deoarece a fost clasificat ca compus BCS de clasă IV (în conformitate cu ghidul ICH: BIOPHARMACEUTICS CLASSIFICATION SYSTEM-BASED BIOWAIVERS M9, versiunea finală, adoptată pe 20nNoiembrie 2019). Medicamentele BCS de clasă IV sunt considerate a fi slab solubile şi slab permeabile, însemnând că este probabil ca ele să aibă slabă biodisponibilitate orală şi/sau absorbţia orală poate fi atât de scăzută încât ele nu pot fi administrate pe cale orală. Din cauza numeroaselor lor caracteristici nefavorabile, medicamentele BCS de clasă IV constituie în special o provocare pentru a fi formulate ca forme de dozare orale şi în particular ca ODT-uri. Într-adevăr, ODT-urile medicamentelor BCS de clasă IV nu sunt în general cunoscute în domeniu.

Solicitantul a reuşit să depăşească aceste dificultăţi şi a furnizat un ODT de KVD900, care sunt ODT-urile descrise aici ca parte a invenţiei. Aceste ODT-uri au fost fabricate şi administrate oamenilor într-un studiu de fază 1.

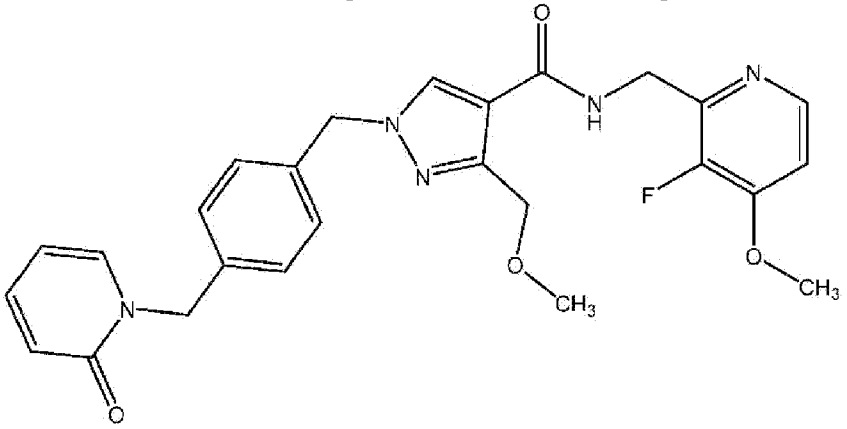
Pentru ca un ODT să fie viabil pentru utilizarea clinică, el trebuie să fie fabricat la scară. Pentru a face acest lucru, amestecul de ingredient activ şi excipienţi trebuie să fie suficient de procesabil şi fluid, furnizând în acelaşi timp un ODT care îndeplineşte cerinţele descrise mai sus. Acestea depind de proprietăţile fizico-chimice specifice ale candidatului medicamentos, incluzând compresibilitatea, solubilitatea şi dimensiunea particulei acestuia, proprietăţile farmacocinetice şi farmacodinamice dorite şi proprietăţile de fluiditate ale medicamentului şi excipienţilor. Aceste proprietăţi sunt unice ingredientului activ şi nu pot fi predictate cu precizie înainte dezvoltarea formulării sa fie efectuată. În plus, ODT-urile trebuie să aibă un gust plăcut, trebuie să nu se dezintegreze în particule mai mari în cavitatea orală şi ar trebui să fie formulate astfel încât să lase un rest minimal, sau nici un rest în gură după administrarea orală.

La dezvoltarea ODT-urilor din prezenta invenţie, inventatorii au întâmpinat probleme când au încercat să furnizeze un ODT adecvat. Încercările iniţiale de fabricare a unui ODT de KVD900 nu au avut succes, cu inventatorii întâmpinând o problemă de degradare cu KVD900 precum şi probleme de prelucrare cum ar fi insuficienţa capacităţii de curgere. Inventatorii au rezolvat aceste probleme, de exemplu prin utilizarea amestecurilor dintre KVD900 şi excipienţi şi metodele de fabricare ale ODTurilor descrise aici.

Cum s-a explicat mai sus, KVD900 s-a dovedit deja că este sigur şi eficient, îndeplinind toate obiectivele finale de siguranţă şi eficienţă din faza 2. Este avantajos pentru o formulare ODT ulterioară să aibă un profil farmacocinetic şi farmacodinamic care să fie comparabil cu formulările KVD900 care au fost deja testate în studii clinice (de exemplu formulările cu eliberare imediată (IR) ale KVD900 utilizate în studiile de fază 2 şi fază 3 descrise aici).

Definiţii

Aşa cum s-a utilizat în acest document, şi în afară de cazul când s-a specificat explicit altfel, termenul „compus" înseamnă „KVD900". KVD900 poate fi prezent ca sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia. Structura KVD900 este prezentată mai jos şi este denumită: N-[(3-fluoro-4metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă.



KVD900.

KVD900 utilizat în prezenta invenţie poate fi de asemenea în formă cristalină preferată (Forma 1), care prezintă cel puţin următoarele maxime caracteristice de difracţie cu raze X pe pulbere (radiaţie Cu Kα, exprimată în grade 2θ) la aproximativ:

(1) 11,2, 12,5, 13,2, 14,5 şi 16,3; sau

(2) 11,2, 12,5, 13,2, 14,5, 16,3, 17,4 şi 17,9; sau

(3) 11,2, 12,5, 13,2, 14,5, 16,3, 17,4, 17,9, 21,2 şi 22,0.

Termenul „aproximativ" înseamnă în acest context că există o incertitudine în măsurătorile de grade 2θ de ± 0,3 (exprimate în grade 2θ), preferabil ± 0,2 (exprimate în grade 2θ).

Forma 1 poate de asemenea avea un tipar de difracţie cu raze X pe pulbere cuprinzând maxime caracteristice (exprimate în grade 2θ) la aproximativ 4,4, 11,2, 12,5, 13,2, 14,5, 16,3, 17,4, 17,9, 21,2, 22,0 şi 22,6.

Forma 1 poate avea de asemenea un model de difracţie cu raze X pe pulbere substanţial acelaşi ca cel prezentat în Figura 1.

Se va înţelege că „săruri acceptabile farmaceutic şi/sau solvaţi ai acestuia" înseamnă „săruri acceptabile farmaceutic ale acestuia", „solvaţi acceptabili farmaceutic ai acestuia", şi „solvaţi acceptabili farmaceutic ai sărurilor acestuia". Forma preferată de KVD900 este forma de bază liberă, în special forma de bază liberă anhidră (când este posibil să se menţină baza liberă anhidră).

Termenul „sare acceptabilă farmaceutic" înseamnă o sare tolerabilă fiziologic sau toxicologic, care poate fi, de exemplu, sare de adiţie acidică acceptabilă farmaceutic. De exemplu, deoarece KVD900 conţine o grupare bazică, de exemplu un azot bazic, săruri de adiţie cu acid acceptabile farmaceutic care pot fi formate, includ clorhidraţi, bromhidraţi, sulfaţi, fosfaţi, acetaţi, citraţi, lactaţi, tartraţi, mezilaţi, succinaţi, oxalaţi, fosfaţi, ezilaţi, tozilaţi, benzensulfonaţi, naftalindisulfonaţi, maleaţi, adipaţi, fumaraţi, hipuraţi, camforaţi, xinafoaţi, pacetamidobenzoaţi, dihidroxibenzoaţi, hidroxinaftoaţi, succinaţi, ascorbaţi, oleaţi, bisulfaţi şi altele asemenea. Sarea acceptabilă farmaceutic preferată a compusului este sarea clorhidrat.

Pot fi de asemenea formate hemisăruri ale acizilor, de exemplu, săruri hemisulfat.

Pentru o revizie a sărurilor adecvate, vezi „Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use" de Stahl şi Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germania, 2002).

Termenul „solvat" este utilizat aici pentru a descrie un complex molecular cuprinzând compusul invenţiei şi una sau mai multe molecule solvent acceptabile farmaceutic, de exemplu, etanol sau apă. Termenul „hidrat" este utilizat când solventul este apă şi pentru a evita orice îndoială, termenul „hidrat" este cuprins în termenul „solvat".

„KVD900" poate include compuşi care diferă numai în prezenţa unuia sau mai multor atomi îmbogăţiţi izotopic. De exemplu, compuşii în care hidrogenul este înlocuit cu deuteriu sau tritiu, sau în care carbonul este înlocuit cu ^{13}C sau ^{14}C, sunt în domeniul prezentei invenţii.

Aşa cum s-a utilizat în acest document, termenul „tabletă orodispersabilă" (ODT) înseamnă o tabletă care este destinată să fie plasată direct în gură unde ea se dezintegrează rapid în salivă înainte de a fi înghiţită. Un ODT nu este o tabletă înghiţibilă, de exemplu o tabletă sau capsulă înghiţibilă convenţională.

Termenul „amestec" utilizat aici în contextul realizărilor invenţiei, se referă la amestecurile dintre KVD900 şi excipienţii utilizaţi în procesul de fabricare pentru a furniza ODT-urile invenţiei. De exemplu,

amestecul dintre KVD900 şi excipienţi poate include un amestec dintre KVD900 şi excipienţii săi produs înainte de comprimarea amestecului în ODT. „Amestecul" poate fi un amestec de pulbere.

Termenii „atac acut de angioedem mediat de bradichinină", „atac de angioedem mediat de bradichinină acut", „atac de angioedem mediat de bradichinin", sau „atac de angioedem mediat de bradichinină" sunt utilizaţi interschimbabil aici. „Angioedemul mediat de bradichinină" poate fi HAE sau BK-AEnH. Preferabil, angioedemul mediat de bradichinină este HAE, şi când aceasta este cazul,

„atacul acut de angioedem mediat de bradichinină" va fi „atac acut de HAE", care poate fi utilizat interschimbabil cu „atac HAE acut", „atac HAE", sau „atac de HAE".

Termenul „angioedem ereditar" (scurtat HAE) înseamna orice angioedem mediat de bradichinină cauzat de o disfuncţie, defecţiune, sau mutaţie genetică moştenită. Ca rezultat, termenul „HAE" include cel puţin HAE de tip 1, HAE de tip 2, şi normal C1 inhibitor HAE (normal C1-Inh HAE).

Termenul „angioedem neereditar mediat de bradichinină" sau „BK-AEnH" este un angioedem mediat de bradichinină necauzat de o disfuncţia/defecţiune/mutaţie genetică moştenită, adică nu este un angioedem ereditar (HAE). Cauza de bază a BK-AEnH poate fi necunoscută şi/sau nedefinită, dar semnele şi simptomele BK-AEnH sunt similare cu cele ale HAE, care fără a fi legate de teorie, se crede că se datorează căii mediate de bradichinină partajată între HAE şi BK-AEnH. BK-AEnH specifici care pot fi trataţi conform invenţiei sunt selectaţi dintre: angioedem neereditar cu inhibitor C1 normal (AEnC1 Inh), care poate fi din mediu, hormonal, sau indus de medicament; angioedem dobândit; angioedem asociat cu anafilaxia; angioedem indus de inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei (ACE sau ace); angioedem indus de inhibitorul de dipeptidil peptidază-4; şi angioedem indus de tPA (angioedem indus de activatorul plasminogenic de ţesut).

Persoana calificată ar înţelege tratamentul „la cerere", în contextul angioedemului mediat de bradichinină (BK-AEnH sau preferabil HAE), ca însemnând că KVD900 este administrat după necesitatea terapiei în legătură cu un atac e angioedem specific mediat de bradichinină (un atac BKAEnH sau preferabil un atac HAE). Cum s-a descris aici, acest un singur atac specific de angioedem mediat de bradichinină (un atac BK-AEnH sau preferabil un atac HAE) poate fi în desfăşurare (de exemplu tratamentul este iniţiat după recunoaşterea unui simptom al unui atac de angioedem mediat de bradichinină) sau este probabil să apară (de exemplu când pacientul anticipează că atacul de angioedem mediat de bradichinină ar putea fi indus sau declanşat). Multiple cantităţi de dozaj de KVD900 pot fi administrate ca o parte din tratamentul la cerere, dar aceste multiple dozaje vor fi administrate în legătură cu acelaşi singur atac de angioedem mediat de bradichinină (un atac BK-AEnH sau preferabil un atac HAE). Cu alte cuvinte, „la cerere" nu necesită administrarea de KVD900 în mod continuu la intervale regulate (de exemplu o dată pe săptămână, de două ori pe săptămână, etc.) indiferent de existenţa unui atac de angioedem mediat de bradichinină (un atac BK-AEnH sau preferabil un atac HAE). Când tabletele orodispersabile din prezenta invenţie sunt utilizate în tratamentele invenţiei, KVD900 este luat când pacientul necesită efecte terapeutice cu acţiune rapidă. Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot fi utilizate în tratamentele particulare „la cerere" ale invenţiei incluzând: (i) tratarea unui atac de angioedem mediat de bradichinină (un atac BK-AEnH sau preferabil un atac HAE) la cerere, când KVD900 este administrat după recunoaşterea unui simptom al unui atac de angioedem mediat de bradichinină (un atac BK-AEnH sau preferabil un atac HAE), şi (ii) reducerea profilactică a probabilităţii unui atac de angioedem mediat de bradichinină (un atac BK-AEnH sau preferabil un atac HAE) la cerere, de exemplu când se anticipează că un atac de angioedem mediat de bradichinină (un atac BK-AEnH sau preferabil un atac HAE) atac ar putea fi indus (sau declanşat). Acestea sunt discutate mai jos mai detaliat.

Când the tablete orodispersabile din prezenta invenţie sunt utilizate în oricare din tratamentele invenţiei descrise aici, pacientul este preferabil un om. Angioedemul mediat de bradichinină (de exemplu BK-AEnH sau preferabil HAE) poate afecta pacienţi de toate vârstele. Corespunzător, pacientul uman poate fi un copil (cuvărsta de la 0 până la mai puţin de 18 ani) sau un adult (cu vărsta de 18 ani sau mai mare). Îîn oricare din tratamentele descrise aici, pacientul poate avea o predispoziţie la angioedem. Specific, pacientul poate fi în vârstă de 12 ani şi mai mare. Pacientul poate fi de asemenea în vârstă de 2 ani şi mai mare.

Pacientul uman poate fi cu vârsta între 2 şi mai puţin de 18 ani. Pacientul uman poate fi cu vârsta între 2 şi mai puţin de 12 ani. Pacientul uman poate fi cu vârsta între 12 şi mai puţin de 18 ani. Pacientul poate fi cu vârsta de cel puţin 70 ani.

Corespunzător, când tabletele orodispersabile din prezenta invenţie sunt utilizate în oricare din tratamentele invenţiei divulgate aici, în special după o cantitate de dozaj de KVD900 de cel puţin aproximativ 30 mg (mai specific, cel puţin aproximativ 40 mg, cel puţin aproximativ 50 mg, cel puţin aproximativ 60 mg, cel puţin aproximativ 70 mg sau cel aproximativ 80 mg cum ar fi de la aproximativ

80 mg până la aproximativ 900 mg, de la aproximativ 100 mg până la aproximativ 800 mg, de la aproximativ 200 mg până la aproximativ 700 mg, de la aproximativ 300 mg până la aproximativ 600 mg, sau de la aproximativ 400 mg până la aproximativ 600 mg, specific de 600 mg sau de la aproximativ

400 mg până la aproximativ 500 mg, specific de 500 mg), în plus față de inhibarea kalikreinei plasmatice, tratamentele pot reduce de asemenea clivarea prekalikreinei plasmatice pentru a genera kalikreină plasmatică și/sau reduce generarea de factor XIIa (FXlla) după administrare. Astfel, în unele realizări, în special după o cantitate de dozaj de KVD900 de cel puțin aproximativ 30 mg (mai specific, de cel puțin aproximativ 40 mg, de cel puțin aproximativ 50 mg, de cel puțin aproximativ 60 mg, de cel puțin aproximativ 70 mg sau de aproximativ 80 mg cum ar fi de la aproximativ 80 mg până la aproximativ 900 mg, de la aproximativ 100 mg până la aproximativ 800 mg, de la aproximativ 200 mg până la aproximativ 700 mg, de la aproximativ 300 mg până la aproximativ 600 mg, sau de la aproximativ 400 mg până la aproximativ 600 mg, specific de 600 mg sau de la aproximativ 400 mg până la aproximativ 500 mg, specific de 500 mg), tratamentele pot bloca clivarea prekalikreinei plasmatice pentru a genera kalikreină plasmatică și/sau bloca clivarea FXII pentru a genera FXlla.

Tablete orodispersabile conform invenției

Tabletele orodispersabile din prezenta invenție sunt avantajoase deoarece ele permit intervenția timpurie și au fost dezvoltate pentru a reduce barierele în calea tratamentului atacurilor de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu HAE). În plus, tabletele orodispersabile din prezenta invenție pot fi făcute la scară deoarece amestecul de bază/amestecul utilizat la fabricara ODT-urilor are excelente proprietăți de curgere și compresibilitate.

KVD900 din tabletele orodispersabile din prezenta invenție este administrat într-o cantitate de dozaj care este sigură și eficientă, având un profil farmacocinetic comparabil cu al tabletelor înghițibile cu eliberare imediată utilizate în studiul de fază 2.

Invenția furnizează o tabletă orodispersabilă cuprinzând KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic și/sau un solvat al acestuia).

Tabletele orodispersabile ale invenției cuprind între 100 mg și 1000 mg de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic și/sau solvat al acestuia). În afară de cazul când s-a declarat explicit contrariul, cantitatea de KVD900 în mg din tabletele orodispersabile și amestecurile din prezenta invenție trebuie să fie înțelesă ca semnificând cantitatea de KVD900 în forma sa de bază liberă (adică nu ține cont de greutatea oricărui contraion, dacă este prezent). Tabletele orodispersabile ale invenției pot cuprinde între aproximativ 150 mg și 1000 mg de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic și/sau solvat al acestuia). Tabletele orodispersabile ale invenției pot cuprinde între 100 mg și aproximativ 700 mg de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic și/sau solvat al acestuia). Tabletele orodispersabile ale invenției pot cuprinde între aproximativ 200 mg și aproximativ 600 mg de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic și/sau solvat al acestuia). Tabletele orodispersabile ale invenției pot cuprinde între aproximativ 200 mg și aproximativ 350 mg de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic și/sau solvat al acestuia). Tabletele orodispersabile ale invenției pot cuprinde între aproximativ 250 mg și aproximativ 300 mg de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic și/sau solvat al acestuia). Tabletele orodispersabile ale invenției pot cuprinde aproximativ 250 mg de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic și/sau solvat al acestuia). Alternativ, tabletele orodispersabile ale invenției pot cuprinde aproximativ 275 mg de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic și/sau solvat al acestuia). Alternativ, tabletele orodispersabile ale invenției pot cuprinde aproximativ 300 mg de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic și/sau solvat al acestuia).

Tabletele orodispersabile ale invenției pot cuprinde aproximativ 150 mg de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic și/sau solvat al acestuia).

Tabletele orodispersabile ale invenției pot cuprinde între aproximativ 10 și aproximativ 70% din masă KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic și/sau solvat al acestuia). Tabletele orodispersabile ale invenției pot cuprinde între aproximativ 15 și aproximativ 60% din masă KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic și/sau solvat al acestuia). Tabletele orodispersabile ale invenției pot cuprinde între aproximativ 15 și aproximativ 50% din masă KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic și/sau solvat al acestuia). Tabletele orodispersabile ale invenției pot cuprinde între aproximativ 20 și aproximativ 50% din masă KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic și/sau solvat al acestuia). Tabletele orodispersabile ale invenției pot cuprinde între aproximativ 25 și aproximativ 50% din masă KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic și/sau solvat al acestuia). Tabletele orodispersabile ale invenției pot cuprinde între aproximativ 26 și aproximativ 50% din masă KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic și/sau solvat al acestuia). Tabletele orodispersabile ale invenției pot cuprinde între aproximativ 25 și aproximativ 40% din masă KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic și/sau solvat al acestuia). Tabletele orodispersabile ale invenției pot cuprinde între aproximativ 26 și aproximativ 40% din masă KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic și/sau solvat al acestuia). Tabletele orodispersabile ale invenției pot cuprinde între aproximativ 25 și aproximativ 35% din masă KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic și/sau solvat al acestuia).

Tabletele orodispersabile ale invenţiei pot cuprinde între aproximativ 26 şi aproximativ 35% din masă KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia). Tabletele orodispersabile ale invenţiei pot cuprinde între aproximativ 25 şi aproximativ 30% din masă KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia). Tablete orodispersabile ale invenţiei pot cuprinde între aproximativ 26 şi aproximativ 30% din masă KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia). Tabletele orodispersabile ale invenţiei pot cuprinde între aproximativ 15 şi aproximativ 25% din masă KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia). Tabletele orodispersabile ale invenţiei pot cuprinde aproximativ 30% din masă KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia).

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde unul sau mai mulţi dintre, un material de umplutură, un liant, un dezintegrant, un lubrifiant, un ameliorator al curgerii, un îndulcitor, şi un aromatizant.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot conţine de asemenea un material de umplutură. Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot conţine de asemenea una sau mai multe umpluturi. Materialul de umplutură poate fi selectat dintre izomalt, lactoză şi derivaţii săi (de exemplu monohidrat de lactoză, lactoză uscată prin pulverizare, lactoză anhidră), manitol (de exemplu manitol granulat, manitol pulbere, manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®)), sorbitol, zaharoză, amidon, amidon pregelatinizat, şi amestecuri ale acestora. Preferabil, materialul de umplutură poate fi selectat dintre izomalt, lactoză şi derivaţii săi (de exemplu monohidrat de lactoză, lactoză uscată prin pulverizare, lactoză anhidră), manitol (de exemplu manitol granulat, manitol pulbere, manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®)), sorbitol şi amidon pregelatinizat. Una sau mai multe umpluturi pot fi manitol (de exemplu manitol granulat, manitol pulbere, manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®)). Chiar mai preferabil, una sau mai multe umpluturi pot fi selectate dintre manitol granulat şi manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®)). Una sau mai multe umpluturi pot fi manitol granulat. Una sau mai multe umpluturi pot fi manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®).

Una sau mai multe umpluturi pot fi prezente între aproximativ 30 şi aproximativ 80% din masa tabletei orodispersabile. Una sau mai multe umpluturi pot fi prezente la aproximativ 40 şi aproximativ 70% din masa tabletei orodispersabile. Una sau mai multe umpluturi pot fi prezente între aproximativ 40 şi aproximativ 65% din masa tabletei orodispersabile. Una sau mai multe umpluturi pot fi prezente între aproximativ 50 şi aproximativ 65% din masa tabletei orodispersabile. Una sau mai multe umpluturi pot fi prezente între aproximativ 50 şi aproximativ 60% din masa tabletei orodispersabile. Una sau mai multe umpluturi pot fi prezente între aproximativ 50 şi aproximativ 55% din masa tabletei orodispersabile. Una sau mai multe umpluturi pot fi prezente între aproximativ 53 şi aproximativ 54% din masa tabletei orodispersabile. Preferabil, una sau mai multe umpluturi pot fi prezente la aproximativ 53,7% din masa tabletei orodispersabile.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde de asemenea un liant. Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde de asemenea unul sau mai mulţi lianţi. Liantul poate fi de asemenea selectat dintre zaharide (cum ar fi glucoză, zaharoză, fructoză, dextroză, lactoză), alcooli din zahar (cum ar fi xilitol, maltitol, eritritol, sorbitol), polizaharide (cum ar fi celuloza cristalină, celuloză microcristalină (de exemplu celuloză microcristalină silicificată), celuloză pulbere, metil celuloză, carboximetil celuloză şi săruri, hidroxipropilmetil celuloză), amidon din porumb, amidon 1500, acacia, alţi polimeri naturali (cum ar fi gelatină), polietilen glicol, acid acrilic reticulat şi copolimeri de acid acrilic (de exemplu Carbopol®), compuşi anorganici (cum ar fi carbonat de calciu), fosfaţi de calciu (de exemplu fosfat de calciu dibazic anhidru, fosfat de calciu dibazic, fosfat de calciu tribazic), citrat de tricalciu şi amestecuri ale acestora. Mai specific, liantul poate fi selectat dintre glucoză, lactoză, amidon din porumb, amidon 1500, gelatină, acacia, metil celuloză, carboximetil celuloză şi săruri, hidroxipropilmetil celuloză, celuloză microcristalină (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) şi amestecuri ale acestora. Preferabil, liantul este celuloză microcristalină sau hidroxipropilmetil celuloză. Chiar mai preferabil, liantul este celuloză microcristalină silicificată.

Unul sau mai mulţi lianţi pot fi prezenţi între aproximativ 5 şi aproximativ 40% din masa tabletei orodispersabile. Unul sau mai mulţi lianţi pot fi prezenţi între aproximativ 5 şi aproximativ 30% din masa tabletei orodispersabile. Unul sau mai mulţi lianţi pot fi prezenţi între aproximativ 5 şi aproximativ 20% din masa tabletei orodispersabile. Unul sau mai mulţi lianţi pot fi prezenţi între aproximativ 5 şi aproximativ 15% din masa tabletei orodispersabilă. Unul sau mai mulţi lianţi pot fi prezenţi între aproximativ 5 şi aproximativ 10% din masa tabletei orodispersabile. Unul sau mai mulţi lianţi pot fi prezenţi între aproximativ 8 şi aproximativ 10% din masa tabletei orodispersabile. Preferabil, unul sau mai mulţi lianţi pot fi prezenţi la aproximativ 10% din masa (de exemplul 10,01%, 9,74% sau 9,69% din masa) tabletei orodispersabile.

În tabletele orodispersabile din prezenta invenţie, una sau mai multe umpluturi şi unul sau mai mulţi lianţi pot fi prezenţi între aproximativ 50 şi aproximativ 90% din masa tabletei orodispersabile. În tabletele orodispersabile din prezenta invenţie, una sau mai multe umpluturi şi unul sau mai mulţi lianţi pot fi prezenţi între aproximativ 50 şi aproximativ 70% din masa tabletei orodispersabile. În tabletele orodispersabile din prezenta invenţie, una sau mai multe umpluturi şi unul sau mai mulţi lianţi pot fi prezenţi între aproximativ 50 şi aproximativ 65% din masa tabletei orodispersabile. În tabletele orodispersabile din prezenta invenţie, una sau mai multe umpluturi şi unul sau mai mulţi lianţi pot fi prezenţi între aproximativ 55 şi aproximativ 65% din masa tabletei orodispersabile. Preferabil, una sau mai multe umpluturi şi unul sau mai mulţi lianţi pot fi prezenţi la aproximativ 64% din masa tabletei orodispersabile. Chiar mai preferabil, una sau mai multe umpluturi şi unul sau mai mulţi lianţi pot fi prezenţi la aproximativ 63,7% din masa tabletei orodispersabile.

În tabletele orodispersabile din prezenta invenţie, raportul% de masă dintre unul sau mai multe umpluturi şi unul sau mai mulţi lianţi poate fi între aproximativ 3:1 până la aproximativ 8:1. În tabletele orodispersabile din prezenta invenţie, raportul% de masă dintre una sau mai multe umpluturi şi unul sau mai mulţi lianţi poate fi între aproximativ 4:1 până la aproximativ 7:1. În tabletele orodispersabile din prezenta invenţie, raportul% de masă dintre una sau mai multe umpluturi şi unul sau mai mulţi lianţi poate fi între aproximativ 4:1 până la aproximativ 6:1. În tabletele orodispersabile din prezenta invenţie, raportul% de masă dintre una sau mai multe umpluturi şi unul sau mai mulţi lianţi poate fi între aproximativ 5:1 până la aproximativ 6:1. În tabletele orodispersabile din prezenta invenţie, raportul% de masă dintre una sau mai multe umpluturi şi unul sau mai mulţi lianţi poate fi între aproximativ 4:1 până la aproximativ 7:1. Preferabil, în tabletele orodispersabile din prezenta invenţie, raportul% de masă dintre una sau mai multe umpluturi şi unul sau mai mulţi lianţi poate fi între aproximativ 5:1 şi aproximativ 5,5:1, mai specific între aproximativ 5,3:1 până la aproximativ 5,4:1 (de exemplul 5,37:1).

Mai specific, în tabletele orodispersabile din prezenta invenţie raportul% de masă dintre manitol şi celuloza microcristalină este între aproximativ 3:1 până la aproximativ 8:1, între aproximativ 4:1 până la aproximativ 7:1, între aproximativ 4:1 până la aproximativ 6:1, între aproximativ 5:1 până la aproximativ 6:1 sau între aproximativ 4:1 până la aproximativ 7:1. Preferabil, în tabletele orodispersabile din prezenta invenţie raportul% de masă dintre manitol şi celuloza microcristalină este între aproximativ 5:1 şi aproximativ 5,5:1, mai specific între aproximativ 5,3:1 până la aproximativ 5,4:1 (de exemplul 5,37:1).

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde de asemenea un dezintegrant. Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde de asemenea unul sau mai mulţi dezintegranţi. Dezintegrantul poate fi USP de amidon, amidon 1500, derivaţi de celuloză (de exemplu carboximetil celuloză şi săruri, hidroxipropil metilceluloză), gumă guar, acid alginic şi săruri, amidon glicolat de sodiu, celuloză reticulată (de exemplu croscarmeloză de sodiu cum ar fi cele comercializate sub numele Croscarmellose®, Ac-Di-Sol®, Nymce ZSX®, Primellose®, Solutab®, Vivasol®), polimeri sintetici cum ar fi polivinilpirolidonă reticulată (de exemplu crospovidonă, Crospovidon M®, Kollidon®, Poliplasdone®), polizaharide din soia, silicat de calciu, pearlitol rapid (manitol coprocesat/amidon din porumb) şi amestecuri ale acestora. Mai specific, dezintegrantul este selectat dintre celuloză reticulată (de exemplu Croscarmellose®, Ac-Di-Sol®, Nymce ZSX®,Primellose®, Solutab®, Vivasol®), polimeri sintetici cum ar fi polivinilpirolidona reticulată (de exemplu crospovidonă, Crospovidon M®, Kollidon®, Poliplasdone®), amidon glicolat de sodiu, şi amestecuri ale acestora. Preferabil, dezintegrantul este selectat dintre polivinilpirolidonă (crospovidonă), amidon glicolat de sodiu, croscarmeloză de sodiu. Chiar mai preferabil, dezintegrantul este polivinilpirolidonă (crospovidonă).

Unul sau mai mulţi dezintegranţi pot fi prezenţi între aproximativ 1 şi aproximativ 15% din masa tabletei orodispersabile. Unul sau mai mulţi dezintegranţi pot fi prezenţi între aproximativ 1 şi aproximativ 14% din masa tabletei orodispersabile. Unul sau mai mulţi dezintegranţi pot fi prezenţi între aproximativ 1 şi aproximativ 10% din masa tabletei orodispersabile. Unul sau mai mulţi dezintegranţi pot fi prezenţi între aproximativ 5 şi aproximativ 10% din masa tabletei orodispersabile. Unul sau mai mulţi dezintegranţi pot fi prezenţi între aproximativ 1 şi aproximativ 9% din masa tabletei orodispersabile. Unul sau mai mulţi dezintegranţi pot fi prezenţi între aproximativ 2 şi aproximativ 8% din masa tabletei orodispersabile. Unul sau mai mulţi dezintegranţi pot fi prezenţi între aproximativ 2 şi aproximativ 7% din masa tabletei orodispersabile. Unul sau mai mulţi dezintegranţi pot fi prezenţi între aproximativ 3 şi aproximativ 6% din masa tabletei orodispersabile. Unul sau mai mulţi dezintegranţi pot fi prezenţi între aproximativ 4 şi aproximativ 6% din masa tabletei orodispersabile. Unul sau mai mulţi dezintegranţi pot fi prezenţi între aproximativ 4 şi aproximativ 5% din masa tabletei orodispersabile. Preferabil, unul sau mai mulţi dezintegranţi pot fi prezenţi între aproximativ 5% din masa tabletei orodispersabile.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde de asemenea un lubrifiant. Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot fi de asemenea fără lubrifiant. Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde de asemenea un lubrifiant. Lubrifiantul poate fi selectat dintre stearat de

magneziu, stearat de calciu, acid stearic, ulei vegetal hidrogenat, ulei mineral, behenat de gliceril, palmitostearat de gliceril, polietilen glicol, stearaţi de polioxietilen, sulfat de lauril, talc, parafină, fumarat stearil de sodiu, şi amestecuri ale acestora. Preferabil, lubrifiantul este selectat dintre stearat de magneziu, fumarat stearil de sodiu şi talc. Chiar mai preferabil, lubrifiantul este stearat de magneziu.

Lubrifiantul poate fi un lubrifiant intern sau un lubrifiant extern. Preferabil, lubrifiantul este un lubrifiant extern. Aşa cum s-a utilizat în acest document, un lubrifiant extern înseamnă un lubrifiant care ajuta la curgere prin procesul de fabricare, şi ca atare ar putea fi prezent în cantităţi rămase în ODT-ul final, dar nu este adăugat activ la mixtură/amestec. Chiar mai preferabil, singurul lubrifiant utilizat în tableta orodispersabilă din prezenta invenţie este un lubrifiant extern.

Unul sau mai mulţi lubrifianţi pot fi prezenţi între aproximativ 0 şi aproximativ 3% din masa tabletei orodispersabile. Unul sau mai mulţi lubrifianţi pot fi prezenţi între aproximativ 0,5 şi aproximativ 3% din masa tabletei orodispersabile. Unul sau mai mulţi lubrifianţi pot fi prezenţi între aproximativ 0,5 şi aproximativ 1% din masa tabletei orodispersabile. Unul sau mai mulţi lubrifianţi pot fi prezenţi între aproximativ 0,5 şi aproximativ 1,25% din masa tabletei orodispersabile. Unul sau mai mulţi lubrifianţi pot fi prezenţi între aproximativ 0,75 şi aproximativ 1,25% din masa tabletei orodispersabile. Unul sau mai mulţi lubrifianţi pot fi prezenţi între aproximativ 1 şi aproximativ 2% din masa tabletei orodispersabile. Unul sau mai mulţi lubrifianţi pot fi prezenţi între aproximativ 0,5 şi aproximativ 1% din masa tabletei orodispersabile. Preferabil, unul sau mai mulţi lubrifianţi sunt prezenţi într-o cantitate urmăribilă. Chiar mai preferabil, există un lubrifiant şi este prezent într-o cantitate urmăribilă (de exemplu mai puţin de 0,05% din masă).

Într-o tabletă orodispersabilă preferată a invenţiei, lubrifiantul este un lubrifiant extern şi este prezent într-o cantitate urmăribilă (de exemplu mai puţin de 0,05% din masă).

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde de asemenea un ameliorator al curgerii. Preferabil, amelioratorul curgerii este dioxidul de siliciu.

Amelioratorul curgerii poate fi prezent între aproximativ 0,5 şi aproximativ 3% din masa tabletei orodispersabile. Amelioratorul curgerii poate fi prezent între aproximativ 0,5 şi aproximativ 2% din masa tabletei orodispersabile. Amelioratorul curgerii poate fi prezent între aproximativ 0,5 şi aproximativ 1% din masa tabletei orodispersabile. Amelioratorul curgerii poate fi prezent între aproximativ 0,6 şi aproximativ 0,9% din masa tabletei orodispersabile. Amelioratorul curgerii poate fi prezent între aproximativ 0,6 şi aproximativ 0,8% din masa tabletei orodispersabile. Amelioratorul curgerii poate fi prezent între aproximativ 0,7 şi aproximativ 0,8% din masa tabletei orodispersabile. Amelioratorul curgerii poate fi prezent între aproximativ 0,6 şi aproximativ 0,75% din masa tabletei orodispersabile. Amelioratorul curgerii poate fi prezent între aproximativ 0,75 şi aproximativ 0,8% din masa tabletei orodispersabile. Preferabil, amelioratorul curgerii poate fi prezent la aproximativ 0,75% din masa tabletei orodispersabile.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde de asemenea un îndulcitor. Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde de asemenea unul sau mai mulţi îndulcitori. Îndulcitorul poate fi selectat dintre sucraloză, aspartam, derivaţi de zahăr, dextroză, polidextroza, xilitol, fructoză, zaharoză, lactitol, maltitol, şi zaharină de sodiu (şi amestecuri ale acestora). Preferabil, îndulcitorul este selectat dintre sucraloză, aspartam, derivaţi de zahăr, dextroză, polidextroză, fructoză, lactitol şi maltitol. Chiar mai preferabil, îndulcitorul este sucraloză.

Unul sau mai mulţi îndulcitori pot fi prezenţi între aproximativ 0,1 şi aproximativ 10% din masa tabletei orodispersabile. Unul sau mai mulţi îndulcitori pot fi prezenţi între aproximativ 0,1 şi aproximativ 7% din masa tabletei orodispersabile. Unul sau mai mulţi îndulcitori pot fi prezenţi între aproximativ 0,1 şi aproximativ 4% din masa tabletei orodispersabile. Unul sau mai mulţi îndulcitori pot fi prezenţi între aproximativ 0,1 şi aproximativ 3% din masa tabletei orodispersabile. Unul sau mai mulţi îndulcitori pot fi prezenţi între aproximativ 0,1 şi aproximativ 2% din masa tabletei orodispersabile. Unul sau mai mulţi îndulcitori pot fi prezenţi între aproximativ 0,1 şi aproximativ 1% din masa tabletei orodispersabile. Unul sau mai mulţi îndulcitori pot fi prezenţi între aproximativ 0,2 şi aproximativ 1% din masa tabletei orodispersabile. Unul sau mai mulţi îndulcitori pot fi prezenţi între aproximativ 0,2 şi aproximativ 0,9% din masa tabletei orodispersabile. Unul sau mai mulţi îndulcitori pot fi prezenţi între aproximativ 0,2 şi aproximativ 0,8% din masa tabletei orodispersabile. Unul sau mai mulţi îndulcitori pot fi prezenţi între aproximativ 0,2 şi aproximativ 0,7% din masa tabletei orodispersabile. Unul sau mai mulţi îndulcitori pot fi prezenţi între aproximativ 0,3 şi aproximativ 0,7% din masa tabletei orodispersabile. Unul sau mai mulţi îndulcitori pot fi prezenţi între aproximativ 0,3 şi aproximativ 0,6% din masa tabletei orodispersabile. Unul sau mai mulţi îndulcitori pot fi prezenţi între aproximativ 0,4 şi aproximativ 0,6% din masa tabletei orodispersabile. Unul sau mai mulţi îndulcitori pot fi prezenţi între aproximativ 0,4 şi aproximativ 0,5% din masa tabletei orodispersabile. Unul sau mai mulţi îndulcitori pot fi prezenţi între aproximativ 0,5 şi aproximativ 0,6% din masa tabletei orodispersabile. Unul sau mai mulţi îndulcitori pot fi prezenţi între

aproximativ 0,45 şi aproximativ 0,55% din masa tabletei orodispersabile. Preferabil, unul sau mai mulţi îndulcitori pot fi prezenţi la aproximativ 0,5% din masa tabletei orodispersabile.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde de asemenea o aromă. Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde de asemenea una sau mai multe arome. Aroma poate fi selectată dintre aromă de lămâie, aroma de fructe de padure amestecate, aromă de struguri, aromă naturală de mentă, aromă de izmă, aromă de banană, aromă de ciocolată, aromă de arţar, aroma de căpsună, o aromă de zmeură, o aroma de cireşe, aromă de portocală, şi o aromă de vanilie şi amestecuri ale acestora. Aroma poate fi selectată dintre aroma de lămâie, aromă de fructe de pădure amestecate, aromă de struguri, aroma naturală de mentă, aromă de izmă, aromă de banană, aromă de ciocolată, aromă de arţar şi aroma de portocală. Într-o realizare, aroma este aromă naturala de mentă. Într-o altă realizare, aroma este aromă de lămâie. Preferabil, aroma este aromă de struguri. Chiar mai preferabil, aroma este aromă de fructe de pădure amestecate. Alternativ, tabletele orodispersabile pot fi nearomatizate.

Una sau mai multe arome pot fi prezente între aproximativ 0,03 şi aproximativ 1% din masa tabletei orodispersabile. Una sau mai multe arome pot fi prezente între aproximativ 0,03 şi aproximativ 0,8% din masa tabletei orodispersabile. Una sau mai multe arome pot fi prezente între aproximativ 0,03 şi aproximativ 0,5% din masa tabletei orodispersabile. Una sau mai multe arome pot fi prezente între aproximativ 0,03 şi aproximativ 0,4% din masa tabletei orodispersabile. Una sau mai multe arome pot fi prezente între aproximativ 0,03 şi aproximativ 0,3% din masa tabletei orodispersabile. Una sau mai multe arome pot fi prezente între aproximativ 0,05 şi aproximativ 0,2% din masa tabletei orodispersabile. Una sau mai multe arome pot fi prezente între aproximativ 0,05 şi aproximativ 0,1% din masa tabletei orodispersabile. Una sau mai multe arome pot fi prezente între aproximativ 0,03 şi aproximativ 0,09% din masa tabletei orodispersabile. Una sau mai multe arome pot fi prezente între aproximativ 0,03 şi aproximativ 0,08% din masa tabletei orodispersabile. Una sau mai multe arome pot fi prezente între aproximativ 0,03 şi aproximativ 0,07% din masa tabletei orodispersabile. Una sau mai multe arome pot fi prezente între aproximativ 0,03 şi aproximativ 0,06% din masa tabletei orodispersabile. Una sau mai multe arome pot fi prezente între aproximativ 0,04 şi aproximativ 0,06% din masa tabletei orodispersabile. Una sau mai multe arome pot fi prezente între aproximativ 0,04 şi aproximativ 0,05% din masa tabletei orodispersabile. Una sau mai multe arome pot fi prezente între aproximativ 0,05 şi aproximativ 0,06% din masa tabletei orodispersabile. Una sau mai multe arome pot fi prezente între aproximativ 0,045 şi aproximativ 0,055% din masa tabletei orodispersabile. Preferabil, una sau mai multe arome pot fi prezente la aproximativ 0,05% din masa tabletei orodispersabile.

De exemplu, când aroma este selectată dintre aroma de lămâie sau aromă de fructe de pădure amestecate, aroma poate fi prezentă între aproximativ 0,2 şi aproximativ 0,5% din masa tabletei orodispersabile. Aroma poate fi prezentă între aproximativ 0,2 şi aproximativ 0,4% din masa tabletei orodispersabile. Aroma poate fi prezentă între aproximativ 0,3 şi aproximativ 0,4% din masa tabletei orodispersabile. Una sau mai multe arome pot fi prezente la aproximativ 0,36% din masa tabletei orodispersabile. Una sau mai multe arome pot fi prezente la aproximativ 0,31% din masa tabletei orodispersabile.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde între aproximativ 0,2 şi aproximativ 0,5 aromă de struguri. Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde aproximativ 0,36% din masa de aromă de lămâie. Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde aproximativ 0,31% din masa aromei de fructe de pădure amestecate.

Tablete orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde unul sau mai mulţi dintre manitol (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®)) ca material de umplutură, celuloză microcristalină (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) ca liant şi polivinilpirolidonă (crospovidonă) ca dezintegrant.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde două sau mai multe dintre manitol (de exemplu mnitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®)) ca material de umplutură, celuloză microcristalină (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) ca liant şi polivinilpirolidonă (crospovidonă) ca dezintegrant.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde trei sau mai multe dintre manitol (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®)) ca material de umplutură, celuloză microcristalină (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) ca liant şi polivinilpirolidonă (crospovidonă) ca dezintegrant.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde unul sau mai mulţi dintre manitol (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®)) ca material de umplutură, celuloză microcristalină (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) ca liant, polivinilpirolidonă (crospovidonă) ca dezintegrant, dioxid de siliciu ca ameliorator al curgerii, sucraloză ca îndulcitor şi aromă naturală de mentă ca aromatizant.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde unul sau mai mulţi dintre manitol (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®)) ca material de umplutură, celuloză microcristalină (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) ca liant, polivinilpirolidonă (crospovidonă) ca dezintegrant, dioxid de siliciu ca ameliorator al curgerii, sucraloză ca îndulcitor şi aromă de lămâie ca aromatizant.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde unul sau mai mulţi dintre manitol (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®)) ca material de umplutură, celuloză microcristalină (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) ca liant, polivinilpirolidonă (crospovidonă) ca dezintegrant, dioxid de siliciu ca ameliorator al curgerii, sucraloză ca îndulcitor şi aromă de fructe de pădure amestecate ca aromatizant.

Tablete orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde unul sau mai mulţi dintre manitol (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®)) ca material de umplutură, celuloză microcristalină (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) ca liant, polivinilpirolidonă (crospovidonă) ca dezintegrant, dioxid de siliciu ca ameliorator al curgerii, sucraloză ca îndulcitor şi aromă de struguri ca aromatizant.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde două sau mai multe dintre manitol (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®)) ca material de umplutură, celuloză microcristalină (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) ca liant, polivinilpirolidonă (crospovidonă) ca dezintegrant, dioxid de siliciu ca ameliorator al curgerii, sucraloză ca îndulcitor şi aroma naturala de mentă ca aromatizant.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde două sau mai multe dintre manitol (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®)) ca material de umplutură, celuloză microcristalină (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) ca liant, polivinilpirolidonă (crospovidonă) ca dezintegrant, dioxid de siliciu ca ameliorator al curgerii, sucraloză ca îndulcitor şi aromă de lămâie ca aromatizant.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde două sau mai multe dintre manitol (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®)) ca material de umplutură, celuloză microcristalină (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) ca liant, polivinilpirolidonă (crospovidonă) ca dezintegrant, dioxid de siliciu ca ameliorator al curgerii, sucraloză ca îndulcitor şi aromă de fructe de pădure amestecate ca aromatizant.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde două sau mai multe dintre manitol (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®)) ca material de umplutură, celuloză microcristalină (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) ca liant, polivinilpirolidonă (crospovidonă) ca dezintegrant, dioxid de siliciu ca ameliorator al curgerii, sucraloză ca îndulcitor şi aroma de struguri ca aromatizant.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde trei sau mai multe dintre manitol (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®)) ca material de umplutură, celuloză microcristalină (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) ca liant, polivinilpirolidonă (crospovidonă) ca dezintegrant, dioxid de siliciu ca ameliorator al curgerii, sucraloză ca îndulcitor şi aroma naturala de mentă ca aromatizant.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde trei sau mai multe dintre manitol (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®)) ca material de umplutură, celuloză microcristalină (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) ca liant, polivinilpirolidonă (crospovidonă) ca dezintegrant, dioxid de siliciu ca ameliorator al curgerii, sucraloză ca îndulcitor şi aromă de lămâie ca aromatizant.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde trei sau mai multe dintre manitol (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®)) ca material de umplutură, celuloză microcristalină (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) ca liant, polivinilpirolidonă (crospovidonă) ca dezintegrant, dioxid de siliciu ca ameliorator al curgerii, sucraloză ca îndulcitor şi aromă de fructe de pădure amestecate ca aromatizant.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde trei sau mai multe dintre manitol (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®)) ca material de umplutură, celuloză microcristalină (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) ca liant, polivinilpirolidonă (crospovidonă) ca dezintegrant, dioxid de siliciu ca ameliorator al curgerii, sucraloză ca îndulcitor şi aromă de struguri ca aromatizant.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde unul sau mai multe dintre manitol (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®)) ca material de umplutură, celuloză microcristalină (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) ca liant,

polivinilpirolidonă (crospovidonă) ca dezintegrant, stearat de magneziu ca lubrifiant, dioxid de siliciu ca ameliorator al curgerii, sucraloză ca îndulcitor şi aroma naturala de mentă ca aromatizant.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde unul sau mai mulţi dintre manitol (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®)) ca material de umplutură, celuloză microcristalină (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) ca liant, polivinilpirolidonă (crospovidonă) ca dezintegrant, stearat de magneziu ca lubrifiant, dioxid de siliciu ca ameliorator al curgerii, sucraloză ca îndulcitor şi aroma de lămâie ca aromatizant.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde unul sau mai mulţi dintre manitol (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®)) ca material de umplutură, celuloză microcristalină (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) ca liant, polivinilpirolidonă (crospovidonă) ca dezintegrant, stearat de magneziu ca lubrifiant, dioxid de siliciu ca ameliorator al curgerii, sucraloză ca îndulcitor şi aromă de fructe de pădure amestecate ca aromatizant.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde unul sau mai mulţi dintre manitol (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®)) ca material de umplutură, celuloză microcristalină (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) ca liant, polivinilpirolidonă (crospovidonă) ca dezintegrant, stearat de magneziu ca lubrifiant, dioxid de siliciu ca ameliorator al curgerii, sucraloză ca îndulcitor şi aromă de struguri ca aromatizant.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde două sau mai multe dintre manitol (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®)) ca material de umplutură, celuloză microcristalină (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) ca liant, polivinilpirolidonă (crospovidonă) ca dezintegrant, stearat de magneziu ca lubrifiant, dioxid de siliciu ca ameliorator al curgerii, sucraloză ca îndulcitor şi aromă naturală de mentă ca aromatizant.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde două sau mai multe dintre manitol (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®)) ca material de umplutură, celuloză microcristalină (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) ca liant, polivinilpirolidonă (crospovidonă) ca dezintegrant, stearat de magneziu ca lubrifiant, dioxid de siliciu ca ameliorator al curgerii, sucraloză ca îndulcitor şi aromă de lămâie ca aromatizant.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde două sau mai multe dintre manitol (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®)) ca material de umplutură, celuloză microcristalină (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) ca liant, polivinilpirolidonă (crospovidonă) ca dezintegrant, stearat de magneziu ca lubrifiant, dioxid de siliciu ca ameliorator al curgerii, sucraloză ca îndulcitor şi aromă de fructe de pădure amestecate ca aromatizant.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde două sau mai multe dintre manitol (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®)) ca material de umplutură, celuloză microcristalină (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) ca liant, polivinilpirolidonă (crospovidonă) ca dezintegrant, stearat de magneziu ca lubrifiant, dioxid de siliciu ca ameliorator al curgerii, sucraloză ca îndulcitor şi aromă de struguri ca aromatizant.

Tablete orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde trei sau mai multe dintre manitol (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®)) ca material de umplutură şi celuloză microcristalină (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) ca liant, polivinilpirolidonă (crospovidonă) ca dezintegrant, stearat de magneziu ca lubrifiant, dioxid de siliciu ca ameliorator al curgerii, sucraloză ca îndulcitor şi aromă naturala de mentă ca aromatizant.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde trei sau mai multe dintre manitol (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®)) ca material de umplutură şi celuloză microcristalină (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) ca liant, polivinilpirolidonă (crospovidonă) ca dezintegrant, stearat de magneziu ca lubrifiant, dioxid de siliciu ca ameliorator al curgerii, sucraloză ca îndulcitor şi aromă de lămâie ca aromatizant.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde trei sau mai multe dintre manitol (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®)) ca material de umplutură şi celuloză microcristalină (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) ca liant, polivinilpirolidonă (crospovidonă) ca dezintegrant, stearat de magneziu ca lubrifiant, dioxid de siliciu ca ameliorator al curgerii, sucraloză ca îndulcitor şi aromă de fructe de pădure amestecate ca aromatizant.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde trei sau mai multe dintre manitol (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®)) ca material de umplutură şi celuloză microcristalină (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) ca liant, polivinilpirolidonă (crospovidonă) ca dezintegrant, stearat de magneziu ca lubrifiant, dioxid de siliciu ca ameliorator al curgerii, sucraloză ca îndulcitor şi aromă de struguri ca aromatizant.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde unul sau mai mulţi dintre manitol granulat, manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®), celuloză microcristalină (de

exemplu celuloză microcristalină silicificată), polivinilpirolidonă (crospovidonă), dioxid de siliciu, sucraloză şi aromă naturala de mentă.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde unul sau mai mulţi dintre manitol granulat, manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®), celuloză microcristalină (de exemplu celuloză microcristalină silicificată), polivinilpirolidonă (crospovidonă), dioxid de siliciu, sucraloză şi aroma de lămâie.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde unul sau mai mulţi dintre manitol granulat, manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®), celuloză microcristalină (de exemplu celuloză microcristalină silicificată), polivinilpirolidonă (crospovidonă), dioxid de siliciu, sucraloză şi aromă de fructe de pădure amestecate.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde unul sau mai mulţi dintre manitol granulat, manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®), celuloză microcristalină (de exemplu celuloză microcristalină silicificată), polivinilpirolidonă (crospovidonă), dioxid de siliciu, sucraloză şi aromă de struguri.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde unul sau mai mulţi dintre manitol granulat, manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®), celuloză microcristalină (de exemplu celuloză microcristalină silicificată), polivinilpirolidonă (crospovidonă), stearat de magneziu, dioxid de siliciu, sucraloză şi aromă naturală de mentă.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde unul sau mai mulţi dintre manitol granulat, manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®), celuloză microcristalină (de exemplu celuloză microcristalină silicificată), polivinilpirolidonă (crospovidonă), stearat de magneziu, dioxid de siliciu, sucraloză şi aromă de lămâie.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde unul sau mai mulţi dintre manitol granulat, manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®), celuloză microcristalină (de exemplu celuloză microcristalină silicificată), polivinilpirolidonă (crospovidonă), stearat de magneziu, dioxid de siliciu, sucraloză şi aromă de fructe de pădure amestecate.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde unul sau mai mulţi dintre manitol granulat, manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®), celuloză microcristalină (de exemplu celuloză microcristalină silicificată), polivinilpirolidonă (crospovidonă), stearat de magneziu, dioxid de siliciu, sucraloză şi aroma de struguri.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde unul sau mai mulţi dintre manitol granulat, manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®), celuloză microcristalină silicificată, polivinilpirolidonă (crospovidonă), dioxid de siliciu, sucraloză şi aroma naturala de mentă.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde unul sau mai mulţi dintre manitol granulat, manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®), celuloză microcristalină silicificată, polivinilpirolidonă (crospovidonă), dioxid de siliciu, sucraloză şi aromă de lămâie.

Tablete orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde unul sau mai mulţi dintre manitol granulat, manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®), celuloză microcristalină silicificată, polivinilpirolidonă (crospovidonă), dioxid de siliciu, sucraloză şi aromă de fructe de pădure amestecate.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde unul sau mai mulţi dintre manitol granulat, manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®), celuloză microcristalină silicificată, polivinilpirolidonă (crospovidonă), dioxid de siliciu, sucraloză şi aromă de struguri.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde unul sau mai mulţi dintre manitol granulat, manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®), celuloză microcristalină silicificată, polivinilpirolidonă (crospovidonă), stearat de magneziu, dioxid de siliciu, sucraloză şi aromă naturala de mentă.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde unul sau mai mulţi dintre manitol granulat, manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®), celuloză microcristalină silicificată, polivinilpirolidonă (crospovidonă), stearat de magneziu, dioxid de siliciu, sucraloză şi aroma de lămâie.

Tablete orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde unul sau mai mulţi dintre manitol granulat, manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®), celuloză microcristalină silicificată, polivinilpirolidonă (crospovidonă), stearat de magneziu, dioxid de siliciu, sucraloză şi aromă de fructe de pădure amestecate.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde unul sau mai mulţi dintre manitol granulat, manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®), celuloză microcristalină silicificată, polivinilpirolidonă (crospovidonă), stearat de magneziu, dioxid de siliciu, sucraloză şi aromă de struguri.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde între aproximativ 25 şi aproximativ 50% din masa KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia) şi una sau mai multe

umpluturi (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare) prezente între aproximativ 30 şi 80% din masa tabletei orodispersabile.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde între aproximativ 25 şi aproximativ 50% din masa KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia) şi unul sau mai mulţi lianţi (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) prezenţi între aproximativ 5 şi aproximativ 30% din masa tabletei orodispersabile.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde între aproximativ 25 şi aproximativ 50% din masa KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia) şi unul sau mai mulţi dezintegranţi (de exemplu polivinilpirolidonă (crospovidonă)) prezenţi la între 1 şi aproximativ 10% din masa tabletei orodispersabile.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde între aproximativ 25 şi aproximativ 50% din masa KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia), una sau mai multe umpluturi (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare) prezente între aproximativ 30 şi 80% din masa tabletei orodispersabile, unul sau mai mulţi lianţi (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) prezenţi între aproximativ 5 şi aproximativ 30% din masa tabletei orodispersabile şi unul sau mai mulţi dezintegranţi (de exemplu polivinilpirolidonă (crospovidonă)) prezenţi între 1 şi aproximativ 10% din masa tabletei orodispersabile.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde între aproximativ 26 şi aproximativ 50% din masa KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia) şi una sau mai multe umpluturi (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare) prezente între aproximativ 30 şi 80% din masa tabletei orodispersabile.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde între aproximativ 26 şi aproximativ 50% din masa KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia) şi unul sau mai mulţi lianţi (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) prezenţi între aproximativ 5 şi aproximativ 30% din masa tabletei orodispersabile.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde între aproximativ 26 şi aproximativ 50% din masa KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia) şi unul sau mai mulţi dezintegranţi (de exemplu polivinilpirolidonă (crospovidonă)) prezenţi între 1 şi aproximativ 10% din masa tabletei orodispersabile.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde între aproximativ 26 şi aproximativ 50% din masa KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia), una sau mai multe umpluturi (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare) prezente între aproximativ 30 şi 80% din masa tabletei orodispersabile, unul sau mai mulţi lianţi (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) prezenţi între aproximativ 5 şi aproximativ 30% din masa tabletei orodispersabile şi unul sau mai mulţi dezintegranţi (de exemplu polivinilpirolidonă (crospovidonă)) prezenţi între 1 şi aproximativ 10% din masa tabletei orodispersabile.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde între aproximativ 25 şi aproximativ 40% din masa KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia) şi una sau mai multe umpluturi (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare) prezente între aproximativ 40 şi aproximativ 70% din masa tabletei orodispersabile.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde între aproximativ 25 şi aproximativ 40% din masa KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia) şi unul sau mai mulţi lianţi (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) prezenţi între aproximativ 5 şi aproximativ 20% din masa tabletei orodispersabile.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde între aproximativ 25 şi aproximativ 40% din masa KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia) şi unul sau mai mulţi dezintegranţi (de exemplu polivinilpirolidonă (crospovidonă)) prezenţi la între 1 şi aproximativ 7% din masa tabletei orodispersabile.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde între aproximativ 25 şi aproximativ 40% din masa KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia), una sau mai multe umpluturi (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare) prezente între aproximativ 40 şi aproximativ 70% din masa tabletei orodispersabile, unul sau mai mulţi lianţi (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) prezenţi între aproximativ 5 şi aproximativ 20% din masa tabletei orodispersabile şi unul sau mai mulţi dezintegranţi (de exemplu polivinilpirolidonă (crospovidonă)) prezenţi între 1 şi aproximativ 7% din masa tabletei orodispersabile.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde între aproximativ 26 şi aproximativ 40% din masa KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia) şi una sau mai multe umpluturi (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare) prezente între aproximativ 40 şi aproximativ 70% din masa tabletei orodispersabile.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde între aproximativ 26 şi aproximativ 40% din masa KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia) şi unul sau mai mulţi lianţi (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) prezenţi între aproximativ 5 şi aproximativ 20% din masa tabletei orodispersabile.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde între aproximativ 26 şi aproximativ 40% din masa KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia) şi unul sau mai mulţi dezintegranţi (de exemplu polivinilpirolidonă (crospovidonă)) prezenţi între 1 şi aproximativ 7% din masa tabletei orodispersabile.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde între aproximativ 26 şi aproximativ 40% din masa KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia), una sau mai multe umpluturi (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare) prezente între aproximativ 40 şi 70% din masa tabletei orodispersabile, unul sau mai mulţi lianţi (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) prezenţi între aproximativ 5 şi aproximativ 20% din masa tabletei orodispersabile şi unul sau mai mulţi dezintegranţi (de exemplu polivinilpirolidonă (crospovidonă)) prezenţi între 1 şi aproximativ 7% din masa tabletei orodispersabile.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde între aproximativ 25 şi aproximativ 35% din masa KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia) şi una sau mai multe umpluturi (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare) prezente între aproximativ 50 şi aproximativ 60% din masa tabletei orodispersabile.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde între aproximativ 25 şi aproximativ 35% din masa KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia) şi unul sau mai mulţi lianţi (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) prezenţi între aproximativ 5 şi aproximativ 15% din masa tabletei orodispersabile.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde între aproximativ 25 şi aproximativ 35% din masa KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia) şi unul sau mai mulţi dezintegranţi (de exemplu polivinilpirolidonă (crospovidonă)) prezenţi între aproximativ 4 şi aproximativ 6% din masa tabletei orodispersabile.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde între aproximativ 25 şi aproximativ 35% din masa KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia), una sau mai multe umpluturi (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare) prezente între aproximativ 50 şi aproximativ 60% din masa tabletei orodispersabile, unul sau mai mulţi lianţi (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) prezenţi între aproximativ 5 şi aproximativ 15% din masa tabletei orodispersabile şi unul sau mai mulţi dezintegranţi (de exemplu polivinilpirolidonă (crospovidonă)) prezenţi între aproximativ 4 şi 6% din masa tabletei orodispersabile.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde între aproximativ 25 şi aproximativ 30% din masa KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia) şi una sau mai multe umpluturi (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare) prezente între aproximativ 50 şi aproximativ 55% din masa tabletei orodispersabile.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde între aproximativ 25 şi aproximativ 30% din masa KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia) şi unul sau mai mulţi lianţi (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) prezenţi între aproximativ 5 şi aproximativ 10% din masa tabletei orodispersabile.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde între aproximativ 25 şi aproximativ 30% din masa KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia) şi unul sau mai mulţi dezintegranţi (de exemplu polivinilpirolidonă (crospovidonă)) prezenţi între aproximativ 4 şi aproximativ 5% din masa tabletei orodispersabile.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde între aproximativ 25 şi aproximativ 30% din masa KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia), una sau mai multe umpluturi (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare) prezente între aproximativ 50 şi aproximativ 55% din masa tabletei orodispersabile, unul sau mai mulţi lianţi (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) prezenţi între aproximativ 5 şi aproximativ 10% din masa tabletei orodispersabile şi unul sau mai mulţi dezintegranţi (de exemplu polivinilpirolidonă (crospovidonă)) prezenţi între aproximativ 4 şi aproximativ 5% din masa tabletei orodispersabile.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde aproximativ 30% din masa KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia).

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde aproximativ 30% din masa KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia) şi una sau mai multe umpluturi (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare) prezente între aproximativ 54% din masa (de exemplul 53,7% din masa) tabletei orodispersabile.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde aproximativ 30% din masa KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia) şi unul sau mai mulţi lianţi (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) prezenţi la aproximativ 10% din masa tabletei orodispersabile.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde aproximativ 30% din masa KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia) şi unul sau mai mulţi dezintegranţi (de exemplu polivinilpirolidonă (crospovidonă)) prezenţi la aproximativ 5% din masa tabletei orodispersabile.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde aproximativ 30% din masa KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia), una sau mai multe umpluturi (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare) prezente între aproximativ 54% din masa (de exemplul 53,7% din masa) tabletei orodispersabile, unul sau mai mulţi lianţi (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) prezenţi la aproximativ 10% din masa tabletei orodispersabile şi unul sau mai mulţi dezintegranţi (de exemplu polivinilpirolidonă (crospovidonă)) prezenţi la aproximativ 5% din masa tabletei orodispersabile.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde între aproximativ 15 şi aproximativ 25% din masa KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia).

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde între aproximativ 15 şi aproximativ 25% din masa KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia) şi una sau mai multe umpluturi (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare) prezente între aproximativ 54% (de exemplul 53,7%) din masa tabletei orodispersabile.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde între aproximativ 15 şi aproximativ 25% din masa KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia) şi unul sau mai mulţi lianţi (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) prezenţi la aproximativ 10% din masa tabletei orodispersabile.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde între aproximativ 15 şi aproximativ 25% din masa KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia) şi unul sau mai mulţi dezintegranţi (de exemplu polivinilpirolidonă (crospovidonă)) prezenţi la aproximativ 5% din masa tabletei orodispersabile.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde între aproximativ 15 şi aproximativ 25% din masa KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia), una sau mai multe umpluturi (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare) prezente între aproximativ 54% din masa (de exemplul 53,7% din masa) tabletei orodispersabile, unul sau mai mulţi lianţi (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) prezenţi la aproximativ 10% din masa tabletei orodispersabile şi unul sau mai mulţi dezintegranţi (de exemplu polivinilpirolidonă (crospovidonă)) prezenţi la aproximativ 5% din masa tabletei orodispersabile.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde între aproximativ 25 şi aproximativ 50% din masa KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia), una sau mai multe umpluturi (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare) prezente între aproximativ 30 şi 80% din masa tabletei orodispersabile, unul sau mai mulţi lianţi (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) prezenţi între aproximativ 5 şi aproximativ 30% din masa tabletei orodispersabile, unul sau mai mulţi dezintegranţi (de exemplu polivinilpirolidonă (crospovidonă)) prezenţi între 1 şi aproximativ 10% din masa tabletei orodispersabile şi un ameliorator al curgerii (de exemplu dioxid de siliciu) prezent între aproximativ 0,1 şi aproximativ 5% din masa tabletei orodispersabile.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde între aproximativ 25 şi aproximativ 50% din masa KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia), una sau mai multe umpluturi (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare) prezente între aproximativ 30 şi 80% din masa tabletei orodispersabile, unul sau mai mulţi lianţi (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) prezenţi între aproximativ 5 şi aproximativ 30% din masa tabletei orodispersabile, unul sau mai mulţi dezintegranţi (de exemplu polivinilpirolidonă (crospovidonă)) prezenţi între 1 şi aproximativ 10% din masa tabletei orodispersabile, un ameliorator al curgerii (de exemplu dioxid de siliciu) prezent între aproximativ 0,1 şi aproximativ 1% din masa tabletei orodispersabile şi unul sau mai mulţi îndulcitori (de exemplu sucraloză) prezenţi între aproximativ 0,1 şi aproximativ 5% din masa tabletei orodispersabile.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde între aproximativ 25 şi aproximativ 50% din masa KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia), una sau mai multe umpluturi (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare) prezente între aproximativ 30 şi 80% din masa tabletei orodispersabile, unul sau mai mulţi lianţi (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) prezenţi între aproximativ 5 şi aproximativ 30% din masa tabletei orodispersabile, unul sau mai mulţi dezintegranţi (de exemplu polivinilpirolidonă (crospovidonă)) prezenţi între 1 şi aproximativ 10%

din masa tabletei orodispersabile, un ameliorator al curgerii (de exemplu dioxid de siliciu) prezent la între aproximativ 0,1 şi aproximativ 5% din masa tabletei orodispersabile, unul sau mai mulţi îndulcitori (de exemplu sucraloză) prezenţi între aproximativ 0,1 şi aproximativ 5% din masa tabletei orodispersabile şi una sau mai multe arome (de exemplu aromă de lamâie, aromă de fructe de pădure amestecate, aromă de stuguru sau aromă naturala de mentă) prezente între 0,01 şi aproximativ 1% din masa tabletei orodispersabile.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde între aproximativ 25 şi aproximativ 40% din masa KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia), una sau mai multe umpluturi (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare) prezente între aproximativ 40 şi 70% din masa tabletei orodispersabile, unul sau mai mulţi lianţi (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) prezenţi între aproximativ 5 şi aproximativ 20% din masa tabletei orodispersabile, unul sau mai mulţi dezintegranţi (de exemplu polivinilpirolidonă (crospovidonă)) prezenţi între 1 şi aproximativ 7% din masa tabletei orodispersabile şi un ameliorator al curgerii (de exemplu dioxid de siliciu) prezent la între aproximativ 0,5 şi aproximativ 1% din masa tabletei orodispersabile.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde între aproximativ 25 şi aproximativ 40% din masa KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia), una sau mai multe umpluturi (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare) prezente între aproximativ 40 şi 70% din masa tabletei orodispersabile, unul sau mai mulţi lianţi (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) prezenţi între aproximativ 5 şi aproximativ 20% din masa tabletei orodispersabile, unul sau mai mulţi dezintegranţi (de exemplu polivinilpirolidonă (crospovidonă)) prezenţi între 1 şi aproximativ 7% din masa tabletei orodispersabile, un ameliorator al curgerii (de exemplu dioxid de siliciu) prezent între aproximativ 0,5 şi aproximativ 1% din masa tabletei orodispersabile şi unul sau mai mulţi îndulcitori (de exemplu sucraloză) prezenţi între aproximativ 0,3 şi aproximativ 0,7% din masa tabletei orodispersabile.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde între aproximativ 25 şi aproximativ 40% din masa KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia), una sau mai multe umpluturi (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare) prezente între aproximativ 40 şi 70% din masa tabletei orodispersabile, unul sau mai mulţi lianţi (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) prezenţi între aproximativ 5 şi aproximativ 20% din masa tabletei orodispersabile, unul sau mai mulţi dezintegranţi (de exemplu polivinilpirolidonă (crospovidonă)) prezenţi între 1 şi aproximativ 7% din masa tabletei orodispersabile, un ameliorator al curgerii (de exemplu dioxid de siliciu) prezent între aproximativ 0,5 şi aproximativ 1% din masa tabletei orodispersabile, unul sau mai mulţi îndulcitori (de exemplu sucraloză) prezenţi între aproximativ 0,3 şi aproximativ 0,7% din masa tabletei orodispersabile şi una sau mai multe arome (de exemplu aromă naturală de mentă) prezente între aproximativ 0,03 şi aproximativ 0,06% din masa tabletei orodispersabile.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde între aproximativ 25 şi aproximativ 40% din masa KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia), una sau mai multe umpluturi (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare) prezente între aproximativ 40 şi 70% din masa tabletei orodispersabile, unul sau mai mulţi lianţi (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) prezenţi între aproximativ 5 şi aproximativ 20% din masa tabletei orodispersabile, unul sau mai mulţi dezintegranţi (de exemplu polivinilpirolidonă (crospovidonă)) prezenţi între 1 şi aproximativ 7% din masa tabletei orodispersabile, un ameliorator al curgerii (de exemplu dioxid de siliciu) prezent între aproximativ 0,5 şi aproximativ 1% din masa tabletei orodispersabile, unul sau mai mulţi îndulcitori (de exemplu sucraloză) prezenţi între aproximativ 0,3 şi aproximativ 0,7% din masa tabletei orodispersabile şi una sau mai multe arome (de exemplu aromă de lămâie, aromă de fructe de pădure amestecate sau aromă de struguri) prezente între aproximativ 0,2 şi aproximativ 0,5% din masa tabletei orodispersabile.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde aproximativ 30% din masa KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia), una sau mai multe umpluturi (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare) prezente între aproximativ 54% din masa (de exemplul 53,7% din masa) tabletei orodispersabile, unul sau mai mulţi lianţi (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) prezenţi la aproximativ 10% din masa tabletei orodispersabile, unul sau mai mulţi dezintegranţi (de exemplu polivinilpirolidonă (crospovidonă)) prezenţi la aproximativ 5% din masa tabletei orodispersabile, şi un ameliorator al curgerii (de exemplu dioxid de siliciu) prezenţi la aproximativ 0,75% din masa tabletei orodispersabile.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde aproximativ 30% din masa KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia), una sau mai multe umpluturi (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare) prezente între aproximativ 54% din masa (de exemplul 53,7% din masa) tabletei orodispersabile, unul sau mai mulţi lianţi (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) prezenţi la aproximativ 10% din masa tabletei orodispersabile, unul sau mai mulţi dezintegranţi (de exemplu polivinilpirolidonă (crospovidonă)) prezenţi la aproximativ 5% din masa

tabletei orodispersabile, un ameliorator al curgerii (de exemplu dioxid de siliciu) prezent la aproximativ 0,75% din masa tabletei orodispersabile, şi unul sau mai mulţi îndulcitori (de exemplu sucraloză) prezenţi la aproximativ 0,5% din masa tabletei orodispersabile.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde aproximativ 30% din masa KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia), una sau mai multe umpluturi (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare) prezente între aproximativ 54% din masa (de exemplul 53,7% din masa) tabletei orodispersabile, unul sau mai mulţi lianţi (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) prezenţi la aproximativ 10% din masa tabletei orodispersabile, unul sau mai mulţi dezintegranţi (de exemplu polivinilpirolidonă (crospovidonă)) prezenţi la aproximativ 5% din masa tabletei orodispersabile, un ameliorator al curgerii (de exemplu dioxid de siliciu) prezent la aproximativ

0,75% din masa tabletei orodispersabile, unul sau mai mulţi îndulcitori (de exemplu sucraloză) prezenţi la aproximativ 0,5% din masa tabletei orodispersabile şi una sau mai multe arome (de exemplu aromă naturală de mentă) prezente la aproximativ 0,05% din masa tabletei orodispersabile.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde aproximativ 30% din masa KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia), una sau mai multe umpluturi (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare) prezente între aproximativ 54% din masa (de exemplul 53,7% din masa) tabletei orodispersabile, unul sau mai mulţi lianţi (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) prezenţi la aproximativ 10% din masa tabletei orodispersabile, unul sau mai mulţi dezintegranţi (de exemplu polivinilpirolidonă (crospovidonă)) prezenţi la aproximativ 5% din masa tabletei orodispersabile, un ameliorator al curgerii (de exemplu dioxid de siliciu) prezent la aproximativ 0,75% din masa tabletei orodispersabile, unul sau mai mulţi îndulcitori (de exemplu sucraloză) prezenţi la aproximativ 0,5% din masa tabletei orodispersabile şi una sau mai multe arome (de exemplu aromă de lămâie sau aromă de fructe de pădure amestecate) prezente între aproximativ 0,3 şi aproximativ 0,4% din masa tabletei orodispersabile.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde aproximativ 27% din masa de manitol granulat. Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde aproximativ 26,87% din masa de manitol granulat.

Preferabil, tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde aproximativ 26,85% din masa de manitol granulat.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde aproximativ 27% din masa de manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®). Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde aproximativ 26,87% din masa de manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®). Preferabil, tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde aproximativ 26,85% din masa de manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®).

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde aproximativ 10% din masa de celuloză microcristalină. Preferabil, tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde aproximativ 10% din masa (de exemplul 10,01% din masa, 9,74% din masa sau 9,69% din masa) de celuloză microcristalină silicificată.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde aproximativ 5% din masa de polivinilpirolidonă (crospovidonă).

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde aproximativ 0,75% din masa de dioxid de siliciu.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde aproximativ 0,5% din masa de sucraloză.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde aproximativ 0,05% din masa de aromă naturală de mentă.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde între aproximativ 0,2 şi aproximativ 0,5 aromă de struguri.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde aproximativ 0,36% din masa de aromă de lămâie.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde aproximativ 0,31% din masa de aromă de fructe de pădure amestecate.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde o cantitate urmăribilă de stearat de magneziu.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde aproximativ 30% din masa de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia), aproximativ 26,85% din masa de manitol granulat, aproximativ 26,85% din masa de manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®), aproximativ 10% din masa de celuloză microcristalină silicificată şi aproximativ 5% din masa de polivinilpirolidonă (crospovidonă).

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde aproximativ 30% din masa de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia), aproximativ 26,87% din masa de manitol granulat, aproximativ 26,87% din masa de manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®), aproximativ 10% din masa (de exemplul 10,01% din masa) de celuloză microcristalină silicificată, aproximativ 5% din masa de polivinilpirolidonă (crospovidonă), aproximativ 0,75% din masa de dioxid de siliciu, şi aproximativ 0,5% din masa de sucraloză.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde aproximativ 30% din masa de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia), aproximativ 26,85% din masa de manitol granulat, aproximativ 26,85% din masa de manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®), aproximativ 10% din masa de celuloză microcristalină silicificată, aproximativ 5% din masa de polivinilpirolidonă (crospovidonă), aproximativ 0,75% din masa de dioxid de siliciu, aproximativ 0,5% din masa de sucraloză şi aproximativ 0,05% din masa de aromă naturală de mentă.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde aproximativ 30% din masa de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia), aproximativ 26,85% din masa de manitol granulat, aproximativ 26,85% din masa de manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®), aproximativ 10% din masa (de exemplul 9,69% din masa) de celuloză microcristalină silicificată, aproximativ 5% din masa de polivinilpirolidonă (crospovidonă), aproximativ 0,75% din masa de dioxid de siliciu, aproximativ 0,5% din masa de sucraloză şi aproximativ 0,36% din masa de aromă de lămâie.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde aproximativ 30% din masa de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia), aproximativ 26,85% din masa de manitol granulat, aproximativ 26,85% din masa de manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®), aproximativ 10% din masa (de exemplul 9,74% din masa) de celuloză microcristalină silicificată, aproximativ 5% din masa de polivinilpirolidonă (crospovidonă), aproximativ 0,75% din masa de dioxid de siliciu, aproximativ 0,5% din masa de sucraloză şi aproximativ 0,31% din masa de aromă de fructe de pădure amestecate.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde aproximativ 30% din masa de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia), aproximativ 26,85% din masa de manitol granulat, aproximativ 26,85% din masa de manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®), aproximativ 10% din masa de celuloză microcristalină silicificată, aproximativ 5% din masa de polivinilpirolidonă (crospovidonă), aproximativ 0,75% din masa de dioxid de siliciu, aproximativ 0,5% din masa de sucraloză, aproximativ 0,05% din masa de aromă naturală de mentă şi o cantitate urmăribilă de stearat de magneziu.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde aproximativ 30% din masa de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia), aproximativ 26,85% din masa de manitol granulat, aproximativ 26,85% din masa de manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®), aproximativ 10% din masa (de exemplul 9,69% din masa) de celuloză microcristalină silicificată, aproximativ 5% din masa de polivinilpirolidonă (crospovidonă), aproximativ 0,75% din masa de dioxid de siliciu, aproximativ 0,5% din masa de sucraloză, aproximativ 0,36% din masa de aromă de lămâie şi o cantitate urmăribilă de stearat de magneziu.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde aproximativ 30% din masa de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia), aproximativ 26,85% din masa de manitol granulat, aproximativ 26,85% din masa de manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®), aproximativ 10% din masa (de exemplul 9,74% din masa) de celuloză microcristalină silicificată, aproximativ 5% din masa de polivinilpirolidonă (crospovidonă), aproximativ 0,75% din masa de dioxid de siliciu, aproximativ 0,5% din masa de sucraloză, aproximativ 0,31% din masa de aromă de fructe de pădure amestecate şi o cantitate urmăribilă de stearat de magneziu.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot fi rotunde, ovale, caplete sau de formă alungită. Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot fi rotunde. Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot fi ovale. Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie poate fi sub formă de caplete. Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde 300 mg de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia) şi pot fi rotunde. Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde 150 mg de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia) şi pot fi ovale.

Un avantaj particular al tabletelor orodispersabile din prezenta invenţie este că ele pot fi gravate. Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot fi gravate cu un logo, concentraţia tabletei şi/sau una sau mai multe linii marcate. Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot fi gravate cu un logo. Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot fi gravate cu concentraţia tabletei. Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot fi gravate cu un logo şi cu concentraţia tabletei. Preferabil, tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot fi gravate cu una sau mai multe linii marcate. Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot fi gravate cu un logo şi una sau mai multe linii marcate. Tabletele

orodispersabile din prezenta invenţie pot fi gravate cu un logo şi o linie marcată. Exprimarea „gravată cu una sau mai multe linii marcate" înseamnă că tabletele orodispersabile din prezenta invenţie sunt gravate cu unul sau mai multe marcaje pe suprafaţa plană a tabletei orodispersabile care permit ca tableta orodispersabilă să fie uşor, cu precizie şi uniform divizată în mai multe tablete subdivizate. Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot fi gravate cu o linie marcată. Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot fi marcate cu două linii marcate. Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot fi marcate cu două linii marcate pentru a forma o formă de cruce.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot fi gravate cu o linie marcată şi apoi divizate. Divizarea tabletei este practica care împarte o singura tabletă de concentraţie mai ridicata în mai multe tablete subdivizate pentru a obţine o doză dorită din ingredientul activ. Divizarea tabletei facilitează ajustare dozei, care este în special utilă în facilitarea administrării dozei la anumite populaţii.

Mai specific, tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot fi gravate cu o linie marcată pentru divizarea în mai multe tablete subdivizate. Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot fi gravate cu o linie marcată pentru divizarea în patru tablete subdivizate. Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot fi gravate cu o linie marcată pentru divizarea în două tablete subdivizate. Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot fi gravate cu o linie marcată pentru divizarea în două tablete subdivizate de aproximativ jumătăţi egale.

Un avantaj al tabletelor orodispersabile din prezenta invenţie care sunt gravate cu o linie marcată este că atunci când ele sunt divizate, multiplele tablete subdivizate reţin o uniformitate acceptabilă a conţinutului. De exemplu, când o tabletă orodispersabilă din prezenta invenţie care este gravată cu o linie marcată pentru divizare în două tablete subdivizate de aproximativ jumătăţi egale, ea este divizată în jumătate, fiecare jumătate reţinând o uniformitate acceptabilă a conţinutului.

Prezenta invenţie, furnizează prin urmare de asemenea tablete subdivizate care rezulta din divizarea tabletelor orodispersabile din prezenta invenţie de-a lungul uneia sau mai multor linii marcate.

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde aproximativ 300 mg şi pot fi rotunde şi pot fi gravate cu un logo şi o linie marcată. Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie pot cuprinde aproximativ 150 mg şi pot fi de formă ovală şi pot fi gravate cu un logo şi o linie marcată.

Dezintegrarea şi dizolvarea

Aşa cum s-a utilizat aici, dezintegrarea specifică este obţinută în conformitate cu procedura standard în USP <701> şi Ph Eur 2.9.1 (USP măsurat în apă purificată). Dezintegrarea specifică poate fi >80% în mai puţin de aproximativ 3 minute. Mai specific, dezintegrarea specifică poate fi >80% în mai puţin de aproximativ 2 minute. Mai specific, dezintegrarea specifică poate fi >80% în mai puţin de aproximativ 1 minut. Dezintegrarea specifică poate fi >80% în mai puţin de aproximativ 45 secunde. Preferabil, dezintegrarea specifică poate fi >80% în mai puţin de aproximativ 30 secunde. Chiar mai preferabil, dezintegrarea specifică poate fi >80% în mai puţin de aproximativ 20 secunde.

Dezintegrarea specifică poate fi >80% în mai puţin de aproximativ 15 până la aproximativ 20 secunde. Dezintegrarea specifică poate fi >80% în mai puţin de aproximativ 15 secunde.

Aşa cum s-a utilizat în acest document, dizolvarea specifică este obţinută în conformitate cu procedura standard în USP <711> şi Ph Eur 2.9.3. Dizolvarea specifică poate fi ≥99% în mai puţin de aproximativ 45 minute. Dizolvarea specifică poate fi ≥97% în mai puţin de aproximativ 45 minute. Dizolvarea specifică poate fi ≥95% în mai puţin de aproximativ 45 minute. Dizolvarea specifică poate fi ≥90% în mai puţin de aproximativ 45 minute. Dizolvarea specifică poate fi ≥80% în mai puţin de aproximativ 45 minute. Mai specific, dizolvarea specifică poate fi ≥80% în mai puţin de aproximativ 30 minute. Mai specific, dizolvarea specifică poate fi ≥80% în mai puţin de aproximativ 20 minute. Mai specific, dizolvarea specifică poate fi ≥80% în mai puţin de aproximativ 10 minute. Mai specific, dizolvarea specifică poate fi ≥80% în mai puţin de aproximativ 5 minute.

Dezintegrarea specifică poate fi >80% în mai puţin de aproximativ 20 secunde şi dizolvarea specifică poate fi aproximativ ≥99% în mai puţin de aproximativ 45 minute. Dezintegrarea specifică poate fi >80% în mai puţin de aproximativ 15 până la aproximativ 20 secunde şi dizolvarea specifică poate fi aproximativ ≥97% în mai puţin de aproximativ 45 minute. Dezintegrarea specifică poate fi >80% în mai puţin de aproximativ 30 secunde şi dizolvarea specifică poate fi ≥95% în mai puţin de aproximativ 45 minute. Dezintegrarea specifică poate fi >80% în mai puţin de aproximativ 20 secunde şi dizolvarea specifică poate fi ≥90% în mai puţin de aproximativ 45 minute. Dezintegrarea specifică poate fi >80% în mai puţin de aproximativ 15 secunde şi dizolvarea specifică poate fi ≥80% în mai puţin de aproximativ 45 minute. Dezintegrarea specifică poate fi >80% în mai puţin de aproximativ 30 secunde şi dizolvarea specifică poate fi ≥80% în mai puţin de aproximativ 20 minute. Dezintegrarea specifică poate fi >80% în mai puţin de aproximativ 20 secunde şi dizolvarea specifică poate fi ≥80% în mai puţin de aproximativ 10 minute. Dezintegrarea specifică poate fi >80% în mai puţin de aproximativ 15 secunde şi dizolvarea specifică poate fi ≥80% în mai puţin de aproximativ 5 minute.

Amestecuri din prezenta invenţie

Amestecurile din prezenta invenţie sunt aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate.

Specific, prezenta invenţie furnizează un amestec cuprinzând: a) între 26 şi 40% din masa de KVD900;

b) între 30 şi 80% din masa uneia sau mai multor umpluturi;

c) între 5 şi 40% din masa unuia sau mai multor lianţi;

d) între 1 şi 10% din masa unuia sau mai multor dezintegranţi.

Prezenta invenţie furnizează de asemenea amestecuri care sunt utilizate în procesul de fabricare pentru a furniza tabletele orodispersabile din prezenta invenţie. Amestecurile din prezenta invenţie au capacităţi de curgere, proprietăţi de compresibilitate şi procesabilitate îmbunătăţite, de exemplu ele pot fi comprimate într-o tabletă orodispersabilă stabilă. În plus, amestecurile din prezenta invenţie pot fi făcută la scară, deoarece amestecul are excelente capacităţi de curgere şi proprietăţi de compresibilitate.

Amestecurile din prezenta invenţie sunt în special avantajoase din cauza versatilităţii lor. Specific, amestecurile din prezenta invenţie pot fi utilizate la fabricarea tabletelor orodispersabile de dimensiuni şi/sau concentraţii variabile fără să compromită timpii rapizi de dezintegrare obţinuţi de tabletele orodispersabile din prezenta invenţie, sau uniformitatea unităţii de dozare.

Este o provocare utilizarea aceluiaşi amestec la fabricarea tabletelor orodispersabile de dimensiuni şi/sau concentraţii variabile deoarece, de exemplu, toleranţa forţei de comprimare poate fi îngustată pentru tablete de concentraţie mai scăzută. Solicitantul a depăşit aceste dificultăţi şi a furnizat amestecurile din prezenta invenţie, care pot tolera comprimarea chiar pentru concentraţii mai scăzute (de exemplul 75 mg, 50 mg sau 25 mg) astfel încât aceste amestecuri pot fi utilizate la fabricarea tabletelor orodispersabile de concentraţie mai scăzută cu o forţă de comprimare adecvată şi duritatea rezultată, în timp ce păstrează timpii rapizi de dezintegrare.

Invenţia furnizează amestecuri aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, cuprinzând KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia). Invenţia furnizează amestecuri aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, cuprinzând între aproximativ 25 mg şi aproximativ 1000 mg de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia). Amestecurile invenţiei aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde între aproximativ 100 mg şi aproximativ 1000 mg de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia). Amestecurile invenţiei aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde între aproximativ 150 mg şi aproximativ 1000 mg de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia). Amestecurile invenţiei aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde între aproximativ 100 mg şi aproximativ 700 mg de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia). Amestecurile invenţiei aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde între aproximativ 200 mg şi aproximativ 600 mg de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia). Amestecurile invenţiei aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde aproximativ 250 mg de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia). Alternativ, amestecurile invenţiei aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde aproximativ 275 mg de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia). Alternativ, amestecurile invenţiei aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde aproximativ 300 mg de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia).

Amestecurile invenţiei aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde între aproximativ 25 mg şi aproximativ 500 mg de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia). Amestecurile invenţiei aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde între aproximativ 25 mg şi aproximativ 200 mg de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia). Amestecurile invenţiei aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde între aproximativ 25 mg şi aproximativ 150 mg de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia). Amestecurile invenţiei aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde aproximativ 150 mg de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia).

Amestecurile invenţiei aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde între aproximativ 25 mg şi aproximativ 100 mg de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia). Amestecurile invenţiei aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde între aproximativ 25 mg şi aproximativ 80 mg de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia). Amestecurile invenţiei aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde între aproximativ 25 mg şi aproximativ 75 mg de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia). Amestecurile invenţiei aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde aproximativ 75 mg de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia). Alternativ, amestecurile invenţiei aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde aproximativ 50 mg de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia). Alternativ, amestecurile invenţiei aşa cum s-a stabilit în

revendicările anexate, pot cuprinde aproximativ 25 mg de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia).

Amestecurile invenţiei aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, cuprind între 26 şi 40% din masa de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia). Amestecurile invenţiei aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde între 26 şi aproximativ 35% din masa de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia). Amestecurile invenţiei aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde între 26 şi aproximativ 30% din masa de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia). Amestecurile invenţiei aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde aproximativ 30% din masa de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia).

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate,, pot cuprinde unul sau mai multe dintre un material de umplutură, un liant, un dezintegrant, un lubrifiant, un ameliorator al curgerii, un îndulcitor, şi un aromatizant.

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate,, pot cuprinde de asemenea un material de umplutură. Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate,, pot cuprinde de asemenea una sau mai multe umpluturi.

Materialul de umplutură poate fi selectat dintre izomalt, lactoză şi derivaţii săi (de exemplu monohidrat de lactoză, lactoză uscată prin pulverizare, lactoză anhidră), sorbitol, manitol (de exemplu manitol granulat, manitol pulbere, manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®)), sorbitol, zaharoză, amidon, amidon pregelatinizat, şi amestecuri ale acestora. Preferabil, materialul de umplutură poate fi selectat dintre izomalt, lactoză şi derivaţii săi (de exemplu monohidrat de lactoză, lactoză uscată prin pulverizare, lactoză anhidră), manitol (de exemplu manitol granulat, manitol pulbere, manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®)), sorbitol şi amidon pregelatinizat. Una sau mai multe umpluturi pot fi manitol (de exemplu manitol granulat, manitol pulbere, manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®)). Chiar mai preferabil, una sau mai multe umpluturi pot fi selectate dintre manitol granulat şi manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®). Una sau mai multe umpluturi pot fi manitol granulat. Una sau mai multe umpluturi pot fi manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®).

Una sau mai multe umpluturi sunt prezente între 30 şi 80% din masa amestecului. Una sau mai multe umpluturi pot fi prezente între aproximativ 40 şi aproximativ 70% din masa amestecului. Una sau mai multe umpluturi pot fi prezente între aproximativ 40 şi aproximativ 65% din masa amestecului. Una sau mai multe umpluturi pot fi prezente între aproximativ 50 şi aproximativ 65% din masa amestecului.

Una sau mai multe umpluturi pot fi prezente între aproximativ 50 şi aproximativ 60% din masa amestecului. Una sau mai multe umpluturi pot fi prezente între aproximativ 50 şi aproximativ 55% din masa amestecului. Una sau mai multe umpluturi pot fi prezente între aproximativ 53 şi aproximativ 54% din masa amestecului. Preferabil, una sau mai multe umpluturi pot fi prezente la aproximativ 53,7% din masa amestecului.

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate,, pot cuprinde de asemenea un liant. Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate,, pot cuprinde de asemenea unul sau mai mulţi lianţi. Liantul poate fi de asemenea selectat dintre zaharide (cum ar fi glucoză, zaharoză, fructoză, dextroză, lactoză), alcooli din zahar (cum ar fi xilitol, maltitol, eritritol, sorbitol), polizaharide (cum ar fi cristalină celuloză, celuloză microcristalină (de exemplu celuloză microcristalină silicificată), celuloză pulbere, metil celuloză, carboximetil celuloză şi săruri, hidroxipropilmetil celuloză), amidon din porumb, amidon 1500, acacia, alţi polimeri naturali (cum ar fi gelatină), polietilen glicol, acid acrilic reticulat şi copolimeri de acid acrilic (de exemplu Carbopol®), compuşi anorganici (cum ar fi carbonat de calciu), fosfaţi de calciu (de exemplu fosfat de calciu dibazic anhidru, fosfat de calciu dibazic, fosfat de calciu tribazic), citrat de tricalciu şi amestecuri ale acestora. Mai specific, liantul poate fi selectat dintre glucoză, lactoză, amidon din porumb, amidon 1500, gelatină, acacia, metil celuloză, carboximetil celuloză şi săruri, hidroxipropilmetil celuloză, celuloză microcristalină, celuloză microcristalină silicificată şi amestecuri ale acestora. Preferabil, liantul este celuloză microcristalină sau hidroxipropilmetil celuloză. Chiar mai preferabil, liantul este celuloză microcristalină silicificată.

Unul sau mai mulţi lianţi sunt prezenţi între 5 şi 40% din masa amestecului. Unul sau mai mulţi lianţi pot fi prezenţi între 5 şi aproximativ 20% din masa amestecului. Unul sau mai mulţi lianţi pot fi prezenţi între 5 şi aproximativ 15% din masa amestecului. Unul sau mai mulţi lianţi pot fi prezenţi între 5 şi aproximativ 14% din masa amestecului. Unul sau mai mulţi lianţi pot fi prezenţi între 5 şi aproximativ

10% din masa amestecului. Unul sau mai mulţi lianţi pot fi prezenţi între aproximativ 8 şi aproximativ 10% din masa amestecului. Unul sau mai mulţi lianţi pot fi prezenţi la aproximativ 10% din

masa (de exemplul 10,01% din masa, 9,74% din masa sau 9,69% din masa) tabletei orodispersabile. Preferabil, unul sau mai mulţi lianţi pot fi prezenţi la aproximativ 10% din masa amestecului.

În amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate,, una sau mai multe umpluturi şi unul sau mai mulţi lianţi pot fi prezenţi între aproximativ 50 şi aproximativ 90% din masa amestecului. În amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate,, una sau mai multe umpluturi şi unul sau mai mulţi lianţi pot fi prezenţi între aproximativ 50 şi aproximativ 70% din masa amestecului. În amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, una sau mai multe umpluturi şi unul sau mai mulţi lianţi pot fi prezenţi între aproximativ 50 şi aproximativ 65% din masa amestecului. În amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate,, una sau mai multe umpluturi şi unul sau mai mulţi lianţi pot fi prezenţi între aproximativ 55 şi aproximativ 65% din masa amestecului. Preferabil, una sau mai multe umpluturi şi unul sau mai mulţi lianţi pot fi prezenţi la aproximativ 64% din masa amestecului. Chiar mai preferabil, una sau mai multe umpluturi şi unul sau mai mulţi lianţi pot fi prezenţi la aproximativ 63,7% din masa amestecului.

În amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate,, raportul dintre % din masa uneia sau mai multor umpluturi şi unuia sau mai multor lianţi, poate fi între aproximativ 3:1 până la aproximativ 8:1. În amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, raportul dintre % din masa uneia sau mai multor umpluturi şi unuia sau mai multor lianţi poate fi între aproximativ 4:1 până la aproximativ 7:1. În amestecurile din prezenta invenţie aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, raportul dintre % din masa uneia sau mai multor umpluturi şi unuia sau mai multor lianţi poate fi între aproximativ 4:1 până la aproximativ 6:1. În amestecurile din prezenta invenţie aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, raportul dintre % din masa uneia sau mai multor umpluturi şi unuia sau mai multor lianţi poate fi între aproximativ 5:1 până la aproximativ 6:1. În amestecurile din prezenta invenţie aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, raportul dintre % din masa uneia sau mai multor umpluturi şi unuia sau mai multor lianţi poate fi între aproximativ 4:1 până la aproximativ 7:1. Preferabil, în amestecurile din prezenta invenţie aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, raportul dintre % din masa uneia sau mai multor umpluturi şi unuia sau mai multor lianţi poate fi între aproximativ 5:1 şi aproximativ 5,5:1, mai specific între aproximativ 5,3:1 până la aproximativ 5,4:1 (de exemplul 5,37:1).

Mai specific, în amestecurile din prezenta invenţie aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, raportul dintre % din masat de manitol şi celuloză microcristalină este între aproximativ 3:1 până la aproximativ 8:1, între aproximativ 4:1 până la aproximativ 7:1, între aproximativ 4:1 până la aproximativ 6:1, între aproximativ 5:1 până la aproximativ 6:1 sau între aproximativ 4:1 până la aproximativ 7:1. Preferabil, în amestecurile din prezenta invenţie aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, raportul dintre % din masa de manitol şi celuloză microcristalină este între aproximativ 5:1 şi aproximativ 5,5:1, mai specific între aproximativ 5,3:1 până la aproximativ 5,4:1 (de exemplul 5,37:1).

Amestecurile din prezenta invenţie aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde de asemenea cuprinde un dezintegrant. Amestecurile din prezenta invenţie aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde de asemenea unul sau mai mulţi dezintegranţi. Dezintegrantul este selectat dintre celuloză reticulată (de exemplu Croscarmellose®, Ac-Di-Sol®, Nymce ZSX®,Primellose®, Solutab®, Vivasol®), polimeri sintetici cum ar fi polivinilpirolidona reticulată (de exemplu crospovidonă, Crospovidon M®, Kollidon®, Poliplasdone®), amidon glicolat de sodiu, şi amestecuri ale acestora. Mai specific, dezintegrantul poate fi amidon USP, amidon 1500, derivaţi de celuloză (de exemplu carboximetil celuloză şi săruri, hidroxipropil metilceluloză), gumă guar, acid alginic şi săruri, amidon glicolat de sodiu, celuloză reticulată (de exemplu croscarmeloză de sodiu cum ar fi cele comercializate sub numele Croscarmellose®, Ac-Di-Sol®, Nymce ZSX®,Primellose®, Solutab®, Vivasol®), polivinilpirolidonă reticulată (de exemplu crospovidonă, Crospovidon M®, Kollidon®, Poliplasdone®), polizaharide din soia, silicat de calciu, pearlitol rapid (manitol coprocesat/amidon din porumb) şi amestecuri ale acestora. Preferabil, dezintegrantul este selectat dintre polivinilpirolidonă (crospovidonă), amidon glicolat de sodiu, croscarmeloză de sodiu. Chiar mai preferabil, dezintegrantul este polivinilpirolidonă (crospovidonă).

Unul sau mai mulţi dezintegranţi sunt prezenţi între 1 şi 10% din masa amestecului. Unul sau mai mulţi dezintegranţi pot fi prezenţi între 1 şi aproximativ 9% din masa amestecului. Unul sau mai mulţi dezintegranţi pot fi prezenţi între aproximativ 2 şi aproximativ 8% din masa amestecului. Unul sau mai mulţi dezintegranţi pot fi prezenţi între 1 şi aproximativ 7% din masa amestecului. Unul sau mai mulţi dezintegranţi pot fi prezenţi între aproximativ 2 şi aproximativ 7% din masa amestecului. Unul sau mai mulţi dezintegranţi pot fi prezenţi între aproximativ 3 şi aproximativ 6% din masa amestecului. Unul sau mai mulţi dezintegranţi pot fi prezenţi între aproximativ 4 şi aproximativ 6% din masa amestecului. Unul sau mai mulţi dezintegranţi pot fi prezenţi între aproximativ 4 şi aproximativ 5% din masa amestecului. Preferabil, unul sau mai mulţi dezintegranţi pot fi prezenţi la aproximativ 5% din masa amestecului.

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate,, pot cuprinde de asemenea un ameliorator al curgerii. Preferabil, amelioratorul curgerii este dioxidul de siliciu.

Amelioratorul curgerii poate fi prezent între aproximativ 0,5 şi aproximativ 3% din masa amestecului. Amelioratorul curgerii poate fi prezent între aproximativ 0,5 şi aproximativ 2% din masa amestecului. Amelioratorul curgerii poate fi prezent între aproximativ 0,5 şi aproximativ 1% din masa amestecului. Amelioratorul curgerii poate fi prezent între aproximativ 0,6 şi aproximativ 0,9% din masa amestecului. Amelioratorul curgerii poate fi prezent între aproximativ 0,6 şi aproximativ 0,8% din masa amestecului. Amelioratorul curgerii poate fi prezent între aproximativ 0,7 şi aproximativ 0,8% din masa amestecului. Amelioratorul curgerii poate fi prezent între aproximativ 0,6 şi aproximativ 0,75% din masa amestecului. Amelioratorul curgerii poate fi prezent între aproximativ 0,75 şi aproximativ 0,8% din masa amestecului. Preferabil, amelioratorul curgerii poate fi prezent la aproximativ 0,75% din masa amestecului.

Amestecurile din prezenta invenţie aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde de asemenea un îndulcitor. Amestecurile din prezenta invenţie aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde de asemenea unul sau mai mulţi îndulcitori. Îndulcitorul poate fi selectat dintre sucraloză, aspartam, derivaţi din zahăr, dextroză, polidextroza, xilitol, fructoză, zaharoză, lactitol, maltitol, şi zaharină de sodiu (şi amestecuri ale acestora). Preferabil, îndulcitorul este selectat dintre sucraloză, aspartam, derivaţi din zahăr, dextroză, polidextroza, fructoză, lactitol şi maltitol. Chiar mai preferabil, îndulcitorul este sucraloză.

Unul sau mai mulţi îndulcitori pot fi prezenţi între aproximativ 0,1 şi aproximativ 10% din masa amestecului. Unul sau mai mulţi îndulcitori pot fi prezenţi între aproximativ 0,1 şi aproximativ 7% din masa amestecului. Unul sau mai mulţi îndulcitori pot fi prezenţi între aproximativ 0,1 şi aproximativ 4% din masa amestecului. Unul sau mai mulţi îndulcitori pot fi prezenţi între aproximativ 0,1 şi aproximativ 3% din masa amestecului. Unul sau mai mulţi îndulcitori pot fi prezenţi între aproximativ 0,1 şi aproximativ 2% din masa amestecului. Unul sau mai mulţi îndulcitori pot fi prezenţi între aproximativ 0,1 şi aproximativ 1% din masa amestecului. Unul sau mai mulţi îndulcitori pot fi prezenţi între aproximativ 0,2 şi aproximativ 1% din masa amestecului. Unul sau mai mulţi îndulcitori pot fi prezenţi între aproximativ 0,2 şi aproximativ 0,9% din masa amestecului. Unul sau mai mulţi îndulcitori pot fi prezenţi între aproximativ 0,2 şi aproximativ 0,8% din masa amestecului. Unul sau mai mulţi îndulcitori pot fi prezenţi între aproximativ 0,2 şi aproximativ 0,7% din masa amestecului. Unul sau mai mulţi îndulcitori pot fi prezenţi între aproximativ 0,3 şi aproximativ 0,7% din masa amestecului. Unul sau mai mulţi îndulcitori pot fi prezenţi între aproximativ 0,3 şi aproximativ 0,6% din masa amestecului. Unul sau mai mulţi îndulcitori pot fi prezenţi între aproximativ 0,4 şi aproximativ 0,6% din masa amestecului. Unul sau mai mulţi îndulcitori pot fi prezenţi între aproximativ 0,4 şi aproximativ 0,5% din masa amestecului. Unul sau mai mulţi îndulcitori pot fi prezenţi între aproximativ 0,5 şi aproximativ 0,6% din masa amestecului. Unul sau mai mulţi îndulcitori pot fi prezenţi între aproximativ 0,45 şi aproximativ 0,55% din masa amestecului. Preferabil, unul sau mai mulţi îndulcitori pot fi prezenţi la aproximativ 0,5% din masa amestecului.

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde de asemenea un aromatizant. Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde de asemenea una sau mai multe arome.

Aromele pot fi selectate dintre aromă de lămâie, aromă de fructe de pădure amestecate, aromă de struguri, aromă naturală de mentă, aromă de izmă, aromă de banana, aromă de ciocolata, aromă de arţar, aromă de căpsune, o aromă de zmeură, o aromă de cireşe, aromă de portocală, şi o aromă de vanilie şi amestecuri ale acestora. Aromatizantul poate fi selectat dintre aromă de lămâie, aromă de fructe de pădure amestecate, aromă de struguri, aromă naturală de mentă, aroma de izmă, aromă de banană, aromă de ciocolată, aromă de arţar şi aromă de portocală. Într-o realizare, aromatizantul este aromă naturală de mentă. Într-o altă realizare, aromatizantul este aromă de lămâie. Preferabil, aromatizantul este aromă de struguri. Chiar mai preferabil, aromatizantul este aromă de fructe de pădure amestecate. Alternativ, tabletele orodispersabile pot fi nearomatizate.

Una sau mai multe arome pot fi prezente între aproximativ 0,03 şi aproximativ 1% din masa amestecului. Una sau mai multe arome pot fi prezente între aproximativ 0,03 şi aproximativ 0,8% din masa amestecului. Una sau mai multe arome pot fi prezente între aproximativ 0,03 şi aproximativ 0,5% din masa amestecului. Una sau mai multe arome pot fi prezente între aproximativ 0,03 şi aproximativ 0,4% din masa amestecului. Una sau mai multe arome pot fi prezente între aproximativ 0,03 şi aproximativ 0,3% din masa amestecului. Una sau mai multe arome pot fi prezente între aproximativ 0,05 şi aproximativ 0,2% din masa amestecului. Una sau mai multe arome pot fi prezente între aproximativ 0,05 şi aproximativ 0,1% din masa amestecului. Una sau mai multe arome pot fi prezente între aproximativ 0,03 şi aproximativ 0,09% din masa amestecului. Una sau mai multe arome pot fi prezente între aproximativ 0,03 şi aproximativ 0,08% din masa amestecului. Una sau mai multe arome pot fi prezente între aproximativ 0,03 şi aproximativ 0,07% din masa amestecului. Una sau mai multe arome pot fi prezente între aproximativ 0,03 şi aproximativ 0,06% din masa amestecului. Una sau mai multe arome pot fi prezente între aproximativ 0,04 şi aproximativ 0,06% din masa amestecului. Una sau mai multe arome pot fi prezente între aproximativ 0,04 şi aproximativ 0,05%

din masa amestecului. Una sau mai multe arome pot fi prezente între aproximativ 0,05 şi aproximativ 0,06% din masa amestecului. Una sau mai multe arome pot fi prezente între aproximativ 0,045 şi aproximativ 0,055% din masa amestecului. Preferabil, una sau mai multe arome pot fi prezente la aproximativ 0,05% din masa amestecului.

De exemplu, când aromatizantul este selectat dintre aromă de lămâie sau aromă de fructe de pădure amestecate, taromatizantul poate fi prezent între aproximativ 0,2 şi 0,5% din masa tabletei orodispersabile. Aromatizantul poate fi prezent între aproximativ 0,2 şi 0,4% din masa tabletei orodispersabile. Aromatizantul poate fi prezent între aproximativ 0,3 şi 0,4% din masa tabletei orodispersabile. Una sau mai multe arome pot fi prezente la aproximativ 0,36% din masa tabletei orodispersabile. Una sau mai multe arome pot fi prezente la aproximativ 0,31% din masa tabletei orodispersabile.

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde între aproximativ 0,2 şi aproximativ 0,5 aromă de struguri. Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde aproximativ 0,36% din masa aromei de lămâie. Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde aproximativ 0,31% din masa aromei de fructe de pădure amestecate.

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde unul sau mai mulţi dintre manitol (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®)) ca material de umplutură, celuloză microcristalină (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) ca liant, polivinilpirolidonă (crospovidonă)) ca dezintegrant, dioxid de siliciu ca ameliorator al curgerii, sucraloză ca îndulcitor şi aromă naturală de mentă ca aromatizant.

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde unul sau mai mulţi dintre manitol (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®)) ca material de umplutură, celuloză microcristalină (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) ca liant, polivinilpirolidonă (crospovidonă)) ca dezintegrant, dioxid de siliciu ca ameliorator al curgerii, sucraloză ca îndulcitor şi aromă de lămâie ca aromatizant.

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde unul sau mai mulţi dintre manitol (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®)) ca material de umplutură, celuloză microcristalină (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) ca liant, polivinilpirolidonă (crospovidonă)) ca dezintegrant, dioxid de siliciu ca ameliorator al curgerii, sucraloză ca îndulcitor şi aromă de fructe de pădure amestecate ca aromatizant.

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde unul sau mai mulţi dintre manitol (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®)) ca material de umplutură, celuloză microcristalină (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) ca liant, polivinilpirolidonă (crospovidonă)) ca dezintegrant, dioxid de siliciu ca ameliorator al curgerii, sucraloză ca îndulcitor şi aromă de struguri ca aromatizant.

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde două sau mai multe dintre manitol (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®)) ca material de umplutură, celuloză microcristalină (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) ca liant, polivinilpirolidonă (crospovidonă)) ca dezintegrant, dioxid de siliciu ca ameliorator al curgerii, sucraloză ca îndulcitor şi aromă naturală de mentă ca aromatizant.

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde două sau mai multe dintre manitol (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®)) ca material de umplutură, celuloză microcristalină (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) ca liant, polivinilpirolidonă (crospovidonă)) ca dezintegrant, dioxid de siliciu ca ameliorator al curgerii, sucraloză ca îndulcitor şi aromă de lămâie ca aromatizant.

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde două sau mai multe dintre manitol (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®)) ca material de umplutură, celuloză microcristalină (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) ca liant, polivinilpirolidonă (crospovidonă)) ca dezintegrant, dioxid de siliciu ca ameliorator al curgerii, sucraloză ca îndulcitor şi aromă de fructe de pădure amestecate ca aromatizant.

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde două sau mai multe dintre manitol (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®)) ca material de umplutură, celuloză microcristalină (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) ca liant, polivinilpirolidonă (crospovidonă)) ca dezintegrant, dioxid de siliciu ca ameliorator al curgerii, sucraloză ca îndulcitor şi aromă de struguri ca aromatizant.

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde trei sau mai multe dintre manitol (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®)) ca material de umplutură şi celuloză microcristalină (de exemplu celuloză

microcristalină silicificată) ca liant, polivinilpirolidonă (crospovidonă)) ca dezintegrant, dioxid de siliciu ca ameliorator al curgerii, sucraloză ca îndulcitor şi aromă naturală de mentă ca aromatizant.

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde trei sau mai multe dintre manitol (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®)) ca material de umplutură şi celuloză microcristalină (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) ca liant, polivinilpirolidonă (crospovidonă)) ca dezintegrant, dioxid de siliciu ca ameliorator al curgerii, sucraloză ca îndulcitor şi aromă de lămâie ca aromatizant.

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde trei sau mai multe dintre manitol (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®)) ca material de umplutură şi celuloză microcristalină (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) ca liant, polivinilpirolidonă (crospovidonă)) ca dezintegrant, dioxid de siliciu ca ameliorator al curgerii, sucraloză ca îndulcitor şi aromă de fructe de pădure amestecate ca aromatizant.

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde trei sau mai multe dintre manitol (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®)) ca material de umplutură şi celuloză microcristalină (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) ca liant, polivinilpirolidonă (crospovidonă)) ca dezintegrant, dioxid de siliciu ca ameliorator al curgerii, sucraloză ca îndulcitor şi aromă de struguri ca aromatizant.

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde una sau mai multe dintre manitol granulat, manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®), celuloză microcristalină (de exemplu celuloză microcristalină silicificată), polivinilpirolidonă (crospovidonă)), dioxid de siliciu, sucraloză şi aromă naturală de mentă.

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde una sau mai multe dintre manitol granulat, manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®), celuloză microcristalină (de exemplu celuloză microcristalină silicificată), polivinilpirolidonă (crospovidonă)), dioxid de siliciu, sucraloză şi aromă de lămâie.

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde una sau mai multe dintre manitol granulat, manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®), celuloză microcristalină (de exemplu celuloză microcristalină silicificată), polivinilpirolidonă (crospovidonă)), dioxid de siliciu, sucraloză şi aromă de fructe de pădure amestecate.

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde una sau mai multe dintre manitol granulat, manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®), celuloză microcristalină (de exemplu celuloză microcristalină silicificată), polivinilpirolidonă (crospovidonă)), dioxid de siliciu, sucraloză şi aromă de struguri.

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde una sau mai multe dintre manitol granulat, manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®), celuloză microcristalină silicificată, polivinilpirolidonă (crospovidonă)), dioxid de siliciu, sucraloză şi aromă naturală de mentă.

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde una sau mai multe dintre manitol granulat, manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®), celuloză microcristalină silicificată, polivinilpirolidonă (crospovidonă)), dioxid de siliciu, sucraloză şi aromă de lămâie.

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde una sau mai multe dintre manitol granulat, manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®), celuloză microcristalină silicificată, polivinilpirolidonă (crospovidonă)), dioxid de siliciu, sucraloză şi aromă de fructe de pădure amestecate.

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde una sau mai multe dintre manitol granulat, manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®), celuloză microcristalină silicificată, polivinilpirolidonă (crospovidonă)), dioxid de siliciu, sucraloză şi aromă de struguri.

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde între 26 şi 40% din masa de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia), una sau mai multe umpluturi (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare) prezente între 30 şi 80% din masa amestecului, unul sau mai mulţi lianţi (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) prezenţi între 5 şi aproximativ 30% din masa amestecului şi unul sau mai mulţi dezintegranţi (de exemplu polivinilpirolidonă (crospovidonă)) prezenţi între 1 şi 10% din masa amestecului.

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde între 26 şi 40% din masa de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia), una sau mai multe umpluturi (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare) prezente între 30 şi 80% din masa amestecului, unul sau mai mulţi lianţi (de exemplu celuloză microcristalină silicificată)

prezenţi între 5 şi aproximativ 30% din masa amestecului, unul sau mai mulţi dezintegranţi (de exemplu polivinilpirolidonă (crospovidonă)) prezenţi între 1 şi 10% din masa amestecului şi un ameliorator al curgerii (de exemplu dioxid de siliciu) prezent la între aproximativ 0,1 şi aproximativ 5% din masa amestecului.

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde între 26 şi 40% din masa de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia), una sau mai multe umpluturi (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare) prezente între 30 şi 80% din masa amestecului, unul sau mai mulţi lianţi (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) prezenţi între 5 şi aproximativ 30% din masa amestecului, unul sau mai mulţi dezintegranţi (de exemplu polivinilpirolidonă (crospovidonă)) prezenţi între 1 şi 10% din masa amestecului, un ameliorator al curgerii (de exemplu dioxid de siliciu) prezent între aproximativ 0,1 şi aproximativ 5% din masa amestecului şi unul sau mai mulţi îndulcitori (de exemplu sucraloză) prezenţi între aproximativ 0,1 şi aproximativ 1% din masa amestecului.

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde între 26 şi 40% din masa de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia), una sau mai multe umpluturi (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare) prezente între 30 şi 80% din masa amestecului, unul sau mai mulţi lianţi (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) prezenţi între 5 şi aproximativ 30% din masa amestecului, unul sau mai mulţi dezintegranţi (de exemplu polivinilpirolidonă (crospovidonă)) prezenţi între 1 şi 10% din masa amestecului, un ameliorator al curgerii (de exemplu dioxid de siliciu) prezent între aproximativ 0,1 şi aproximativ 5% din masa amestecului, unul sau mai mulţi îndulcitori (de exemplu sucraloză) prezenţi între aproximativ 0,1 şi aproximativ 5% din masa amestecului şi una sau mai multe arome (de exemplu aromă de lămâie, aromă de fructe de pădure amestecate, aromă de struguri sau aromă naturală de mentă) prezente între 0,01 şi aproximativ 1% din masa amestecului.

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde între 26 şi 40% din masa de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia), una sau mai multe umpluturi (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare) prezente între 30 şi 80% din masa amestecului, unul sau mai mulţi lianţi (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) prezenţi între 5 şi aproximativ 14% din masa amestecului şi unul sau mai mulţi dezintegranţi (de exemplu polivinilpirolidonă (crospovidonă)) prezenţi între 1 şi 10% din masa amestecului.

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde între 26 şi 40% din masa de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia), una sau mai multe umpluturi (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare) prezente între 30 şi 80% din masa amestecului, unul sau mai mulţi lianţi (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) prezenţi între 5 şi aproximativ 14% din masa amestecului, unul sau mai mulţi dezintegranţi (de exemplu polivinilpirolidonă (crospovidonă)) prezenţi între 1 şi 10% din masa amestecului şi un ameliorator al curgerii (de exemplu dioxid de siliciu) prezent între aproximativ 0,1 şi aproximativ 5% din masa amestecului.

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde între 26 şi 40% din masa de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia), una sau mai multe umpluturi (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare) prezente între 30 şi 80% din masa amestecului, unul sau mai mulţi lianţi (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) prezenţi între 5 şi aproximativ 14% din masa amestecului, unul sau mai mulţi dezintegranţi (de exemplu polivinilpirolidonă (crospovidonă)) prezenţi între 1 şi 10% din masa amestecului, un ameliorator al curgerii (de exemplu dioxid de siliciu) prezent între aproximativ 0,1 şi aproximativ 5% din masa amestecului şi unul sau mai mulţi îndulcitori (de exemplu sucraloză) prezenţi între aproximativ 0,1 şi aproximativ 5% din masa amestecului.

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde între 26 şi 40% din masa de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia), una sau mai multe umpluturi (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare) prezente între 30 şi 80% din masa amestecului, unul sau mai mulţi lianţi (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) prezenţi între 5 şi aproximativ 14% din masa amestecului, unul sau mai mulţi dezintegranţi (de exemplu polivinilpirolidonă (crospovidonă)) prezenţi între 1 şi 10% din masa amestecului, un ameliorator al curgerii (de exemplu dioxid de siliciu) prezent la între aproximativ 0,1 şi aproximativ 5% din masa amestecului, unul sau mai mulţi îndulcitori (de exemplu sucraloză) prezenţi între aproximativ 0,1 şi aproximativ 5% din masa amestecului şi una sau mai multe arome (de exemplu aromă de lămâie, aromă de fructe de pădure amestecate, aromă de struguri sau aromă naturală de mentă) prezente între 0,01 şi aproximativ 1% din masa amestecului.

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde între 26 şi 40% din masa de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia), una sau mai multe umpluturi (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare) prezente între 30 şi 80% din masa amestecului, unul sau mai mulţi lianţi (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) prezenţi între 5 şi aproximativ 30% din masa amestecului şi unul sau mai mulţi dezintegranţi (de exemplu polivinilpirolidonă (crospovidonă)) prezenţi între 1 şi aproximativ 7% din masa amestecului.

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde între 26 şi 40% din masa de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia), una sau mai multe umpluturi (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare) prezente între 30 şi 80% din masa amestecului, unul sau mai mulţi lianţi (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) prezenţi între 5 şi aproximativ 30% din masa amestecului, unul sau mai mulţi dezintegranţi (de exemplu polivinilpirolidonă (crospovidonă)) prezenţi între 1 şi aproximativ 7% din masa amestecului şi un ameliorator al curgerii (de exemplu dioxid de siliciu) prezent între aproximativ 0,1 şi aproximativ 5% din masa amestecului.

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde între 26 şi 40% din masa de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia), una sau mai multe umpluturi (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare) prezente între 30 şi 80% din masa amestecului, unul sau mai mulţi lianţi (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) prezenţi între 5 şi aproximativ 30% din masa amestecului, unul sau mai mulţi dezintegranţi (de exemplu polivinilpirolidonă (crospovidonă)) prezenţi între 1 şi aproximativ 7% din masa amestecului, un ameliorator al curgerii (de exemplu dioxid de siliciu) prezent între aproximativ 0,1 şi aproximativ 5% din masa amestecului şi unul sau mai mulţi îndulcitori (de exemplu sucraloză) prezenţi între aproximativ 0,1 şi aproximativ 5% din masa amestecului.

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde între 26 şi 40% din masa de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia), una sau mai multe umpluturi (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare) prezente între 30 şi 80% din masa amestecului, unul sau mai mulţi lianţi (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) prezenţi între 5 şi aproximativ 30% din masa amestecului, unul sau mai mulţi dezintegranţi (de exemplu polivinilpirolidonă (crospovidonă)) prezenţi între 1 şi aproximativ 7% din masa amestecului, un ameliorator al curgerii (de exemplu dioxid de siliciu) prezent între aproximativ 0,1 şi aproximativ 5% din masa amestecului, unul sau mai mulţi îndulcitori (de exemplu sucraloză) prezenţi între aproximativ 0,1 şi aproximativ 5% din masa amestecului şi una sau mai multe arome (de exemplu aromă de lămâie, aromă de fructe de pădure amestecate, aromă de struguri sau aromă naturală de mentă) prezente între 0,01 şi aproximativ 1% din masa amestecului.

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde între 26 şi 40% din masa de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia), una sau mai multe umpluturi (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare) prezente între 30 şi 80% din masa amestecului, unul sau mai mulţi lianţi (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) prezenţi între 5 şi aproximativ 14% din masa amestecului şi unul sau mai mulţi dezintegranţi (de exemplu polivinilpirolidonă (crospovidonă)) prezenţi între 1 şi aproximativ 7% din masa amestecului.

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde între 26 şi 40% din masa de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia), una sau mai multe umpluturi (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare) prezente între 30 şi 80% din masa amestecului, unul sau mai mulţi lianţi (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) prezenţi între 5 şi aproximativ 14% din masa amestecului, unul sau mai mulţi dezintegranţi (de exemplu polivinilpirolidonă (crospovidonă)) prezenţi între 1 şi aproximativ 7% din masa amestecului şi un ameliorator al curgerii (de exemplu dioxid de siliciu) prezent între aproximativ 0,1 şi aproximativ 5% din masa amestecului.

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde între 26 şi 40% din masa de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia), una sau mai multe umpluturi (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare) prezente între 30 şi 80% din masa amestecului, unul sau mai mulţi lianţi (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) prezenţi între 5 şi aproximativ 14% din masa amestecului, unul sau mai mulţi dezintegranţi (de exemplu polivinilpirolidonă (crospovidonă)) prezenţi între 1 şi aproximativ 7% din masa amestecului, un ameliorator al curgerii (de exemplu dioxid de siliciu) prezent între aproximativ 0,1 şi aproximativ 5% din masa amestecului şi unul sau mai mulţi îndulcitori (de exemplu sucraloză) prezenţi între aproximativ 0,1 şi aproximativ 5% din masa amestecului.

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde între 26 şi 40% din masa de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia), una sau mai

multe umpluturi (de exemplu manitol granulat şi/sau manitol uscat prin pulverizare) prezente între 30 şi 80% din masa amestecului, unul sau mai mulţi lianţi (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) prezenţi între 5 şi aproximativ 14% din masa amestecului, unul sau mai mulţi dezintegranţi (de exemplu polivinilpirolidonă (crospovidonă)) prezenţi între 1 şi aproximativ 7% din masa amestecului, un ameliorator al curgerii (de exemplu dioxid de siliciu) prezent între aproximativ 0,1 şi aproximativ 5% din masa amestecului, unul sau mai mulţi îndulcitori (de exemplu sucraloză) prezenţi între aproximativ 0,1 şi aproximativ 5% din masa amestecului şi una sau mai multe arome (de exemplu aromă de lămâie, aromă de fructe de pădure amestecate, aromă de struguri sau aromă naturală de mentă) prezente între 0,01 şi aproximativ 1% din masa amestecului.

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde aproximativ 27% din masa de manitol granulat. Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde aproximativ 26,87% din masa de manitol granulat. Preferabil, amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde aproximativ 26,85% din masa de manitol granulat.

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde aproximativ 27% din masa de manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®). Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde aproximativ 26,87% din masa de manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®).

Preferabil, amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde aproximativ 26,85% din masa de manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®).

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde aproximativ 10% din masa de celuloză microcristalină. Preferabil, amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde aproximativ 10% din masa de celuloză microcristalină silicificată.

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde aproximativ 5% din masa de polivinilpirolidonă (crospovidonă).

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde aproximativ 0,75% din masa de dioxid de siliciu.

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde aproximativ 0,5% din masa de sucraloză.

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde aproximativ 0,36% din masa de aromă de lămâie.

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde aproximativ 0,31% din masa de aromă de fructe de pădure amestecate.

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde aproximativ 0,05% din masa de aromă naturală de mentă.

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde aproximativ 30% din masa de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia), aproximativ 26,85% din masa de manitol granulat, aproximativ 26,85% din masa de manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®), aproximativ 10% din masa de celuloză microcristalină silicificată şi aproximativ 5% din masa de polivinilpirolidonă (crospovidonă).

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde aproximativ 30% din masa de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia), aproximativ 26,87% din masa de manitol granulat, aproximativ 26,87% din masa de manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®), aproximativ 10% din masa de celuloză microcristalină silicificată şi aproximativ 5% din masa de polivinilpirolidonă (crospovidonă).

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, poate cuprinde aproximativ 30% din masa de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia), aproximativ 26,85% din masa de manitol granulat, aproximativ 26,85% din masa de manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®), aproximativ 10% din masa de celuloză microcristalină silicificată, aproximativ 5% din masa de polivinilpirolidonă (crospovidonă), aproximativ 0,75% din masa de dioxid de siliciu, aproximativ 0,5% din masa de sucraloză şi aproximativ 0,05% din masa de aromă naturală de mentă.

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde aproximativ 30% din masa de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia), aproximativ 26,87% din masa de manitol granulat, aproximativ 26,87% din masa de manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®), aproximativ 10% din masa de celuloză microcristalină silicificată, aproximativ 5% din masa de polivinilpirolidonă (crospovidonă), aproximativ 0,75% din masa de dioxid de siliciu şi aproximativ 0,5% din masa de sucraloză.

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde aproximativ 30% din masa de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia), aproximativ 26,85% din masa de manitol granulat, aproximativ 26,85% din masa de manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®), aproximativ 10% din masa de celuloză microcristalină silicificată, aproximativ 5% din masa de polivinilpirolidonă (crospovidonă), aproximativ 0,75% din masa de dioxid de siliciu, aproximativ 0,5% din masa de sucraloză şi aproximativ 0,36% din masa de aromă de lămâie.

Amestecurile din prezenta invenţie, aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pot cuprinde aproximativ 30% din masa de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia), aproximativ 26,85% din masa de manitol granulat, aproximativ 26,85% din masa de manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®), aproximativ 10% din masa de celuloză microcristalină silicificată, aproximativ 5% din masa de polivinilpirolidonă (crospovidonă), aproximativ 0,75% din masa de dioxid de siliciu, aproximativ 0,5% din masa de sucraloză şi aproximativ 0,31% din masa de aromă de fructe de pădure amestecate.

Metode de fabricare din prezenta invenţie

Cum s-a notat mai sus, metodele de fabricare ale ODT-urilor descrisr aici sunt modalităţi de a depăşi problemele de instabilitate şi degradare văzute iniţial când inventatorii au încercat să produca ODT-uri de KVD900.

Prezenta invenţie furnizează o metodă de fabricare a ODT-urilor din prezenta invenţie din amestecurile din prezenta invenţie, cuprinzând amestecarea componentelor amestecului pentru a forma un maestec pulbere şi comprimarea în tableta orodispersabilă.

Specific, prezenta invenţie furnizează o metodă de fabricare a unei tablete orodispersabile în conformitate cu prezenta invenţie, din amestecurile din prezenta invenţie cuprinzând:

a) combinarea KVD900, a unuia sau mai multor lianţi, a unuia sau mai multor dezintegranţi şi amestecarea acestora pentru a forma un amestec pulbere;

b) adăugarea a uneia sau mai multor umpluturi la amestecul pulbere din etapa a) şi amestecarea pentru a forma un amestec final;

c) comprimarea în tableta orodispersabilă. Mai specific, metoda de fabricare cuprinde:

a) combinarea între 26 şi 40% din masa de KVD900; între 5 şi aproximativ 30% din masa unuia sau mai multor lianţi selectaţi dintre celuloză microcristalină sau hidroxipropilmetil celuloză între 1 şi 10% din masa de unuia sau mai multor dezintegranţi selectaţi dintre polivinilpirolidonă (crospovidonă), amidon glicolat de sodiu, croscarmeloză de sodiu şi amestecarea pentru a forma un amestec pulbere; b) adăugarea între 30 şi 80% din masa uneia sau mai multor umpluturi selectate dintre manitol (de exemplu manitol granulat şi manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®)) la amestecul pulbere din etapa a) şi amestecarea pentru a forma un amestec final; c) comprimarea în tableta orodispersabilă. Mai specific, metoda de fabricare cuprinde:

a) combinarea a aproximativ 30% din masa de KVD900; aproximativ 10% din masa de celuloză microcristalină silicificată, a aproximativ 5% din masa de polivinilpirolidonă (crospovidonă), şi amestecarea pentru a forma un amestec pulbere;

b) adăugarea a aproximativ 26,85% din masa de manitol granulat şi 26,85% din masa de manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®) la amestecul pulbere din etapa a) şi amestecarea pentru a forma un amestec final;

c) comprimarea în tableta orodispersabilă. Alternativ, metoda de fabricare cuprinde:

a) combinarea a aproximativ 30% din masa de KVD900; aproximativ 10% din masa de celuloză microcristalină silicificată, a aproximativ 5% din masa de polivinilpirolidonă (crospovidonă), şi amestecarea pentru a forma un amestec pulbere;

b) adăugarea a aproximativ 26,87% din masa de manitol granulat şi 26,87% din masa de manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®) la amestecul pulbere din etapa a) şi amestecarea pentru a forma un amestec final;

c) comprimarea în tableta orodispersabilă.

Într-o altă realizare a invenţiei, metoda de fabricare cuprinde:

a) combinarea KVD900, a unuia sau mai multor lianţi, a unuia sau mai multor dezintegranţi, şi a amelioratorului curgerii; a unuia sau mai multor îndulcitori şi a uneia sau mai multor arome şi amestecarea pentru a forma un amestec pulbere;

b) adăugarea uneia sau mai multor umpluturi la amestecul pulbere din etapa a) şi amestecarea pentru a forma un amestec final;

c) comprimarea în tableta orodispersabilă. Mai specific, metoda de fabricare cuprinde:

a) combinarea între 26 şi 40% din masa de KVD900, între 5 şi aproximativ 30% din masa unuia sau mai multor lianţi selectaţi dintre celuloză microcristalină sau hidroxipropilmetil celuloză, între 1 şi 10% din masa de unuia sau mai multor dezintegranţi selectaţi dintre polivinilpirolidonă (crospovidonă), amidon glicolat de sodiu, croscarmeloză de sodiu, între aproximativ 0,5 până la aproximativ 1% din masa unui ameliorator al curgerii, între aproximativ 0,1 şi aproximativ 1% din masa unuia sau mai multor îndulcitori şi între aproximativ 0,01 până la aproximativ 1% din masa uneia sau mai multor arome şi amestecarea pentru a forma un maestec pulbere;

b) adăugarea între 30 şi 80% din masa uneia sau mai multor umpluturi selectate dintre manitol (de exemplu manitol granulat şi manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®)) la amestecul pulbere din etapa a) şi amestecarea pentru a forma un amestec final; c) comprimarea în tableta orodispersabilă. Mai specific, metoda de fabricare cuprinde:

a) combinarea a aproximativ 30% din masa de KVD900, a aproximativ 10% din masa de celuloză microcristalină silicificată, a aproximativ 5% din masa de polivinilpirolidonă (crospovidonă), a aproximativ 0,75% dioxid de siliciu, a aproximativ 0,5% sucraloză şi a aproximativ 0,05% din masa de aromă naturală de mentă şi amestecarea pentru a forma un amestec pulbere;

b) adăugarea a aproximativ 26,85% din masa de manitol granulat şi 26,85% din masa de manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®) la amestecul pulbere din etapa a) şi amestecarea pentru a forma un amestec final;

c) comprimarea în tableta orodispersabilă. Alternativ, metoda de fabricare cuprinde:

a) combinarea a aproximativ 30% din masa de KVD900, a aproximativ 10% din masa de celuloză microcristalină silicificată, a aproximativ 5% din masa de polivinilpirolidonă (crospovidonă), a aproximativ 0,75% dioxid de siliciu, a aproximativ 0,5% sucraloză şi amestecarea pentru a forma un amestec pulbere;

b) adăugarea a aproximativ 26,87% din masa de manitol granulat şi 26,87% din masa de manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®) la amestecul pulbere din etapa a) şi amestecarea pentru a forma un amestec final;

c) comprimarea în tableta orodispersabilă.

Într-o altă realizare, metoda de fabricare cuprinde:

a) combinarea a aproximativ 30% din masa de KVD900, a aproximativ 10% din masa de celuloză microcristalină silicificată, a aproximativ 5% din masa de polivinilpirolidonă (crospovidonă), a aproximativ 0,75% dioxid de siliciu, a aproximativ 0,5% sucraloză şi a aproximativ 0,36% din masa de aromă de lămâie şi amestecarea pentru a forma un amestec pulbere;

b) adăugarea a aproximativ 26,85% din masa de manitol granulat şi 26,85% din masa de manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®) la amestecul pulbere din etapa a) şi amestecarea pentru a forma un amestec final;

c) comprimarea în tableta orodispersabilă.

Într-o altă realizare, metoda de fabricare cuprinde:

a) combinarea a aproximativ 30% din masa de KVD900, a aproximativ 10% din masa de celuloză microcristalină silicificată, a aproximativ 5% din masa de polivinilpirolidonă (crospovidonă), a aproximativ 0,75% dioxid de siliciu, a aproximativ 0,5% sucraloză şi a aproximativ 0,31% din masa de aromă de fructe de pădure amestecate şi amestecarea pentru a forma un amestec pulbere;

b) adăugarea a aproximativ 26,85% din masa de manitol granulat şi 26,85% din masa de manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®) la amestecul pulbere din etapa a) şi amestecarea pentru a forma un amestec final;

c) comprimarea în tableta orodispersabilă.

În unele realizări, metoda de fabricare cuprinde utilizarea unui lubrifiant extern. Un lubrifiant extern înseamnă un lubrifiant care ajută la curgerea prin procesul de fabricare, şi ca atare ar putea fi prezent în cantităţi urmăribile în ODT final, dar nu este adăugat activ la mixtură/amestec. Preferabil, lubrifiantul extern este stearatul de magneziu.

Metodele de fabricare din prezenta invenţie pot cuprinde suplimentar etapa de gravare a tabletei orodispersabile. Metodele de fabricare din prezenta invenţie pot cuprinde suplimentar etapa de gravare a tabletei orodispersabile cu un logo, concentraţia tabletei şi/sau una sau mai multe linii marcate. Întro realizare, metodele de fabricare din prezenta invenţie cuprind suplimentar etapa de gravare a tabletei orodispersabile cu un logo. Într-o altă realizare, metodele de fabricare din prezenta invenţie cuprind suplimentar etapa de gravare a tabletei orodispersabile cu concentraţia tabletei. Preferabil, metodele de fabricare din prezenta invenţie cuprind suplimentar etapa de gravare a tabletei orodispersabile cu una sau mai multe linii marcate. Metodele de fabricare din prezenta invenţie cuprind suplimentar etapa de gravare a tabletei orodispersabile cu o linie marcată. Metodele de fabricare din prezenta invenţie cuprind

suplimentar etapa de gracare a tabletei orodispersabile cu două linii marcate. Metodele de fabricare din prezenta invenţie cuprind suplimentar etapa de gravare a tabletei orodispersabile cu două linii marcate pentru a forma o formă de cruce.

Truse din prezenta invenţie

Prezenta invenţie furnizează de asemenea o trusă pentru furnizarea unei doze de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia) cuprinzând mai mult de o tabletă orodispersabilă în conformitate cu prezenta invenţie.

În unele realizări din prezenta invenţie, trusa pentru furnizarea unei doze de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia) cuprinde două tablete orodispersabile în conformitate cu prezenta invenţie.

Doza totală de mai mult de o tabletă orodispersabilă din trusele din prezenta invenţie poate fi de aproximativ 500 mg, de exemplu prin furnizarea unei truse cuprinzând două tablete orodispersabile cum s-a descris aici, fiecare cuprinzând aproximativ 250 mg de KVD900.

Doza totală de mai mult de o tabletă orodispersabilă din trusele din prezenta invenţie poate fi de aproximativ 550 mg, de exemplu prin furnizarea unei truse cuprinzând două tablete orodispersabile cum s-a descris aici, fiecare cuprinzând aproximativ 275 mg de KVD900.

Doza totală de mai mult de o tabletă orodispersabilă din trusele din prezenta invenţie poate fi de aproximativ 600 mg, de exemplu prin furnizarea unei truse cuprinzând două tablete orodispersabile cum s-a descris aici, fiecare cuprinzând aproximativ 300 mg de KVD900.

În trusele din prezenta invenţie, mai mult de o tabletă orodispersabilă poate fi ambalată într-un pachet blister (de exemplu blistere Alu/Alu, blistere Aclar/Alu, blistere Amcor AmSky). Ambalajul de tip blister poate fi în format de decojire inversă sau împingere. Mai mult de o tabletă orodispersabilă poate fi de asemenea ambalată în alte configuraţii care sunt cunoscute în domeniu.

Când trusele cuprind tablete orodispersabile care sunt gravate cu linii marcate cum s-a descris aici, trusele din prezenta invenţie pot cuprinde de asemenea instrucţiuni pentru divizarea tabletei orodispersabile în tablete subdivizate.

Tablete orodispersabile din prezenta invenţie pentru utilizare în tratamentul atacurilor de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atacuri BK AEnH, preferabil atacuri HAE) la cerere

Cum s-a notat mai sus, „angioedemul mediat de bradichinină" poate fi selectat dintre HAE şi BK-AEnH. Angioedemul mediat de bradichinină poate fi BK-AEnH. Preferabil, angioedemul mediat de bradichinină este HAE.

Prezenta invenţie furnizează tablete orodispersabile aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, şi utilizarea lor într-un tratament al angioedemului mediat de bradichinină care este îmbunătăţit în comparaţie cu orice tratatment al angioedemului mediat de bradichinină disponibil în prezent. Prezenta invenţie furnizează un tratament oral al HAE care este în special util ca un tratament la cerere al atacurilor de angioedem mediat de bradichinină, şi/sau ca un tratament la cerere pentru a reduce probabilitatea atacurilor de angioedem mediat de bradichinină. Specific, cum s-a descris aici, tratamentele conform invenţiei (i) au un debut rapid de acţiune, (ii) sunt potente, (iii) au un bun profil de siguranţă, şi (iv) au efecte farmacodinamice prelungite.

Astfel, în conformitate cu prezenta invenţie, este prevăzută o tabletă orodispersabilă aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pentru utilizare într-o metodă pentru tratarea angioedemului mediat de bradichinină la cerere, respectiva cuprinzând: administrarea uneia sau mai multor tablete orodispersabile cuprinzând KVD900 conform invenţiei la un pacient care are nevoie de aceasta la cerere.

În conformitate cu un aspect al invenţiei, este prevăzută o tabletă orodispersabilă aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pentru utilizare într-o metodă pentru tratarea unui atac de angioedem mediat de bradichinină la cerere, respectiva metodă cuprinzând: administrarea uneia sau mai multor tablete orodispersabile cuprinzând KVD900 conform invenţiei la un pacient care are nevoie de aceasta, în care una sau mai multe tablete orodispersabile sunt administrate la cerere după recunoaşterea unui simptom al unui atac de angioedem mediată de bradichinină.

Când angioedemul mediat de bradichinină este HAE, „atacul de angioedem mediat de bradichinină" este un „atac HAE". Când angioedemul mediat de bradichinină este BK-AEnH, „atacul de angioedem mediat de bradichinină" este un „atac BK-AEnH" cum s-a notat mai sus, angioedemul mediat de bradichinină este preferabil HAE.

Deşi fiecare atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE) poate fi diferit în severitate şi în termeni de zonă afectată, pacienţii care suferă de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu BK-AEnH, preferabil HAE), profesioniştii medicali cu cunoştinţe despre angioedemul mediat de bradichinină (de exemplu BK-AEnH, preferabil HAE), şi îngrijitorii pacienţilor cu angioedem mediat de bradichinină (de exemplu BK-AEnH, preferabil HAE) sunt pricepuţi în identificarea simptomelor unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-

AEnH, preferabil un atac HAE). Aceste simptome includ, dar nu sunt limitate la: umflarea de ţesuturi cum ar fi la mâini, picioare, membre, faţă, tractul intestinal, şi/sau căile aeriene; oboseală; durere de cap; dureri musculare; furnicături ale pielii; durere abdominală; greaţă; vomitături; diaree; dificultate la înghiţire; răguşeală; dificultşti de respiraţie; şi/sau modificări de dispoziţie. Astfel, în unele realizări, administrarea de KVD900 poate avea loc după recunoaşterea a cel puţin unuia dintre simptomele de mai sus.

Tabletele orodispersabile aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate pentru utilizare în tratamentele invenţiei, pot trata pacienţi care suferă de un atac laringeal.

Tabletele orodispersabile aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate pentru utilizare în tratamentele invenţiei, pot trata pacienţi care suferă de un atac abdominal, şi în particular, care suferă de un atac abdominal şi este experimentează episoade de vomitături.

Tabletele orodispersabile aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate pentru utilizare în tratamentele invenţiei pot trata pacienţi care suferă de asemenea de disfagie.

O perosană calificată ar înţelege de asemenea că „administrat după recunoaşterea unui simptom al unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AenH, preferabil un atac HAE)" înseamnă că administrarea are loc cât mai repede este fezabil posibil după ce simptomul unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE) a fost recunoscut. De exemplu, este de aşteptat ca pacienţii să aibă KVD900 uşor şi cu uşurinţă disponibil în orice moment de timp (cel mai probabil sub forma unei compoziţii acceptabile farmaceutic) pentru a se asigura că tratamentul poate avea loc după recunoaşterea unui simptom al unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE). Cu alte cuvinte, tratamentul are loc la cerere. De exemplu, în unele realizări, KVD900 poate fi administrat la 1 oră de la recunoaşterea simptomului unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE), preferabil în 30 minute, în 20 minute, în 10 minute, sau în 5 minute de la recunoaşterea simptomului unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE).

Dacă simptomul unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE) este recunoscut în faza prodromală, o realizare a invenţiei este că, KVD900 poate fi administrat în faza prodromală a unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE). În aceste circumstanţe, simptomul recunoscut poate fi o uşoară umflare, în particular, o uşoară umflare care afectează faţa şi gâtul. În plus, sau ca alternativă, simptomul poate fi durere abdominală, în particular, durerea abdominală fiind considerata ca fiind caracteristică unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE). În plus, sau ca alternativă, simptomul poate fi o înroşire a pielii cum ar fi eritem marginatum.

Tabletele orodispersabile aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pentru utilizare în tratamentul conform invenţiei, pot preveni cresterea severităţii unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE). În unele circumstanţe, tratamentul poate scurta durata atacului, şi uneori chiar stopa atacul în întregime. De exemplu, tratamentul poate stopa progresul unui atac de angioedem periferic mediat de bradichinină (de exemplu un atac BKAEnH, preferabil un atac HAE) sau un atac de angioedem abdominal mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE). În unele realizări, tabletele orodispersabile aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pentru utilizare în tratamentul conform invenţiei pot suprima debutul ulterior al umflării, uneori complet, şi în particular când tratamentul este iniţiat în faza prodromală. În particular, în unele realizări, atacul de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE) poate fi împiedicat să progreseze în etapa de umflare când tratamentul este iniţiat în faza prodromală.

KVD900 poate fi suficient pentru tratarea atacului de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atacul BK-AEnH, preferabil atacul HAE) singur, adică fără ca pacientului să-I fi fost administrat nici un ingredient activ farmaceutic, altul decât KVD900. Astfel, în unele realizări ale invenţiei, nici un ingredient activ farmaceutic, altul decât KVD900 nu este administrat pacientului pentru a trata atacul de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atacul BK-AEnH, preferabil atacul HAE). În particular, în unele realizări, tabletele orodispersabile aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate pentru utilizare în tratamentele invenţiei, nu necesită administrarea nici unui ingredient activ farmaceutic pentru tratarea unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BKAEnH, preferabil un atac HAE) altul decât KVD900 (de exemplu o medicaţie de salvare cum ar fi pdC1INH, rhC1INH, sau icatibant nu este necesară). Mai specific, în unele realizări, nici un ingredient activ farmaceutic pentru tratarea unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE), altul decât KVD900, nu este administrat pacientului (de exemplu o medicaţie de salvare cum ar fi pdC1INH, rhC1INH, sau icatibant nu este necesară).

Alternativ, în unele realizări, tabletele orodispersabile aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate pentru utilizare în tratamentele invenţiei, pot fi utilizate în combinaţie cu alte tratamente pentru angioedemul mediat de bradichinină (de exemplu BK-AEnH, preferabil HAE). De exemplu, în unele realizări, terapia cută la cerere descrisă aici poate fi utilizat ca „completare" la un alt tratament al angioedemului mediat de bradichinină (de exemplu BK-AEnH, preferabil HAE). În unele realizări, pacientul poate lua un tratament profilactic al angioedemului mediat de bradichinină (de exemplu BKAEnH, preferabil HAE) şi ar putea utiliza tratamentele la cerere descrise aici pentru a trata un atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE) care nu a fost prevenit de celălalt tratament profilactic al atacului de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE).

De exemplu, în unele realizări, este prevăzută o tabletă orodispersabilă aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pentru utilizare într-o metodă pentru tratarea angioedemului mediat de bradichinină (de exemplu BK-AEnH, preferabil HAE) la un pacient care a luat deja un inhibitor C1 (cum ar fi Cinryze®, Haegarda®, Berinert®) pentru profilaxie, respectiva metodă cuprinzând: administrarea orală a KVD900 pacientului la cerere după recunoaşterea unui simptom al unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE). Într-o altă realizare, este prevăzută o tabletă orodispersabilă aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pentru utilizare într-o metodă pentru tratarea angioedemului mediat de bradichinină (de exemplu BK-AEnH, preferabil HAE) la un pacient care a luat deja lanadelumab pentru profilaxie, respectiva metodă cuprinzând: administrarea orală a KVD900 pacientului la cerere după recunoaşterea unui simptom al unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE). Într-o altă realizare, este prevăzută o tabletă orodispersabilă aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate pentru utilizare într-o metodă pentru tratarea angioedemului mediat de bradichinină (de exemplu BK-AEnH, preferabil HAE) la un pacient care a luat dejaberotralstat pentru profilaxie, respectiva metodă cuprinzând: administrarea orală a KVD900 pacientului la cerere după recunoaşterea unui simptom al unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE).

În oricare din tratamentele de mai sus, simptomul poate fi recunoscut de către pacient. În oricare din tratamentele de mai sus, simptomul poate fi recunoscut de un profesionist medical cum ar fi un profesionist medical cu cunoştinţe despre angioedemul mediat de bradichinină (de exemplu BK-AEnH, preferabil HAE). În oricare din tratamentele de mai sus, simptomul poate fi recunoscut de către un îngrijitor al pacientului.

Tabletele orodispersabile aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate pentru utilizare în tratamentele conform invenţiei, pot reduce proporţia atacurilor de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atacuri BK-AEnH, preferabil atacuri HAE) care progresează cu un nivel sau mai mult de 5 puncte pe scara Likert (5LS). Tabletele orodispersabile aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pentru utilizare în tratamentele conform invenţiei, pot reduce proporţia atacurilor de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atacuri BK-AEnH, preferabil atacuri HAE) care progresează cu un nivel sau mai mult de 5LS în 12 ore de la administrarea compusului. Tabletele orodispersabile aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate, pentru utilizare în tratamentele conform invenţiei, pot îmbunătăţi timpul de rezoluţie al unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE) la „nici unul" pe un 5LS. 5LS este o scară cunoscută în domeniu (vezi de exemplu Allergy Astm Proc. 1 ianuarie 2018;39(1):74-80. doi: 10.2500/aap.2018.39.4095) care poate fi utilizată pentru a raporta severitatea atacurilor de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atacuri BK-AEnH, preferabil atacuri HAE) şi de exemplu poate fi utilizată pentru a raporta atacuri ca „nici unul", „uşoare", „moderate", „severe" sau „foarte severe".

Tabletele orodispersabile aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate pentru utilizare în tratamentele conform invenţiei, pot reduce proporţia atacurilor de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atacuri BK-AEnH, preferabil atacuri HAE) care sunt clasificate „mai rău" sau „mult mai rău" pe un chestionar de tranziţie în 7 puncte (7TQ). Tabletele orodispersabile aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate pentru utilizare în tratamentele conform invenţiei, pot creştere proporţia de atacuri de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atacuri BK-AEnH, preferabil atacuri HAE) care sunt clasificate ca „mai bine" sau „mult mai bine". 7TQ este un indice cunoscut în domeniu care poate fi utilizat pentru a nota progresul unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE) şi pentru a raporta atacuri ca „mult mai bine", „mai bine", „puţin mai bine", „nici o modificare", „puţin mai rău", „mai rău", sau „mult mai rău".

În unele realizări ale oricărora din tabletele orodispersabile aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate pentru utilizare în tratamentele la cerere ale unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE) ale invenţiei, pacientului îi poate fi administrată o singură cantitate de dozaj de KVD900 pentru a trata atacul de angioedem mediat de bradichinină (de

exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE). În unele alte realizări ale oricărora din tabletele orodispersabile aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate pentru utilizare în tratamentele la cerere ale atacurilor de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atacuri BK-AEnH, preferabil atacuri HAE) ale invenţiei, pacientului îi pot fi administrate cantităţi multiple de dozaj de KVD900 pentru a trata atacul acut de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE). De exemplu, tratamentul la cerere poate cuprinde administrarea a două cantităţi de dozaj de KVD900 într-o perioada de 24 de ore începând din momentul luării primei cantităţi de dozaj. Alternativ, tratamentul la cerere poate cuprinde administrarea a trei cantităţi de dozaj de KVD900 într-o perioada de 24 de ore începând din momentul luării primei cantităţi de dozaj. Alternativ, tratamentul la rerere poate cuprinde administrarea a patru cantităţi de dozaj de KVD900 într-o perioadă de 24 de ore începând din momentul luării primei cantităţi de dozaj. Când sunt luate mai multe cantităţi de dozaj, cantitatea de dozaj poate fi uniform distanţată separat astfel încât să existe o perioadă de timp aproximativ egală între fiecare cantitate de dozaj, de exemplu luarea urmatoarei cantităţi de dozal la 8 ore, 16 ore şi 24 ore după prima cantitate de dozaj.

În unele realizări ale oricărora din tabletele orodispersabile aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate pentru utilizare în tratamentele la cerere ale unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE) ale invenţiei, pacientului îi poate fi administrată cantitatea zilnică de dozaj în două cantităţi de dozaj pe zi. Aceste două cantităţi de dozaj pot fi administrate simultan, separat sau secvenţial. În unele realizări, cele două cantităţi de dozaj pot fi administrate în orice moment al zilei, cu intervalul între cele două cantităţi de dozaj fiind specific pacientului, şi severităţii atacului de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atac BK-AEnH, preferabil atac HAE). În unele realizări, cea de a doua cantitate de dozaj poate fi administrată în aproximativ 2 ore de la prima (mai specific, între aproximativ 1 şi 2 ore după prima cantitate de dozaj). În unele realizări, cea de a doua cantitate de dozaj poate fi administrată între aproximativ 1 şi aproximativ 4 ore de la prima (mai specific, între aproximativ 1 şi 3 ore, aproximativ 2 şi 3 ore, sau între 3 ore şi aproximativ 4 ore, după prima cantitate de dozaj). În unele realizări, cea de a doua cantitate de dozaj poate fi administrată între aproximativ 4 şi aproximativ 12 ore de la prima (mai specific, între aproximativ 4 şi aproximativ 8 ore, sau la aproximativ 6 ore, după prima cantitate de dozaj). În unele realizări, cea de a doua cantitate de dozaj poate fi administrată între aproximativ 2 şi aproximativ 6 ore de la prima (mai specific, între aproximativ 3 şi aproximativ 6 ore, după prima cantitate de dozaj). În unele realizări, cea de a doua cantitate de dozaj poate fi administrată în aproximativ 8 ore de la prima (mai specific, între aproximativ 4 şi aproximativ 8 ore după prima cantitate de dozaj). În unele realizări, cea de a doua cantitate de dozaj poate fi administrată în aproximativ 12 ore de la prima (mai specific, între aproximativ 8 şi aproximativ 12 ore după prima cantitate de dozaj). În unele realizări, cea de a doua cantitate de dozaj poate fi administrată în aproximativ 16 ore de la prima (mai specific, între aproximativ 12 şi aproximativ 16 ore după prima cantitate de dozaj). În unele realizări, cea de a doua cantitate de dozaj poate fi administrată în aproximativ 20 ore de la prima (mai specific, între aproximativ 16 şi aproximativ 20 ore după prima cantitate de dozaj). În unele realizări, cea de a doua cantitate de dozaj poate fi administrată în aproximativ 24 ore de la prima (mai specific, între aproximativ 20 şi aproximativ 24 ore după prima cantitate de dozaj). În unele realizări, fiecare din cele două cantităţi de dozaj pot fi de 500 mg de KVD900. Alternativ, fiecare din cele două cantităţi de dozaj pot fi de 550 mg de KVD900. Alternativ, fiecare din cele două cantităţi de dozaj pot fi de 600 mg de KVD900.

În oricare din tabletele orodispersabile aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate pentru utilizare în tratamentele la cerere ale unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE) ale invenţiei, pacientului îi poate fi administrată cantitatea zilnica de dozaj în două cantităţi de dozaj pe zi, în care cea de a doua cantitate de dozaj poate fi administrată la cel puţin aproximativ 6 ore după prima cantitate de dozaj. Pacientului îi poate fi administrată cantitatea zilnica de dozaj în două cantităţi de dozaj pe zi, în care cea de adoua cantitate de dozaj poate fi administrată între aproximativ 5 şi aproximativ 7 ore după prima cantitate de dozaj. Mai specific, pacientului îi poate fi administrată cantitatea zilnică de dozaj în două cantităţi de dozaj pe zi, în care cea de a doua cantitate de dozaj poate fi administrata la aproximativ 6 ore după prima cantitate de dozaj. În aceste realizări, fiecare din cele două cantităţi de dozaj poate fi de 500 mg de KVD900. Fiecare din aceste cantităţi de dozaj de 500 mg pot fi două tablete orodispersabile cuprinzând 250 mg de KVD900. În aceste realizări, fiecare din cele două cantităţi de dozaj poate fi de 550 mg de KVD900. Fiecare din aceste cantităţi de dozaj de 550 mg pot fi două tablete orodispersabile cuprinzând 275 mg de KVD900. În aceste realizări, fiecare din cele două cantităţi de dozaj poate fi de 600 mg de KVD900. Fiecare din aceste cantităţi de dozaj de 600 mg pot fi două tablete orodispersabile cuprinzând 300 mg de KVD900.

În unele realizări ale oricărora din tabletele orodispersabile aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate pentru utilizare în tratamentele la cerere ale unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE) ale invenţiei, pacientului îi poate fi administrată

cantitatea zilnică de dozaj în trei cantități de dozaj pe zi. Aceste trei cantități de dozaj pot fi administrate simultan, separat sau secvențial. În unele realizări, cele trei cantități de dozaj pot fi administrate în orice moment al zilei, cu intervalul între cele trei cantități de dozaj fiind specifice pacientului, și severității atacului de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atacul BK-AenH, preferabil atacul HAE). În unele realizări, cea de a doua și cea de a treia cantittate de dozaj pot fi ambele administrate în aproximativ 4 ore de la prima. Mai specific, cea de a doua cantitate de dozaj poate fi administrată între aproximativ 1 și 3 ore după prima cantitate de dozaj și cea de a treia cantitate de dozaj poate fi administrată între aproximativ 3 și aproximativ 4 ore după prima cantitate de dozaj. Cea de a doua cantitate de dozaj poate fi administrată între aproximativ 4 și aproximativ 12 ore de la prima (mai specific, între aproximativ 4 și aproximativ 8 ore, sau la aproximativ 6 ore, după prima cantitate de dozaj), și cea de a treia cantitate de dozaj poate fi administrată între aproximativ 4 și aproximativ 12 ore de la cea de a doua (mai specific, între aproximativ 4 și aproximativ 8 ore, sau la aproximativ 6 ore, după cea de a doua cantitate de dozaj). Chiar mai specific, cea de a doua cantitate de dozaj poate fi administrată la aproximativ 2 ore după prima cantitate de dozaj și cea de a treia cantitate de dozaj poate fi administrată la aproximativ 4 ore după prima cantitate de dozaj. În unele realizări, cea de a doua și cea de a treia cantitate de dozaj pot fi ambele administrat în aproximativ 8 ore de la prime. Mai specific, cea de a doua cantitate de dozaj poate fi administrată între aproximativ 3 și 5 ore de la prima cantitate de dozaj și cea de a treia cantitate de dozaj poate fi administrată între aproximativ 7 și aproximativ 8 ore după prima cantitate de dozaj. Chiar mai specific, cea de a doua cantitate de dozaj poate fi administrată la aproximativ 4 ore după prima cantitate de dozaj și cea de a treia cantitate de dozaj poate fi administrată la aproximativ 8 ore după prima cantitate de dozaj. În unele realizări, cea de a doua și cea de a treia cantitate de dozaj pot fi ambele administrate în aproximativ 16 ore de la prima. Mai specific, cea de a doua cantitate de dozaj poate fi administrată între aproximativ 7 și 9 ore de la prima cantitate de dozaj și cea de a treia cantitate de dozaj poate fi administrată între aproximativ 15 și aproximativ 16 ore după prima cantitate de dozaj. Chiar mai specific, cea de a doua cantitate de dozaj poate fi administrata la aproximativ 8 ore după prima cantitate de dozaj și cea de a treia cantitate de dozaj poate fi administrată la aproximativ 16 ore după prima cantitate de dozaj. În unele realizări, fiecare din cele trei cantități de dozaj poate fi de 500 mg de KVD900. Alternativ, fiecare din cele trei cantități de dozaj poate fi de 550 mg de KVD900. Alternativ, fiecare din cele trei cantități de dozaj poate fi de 600 mg de KVD900.

În oricare din tabletele orodispersabile așa cum s-a stabilit în revendicările anexate pentru utilizare în tratamentele la cerere ale atacurilor de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atacuri BK-AEnH, preferabil atacuri HAE) ale invenției, pacientului îi poate fi administrat cantitatea zilnică de dozaj în trei cantități de dozaj pe zi, în care cea de a doua și cea de a treia cantitate de dozaj pot fi administrate cel puțin la aproximativ 6 ore după cantitatea de dozaj precedentă. Pacientului îi poate fi administrata cantitatea zilnică de dozaj în trei cantități de dozaj pe zi, în care cea de a doua cantitate de dozaj poate fi administrată între aproximativ 5 și aproximativ 7 ore după prima cantitate de dozaj, și cea de a treia cantitate de dozaj poate fi administrată între aproximativ 11 și aproximativ 13 ore după prima cantitate de dozaj. Mai specific, pacientului îi poate fi administrată cantitatea zilnică de dozaj în trei cantități de dozaj pe zi, în care cea de a doua cantitate de dozaj poate fi administrată la aproximativ 6 ore după prima cantitate de dozaj și cea de a treia cantitate de dozaj poate fi administrată la aproximativ 12 ore după prima cantitate de dozaj. În aceste realizări, fiecare din cele trei cantități de dozaj poate fi de 500 mg de KVD900. Fiecare din aceste cantități de dozaj de 500 mg pot fi două tablete orodispersabile cuprinzând 250 mg de KVD900. În aceste realizări, fiecare din cele trei cantități de dozaj poate fi de 550 mg de KVD900. Fiecare din aceste cantități de dozaj de 550 mg pot fi două tablete orodispersabile cuprinzând 275 mg de KVD900. În aceste realizări, fiecare din cele trei cantități de dozaj poate fi de 600 mg de KVD900. Fiecare din aceste cantități de dozaj de 600 mg pot fi două tablete orodispersabile cuprinzând 300 mg de KVD900.

Pot fi administrate mai multe cantități de dozaj dacă, de exemplu, un atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE) persistă după administrarea primei cantități de dozaj. Când este utilizat în acest context, „persistă” poate însemna că, de exemplu, prima cantitate de dozaj nu previne creșterea severității unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE), sau că prima cantitate de dozaj nu stopează în întregime atacul de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atacul BK-AEnH atac, preferabil atacul HAE), sau că prima cantitate de dozaj nu scade severitatea atacului de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atacul BK-AEnH, preferabil atacul HAE). Corespunzător, tabletele orodispersabile așa cum s-a stabilit în revendicările anexate pentru utilizare în tratamentele la cerere ale unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE) ale invenției, pot cuprinde administrarea unei prime cantități de dozaj, și apoi administrarea unei a doua cantități de dozaj, dacă atacul de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atacul BKAEnH, preferabil atacul HAE) persistă după administrarea primei cantități de dozaj. Tablete orodispersabile așa cum s-a stabilit în revendicările anexate pentru utilizare în tratamentele la cerere ale unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu

un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE) ale invenţiei, pot cuprinde de asemenea administrarea unei prime cantităţi de dozaj, şi apoi administrarea unei a doua cantităţi de dozaj dacă atacul de angioedem mediat de bradichinină (de exemplua atacul BK-AEnH, preferabil atacul HAE) persists după administrarea prima cantitate de dozaj, şi apoi administrarea a al treilea cantitate de dozaj dacă the angioedemă mediată de bradichinină atac (de exemplu atacul BK-AEnH, preferabil atacul HAE) persistă după administrarea celei de a doua cantităţi de dozaj. În fiecare caz, fiecare cantitate ulterioară de dozaj poate fi administrată simultan, separat sau secvenţial. În fiecare caz, fiecare cantitate ulterioară de dozaj poate fi administrată la cel puţin aproximativ 6 ore (de exemplu la aproximativ 6 ore) după cantitatea precedentă de dozaj. În fiecare caz, fiecare cantitate de dozaj poate cuprinde 500 mg de KVD900, de exemplu, administrată ca două tablete orodispersabile cuprinzând 250 mg de KVD900. Alternativ, fiecare cantitate de dozaj poate cuprinde 550 mg de KVD900, de exemplu, administrata ca două tablete orodispersabile cuprinzând 275 mg de KVD900. Alternativ, fiecare cantitate de dozaj poate cuprinde 600 mg de KVD900, de exemplu, administrată ca două tablete orodispersabile cuprinzând 300 mg de KVD900.

Specific, tabletele orodispersabile aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate pentru utilizare în tratamentele la cerere ale unui atatc de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BKAEnH, preferabil un atac HAE) ale invenţiei, pot cuprinde administrarea unei prime cantităţi de dozaj cuprinzând 500 mg de compus (de exemplu ca două tablete orodispersabile cuprinzând 250 mg de compus), şi apoi administrarea unei a doua cantităţi de dozaj cuprinzând 500 mg de compus (de exemplu ca două tablete orodispersabile cuprinzând 250 mg de compus) dacă atacul de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atacul BK-AEnH, preferabil atacul HAE) persistă după administrarea primei cantităţi de dozaj. Cea de a doua cantitate de dozaj poate fi administrată la cel puţin aproximativ 6 ore (de exemplu la aproximativ 6 ore) după prima cantitate de dozaj. Dacă atacul de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atacul BK-AEnH, preferabil atacul HAE) persistă după cea de a doua cantitate de dozaj, tabletele orodispersabile aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate pentru utilizare în tratamentele la cerere ale unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE) ale invenţiei, pot cuprinde administrarea unei a treia cantităţi de dozaj cuprinzând 500 mg de compus (de exemplu ca două tablete orodispersabile cuprinzând 250 mg de compus). Cea de a treia cantitate de dozaj poate fi administrată la cel puţin aproximativ 6 ore (de exemplu la aproximativ 6 ore) după cea de a doua cantitate de dozaj.

Alternativ, tabletele orodispersabile aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate pentru utilizare în tratamentele la cerere ale unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BKAEnH, preferabil un atac HAE) ale invenţiei, pot cuprinde administrarea unei prime cantităţi de dozaj cuprinzând 550 mg de compus (de exemplu ca două tablete orodispersabile cuprinzând 275 mg de compus), şi apoi administrarea unei a doua cantităţi de dozaj cuprinzând 550 mg de compus (de exemplu ca două tablete orodispersabile cuprinzând 275 mg de compus) dacă atacul de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atacul BK-AEnH, preferabil atacul HAE) persistă după administrarea primei cantităţi de dozaj. Cea de a doua cantitate de dozaj poate fi administrată la cel puţin aproximativ 6 ore (de exemplu la aproximativ 6 ore) după prima cantitate de dozaj. Dacă atacul de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atacul BK-AEnH, preferabil atacul HAE) persistă după cea de a doua cantitate de dozaj, tabletele orodispersabile aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate pentru utilizare în tratamentele la cerere ale unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE) ale invenţiei, pot cuprinde administrarea unei a treia cantităţi de dozaj cuprinzând 550 mg de compus (de exemplu ca două tablete orodispersabile cuprinzând 275 mg de compus). Cea de a treia cantitate de dozaj poate fi administrată la cel puţin aproximativ 6 ore (de exemplu la aproximativ 6 ore) după cea de a doua cantitate de dozaj.

Alternativ, tabletele orodispersabile aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate pentru utilizare în tratamentele la cerere ale unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BKAEnH, preferabil un atac HAE) ale invenţiei, pot cuprinde administrarea unei prime cantităţi de dozaj cuprinzând 600 mg de compus (de exemplu ca două tablete orodispersabile cuprinzând 300 mg de compus), şi apoi administrarea unei a doua cantităţi de dozaj cuprinzând 600 mg de compus (de exemplu ca două tablete orodispersabile cuprinzând 300 mg de compus) dacă atacul de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atacul BK-AEnH, preferabil atacul HAE) persistă după administrarea primei cantităţi de dozaj. Cea de a doua cantitate de dozaj poate fi administrată la cel puţin aproximativ 6 ore (de exemplu la aproximativ 6 ore) după prima cantitate de dozaj. Dacă atacul de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atacul BK-AEnH, preferabil atacul HAE) persistă după cea de a doua cantitate de dozaj, tabletele orodispersabile aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate pentru utilizare în tratamentele la cerere ale unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE) ale invenţiei, pot cuprinde administrarea unei a treia cantităţi de dozaj cuprinzând 600 mg de compus (de exemplu ca două tablete orodispersabile cuprinzând 300 mg de compus). Cea de a treia cantitate de dozaj

poate fi administrată la cel puţin aproximativ 6 ore (de exemplu la aproximativ 6 ore) după cea de a doua cantitate de dozaj.

Pot fi administrate mai multe cantităţi de dozaj chiar dacă severitatea atacului de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atacul BK-AEnH, preferabil atacul HAE) pare să fi fost redusă (sau chiar stopată în întregime) după administrarea primei cantităţi de dozaj pentru a preveni creşterea severităţii atacului de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atacul BK-AEnH, preferabil atacul HAE) din nou. De exemplu, pot fi utilizate mai multe cantităţi de dozaj pentru liniştea sufletească a pacientului de exemplu pentru a uşura anxietatea pacientului. Corespunzător, tabletele orodispersabile aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate pentru utilizare în tratamentele la cerere ale unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE) ale invenţiei, pot cuprinde administrarea unei prime cantităţi de dozaj, şi apoi administrarea unei a doua cantităţi de dozaj chiar dacă severitatea unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE) pare să fi fost redusă (sau chiar stopată în întregime) după administrarea primei cantităţi de dozaj pentru a preveni creşterea severităţii atacului de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atacul BK-AEnH, preferabil atacul HAE) din nou. Chiar dacă severitatea atacului de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atacul BK-AEnH, preferabil atacul HAE) pare să fi fost redusă (sau chiar stopată în întregime) după administrarea primei şi/sau celei de a doua cantităţi de dozaj, tabletele orodispersabile aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate pentru utilizare în tratamentele la cerere ale unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE) ale invenţiei, pot cuprinde de asemenea administrarea unei a treia cantităţi de dozaj pentru a preveni creşterea severităţii atacului de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atacul BK-AEnH, preferabil atacul HAE) din nou. În fiecare caz, fiecare cantitate ulterioară de dozaj poate fi administrată simultan, separat sau secvenţial. În fiecare caz, fiecare cantitate ulterioară de dozaj poate fi administrată la cel puţin aproximativ 6 ore (de exemplu la aproximativ 6 ore) după precedenta cantitate de dozaj. În fiecare caz, fiecare cantitate de dozaj poate cuprinde 500 mg de compus, de exemplu, administrată ca două tablete cuprinzând 250 mg de compus. Alternativ, fiecare cantitate de dozaj poate cuprinde 550 mg de compus, de exemplu, administrată ca două tablete cuprinzând 275 mg de compus. Alternativ, fiecare cantitate de dozaj poate cuprinde 600 mg de compus, de exemplu, administrată ca două tablete cuprinzând 300 mg de compus.

Specific, tabletele orodispersabile aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate pentru utilizare în tratamentele la cerere ale unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BKAEnH, preferabil un atac HAE) ale invenţiei, pot cuprinde administrarea unei prime cantităţi de dozaj cuprinzând 500 mg de compus (de exemplu ca două tablete cuprinzând 250 mg de compus), şi apoi administrarea unei a doua cantităţi de dozaj cuprinzând 500 mg de compus (de exemplu ca două tablete cuprinzând 250 mg de compus) chiar dacă severitatea atacului de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atacul BK-AEnH, preferabil atacul HAE) pare să se fi redus (sau chiar stopat în întregime) după administrarea primei cantităţi de dozaj pentru a preveni creşterea severităţii atacului de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atacul BK-AEnH, preferabil atacul HAE) din nou. Cea de a doua cantitate de dozaj poate fi administrată la cel puţin aproximativ 6 ore (de exemplu la aproximativ 6 ore) după prima cantitate de dozaj. Chiar dacă severitatea atacului de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atacul BK-AEnH, preferabil atacul HAE) pare să se fi redus (sau chiar stopat în întregime) după administrarea primei şi/sau celei de a doua cantităţi de dozaj, tabletele orodispersabile aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate pentru utilizare în tratamentele la cerere ale unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE) ale invenţiei, pot cuprinde administrarea unei a treia cantităţi de dozaj cuprinzând 500 mg de compus (de exemplu ca două tablete cuprinzând 250 mg de compus) pentru a preveni creşterea severităţii atacului de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atacul BK-AEnH, preferabil atacul HAE) din nou.

Cea de a treia cantitate de dozaj poate fi administrată la cel puţin aproximativ 6 ore (de exemplu la aproximativ 6 ore) după cea de a doua cantitate de dozaj.

Alternativ, tabletele orodispersabile aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate pentru utilizare în tratamentele la cerere ale unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BKAEnH, preferabil un atac HAE) ale invenţiei, pot cuprinde administrarea unei prime cantităţi de dozaj cuprinzând 550 mg de compus (de exemplu ca două tablete cuprinzând 275 mg de compus), şi apoi administrarea unei a doua cantităţi de dozaj cuprinzând 550 mg de compus (de exemplu ca două tablete cuprinzând 275 mg de compus) chiar dacă severitatea atacului de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atacul BK-AEnH, preferabil atacul HAE) pare să se fi redus (sau chiar stopat în întregime) după administrarea primei cantităţi de dozaj pentru a preveni creşterea severităţii atacului de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atacul BK-AEnH, preferabil atacul HAE) din nou. Cea de a doua cantitate de dozaj poate fi administrată la cel puţin aproximativ 6 ore (de exemplu la aproximativ 6 ore) după prima cantitate de dozaj. Chiar dacă severitatea atacului de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atacul BK-AEnH,

preferabil atacul HAE) pare să se fi redus (sau chiar stopat în întregime) după administrarea primei şi/sau a celei de a doua cantităţi de dozaj, tabletele orodispersabile aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate pentru utilizare în tratamentele la cerere ale unui atatc de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE) ale invenţiei, pot cuprinde administrarea unei a treia cantităţi de dozaj cuprinzând 550 mg de compus (de exemplu ca două tablete cuprinzând 275 mg de compus) pentru a preveni creşterea severităţii atacului de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atacul BK-AEnH, preferabil atacul HAE) din nou. Cea de a treia cantitate de dozaj poate fi administrat la cel puţin aproximativ 6 ore (de exemplu la aproximativ 6 ore) după cea de a doua cantitate de dozaj.

Alternativ, tabletele orodispersabile aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate pentru utilizare în tratamentele la cerere ale unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BKAEnH, preferabil un atac HAE) ale invenţiei, pot cuprinde administrarea unei prime cantităţi de dozaj cuprinzând 600 mg de compus (de exemplu ca două tablete cuprinzând 300 mg de compus), şi apoi administrarea unei a doua cantităţi de dozaj cuprinzând 600 mg de compus (de exemplu ca două tablete cuprinzând 300 mg de compus) chiar dacă severitatea atacului de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atacul BK-AEnH, preferabil atacul HAE) pare să se fi redus (sau chiar stopat în întregime) după administrarea primei cantităţi de dozaj pentru a preveni creşterea severităţii atacului de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atacul BK-AEnH, preferabil atacul HAE) din nou. Cea de a doua cantitate de dozaj poate fi administrată la cel puţin aproximativ 6 ore (de exemplu la aproximativ 6 ore) după prima cantitate de dozaj. Chiar dacă severitatea atacului de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atacul BK-AEnH, preferabil atacul HAE) pare să se fi redus (sau chiar stopat în întregime) după administrarea primei şi/sau celei de a doua cantităţi de dozaj, tabletele orodispersabile aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate pentru utilizare în tratamentele la cerere ale unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE) ale invenţiei, pot cuprinde administrarea unei a treia cantităţi de dozaj cuprinzând 600 mg de compus (de exemplu ca două tablete cuprinzând 300 mg de compus) pentru a preveni creşterea severităţii atacului de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atacul BK-AEnH, preferabil atacul HAE) din nou. Cea de a treia cantitate de dozaj poate fi administrat la cel puţin aproximativ 6 ore (de exemplu la aproximativ 6 ore) după cea de a doua cantitate de dozaj.

Tabletele orodispersabile aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate pentru utilizare în tratamentele la cerere ale unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BKAEnH, preferabil un atac HAE) ale invenţiei, pot să nu cuprindă administrarea a mai mult de trei cantităţi de dozaj într-o perioadă de 24 de ore (de exemplu trei cantităţi de dozaj cuprinzând 500 mg de compus, opţional ca 6 tablete fiecare cuprinzând 250 mg de compus). Alternativ, tabletele orodispersabile aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate pentru utilizare în tratamentele la cerere ale unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE) ale invenţiei, pot să nu cuprindă administrarea a mai mult de trei cantităţi de dozaj într-o perioadă de 24 de ore (de exemplu trei cantităţi de dozaj cuprinzând 550 mg de compus, opţional ca 6 tablete fiecare cuprinzând 275 mg de compus). Alternativ, tabletele orodispersabile aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate pentru utilizare în tratamentele la cerere ale unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE) ale invenţiei, pot să nu cuprindă administrarea a mai mult de trei cantităţi de dozaj într-o perioadă de 24 de ore (de exemplu trei cantităţi de dozaj cuprinzând 600 mg de compus, opţional ca 6 tablete fiecare cuprinzând 300 mg de compus).

Tablete orodispersabile din prezenta invenţie pentru utilizare în tratamentul profilactic la cerere al atacului de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atacuri BK AEnH, preferabil atacuri HAE)

În conformitate cu un aspect al invenţiei, este prevăzută o tabletă orodispersabilă aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate pentru utilizare într-o metodă pentru tratarea la cerere a angioedemului mediat de bradichinină (de exemplu BK-AEnH, preferabil HAE), respectiva metodă cuprinzând: administrarea uneia sau mai multora dintre tabletele orodispersabile cuprinzând KVD900 în conformitate cu prezenta invenţie unui pacient care are nevoie de aceasta, în care una sau mai multe tablete orodispersabile sunt administrate la cerere pentru a reduce profilactic probabilitatea unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE).

În unele realizări, KVD900 poate fi administrat pentru a preveni un atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE). Cum s-a notat mai sus, preferabil angioedemul mediat de bradichinină este HAE.

Cum s-a discutat mai sus, tabletele orodispersabile aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate pentru utilizare în tratamentele conform invenţiei nu necesită dozarea de KVD900 la intervale regulate pentru a furniza terapie profilactică. Într-adevăr, în unele realizări, KVD900 poate fi administrat la cerere. De exemplu, KVD900 poate fi administrat la cerere pentru a reduce probabilitatea unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE), de exemplu pentru a

preveni un atac de angioedem mediat de bradichinină (cum ar fi un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE) când se anticipează că un atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE) va fi indus (sau declanşat) adică se anticipează că pacientul va suferi de un atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE). În unele realizări, pacientul poate anticipa că un atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE) va fi indus (sau declanşat). În unele realizări, un profesionist medical cum ar fi un profesionist medical cu cunoştinţe despre angioedemul mediat de bradichinină (de exemplu BK-AEnH, preferabil HAE) poate anticipa că un atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE) va fi indus (sau declanşat). În unele realizări, un îngrijitor al pacientului poate anticipa că un atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE) va fi indus (sau declanşat). De exemplu, un atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BKAEnH, preferabil un atac HAE) poate fi indus (sau declanşat) de diferiţi stimuli cum ar fi o traumă fizică (de exemplu proceduri medicale, dentale sau chirurgicale) şi/sau stres (de exemplu situaţii de stres ridicat cum ar fi stresul mental, care în unele cazuri poate fi asociat cu efectuarea de examinări sau stresul mental asociat cu o procedură medicală, dentală sau chirurgicală). De exemplu, un atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE) poate fi indus (sau declanşat) de nivelurile ridicate de stres/anxietate ale pacientului când pacientul s-ar putea aştepta sa aibă un atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE). Suplimentar, frecvenţa cazurilor de atacuri de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atacuri BK-AEnH, preferabil atacuri HAE) poate varia în timp la acelaşi pacient. Pacienţii pot suferi adesea de perioade unde frecvenţa cazurilor de atacuri de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atacuri BK-AEnH, preferabil atacuri HAE) este mai mare decât cea normală. Astfel, un atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE) poate fi anticipat în perioadele în care pacientul suferă de cazuri mai frecvente de atacuri de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atacuri BK-AEnH, preferabil atacuri HAE) în comparaţie cu normalul. Cei familiari cu angioedemul mediat de bradichinină (de exemplu BK-AEnH, preferabil HAE) vor fi conştienţi de faptul că atacurile de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atacuri BKAEnH, preferabil atacuri HAE) pot fi induse (sau declanşate) în acest mod. Pacienţii, profesioniştii medicali cu cunoştinţe despre angioedemul mediat de bradichinină (de exemplu BK-AEnH, preferabil HAE), şi îngrijitorii pacienţilor, pot fi de asemenea pricepuţi în anticiparea unor astfel de declanşări. Astfel, conform invenţiei, tratamentul poate fi administrat la cerere când se anticipează că pacientul va fi supus la unul sau mai mulţi din aceşti stimuli sau circumstanţe.

Cum s-a discutat mai sus, pacientului îi poate fi administrat KVD900 ca parte a unui tratament profilactic la cerere al unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE). Cum s-a discutat mai sus, acest tratament reduce probabilitatea unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE). Totuşi, în unele circumstanţe, un pacient poate încă suferi de un atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE). Astfel, o realizare a invenţiei este că pacientului îi poate fi administrat KVD900 ca parte a unui tratament profilactic la cerere al unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE), cum s-a discutat mai sus, cuprinzând în plus luarea unei cantităţi de dozaj la cerere de KVD900 după recunoaşterea unui simptom al unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE) pentru a trata un atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BKAEnH, preferabil un atac HAE) care ar trebui să apară. Aceste tratamente la cerere a atacurilor de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atacuri BK-AEnH, preferabil atacuri HAE) sunt discutate mai sus.

Astfel, în unele realizări, este prevăzută o tabletă orodispersabilă aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate pentru utilizare într-o metodă pentru tratarea angioedemului mediat de bradichinină (de exemplu BK-AEnH, preferabil HAE) la cerere, respectiva metodă cuprinzând: administrarea uneia sau mai multora dintre tabletele orodispersabile cuprinzând KVD900 în conformitate cu prezenta invenţie unui pacient care are nevoie de aceasta, în care una sau mai multe tablete orodispersabile sunt administrate la cerere pentru a reduce profilactic probabilitatea unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE), cuprinzând în plus administrarea uneia sau mai multor tablete orodispersabile la cerere după recunoaşterea unui simptom al unui atac HAE acut.

În unele realizări ale oricărora din tabletele orodispersabile aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate pentru utilizare în tratamentele la cerere ale unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE) ale invenţiei, pacientului îi poate fi administrată o singură cantitate de dozaj de KVD900 pentru a trata atacul de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atacul BK-AEnH, preferabil atacul HAE). În unele alte realizări ale oricărora din tabletele orodispersabile aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate pentru utilizare în tratamentele la cerere ale

atacurilor de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atacuri BK-AEnH, preferabil atacuri HAE) ale invenţiei, pacientului îi pot fi administrate mai multe cantităţi de dozaj de KVD900 pentru a trata atacul de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atacul BK-AEnH, preferabil atacul HAE).

De exemplu, tratamentul la cerere poate cuprinde administrarea a două cantităţi de dozaj de KVD900 într-o perioadă de 24 de ore începând din momentul luării primei cantităţi de dozaj. Alternativ, tratamentul la cerere poate cuprinde administrarea a trei cantităţi de dozaj de KVD900 într-o perioada de 24 de ore începând din momentul luării primei cantităţi de dozaj. Alternativ, tratamentul la cerere poate cuprinde administrarea a patru cantităţi de dozaj de KVD900 într-o perioada de 24 de ore începând din momentul luării primei cantităţi de dozaj. Când sunt luate mai multe cantităţi de dozaj, cantitatea de dozaj poate fi uniform distanţată separat, astfel încât să existe o perioadă aproximativ egală de timp între fiecare cantitate de dozaj de exemplu luarea cantităţii ulterioare de dozaj la 8 ore, 16 ore şi 24 ore după cantitatea iniţială de dozaj.

În unele realizări ale tabletelor orodispersabile aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate pentru utilizare în oricare din tratamentele profilactice la cerere ale atacurilor de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atacuri BK-AEnH, preferabil atacuri HAE) descrise aici, pacientului îi pot fi administrate două cantităţi de dozaj pe zi. Aceste două cantităţi de dozaj pot fi administrate simultan, separat sau secvenţial. În unele realizări, cele două cantităţi de dozaj pot fi administrate în orice moment al zilei, cu intervalul între cele două cantităţi de dozaj fiind specific pacientului. În unele realizări, cea de a doua cantitate de dozaj poate fi administrată în aproximativ 2 ore de la prima (mai specific, între aproximativ 1 şi 2 ore după prima cantitate de dozaj). În unele realizări, cea de a doua cantitate de dozaj poate fi administrată între aproximativ 1 şi aproximativ 4 ore de la prima (mai specific, între aproximativ 1 şi 3 ore, aproximativ 2 şi 3 ore, sau între 3 ore şi aproximativ 4 ore, după prima cantitate de dozaj). În unele realizări, cea de a doua cantitate de dozaj poate fi administrată între aproximativ 4 şi aproximativ 12 ore de la prima (mai specific, între aproximativ 4 şi aproximativ 8 ore, sau la aproximativ 6 ore, după prima cantitate de dozaj). În unele realizări, cea de a doua cantitate de dozaj poate fi administrată între aproximativ 2 şi aproximativ 6 ore de la prima (mai specific, între aproximativ 3 şi aproximativ 6 ore, după prima cantitate de dozaj). În unele realizări, cea de a doua cantitate de dozaj poate fi administrată în aproximativ 8 ore de la prima (mai specific, între aproximativ 4 şi aproximativ 8 ore după prima cantitate de dozaj). În unele realizări, cea de a doua cantitate de dozaj poate fi administrată în aproximativ 12 ore de la prima (mai specific, între aproximativ 8 şi aproximativ 12 ore după prima cantitate de dozaj). În unele realizări, cea de a doua cantitate de dozaj poate fi administrată în aproximativ 16 ore de la prima (mai specific, între aproximativ 12 şi aproximativ 16 ore după prima cantitate de dozaj). În unele realizări, cea de a doua cantitate de dozaj poate fi administrată în aproximativ 20 ore de la prima (mai specific, între aproximativ 16 şi aproximativ 20 ore după prima cantitate de dozaj). În unele realizări, cea de a doua cantitate de dozaj poate fi administrată în aproximativ 24 ore de la prima (mai specific, între aproximativ 20 şi aproximativ 24 ore după prima cantitate de dozaj). În unele realizări, fiecare din cele două cantităţi de dozaj pot fi de 500 mg de KVD900. Alternativ, fiecare din cele două cantităţi de dozaj pot fi de 550 mg de KVD900. Alternativ, fiecare din cele două cantităţi de dozaj pot fi de 600 mg de KVD900.

În oricare din realizările în legătură cu tabletele orodispersabile aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate pentru utilizare în tratamentul profilactic la cerere al atacurilor de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE) descrise aici, pacientului îi poate fi administrată cantitatea zilnică de dozaj în două cantităţi de dozaj pe zi, în care cea de a doua cantitate de dozaj poate fi administrată la cel puţin aproximativ 6 ore după prima cantitate de dozaj. Pacientului îi poate fi administrată cantitatea zilnică de dozaj în două cantităţi de dozaj pe zi, în care cea de a doua cantitate de dozaj poate fi administrată între aproximativ 5 şi aproximativ 7 ore după prima cantitate de dozaj. Mai specific, pacientului îi poate fi administrată cantitatea zilnică de dozaj în două cantităţi de dozaj pe zi, în care cea de a doua cantitate de dozaj poate fi administrată la aproximativ 6 ore după prima cantitate de dozaj. În aceste realizări, fiecare din cele două cantităţi de dozaj poate fi de 500 mg de KVD900. Fiecare din aceste cantităţi de dozaj de 500 mg pot fi două tablete orodispersabile cuprinzând 250 mg de KVD900. Alternativ, în aceste realizări, fiecare din cele două cantităţi de dozaj pot fi de 550 mg de KVD900. Fiecare din aceste cantităţi de dozaj de 550 mg pot fi două tablete orodispersabile cuprinzând 275 mg de KVD900. Alternativ, în aceste realizări, fiecare din cele două cantităţi de dozaj poate fi de 600 mg de KVD900. Fiecare din aceste cantităţi de dozaj de 600 mg pot fi două tablete orodispersabile cuprinzând 300 mg de KVD900.

În unele realizări ale tabletelor orodispersabile aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate pentru utilizare în oricare din tratamentele profilactice la cerere ale atacurilor de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atacuri BK-AEnH, preferabil atac HAE) descrise aici, pacientului îi poate fi administrată cantitatea zilnică de dozaj în trei cantităţi de dozaj pe zi. Aceste trei cantităţi de dozaj pot fi administrate simultan, separat sau secvenţial. În unele realizări, cele trei cantităţi de dozaj pot fi administrate în orice

moment al zilei, cu intervalul între cele trei cantităţi de dozaj fiind specific pacientului. În unele realizări, cea de a doua şi cea de a treia cantitate de dozaj pot fi ambele administrate în aproximativ 4 ore de la prima. Mai specific, cea de a doua cantitate de dozaj poate fi administrată între aproximativ 1 şi 3 ore după prima cantitate de dozaj şi cea de a treia cantitate de dozaj poate fi administrată între aproximativ 3 şi aproximativ 4 ore după prima cantitate de dozaj. Cea de a doua cantitate de dozaj poate fi administrată între aproximativ 4 şi aproximativ 12 ore de la prima (mai specific, între aproximativ 4 şi aproximativ 8 ore, sau la aproximativ 6 ore, după prima cantitate de dozaj), şi cea de a treia cantitate de dozaj poate fi administrata între aproximativ 4 şi aproximativ 12 ore de la cea de a doua (mai specific, între aproximativ 4 şi aproximativ 8 ore, sau la aproximativ 6 ore, după cea de a doua cantitate de dozaj). Chiar mai specific, cea de a doua cantitate de dozaj poate fi administrată la aproximativ 2 ore după prima cantitate de dozaj şi cea de a treia cantitate de dozaj poate fi administrată la aproximativ 4 ore după prima cantitate de dozaj. În unele realizări, cea de a doua şi cea de a treia cantitate de dozaj pot fi ambele administrate în aproximativ 8 ore de la prima. Mai specific, cea de a doua cantitate de dozaj poate fi administrată între aproximativ 3 şi 5 ore de la prima cantitate de dozaj şi cea de a treia cantitate de dozaj poate fi administrată între aproximativ 7 şi aproximativ 8 ore după prima cantitate de dozaj. Chiar mai specific, cea de a doua cantitate de dozaj poate fi administrată la aproximativ 4 ore după prima cantitate de dozaj şi cea de a treia cantitate de dozaj poate fi administrată la aproximativ 8 ore după prima cantitate de dozaj. În unele realizări, cea de a doua şi cea de a treia cantitate de dozaj pot fi ambele administrate în aproximativ 16 ore de la prima. Mai specific, cea de a doua cantitate de dozaj poate fi administrată între aproximativ 7 şi 9 ore de la prima cantitate de dozaj şi cea de a treia cantitate de dozaj poate fi administrată între aproximativ 15 şi aproximativ 16 ore după prima cantitate de dozaj. Chiar mai specific, cea de a doua cantitate de dozaj poate fi administrată la aproximativ 8 ore după prima cantitate de dozaj şi cea de a treia cantitate de dozaj poate fi administrată la aproximativ 16 ore după prima cantitate de dozaj. În unele realizări, fiecare din cele trei cantităţi de dozaj poate fi de 500 mg de KVD900. Alternativ, fiecare din cele trei cantităţi de dozaj poate fi de 550 mg de KVD900. Alternativ, fiecare din cele trei cantităţi de dozaj poate fi de 600 mg de KVD900.

În oricare din realizările în legătură cu tabletele orodispersabile aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate pentru utilizare în tratamentele profilactice la cerere ale atacurilor de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atacuri BK-AEnH, preferabil atacuri HAE) descrise aici, pacientului îi poate fi administrată cantitatea zilnică de dozaj în trei cantităţi de dozaj pe zi, în care cea de a doua şi cea de a treia cantitate de dozaj pot fi administrate la cel puţin aproximativ 6 ore după cantitatea precedentă de dozaj. Pacientului îi poate fi administrată cantitatea zilnică de dozaj în trei cantităţi de dozaj pe zi, în care cea de a doua cantitate de dozaj poate fi administrată între aproximativ 5 şi aproximativ 7 ore după prima cantitate de dozaj, şi cea de a treia cantitate de dozaj poate fi administrată între aproximativ 11 şi aproximativ 13 ore după prima cantitate de dozaj. Mai specific, pacientului îi poate fi administrată cantitatea zilnică de dozaj în trei cantităţi de dozaj pe zi, în care cea de a doua cantitate de dozaj poate fi administrata la aproximativ 6 ore după prima cantitate de dozaj şi cea de a treia cantitate de dozaj poate fi administrată la aproximativ 12 ore după prima cantitate de dozaj. În aceste realizări, fiecare din cele trei cantităţi de dozaj poate fi de 500 mg de KVD900. Fiecare din aceste cantităţi de dozaj de 500 mg pot fi două tablete orodispersabile cuprinzând 250 mg de KVD900. Alternativ, în aceste realizări, fiecare din cele trei cantităţi de dozaj poate fi de 550 mg de KVD900. Fiecare din aceste cantităţi de dozaj de 550 mg pot fi două tablete orodispersabile cuprinzând 275 mg de KVD900. Alternativ, în aceste realizări, fiecare din cele trei cantităţi de dozaj poate fi de 600 mg de KVD900. Fiecare din aceste cantităţi de dozaj de 600 mg pot fi două tablete orodispersabile cuprinzând 300 mg de KVD900.

Pot fi administrate mai multe cantităţi de dozaj dacă, de exemplu, există o necesitate continuă de a reduce profilactic probabilitatea unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE), de exemplu dacă pacientul continuă să anticipeze că un atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE) ar putea fi indus, cum s-a discutat mai sus. Corespunzător, tabletele orodispersabile aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate pentru utilizare în tratamentele la cerere ale unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE) ale invenţiei, pot cuprinde administrarea unei prime cantităţi de dozaj, şi apoi administrarea unei a doua cantităţi de dozaj dacă există o necesitate continuă de a reduce profilactic probabilitatea unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE) după administrarea primei cantităţi de dozaj. Tabletele orodispersabile aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate pentru utilizare în tratamentele la cerere ale unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BKAEnH, preferabil un atac HAE) ale invenţiei, pot de asemenea cuprinde administrarea unei prime cantităţi de dozaj, şi apoi administrarea unei a doua cantităţi de dozaj dacă există o necesitate continuă de a reduce profilactic probabilitatea unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE) după administrarea primei cantităţi de dozaj, şi apoi administrarea unei a treia cantităţi de dozaj dacă există o necesitate continuă de a

reduce profilactic probabilitatea unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE) după administrarea celei de a doua cantităţi de dozaj. În fiecare caz, fiecare cantitate ulterioară de dozaj poate fi administrată simultan, separat sau secvenţial. În fiecare caz, fiecare cantitate de dozaj poate cuprinde 500 mg de KVD900, de exemplu, administrată ca două tablete orodispersabile cuprinzând 250 mg de KVD900. Alternativ, fiecare cantitate de dozaj poate cuprinde 550 mg de KVD900, de exemplu, administrată ca două tablete orodispersabile cuprinzând 275 mg de KVD900. Alternativ, fiecare cantitate de dozaj poate cuprinde 600 mg de KVD900, de exemplu, administrată ca două tablete orodispersabile cuprinzând 300 mg de KVD900.

Specific, tratamentul profilactic la cerere al atacurilor de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atacuri BK-AEnH, preferabil atacuri HAE) descrise aici, poate cuprinde administrarea unei prime cantităţi de dozaj cuprinzând 500 mg de compus (de exemplu ca două tablete fiecare cuprinzând 250 mg de compus), şi apoi administrarea unei a doua cantităţi de dozaj cuprinzând 500 mg de compus (de exemplu ca două tablete fiecare cuprinzând 250 mg de compus) dacă există o necesitate continuă de a reduce profilactic probabilitatea unui atac HAE acut după administrarea primei cantităţi de dozaj. Cea de a doua cantitate de dozaj poate fi administrată la cel puţin aproximativ 6 ore (de exemplu la aproximativ 6 ore) după prima cantitate de dozaj. Dacă există o necesitate continuă de a reduce profilactic probabilitatea unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BKAEnH, preferabil un atac HAE) după cea de a doua cantitate de dozaj, tabletele orodispersabile aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate pentru utilizare în tratamentele la cerere ale unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE) ale invenţiei, pot cuprinde administrarea unei a treia cantităţi de dozaj cuprinzând 500 mg de compus (de exemplu ca două tablete fiecare cuprinzând 250 mg de compus). Cea de a treia cantitate de dozaj poate fi administrată la cel puţin aproximativ 6 ore (de exemplu la aproximativ 6 ore) după cea de a doua cantitate de dozaj.

Alternativ, tratamentul profilactic la cerere al atacurilor de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atacuri BK-AEnH, preferabil atacuri HAE) descrise aici, poate cuprinde administrarea unei prime cantităţi de dozaj cuprinzând 550 mg de compus (de exemplu ca două tablete fiecare cuprinzând 275 mg de compus), şi apoi administrarea unei a doua cantităţi de dozaj cuprinzând 550 mg de compus (de exemplu ca două tablete fiecare cuprinzând 275 mg de compus) dacă există o necesitate continuă de a reduce profilactic probabilitatea unui atac HAE acut după administrarea primei cantităţi de dozaj. Cea de a doua cantitate de dozaj poate fi administrata la cel puţin aproximativ 6 ore (de exemplu la aproximativ 6 ore) după prima cantitate de dozaj. Dacă există o necesitate continuă de a reduce profilactic probabilitatea unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BKAEnH, preferabil un atac HAE) după cea de a doua cantitate de dozaj, tabletele orodispersabile aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate pentru utilizare în tratamentele la cerere ale unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE) ale invenţiei, pot cuprinde administrarea unei a treia cantităţi de dozaj cuprinzând 550 mg de compus (de exemplu ca două tablete fiecare cuprinzând 275 mg de compus). Cea de a treia cantitate de dozaj poate fi administrată la cel puţin aproximativ 6 ore (de exemplu la aproximativ 6 ore) după cea de a doua cantitate de dozaj.

Alternativ, tratamentul profilactic la cerere al atacurilor de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atacuri BK-AEnH, preferabil atacuri HAE) descrise aici, poate cuprinde administrarea unei prime cantităţi de dozaj cuprinzând 600 mg de compus (de exemplu ca două tablete fiecare cuprinzând 300 mg de compus), şi apoi administrarea unei a doua cantitate de dozaj cuprinzând 600 mg de compus (de exemplu ca două tablete fiecare cuprinzând 300 mg de compus) dacă există o necesitate continuă de a reduce profilactic probabilitatea unui atac HAE acut după administrarea primei cantitaţi de dozaj. Cea de a doua cantitate de dozaj poate fi administrata la cel puţin aproximativ 6 ore (de exemplu la aproximativ 6 ore) după prima cantitate de dozaj. Dacă există o necesitate continuă de areduce profilactic probabilitatea unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE) după cea de a doua cantitate de dozaj, tabletele orodispersabile aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate pentru utilizare în tratamentele la cerere ale unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE) ale invenţiei, pot cuprinde administrarea unei a treia cantităţi de dozaj cuprinzând 600 mg de compus (de exemplu ca două tablete fiecare cuprinzând 300 mg de compus). Cea de a treia cantitate de dozaj poate fi administrată la cel puţin aproximativ 6 ore (de exemplu la aproximativ 6 ore) după cea de a doua cantitate de dozaj.

Tratamentul profilactic la cerere al atacurilor de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atacuri BK-AEnH, preferabil atacuri HAE) descrise aici, poate să nu cuprindă administrarea a mai mult de trei cantităţi de dozaj într-o perioada de 24 de ore (de exemplu trei cantităţi de dozaj cuprinzând 500 mg de compus, opţional ca 6 tablete fiecare cuprinzând 250 mg de compus). Alternativ, tratamentul profilactic la cerere al atacurilor de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atacuri BK-AEnH, preferabil atacuri HAE) descrise aici, poate să nu cuprindă administrarea a mai mult de trei cantităţi de dozaj într-o perioada

de 24 de ore (de exemplu trei cantităţi de dozaj cuprinzând 550 mg de compus, opţional ca 6 tablete fiecare cuprinzând 275 mg de compus). Alternativ, tratamentul profilactic la cerere al atacurilor de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atacuri BK-AEnH, preferabil atacuri HAE) descrise aici, poate sa nu cuprindă administrarea a mai mult de trei cantităţi de dozaj într-o perioadă de 24 de ore (de exemplu trei cantităţi de dozaj cuprinzând 600 mg de compus, opţional ca 6 tablete fiecare cuprinzând 300 mg de compus).

Tablete orodispersabile din prezenta invenţie pentru utilizare în tratmentul profilactic continuu şi regulat al angioedemului mediat de bradichinină (de exemplu BK AEnH, preferabil HAE)

În conformitate cu un aspect al invenţiei, este prevăzută o tabletă orodispersabilă aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate pentru utilizare într-o metodă pentru tratarea angioedemului mediat de bradichinină (de exemplu BK-AEnH, preferabil HAE), respectiva metodă cuprinzând: administrarea uneia sau mai multora dintre tabletele orodispersabile cuprinzând KVD900 în conformitate cu prezenta invenţie unui pacient care are nevoie de aceasta, în care una sau mai multe tablete orodispersabile sunt administrate pentru a reduce profilactic probabilitatea unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE), în care una sau mai multe tablete orodispersabile din prezenta invenţie sunt administrate regulat pacientului.

Termenul „administrat regulat" este intenţionat să însemne administrarea KVD900 în mod continuu la intervale regulate (de exemplu o dată pe săptămână, de două ori pe săptămână, etc.) pentru a furniza un tratament eficient. KVD900 este administrat în una sau mai multe ODT-uri descrise aici. Profesionistul din domeniul medical ar înţelege cu uşurinţă ce înseamnă administrarea regulată (sau continuă).

În unele realizări, KVD900 poate fi administrat pentru a preveni un atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE).

În unele realizări, una sau mai multe tablete orodispersabile pot fi administrate o dată zilnic. Întro altă realizare, una sau mai multe tablete orodispersabile pot fi administrate de două ori zilnic. Într-o altă realizare, una sau mai multe tablete orodispersabile pot fi administrate de trei ori zilnic. Într-o altă realizare, una sau mai multe tablete orodispersabile pot fi administrate în fiecare altă zi.

Cum s-a discutat mai sus, pacientului îi poate fi administrat KVD900 ca parte a unui tratament profilactic continuu şi regulat al angioedemului mediat de bradichinină (de exemplu BK-AEnH, preferabil HAE). Cum s-a discutat mai sus, acest tratament reduce probabilitatea unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE). Totuşi, în unele circumstanţe, un pacient poate încă suferi de un atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE). Astfel, o realizare a invenţiei este că pacientului îi poate fi administrat KVD900 ca parte a unui tratament profilactic continuu şi regulat al angioedemului mediat de bradichinină (de exemplu BK-AEnH, preferabil HAE), cum s-a discutat mai sus, cuprinzând în plus luarea unei cantităţi de dozaj de KVD900 la cerere, după recunoaşterea unui simptom al unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE) pentru a trata un atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE) care ar trebui să apară. Aceste tratamente la cerere ale atacurilor de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu atacuri BK-AEnH, preferabil atacuri HAE) sunt discutate mai sus.

Astfel, în unele realizări, este prevăzută o tabletă orodispersabilă aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate pentru utilizare într-o metodă pentru tratarea angioedemului mediat de bradichinină (de exemplu BK-AEnH, preferabil HAE), respectiva metodă cuprinzând: administrarea uneia sau mai multora dintre tabletele orodispersabile cuprinzând KVD900 în conformitate cu prezenta invenţie unui pacient care are nevoie de aceasta, în care una sau mai multe tablete orodispersabile sunt administrate pentru a reduce profilactice probabilitatea unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE), în care una sau mai multe tablete orodispersabile din prezenta invenţie sunt administrate regulat pacientului, cuprinzând în plus administrarea uneia sau mai multor tablete orodispersabile la cerere după recunoaşterea unui simptom al unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE).

BK-AEnH

Cum s-a notat mai sus, angioedemul mediat de bradichinină poate fi BK-AEnH.

Unde BK-AEnH este angioedemul indus de inhibitorul dipeptidil peptidazei-4, BK-AEnH poate fi indusă prin utilizarea inhibitorului de dipeptidil peptidază-4 ca un medicament antidiabetic. BK-AEnH poate fi un inhibitor de dipeptidil peptidază-4 indus de sitagliptin, metformin, saxagliptin, linagliptin, empagliflozin, alogliptin, sau pioglitazonă.

Unde BK-AEnH este inhibitor al angioedmului indus de ACE, BK-AEnH poate fi inhibitor al ACE indus de benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lizinopril, moexipril, perindopril, chinapril, ramipril, sau trandolapril.

Unde BK-AEnH este angioedem indus de tPA, BK-AEnH poate fi indus de terapia trombolitică utilizând un activator plasminogen al ţesutului. Pacientul poate primi terapie trombolitică utilizând un activator plasminogen al ţesutului, de exemplu pentru a trata un accident vascular cerebral acut cum ar fi un accident vascular cerebral ischemic.

Unde BK-AEnH este angioedem neereditar cu inhibitor C1 normal (AE-nC1 Inh) şi este indus de medicament (*adică* AE-nC1 Inh indus de medicament), BK-AEnH poate fi indus de medicament de către cel puţin unul dintre un agent antiinflamator nesteroidian, un antibiotic β-lactam, şi un antibiotic non-β lactam. Agentul antiinflamator nesteroidian poate fi cel puţin unul dintre aspirină, celecoxib, diclofenac, diflunisal, etodolac ibuprofen, indometacin, ketoprofen, ketorolac, nabumetonă, naproxen, oxaprozin, piroxicam, salsalat, sulindac, şi tolmetin.

Unde BK-AEnH este angioedem neereditar cu inhibitor C1 normal (AE-nC1 Inh) şi este indus de medicament (*adică* AE-nC1 Inh indus de medicament), BK-AEnH poate fi indus de un blocant al receptorului de angiotensină II (ARB). De exemplu, BK-AEnH poate fi indus de azilsartan, candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan, sau valsartan.

Unde BK-AEnH este AE-nC1 Inh indus de medicament, BK-AEnH poate fi indus de medicament de către beta blocanţi.

Unde BK-AEnH este angioedem neereditar cu inhibitor C1 normal (AE-nC1 Inh) şi este indus hormonal, AE-nC1 Inh poate fi indus hormonal de un contraceptiv hormonal. În unele realizări, AE-nC1 Inh poate fi indus hormonal de estrogen. De exemplu, pacientul poate fi o femeie şi poate lua estrogen de exemplu ca contracepţie.

Dozarea

În oricare din realizările invenţiei în legătură cu tabletele orodispersabile aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate pentru utilizare în tratamentele invenţiei descrise aici, KVD900 este administrat oral sub forma unei tablete orodispersabile într-o cantitate eficientă terapeutic.

KVD900 poate fi administrat la o cantitate zilnica de dozaj între aproximativ 5 mg şi aproximativ 2000 mg pe zi. „Cantitatea zilnica de dozaj" înseamnă cantitatea totală administrată într-o zi. Mai specific, compusul cu Formula A poate fi administrat la o cantitate zilnica de dozaj între aproximativ 100 mg şi aproximativ 1500 mg, de la aproximativ 300 mg până la aproximativ 1800 mg, de aproximativ 100 mg şi de aproximativ 1400 mg, de aproximativ 200 mg şi de aproximativ 1200 mg, de aproximativ 300 mg şi de aproximativ 1200 mg, de aproximativ 600 mg şi de aproximativ 1200 mg, de aproximativ 550 mg şi de aproximativ 1200 mg, de aproximativ 500 mg şi de aproximativ 1000 mg, de aproximativ 450 mg şi de aproximativ 900 mg, de aproximativ 450 mg şi de aproximativ 600 mg, de aproximativ 500 mg şi de aproximativ 700 mg (mai specific, de 600 mg), de aproximativ 800 mg şi de aproximativ 1000 mg pe zi, de aproximativ 900 mg şi de aproximativ 1400 mg (mai specific de 1200 mg), sau de aproximativ 900 mg şi de aproximativ 1200 mg. Într-o realizare specifică, cantitatea zilnică de dozaj este 300 mg. Într-o altă realizare specifică, cantitatea zilnică de dozaj este 500 mg. Într-o altă realizare specifică, cantitatea zilnică de dozaj este 550 mg. Într-o altă realizare specifică, cantitatea zilnică de dozaj este 600 mg. Într-o altă realizare specifică, cantitatea zilnică de dozaj este 900 mg. Într-o altă realizare specifică, cantitatea zilnică de dozaj este 1000 mg. Într-o altă realizare specifică, cantitatea zilnică de dozaj este 1100 mg. Într-o altă realizare specifică, cantitatea zilnică de dozaj este 1200 mg. Într-o altă realizare specifică, cantitatea zilnică de dozaj este 1500 mg. Într-o altă realizare specifică, cantitatea zilnică de dozaj este 1650 mg. Într-o altă realizare specifică cantitatea zilnică de dozaj este 1800 mg.

Cantitatea zilnică de dozaj poate fi administrată ca o singură cantitate de dozaj, sau subdivizata în multiple cantităţi de dozaj pentru administrare periodică în timpul zilei. În schimb, fiecare cantitate de dozaj poate fi administrată ca singură formă de dozare, sau subdivizată în multiple forme de dozare. Unde sunt utilizate multiple cantităţi de dozaj şi multiple forme de dozare, acestea pot fi administrate simultan, separat sau secvenţial.

În unele realizări, fiecare singură formă de dozare unitară cuprinzând KVD900 cuprinde aproximativ 250 mg de KVD900. Alternativ, fiecare singură formă de dozare unitară cuprinzând KVD900 cuprinde aproximativ 275 mg de KVD900. Alternativ, fiecare singură formă de dozare unitară cuprinzând KVD900 cuprinde aproximativ 300 mg de KVD900.

Fiecare cantitate de dozaj administrată pacientului poate cuprinde 500 mg de KVD900 care poate fi subdivizată în două tablete cuprinzând 250 mg de KVD900. Alternativ, fiecare cantitate de dozaj administrată pacientului poate cuprinde 550 mg de KVD900 care poate fi subdivizată în două tablete cuprinzând 275 mg de KVD900. Alternativ, fiecare cantitate de dozaj administrată pacientului poate cuprinde 600 mg de KVD900 care poate fi subdivizată în două tablete cuprinzând 300 mg de KVD900.

Alternativ, fiecare cantitate de dozaj poate cuprinde 250 mg de compus care poate fi o tabletă cuprinzând 250 mg de compus. Alternativ, fiecare cantitate de dozaj poate cuprinde 275 mg de compus care poate fi o tabletă cuprinzând 275 mg compus. Alternativ, fiecare cantitate de dozaj poate cuprinde 300 mg de compus care poate fi o tabletă cuprinzând 300 mg de compus.

Într-o realizare specifică, pacientului îi este administrată o cantitate zilnică de dozaj de 500 mg, care este administrată ca o cantitate de dozaj. Într-o realizare specifică, pacientului îi este administrată o cantitate zilnică de dozaj de 550 mg, care este administrată ca o cantitate de dozaj. Într-o altă realizare specifică, pacientului îi este administrată o cantitate zilnică de dozaj de 600 mg, care este administrată ca o cantitate de dozaj.

Într-o altă realizare specifică, pacientului îi este administrată o cantitate zilnică de dozaj de 1000 mg, care este administrată ca două cantități de dozaj. În particular, cea de a doua cantitate de dozaj este administrată între 2 şi 6 ore de la prima, preferabil între aproximativ 3 şi 6 ore de la prima cantitate de dozaj. Alternativ, pacientului îi este administrată o cantitate zilnică de dozaj de 1100 mg, care este administrata ca două cantități de dozaj. În particular, cea de a doua cantitate de dozaj este administrată între 2 şi 6 ore de la prima, preferabil între aproximativ 3 şi 6 ore de la prima cantitate de dozaj. Alternativ, pacientului îi este administrată o cantitate zilnică de dozaj de 1200 mg, care este administrată ca două cantități de dozaj. În particular, cea de a doua cantitate de dozaj este administrată între 2 şi 6 ore de la prima, preferabil între aproximativ 3 şi 6 ore de la prima cantitate de dozaj.

Într-o altă realizare specifică, pacientului îi este administrată o cantitate zilnică de dozaj de 1500 mg, care este administrată ca trei cantități de dozaj. În particular cea de a doua cantitate de dozaj este administrată între 2 şi 8 ore de la prima (de exemplu la aproximativ 2 ore, aproximativ 4 ore, aproximativ 6 ore, sau aproximativ 8 ore), şi cea de a treia cantitate de dozaj este administrată între aproximativ 4 şi 16 ore de la prima cantitate de dozaj (de exemplu la aproximativ 4 ore, aproximativ 6 ore, aproximativ 8 ore, aproximativ 12 ore, sau aproximativ 16 ore). Alternativ, pacientului îi este administrată o cantitate zilnică de dozaj de 1650 mg, care este administrată ca trei cantități de dozaj. În particular, cea de a doua cantitate de dozaj este administrată între 2 şi 8 ore de la prima (de exemplu la aproximativ 2 ore, aproximativ 4 ore, aproximativ 6 ore, sau aproximativ 8 ore), şi cea de a treia cantitate de dozaj este administrată între aproximativ 4 şi 16 ore de la prima cantitate de dozaj (de exemplu la aproximativ 4 ore, aproximativ 6 ore, aproximativ 8 ore, aproximativ 12 ore, sau aproximativ 16 ore). Alternativ, pacientului îi este administrată o cantitate zilnică de dozaj de 1800 mg, care este administrata ca trei cantități de dozaj. În particular, cea de a doua cantitate de dozaj este administrată între 2 şi 8 ore de la prima (de exemplu la aproximativ 2 ore, aproximativ 4 ore, aproximativ 6 ore, sau aproximativ 8 ore), şi cea de a treia cantitate de dozaj este administrată între aproximativ 4 şi 16 ore de la prima cantitate de dozaj (de exemplu la aproximativ 4 ore, aproximativ 6 ore, aproximativ 8 ore, aproximativ 12 ore, sau aproximativ 16 ore).

Specificații suplimentare ale tabletelor orodispersabile pentru utilizare în tratamentele invenției

Astfel, în tratamentele invenției, una sau mai multe tablete orodispersabile în conformitate cu prezenta invenție pot fi administrate pacientului care are nevoie de aceasta, în care pacientul este cu vârsta între 2 ani şi mai puțin de 18 ani, mai specific cu vârsta între 2 ani şi mai puțin de 12 ani. Alternativ, sau suplimentar, una sau mai multe tablete orodispersabile în conformitate cu prezenta invenție pot fi administrate unui pacient care are nevoie de aceasta, în care pacientul suferă de un atac laringeal.

Alternativ, una sau mai multe tablete orodispersabile în conformitate cu prezenta invenție pot fi administrate pacientului care are nevoie de aceasta, în care pacientul este un pacient vârstnic cu dificultăți de a înghiți tabletele (de exemplu pacienții cu vârste mai mari de 70 ani). Alternativ, sau suplimentar, una sau mai multe tablete orodispersabile în conformitate cu prezenta invenție pot fi administrate unui pacient care are nevoie de aceasta, în care pacientul suferă de un atac laringeal.

Aşa cum se arată aici, KVD900 are un debut rapid de acțiune. Specific, KVD900 este un inhibitor puternic al activității kalikreinei plasmatice şi este extrem de eficient la întreruperea buclei de feedback pozitiv a sistemului de activare a contactului între kalikreina plasmatică, prekalikreină, factorul XII (FXII), şi factorul XIIa (FXIIa). Datele cu privire la farmacocinetici şi farmacodinamici furnizate aici (şi în WO2020/249977 şi WO2020/249979) demonstrează că aceste efecte sunt prezentate repede după administrarea orală a unei tablete orodispersabile cuprinzând KVD900. Corespunzător, tabletele orodispersabile aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate pentru utilizare în tratamentele invenției sunt

cu acţiune rapidă şi sunt astfel în special adecvate pentru tratarea angioedemului mediat de bradichinină (de exemplu BK-AEnH, preferabil HAE) la cerere.

Tabletele orodispersabile aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate pentru utilizare în tratamentele invenţiei sunt în special avantajoase când concentraţia de KVD900 este de cel puţin 500 ng/mL în plasmă. O concentraţie în plasmă de cel puţin 500 ng/mL poate fi observată după administrarea unei cantităţi de dozaj de cel puţin aproximativ 60 mg (mai specific, de cel puţin aproximativ 70 mg sau de aproximativ 80 mg) de KVD900.

Tabletele orodispersabile aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate pentru utilizare în tratamentele conform invenţiei, asigură protecţie rapidă contra clivării HK (kininogen cu masă moleculară mare), şi care sunt în special adecvate pentru reducerea profilactică a şanselor unui atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE) şi/sau pentru scurtarea severităţii (sau chiar stoparea) unui atac în desfăşurare de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE). Cum s-a descris aici, tabletele orodispersabile aşa cum s-a stabilit în revendicările anexate pentru utilizare în tratamentele conform invenţiei, au de asemenea un efect farmacodinamic prelungit. Efectele farmacodinamice ale KVD900 care sunt legate de tratarea angioedemului mediat de bradichinină (de exemplu BK-AEnH, preferabil HAE) includ asigurarea protecţiei contra clivării HK, care cum s-a discutat mai sus, şi pot cauza un atac de angioedem mediat de bradichinină (de exemplu un atac BK-AEnH, preferabil un atac HAE). De exemplu, KVD900 poate asigura protecţia contra clivării HK prin cel puţin (i) inhibarea kalikreinei plasmatice, (ii) reducerea clivării prekalikreinei plasmatice, şi/sau (iii) reducerea generării factorului XIIa din factorul XII.

Figuri

În figuri, termenul „Compus" înseamnă KVD900.

Figura 1:

Tipar de difracţie cu raze X pe pulbere al KVD900 cum s-a generat în Exemplul 1.

Figura 2:

Curbă PK prezentând un profil PK comparabil al ODT de 500mg şi 600mg cu FCT de 600 mg utilizat în studiul de fază 2.

Figura 3:

Curba logPK a curbei PK din Figura 2.

Figura 4:

Concentraţiile plasmatice geometrice medii după o singură doză de ODT de 500 mg şi 600 mg sau DE FCT de 600 mg.

Realizările furnizate aici pot fi mai complet înţelese prin referire la următoarele exemple. Aceste exemple sunt menite să fie ilustrative pentru tratamentele furnizate aici, dar nu sunt în nici un fel limitative. Într-adevăr, domeniul invenţiei este definit de către revendicări.

În timp ce aici sunt furnizate exemplele anumitor realizări particulare, va fi evident celor calificaţi în domeniu că pot fi făcute diferite schimbări şi modificări. Astfel de modificări sunt de asemenea intenţionate să se încadreze în domeniul revendicărilor anexate.

Detalii experimentale generale

În următoarele exemple, sunt utilizate următoarele abrevieri şi definiţii:

BK-AEnH	Angioedem neereditar mediat de bradichinină
FCT	Tabletă acoperită cu film
FXII	Factor XII
FXIIa	Factor XIIa
HAE	Angioedem ereditar
HK	Kininogen cu masă moleculară mare
KVD900	N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
ODT	Tabletă orodispersabilă

Exemplul 1 - Preparare de KVD900

A. 1-(4-Hidroximetil-benzil)-1H-piridin-2-onă

4-(Clorometil)benzilalcoolul (5,0 g, 31,93 mmol) a fost dizolvat în acetonă (150 mL). S-au adăugat 2-hidroxipiridină (3,64 g, 38,3 mmol) şi carbonat de potasiu (13,24 g, 95,78 mmol) şi amestecul de reacţie a fost agitat la 50°C timp de 3 ore, timp după care solventul a fost îndepărtat *în vid* şi reziduul preluat în cloroform (100 mL). Această soluţie a fost spălată cu apă (30 mL), saramură (30 mL), uscată (Na_2SO_4) şi evaporată *în vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă (siliciu), eluent 3% MeOH / 97% $CHCl_3$, pentru a da un solid alb identificat ca 1-(4-hidroximetil-benzil)-1H-piridin-2-onă (5,30g, 24,62mmol, randament 77%).

$[M+Na]^+ = 238$

B. 1-(4-Clorometil-benzil)-1H-piridin-2-onă

1-(4-Hidroximetil-benzil)-1H-piridin-2-ona (8,45 g, 39,3 mmol), DCM uscat (80 mL) şi trietilamina

(7,66 ml, 55,0 mmol) au fost răcite într-o baie cu gheaţă. S-a adaugat clorură de metansulfonil (3,95 ml, 51,0 mmol) şi agitată în baia cu gheaţă timp de 15 min. Baia cu gheaţă a fost îndepărtată şi agitarea a continuat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacţie a fost partiţionat între DCM (100 mL) şi soluţia apoasă saturată de NH_4Cl (100 mL). Stratul apos a fost extras cu DCM suplimentar

(2 × 50 mL) şi organicele combinate spălate cu saramură (50 mL), uscate pe Na_2SO_4, filtrate şi concentrate pentru a da 1-(4-clorometil-benzil)-1H-piridin-2-onă (8,65 g, 36,6 mmol, randament 93%) ca solid galben pal.

$[MH]^+ = 234,1$

C. 3-(Metoximetil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)benzil)-1H-pirazol-4-carboxilat de metil

S-a adaugat carbonat de potasiu (519 mg, 3,76 mmol) la o soluţie de 3-(metoximetil)-1H-pirazol4-carboxilat de metil (320 mg, 1,88 mmol; nr. CAS 318496-66-1 (sintetizată în conformitate cu metoda descrisă în WO 2012/009009)) şi 1-(4-(clorometil)benzil)piridin-2(1H)-onă (527 mg, 2,26 mmol) în DMF (5 mL) şi s-a încălzit la 60°C peste noapte. Amestecul de reacţie a fost diluat cu EtOAc (50 mL) şi spălat cu saramură (2 × 100 mL), uscat pe sulfat de magneziu, filtrat şi redus *în vid*. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie rapida (coloană de 40 g, 0-100% EtOAc în izohexani) pentru a da doi regioizomeri. Cel de al doilea izomer din afara coloanei a fost colectat pentru a da 3-(metoximetil)-1(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)benzil)-1H-pirazol-4-carboxilat de metil (378 mg, 1,01 mmol, randament 53,7%) ca gumă incoloră.

$[MH]^+ = 368,2$

D. Acid 3-(metoximetil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)benzil)-1H-pirazol-4-carboxilic

La 3-(metoximetil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)benzil)-1H-pirazol-4-carboxilatul de metil (3,77 g, 10,26 mmol) în THF (5 mL) şi MeOH (5 mL) s-a adăugat 2M soluţie de NaOH (15,39 ml, 30,8 mmol) şi s-a agitată la rt peste noapte. S-a adaugat 1M HCl (50 mL) şi s-a extras cu EtOAc (50 mL). Stratul organic a fost spălat cu saramură (50 mL), uscat pe sulfat de magneziu, filtrat şi redus *în vid* pentru a da acid 3-(metoximetil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)benzil)-1H-pirazol-4-carboxilic (1,22 g, 3,45 mmol, randament 33,6%) ca pulbere albă.

$[MH]^+ = 354,2$

E. 3-Fluoro-4-metoxi-piridin-2-carbonitril

La o fiola mare la microunde, s-a adăugat cianură de cupru (I) (1,304 g, 14,56 mmol) la o soluţie de 2-bromo-3-fluoro-4-metoxipiridină (1 g, 4,85 mmol) în DMF (5 mL). Eprubeta de reacţie a fost etanşată şi încălzită la 100°C timp de 16 ore. Amestecul de reacţie a fost diluat cu apă (20 mL) şi EtOAc

(20 mL). Suspensia groasă a fost sonicată şi a necesitat apă suplimentară (40 mL) şi EtOAc (2 × 50 mL) cu sonicare pentru a rupe solidul precipitat. Straturile combinate au fost filtrate printr-un dop de celite şi stratul organic izolat, spălat cu saramură (50 mL), uscat pe sulfat de magneziu, filtrat şi solventul îndepărtat sub presiune redusă pentru a da un solid verde pal identificat ca compusul dorit 3fluoro-4-metoxi-piridin-2-carbonitril (100 mg, 0,578 mmol, randament 12%) **F. Ester terţ-butil al acidului (3-fluoro-4-metoxi-piridin-2-ilmetil)-carbamic**

3-Fluoro-4-metoxi-piridin-2-carbonitrilul (100 mg, 0,578 mmol) a fost dizolvat în metanol anhidru

(10 mL, 247 mmol) şi s-a adaugat clorură de nichel hexahidrat (14 mg, 0,058 mmol) urmată de dicarbonat de di-terţ-butil (255 mg, 1,157 mmol). Soluţia verde pal rezultată a fost răcită într-o baie de sare cu gheaţă la -5°C şi apoi s-a adăugat în portii borohidrură de sodiu (153 mg, 4,05 mmol), menţinând temperatura reacţiei ~0°C. Soluţia maro închis a fost lăsată să se agite la 0°C şi lăsată să se încălzească încet la rt şi apoi lăsată să se agite la rt timp de 3 ore. Amestecul de reacţie a fost evaporat la sec la 40°C pentru a da un reziduu negru care a fost diluat cu DCM (10 mL) şi spălat cu carbonat acid de sodiu (10 mL). S-a format o emulsie, astfel că organicele au fost separate *printr-un* cartuş de separare a fazelor şi concentrate. Lichidul brut a fost purificat prin cromatografie eluând cu EtOAc/izo-hexani pentru a da

compusul din titlu, ester terț-butil al acidului (3-fluoro-4-metoxi-piridin-2ilmetil)-carbamic ca ulei galben clar (108 mg, randament 62%)

$[MH]^+ = 257$

G. Sare clorhidrat de C-(3-fluoro-4-metoxi-piridin-2-il)-metilamină

Esterul terț-butilic al acidului (3-fluoro-4-metoxi-piridin-2-ilmetil)-carbamic (108mg, 0,358mmol) a fost preluat în izo-propil alcool (1 mL) şi apoi s-a adaugat HCl (6N în izo-propil alcool) (1 mL, 0,578 mmol) la rt şi a fost lăsat să se agite la 40°C timp de 2 ore. Amestecul de reacţie a fost concentrat sub presiune redusă şi apoi triturat cu eter, sonicat şi apoi decantat pentru a da un solid colorat cremos (75 mg, randament 55%) identificat ca sare clorhidrat de C-(3-fluoro-4-metoxi-piridin-2-il)-metilamină.

$[MH]^+ = 157$

Exemplul 1a - N-f(3-Fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metill-3-(metoximetil)-1-({4-f(2-oxopiridin-1il)metillfenil}metil)pirazol-4-carboxamidă (Compus cu Formula A)

Acidul 3-(metoximetil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)benzil)-1H-pirazol-4- carboxilic (825 mg, 2,34 mmol) şi sarea clorhidrat de C-(3-fluoro-4-metoxi-piridin-2-il)-metilamină (450 mg, 2,34 mmol) au fost dizolvate în DCM în timp ce se răceau la 0°C. S-au adăugat clorhidrat de 1-etil-3-(3dimetilaminopropil)carbodiimidă (627,0 mg, 3,27 mmol), HOBt (378,8 mg, 2,80 mmol) şi trietilamină (1,63 mL, 1182 mmol) în timp ce s-a agitat, amestecul afost lăsat să se încălzească la rt şi agitarea a continuat timp se 20 ore. S-a adaugat cloroform (50 mL), amestecul a fost spălat cu $NaHCO_3$(apos) saturat şi redus *în vid*. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie eluând cu metanol/DCM. Solventul a fost îndepărtat *în vid* şi solidul rezultat a fost triturat cu dietil eter. Solidele rezultate au fost colectate prin filtrare pentru a da compusul cu Formula A.

$[MH]^+ = 492,0$

RMN (CD_3OD) 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), 7,567,60 (1H, m), 7,75 (1H, dd, J = 1,9, 7,1Hz), 8,18 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 5,6Hz) ppm.

O difractogramă XRPD a KVD900 rezultat din procedura de mai sus este prezentată în Figura 1.

Tabelul poziţiei maximelor:

Nr.	**Poz. [°2Th.]**	**Int. rel. [%]**
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
Nr.	**Poz. [°2Th.]**	**Int. rel. [%]**
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	14,33
19	24,3045	31,11
20	25,1655	78,97
21	25,3728	93,91
22	26,4946	56,79
23	27,991	76,91
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

Exemplul 2 - Prepararea tabletei orodispersabile cuprinzând KVD900 din prezenta invenţie

ODT-urile KVD900 au fost preparate în conformitate cu următoarea metodă.

Metodă

1. Se adaugă KVD900, celuloză microcristalină silicificată, crospovidonă, sucraloză NF, dioxid de siliciu, aroma naturală de mentă în blender şi se amestecă pentru a forma un amestec pulbere.
2. Se adaugă manitol granulat, manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®) la amestecul pulbere din etapa 1 în blender şi se amestecă.
3. Se comprimă amestecul final cu stearat de magneziu extern ca lubrifiant în tablete.

Tabelul 1: Compoziţia tabletelor orodispersabile (ODT-uri) de 250 mg şi de 300 mg de KVD900

Componente	**Funcţie/standard**	**Compoziţie amestec**	**ODT de 250 mg de KVD900**	**ODT de 300 mg de KVD900**
		% g/g	**mg**	**mg**
KVD900	Activ	30,0	250,0	300,0
Manitol (granulat)	Diluant (USP/NF, Ph Eur, JP)	26,85	223,7	268,5
Componente	**Funcţie/standard**	**Compoziţie amestec**	**ODT de mg250 KVD900 de**	**ODT de mg300 KVD900 de**
		% g/g	**mg**	**mg**
Manitol (Mannogem EZ)	Diluant (USP/NF, Ph Eur, JP)	26,85	223,7	268,5
Celuloză microcristalină silicificată	Diluant (USP/NF, Ph Eur, JP)	10,00	83,3	100,0

Crospovidonă	Dezintegrant (USP/NF, Ph Eur, JP)	5,00	41,7	50,0
Sucraloză	Îndulcitor (USP/NF, Ph Eur)	0,50	4,2	5,0
Dioxid de siliciu	Ameliorator al curgerii (USP/NF, Ph Eur, JP)	0,75	6,3	7,5
Aromă naturală de mentă	Aromatizant	0,05	0,4	0,5
Total*	-----	**100,00**	**833,3**	**1,000**
*Urmă de stearat de magneziu (USP/NF, Ph Eur, JP) numai pentru lubrifiere externă				

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie în conformitate cu Tabelul 1 au fost făcute pe o scară de 5 kg.

Rezultatele furnizate în Exemplele 3-8 sunt pentru tabletele orodispersabile din prezenta invenţie în conformitate cu Tabelul 1.

Exemplul 3 - Dezintegrarea şi dizolvarea tabletelor orodispersabile din prezenta invenţie

Metodă

Testarea dezintegrării

Testarea dezintegrării poate fi efectuată în conformitate cu următorul protocol - USP <701> şi Ph Eur 2.9.1.

Se plasează 1 tabletă în fiecare din cele şase tuburi din coş şi se operează aparatul utilizând apă USP menţinută la 37 ± 2°C. La sfârşitul timpului atribuit (vezi Tabelul de mai jos), se ridică coşul din fluid, şi se observă tabletele. Dacă există încă miezuri palpabile de tabletă în coş, se începe procedura de testare din nou cu noi tablete.

Când tabletele sunt complet dezintegrate, se raportează valoarea listată în coloana de rezultate.

Timp (secunde)	**Rezultat (secunde)**
5	0-5
10	5-10
15	10-15
20	15-20
25	20-25
30	25-30

Testarea dizolvării

Testarea dizolvării poate fi efectuată în conformitate cu următorul protocol - USP <711> (Tip II) şi Ph Eur 2.9.3.

Condiţiile specifice sunt după cum urmează:

Viteza paletă:	50 rpm până la 45 minute
Mediu dizolvare:	Tampon de acetat de sodiu la pH 4,5 cu 0,5% m/v lauril sulfat de sodiu
Volum mediu:	1.000 mL
Temp. dizolvare:	37°C ± 0,5°C
Volum mostră:	1,5 mL
Filtru canulă:	Filtur canula de 10 microni

Momente de eșantionare:	5, 10, 20, 30 şi 45 minute
Timp dizolvare:	45 minute
Analiză mostră:	UPLC-UV

Condiţiile cromatografice sunt după cum urmează:

Coloană HPLC:	Waters CSH C18, 2,1 × 75 mm, 1,7 microni (sau un echivalent validat)
Debit:	0,7 mL/min
Detector lungime de undă:	304 nm
Volum injecţie:	5 µL
Temperatura coloanei:	60°C
Fază mobilă A:	Apă HPLC + 0,05% acid formic
Fază mobilă B:	MeCN HPLC + 0,05% acid formic
Solvent de spălare/purjaret:	90:10 MeCN: Apă
Gradient:	vezi **Tabelul 2**

Tabelul 2: Detalii de eluare gradient

Timp (min)	%A	%B
0,00	90	10
0,50	50	50
1,31	50	50
1,32	90	10
2,50	90	10
Timp total rulare = 2,5 minute		

Rezultate

	Timp dezintegrare (sec)	**Dizolvare (%)**
ODT de 300 mg de KVD900	15-20	97
ODT de 250 mg de KVD900	< 20	99

Specificaţia de dezintegrare a tabletelor orodispersabile din prezenta invenţie este > 80% în mai puţin de aproximativ 15-20 secunde. Acest lucru îndeplineşte criteriile de acceptare de nu mai mult de (NMT) 45 secunde pe baza procedurii standard în USP <701> şi Ph Eur 2.9.1. Acest lucru îndeplineşte de asemenea recomandările FDA pentru tabletele orodispersabile cu un timp de dezintegrare de aproximativ 30 secunde de mai puţin, atunci când se bazează pe metoda sau alternativa de testare a dezintegrării din Farmacopeia Statelor Unite (USP) şi definiţia tabletei orodispersabile în Farmacopeia Europeană a unui timp de dezintegrare de nu mai mult de 3 minute.

Dizolvarea specifică a tabletelor orodispersabile din prezenta invenţie este >95% în 45 minute. Acest lucru îndeplineşte criteriile de acceptare de Q=80% la 45 minute într-un test de dizolvare QC conform cu procedura standard din USP <711> şi Ph Eur 2.9.3.

Exemplul 4 - Uniformitatea şi conţinutul de apa al tabletelor orodispersabile din prezenta invenţie

Uniformitatea unităţii de dozare poate fi obţinută utilizând variaţia masei în conformitate cu următorul protocol - USP<905> şi Ph Eur 2.9.40.

Conţinutul de apă poate fi determinat prin titrare volumetrică Karl Fischer utilizând un aparat pentru determinarea conţinutului de apă în mod consistent cu cerinţele descrise în USP<921> şi Metoda 1c/Ph Eur 2.5.12.

	Uniformitatea dozareunităţilor de	**Conţinut de apă (% g/g)**
ODT de 300 mg de KVD900	Conform	2,1%
ODT de 250 mg de KVD900	Conform	1,4%

Uniformitatea unităţilor de dozare ale tabletelor orodispersabile din prezenta invenţie îndeplinesc criteriile de acceptarea în conformitate cu USP<905> şi Ph Eur 2.9.40.

Conţinutul de apă al tabletelor orodispersabile din prezenta invenţie îndeplinesc criteriile de acceptare în conformitate cu USP<921> şi Metoda 1c/Ph Eur 2.5.12.

Exemplul 5 – Testarea stabilităţii

Stabilitatea ODT-urilor de 300 mg de KVD900 din prezenta invenţie

O mostră de ODT de 300 mg de KVD900 a fost ambalată într-un pachet blister Aclar/Alu şi depozitate în condiţii de 25°C/60%RH. Testele pe mostra ODT de 300 mg de KVD900 au fost efectuată cum s-a descris în **Tabelul 3.**

Tabelul 3: Date de stabilitate pentru ODT de 300 mg de KVD900, condiţii de depozitare 25°C/60%RH în blister Aclar/Alu

Condiţii de depozitare 25°C/60% RH	**Timp de depozitare (luni)**					
	Iniţial	**1**	**3**	**6**	**9**	**12**
Aspect	Tabletă rotundă albă	Tabletă rotundă albă	Tabletă rotundă albă	Tabletă rotundă albă	Tabletă rotundă albă	Tabletă rotundă
Condiţii de depozitare 25°C/60% RH	**Timp de depozitare (luni)**					
	Iniţial	**1**	**3**	**6**	**9**	**12**
	până la alburie	până la alburie	până la alburie	până la alburie	până la alburie	până la alburie
Dezintegrare	15-20 s	10-15 s	15-20 s	15-20 s	15-20 s	15-20 s
Dizolvare (%) 45 min	97%	96%	98%	97%	97%	97%
Conţinut de apă (%g/g)	2,1	1,7	1,6	1,6	1,7	1,7

O a doua mostră de ODT de 300 mg de KVD900 a fost ambalată într-un pachet blister Aclar/Alu şi depozitată în condiţii de 40°C/75%RH. Testele pe mostra ODT de 300 mg de KVD900 au fost efectuate cum s-a descris în **Tabelul 4.**

Tabelul 4: Date de stabilitate pentru ODT de 300 mg de KVD900, condiţii de depozitare 40°C/75%RH în blister Aclar/Alu

Condiţii de depozitare 40°C/75% RH		Timp de depozitare (luni)			
		Iniţial	1	3	6
Aspect		Tabletă rotundă albă până la alburie	Tabletă rotundă albă până la alburie	Tabletă rotundă albă până la alburie	Tabletă rotundă albă până la alburie
Dezintegrare		15-20 s	10-15 s	15-20 s	15-20 s
Dizolvare (%)	45 min	97%	96%	98%	96%
Conţinut de apă (%g/g)		2,1	2,3	1,8	2,0

Stabilitatea ODT-urilor de 250 mg de KVD900 din prezenta invenţie

O mostră ODT de 250 mg de KVD900 a fost ambalată într-un pachet blister Aclar/Alu şi depozitată în condiţii de 25°C/60%RH. Teste pe mostra ODT de 250 mg de KVD900 au fost efectuate cum s-a descris în **Tabelul 5.**

Tabelul 5: Date de stabilitate pentru ODT de 250 mg de KVD900, condiţii de depozitare 25°C/60%RH în blister Aclar/Alu

Condiţii de depozitare 25°C/60% RH		Timp de depozitare (luni)					
		Iniţial	1	3	6	9	12
Aspect		Tabletă rotundă albă până la alburie	Tabletă rotundă albă până la alburie	Tabletă rotundă albă până la alburie	Tabletă rotundă albă până la alburie	Tabletă rotundă albă până la alburie	Tabletă rotundă albă până la alburie
Dezintegrare		15-20 s	15-20 s	10-15 s	10-15 s	0-5 s	0-5 s
Dizolvare (%)	45 min	99%	99%	99%	98%	99%	99%
Condiţii de depozitare 25°C/60% RH		Timp de depozitare (luni)					
		Iniţial	1	3	6	9	12
Conţinut de apă (%g/g)		1,4%	1,5%	1,5%	1,6%	1,6%	1,8%

O a doua mostră de ODT de 250 mg de KVD900 a fost ambalată într-un pachet blister Aclar/Alu şi depozitată în condiţii de 40°C/75%RH. Teste pe mostra ODT de 250 mg de KVD900 au fost efectuate cum s-a descris în **Tabelul 6.**

Tabelul 6: Date de stabilitate pentru ODT de 250 mg de KVD900, condiţii de depozitare 40°C/75%RH în blister Aclar/Alu

Condiţii de depozitare 40°C/75%RH		Timp de depozitare (luni)			
		Iniţial	1	3	6
Aspect		Tabletă rotundă albă până la alburie	Tabletă rotundă albă până la alburie	Tabletă rotundă albă până la alburie	Tabletă rotundă albă până la alburie

Dezintegrare		15-20 s	15-20 s	10-15 s	15-20 s
Dizolvare (%)	45 min	99%	99%	99%	101%
Conţinut de apă (%g/g)		1,4%	1,6%	1,7%	2,0%

Exemplul 6 – Testarea durității tabletelor orodispersabile din prezenta invenție

Duritatea unității de dozare poate fi obținută în conformitate cu USP <1217>. O singură tabletă este plasată în aparatul de duritate a tabletei și valoarea durității este înregistrată. Analiza este repetata de 10 ori și valoarea medie raportată.

Rezultate

Datele cu privire la duritate pentru tabletele orodispersabile din prezenta invenție sunt furnizate în **Tabelele 7-10.**

Tabelul 7: Duritatea ODT de 300 mg de KVD900, condiții de depozitare 25°C/60%RH în blister Aclar/Alu

Condiții de depozitare 25°C/60% RH	**Timp de depozitare (luni)**					
	Inițial	**1**	**3**	**6**	**9**	**12**
Duritate (N)	90	94	91	90	94	91

Tabelul 8: Duritatea de ODT de 300 mg de KVD900, condiții de depozitare 40°C/75%RH în blister Aclar/Alu

Condiții de depozitare 40°C/75%RH	**Timp de depozitare (luni)**			
	Inițial	**1**	**3**	**6**
Duritate (N)	90	96	95	95

Tabelul 9: Duritatea ODT de 250 mg de KVD900, condiții de depozitare 25°C/60%RH în blister Aclar/Alu

Condiții de depozitare 25°C/60% RH	**Timp de depozitare (luni)**					
	Inițial	**1**	**3**	**6**	**9**	**12**
Duritate (N)	89	81	81	82	72	75

Tabelul 10: Duritatea ODT de 250 mg de KVD900, condiții de depozitare 40°C/75%RH în blister Aclar/Alu

Condiții de depozitare 40°C/75% RH	**Timp de depozitare (luni)**			
	Inițial	**1**	**3**	**6**
Duritate (N)	89	79	83	86

Exemplul 7 – Testarea substanțelor de evaluare și înrudite a tabletelor orodispersabile din prezenta invenție

Condiții cromatografice tipice:

Coloană HPLC:	Waters CSH C18, 2,1 × 75 mm, 1,7 microni (sau echivalent)
Debit:	0,21 mL/min

Detector lungime de undă:	225 nm
PDA:	190 nm până la 400 nm PDA pentru identitate
Volum injecţie:	1,0 microlitru (test, uniformitate a conţinutului, identitate)
	2,0 microlitri (substanţe înrudite)
Temperatura coloanei:	25°C
Fază mobilă A:	Apă HPLC + 0,05% acid formic
Fază mobilă B:	MeCN HPLC + 0,05% acid formic
Solvent de spălare/purjare	90:10 MeCN: Apă
Gradient:	Vezi Tabelul 11
Concentraţie mostră:	~0,12 mg/mL (test); ~0,24 mg/mL (substanţe înrudite)

Tabelul 11: Detalii de eluare gradient

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

Timp total de rulare = 18,0 minute

Rezultate

Datele cu privire la substanţele de evaluare şi înrudite pentru tabletele orodispersabile din prezenta invenţie sunt furnizate în **Tabelele 12-15.** Aceste date susţin stabilitatea excelentă a tabletelor orodispersabile din prezenta invenţie.

Tabelul 12: Date cu privire la substanţele de evaluare şi înrudite pentru ODT de 300 mg de KVD900, condiţii de depozitare 25°C/60%RH în blister Aclar/Alu

Condiţii de depozitare 25°C/60% RH		**Timp de depozitare (luni)**					
		Iniţial	**1**	**3**	**6**	**9**	**12**
Test prin HPLC (% revendicare etichetă)		99,3%	98,5%	97,5%	97,9%	99,9%	100,1%
Substanţe înrudite prin HPLC (% arie)	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%

Tabelul 13: Date cu privire la substanţele de evaluare şi înrudite pentru ODT de 300 mg de KVD900, condiţii de depozitare 40°C/75%RH în blister Aclar/Alu

Condiţii de depozitare 40°C/75%RH		**Timp de depozitare (luni)**			
		Iniţial	**1**	**3**	**6**
Test prin HPLC (% revendicare etichetă)		99,3%	99,2%	97,9%	98,0%
Substanţe înrudite prin HPLC (% arie)	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%

Tabelul 14: Date cu privire la substanţele de evaluare şi înrudite pentru ODT de 250 mg de KVD900, condiţii de depozitare 25°C/60%RH în blister Aclar/Alu

Condiţii de depozitare 25°C/60% RH		**Timp de depozitare (luni)**					
		Iniţial	**1**	**3**	**6**	**9**	**12**
Test prin HPLC (% revendicare etichetă)		98,0%	98,4%	98,6%	98,9%	98,2%	99,0%
Substanţe înrudite prin HPLC (% arie)	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%
Condiţii de depozitare 25°C/60% RH		**Timp de depozitare (luni)**					
		Iniţial	**1**	**3**	**6**	**9**	**12**
							RRT 1,39 <LOQ
	Total	0,1%	0,1%	0,1%	0,2%	0,1%	0,2%

Tabelul 15: Date cu privire la substanţele de evaluare şi înrudite pentru ODT de 250 mg de KVD900, condiţii de depozitare 40°C/75%RH în blister Aclar/Alu

Condiţii de depozitare 40°C/75% RH	**Timp de depozitare (luni)**			
	Iniţial	**1**	**3**	**6**
Aspect	Tabletă rotundă albă până la alburie	Tabletă rotundă albă până la alburie	Tabletă rotundă albă până la alburie	Tabletă rotundă albă până la alburie
Test prin HPLC (% revendicare etichetă)	98,0%	98,7%	99,2%	99,4%

Substanţe înrudite prin HPLC (% arie)	Individual	RRT 0,13% 0,70:	RRT 0,13% 0,70:	RRT 0,13% 0,70:	RRT 0,15% 0,70:
	Total	0,1%	0,1%	0,1%	0,2%

Testul tabletelor orodispersabile din prezenta invenţie îndeplineşte criteriile de acceptare de 90110% revendicare etichetă. „Revendicare etichetă" se referă la doza de pe etichetă. Corespunzător, pentru ODT-urile de 300 mg din Tabelele 12 şi 13, limitele de acceptare de 90-110% echivalează cu 270 mg - 330 mg. Pentru ODT-urile de 250 mg din Tabelele 14 şi 15, limitele de acceptare de 90-110% echivalează cu 225 mg - 275 mg.

Analiza substanţelor înrudite ale tabletelor orodispersabile din prezenta invenţie îndeplineşte criteriile de acceptare de NMT 0,5% din orice impuritate individuală şi NMT 2,0% din total impurităţi.

Exemplul 8 – limite microbiene

Numărul total al aerobicelor viabile este efectuat prin metoda plăcii sărace în conformitate cu USP<61>/Ph Eur 2.6.12. Testul pentru microorganismele specificate pe *E. coli* este efectuat în conformitate cu USP<62>/Ph Eur 2.6.13.

Rezultate

Datele privind limitele microbiene pentru tabletele orodispersabile din prezenta invenţie sunt furnizate în **Tabelele 16-19.**

Tabelul 16: Date privind limitele microbiene pentru ODT de 300 mg de KVD900, condiţii de depozitare 25°C/60%RH în blister Aclar/Alu

Condiţii de 25°C/60%RH depozitare		**Timp de depozitare (luni)**					
		Iniţială	**1**	**3**	**6**	**9**	**12**
Micro	TAMC	<10 CFU/g	NT	NT	<10 CFU/g	NT	<10 CFU/g
	TYMC	<10 CFU/g	NT	NT	<10 CFU/g	NT	<10 CFU/g
	E. coli	Absent	NT	NT	Absent	NT	Absent
NT = Netestat							

Tabelul 17: Date cu privire la limitele microbiene pentru ODT de 300 mg de KVD900, condiţii de depozitare 40°C/75%RH în blister Aclar/Alu

Condiţii de depozitare 40°C/75%RH		**Timp de depozitare (luni)**			
		Iniţial	**1**	**3**	**6**
Micro	TAMC	<10 CFU/g	NT	NT	<10 CFU/g
	TYMC	<10 CFU/g	NT	NT	<10 CFU/g
	E. coli	Absent	NT	NT	Absent
NT = Netestat					

Tabelul 18: Date cu privire la limitele microbiene pentru ODT de 250 mg de KVD900, condiţii de depozitare 25°C/60%RH în blister Aclar/Alu

Condiţii de depozitare 25°C/60%RH		**Timp de depozitare (luni)**					
		Iniţial	**1**	**3**	**6**	**9**	**12**
Micro	TAMC	<10 CFU/g	NT	NT	<10 CFU/g	NT	<10 CFU/g
	TYMC	<10 CFU/g	NT	NT	<10 CFU/g	NT	<10 CFU/g
	E. coli	Absent	NT	NT	Absent	NT	Absent

NT = Netestat

Tabelul 19: Date privind limitele microbiene pentru ODT de 250 mg de KVD900, condiţii de depozitare 40°C/75%RH în blister Aclar/Alu

Condiţii de depozitare 40°C/75%RH		**Timp de depozitare (luni)**			
		Iniţial	**1**	**3**	**6**
Micro	TAMC	<10 CFU/g	NT	NT	<10 CFU/g
	TYMC	<10 CFU/g	NT	NT	<10 CFU/g
	E. coli	Absent	NT	NT	Absent

NT = Netestat

Datele cu privire la limitele microbiene din Tabelele 16-19 demonstrează că tabletele orodispersabile din prezenta invenţie îndeplinesc criteriile de acceptare de TAMC $\leq 10^3$ CFU/g, TYMC $\leq 10^2$ CFU/g şi *E. Coli* absent în 1 g.

Exemplul 9 – Studiu de fază 1: studiu de farmacocinetice (PK)

Scop

Pentru a compara PK ale dozei unice de KVD900 după administrarea tabletelor orodispersabile (ODT-uri) sau a tabletelor acoperite cu film la subiecţii adulţi sănătoşi. Un al doilea scop a fost de a determina siguranţa şi tolerabilitatea unei singure doze de KVD900 după administrarea ODT-urilor sau a tabletelor acoperite cu film la subiecţii adulţi sănătoşi sub condiţii de repaus alimentar.

Metode

Acest studiu a fost un studiu farmacocinetic cu etichetă deschisă, randomizat, cu o singura doză, încrucişat pe 3 căi. Au fost înscrişi treizeci şi şase (36) de subiecţi sănătoşi, adulţi, bărbaţi şi femei.

În ziua 1 a fiecărei perioade, a fost administrată o singură doză de KVD900 la două concentraţii diferite ca un ODT sub condiţii de repaus alimentar (tratamentul A sau B) sau ca tabletă acoperită cu film sub condiţii de repaus alimentar (tratamentul C) într-o manieră încrucişată pe 3 perioade.

Grupurile de tratament A-C au fost după cum urmează:

- **Tratamentul A:** ODT-uri de 600 mg de KVD900 (2 × ODT-uri de 300 mg) la ora 0 în ziua 1.
- **Tratamentul B:** ODT-uri de 500 mg de KVD900 (2 × ODT-uri de 250 mg) la ora 0 în ziua 1.
- **Tratamentul C:** tablete KVD900 acoperite cu film de 600 mg (2 × FCT-uri, tablete de 300 mg) la ora 0 în ziua 1.

Tabletele acoperite cu film au fost cele utilizate în studiul de fază 2 descris aici (NCT04208412).

A existat o perioadă de eliminare de cel puţin 4 zile între doza din perioada 1 şi perioada 2 şi doza din perioada 2 şi perioada 3.

Eşantionarea farmacocinetică pentru KVD900 a fost efectuată pre-doză şi până la 48 ore după dozare.

Următoarii parametri PK au fost calculaţi pentru KVD900 în plasmă: AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, $AUC_{\%extrap}$, C_{max}, T_{lag}, T_{max}, Kel, t½, CL/F, şi Vz/F.

A fost efectuată o analiză a varianţei (ANOVA) pe AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, $AUC_{\%extrap}$ şi C_{max} transformate în log natural (ln), utilizând o procedură statistică adecvată. A fost estimat intervalul de încredere de 90% (Cis) al rapoartelor mediilor celor mai mici pătrate (LSM) ale AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, $AUC_{\%extrap}$ şi C_{max} transformate în ln ale KVD900 pentru următoarele comparaţii de interes:

- Tratamentul A versus Tratamentul C
- Tratamentul B versus Tratamentul C

O comparaţie a proprietăţilor farmacocinetice ale KVD900 după administrarea tabletelor orodispersabile (ODT-uri) în conformitate cu prezenta invenţie sau a tabletelor acoperite cu film (FCT) este prezentată în **Tabelul 20.**

Datele PK preliminare studiul de fază 1 sunt prezentate în Figurile 2 şi 3. Specific, o curbă PK este prezentată în **Figura 2** şi o curbă LogPK este prezentată în **Figura 3.** Aceste figuri arată că ODTurile invenţiei au un profil PK comparabil cu FCT-urile care s-au demonstrat a fi sigure şi eficiente în studiul de fază 2 al KVD900.

Tabelul 20: Date PK preliminare din studiul de fază 1 descris aici.

		ODT de 600 mg	ODT de 500 mg	FCT de 600 mg
Cmax	**Medie**	6769	5518	5636
	Medie geometrică	6118	5066	5042
	Interval	[932, 12100]	[1190, 9450]	[1440, 13600]
	95%CI (±)	877	665	904
	%CV	40%	37%	49%
AUCO-inf	**Medie**	21158	16882	19298
	Medie geometrică	19856	15921	18154
	Interval	[5991,37204]	[6882, 28234]	[7750,31786]
	95%CI (±)	2345	1789	2159
	%CV	34%	32%	34%
Tmax	**Mediană [minim, maxim]**	1 [0,5, 2,5]	1,25 [0,5, 4]	1 [0,5, 3]

Date PK suplimentare din studiul de fază 1 studiu sunt descrise mai jos.

O comparaţie a proprietăţilor farmacocinetice ale KVD900 plasmatice după administrarea unei singure doze orale de tablete orodispersabile (ODT-uri) în conformitate cu prezenta invenţie sau tablete acoperite cu film (FCT), este prezentată în **Tabelul 21.**

Date PK suplimentare din studiul de fază 1 sunt prezentate în Figura 4. Specific, **Figura 4** prezintă media geometrică a concentraţiilor plasmatice după o singură doză de ODT sau FCT de KVD900.

Tabelul 21: Date PK suplimentare din studiul de fază 1 descris aici: parametrii PK ai KVD900 plasmatice după administrarea unei singure doze orale.

		ODT de 600 mg	ODT de 500 mg	FCT de 600 mg
AUC0-t	**n**	36	36	36
(ng*ore/mL)	**Medie geometrică**	19600	15800	17900
	%CV	40,4%	37,9%	38,5%
AUCO-inf (ng*ore/mL)	**n**	35	36	35
	Medie geometrică	20500	16000	18300
	%CV	33,2%	37,4%	37,6%
Cmax (ng/mL)	**n**	36	36	36
	Medie geometrică	6120	5070	5040
	%CV	54,2%	48,6%	51,5%
Tmax (ore)	**n**	36	36	36
	Mediană [minim, maxim]	0,99 [0,50, 4,1]	1,3 [0,50, 4,0]	0,99 [0,50, 3,0]

AUC0-inf, arie de sub curba concentrație-timp din momentul 0 extrapolată la infinit; AUC0-t, aria de sub curba concentrație-timp pentru momentul 0 până la ultima concentrație diferită de zero observată; Cmax, concentrația maximă observată în plasmă; CV%, coeficient de variație; Tmax, timp pentru a atinge concentrația maximă în plasmă observată.

Un rezumat al comparațiilor statistice ale parametrilor farmacocinetici ai KVD900 plasmatici după administrarea unei singure doze de ODT de 600 mg vs FCT de 600 mg este prezentat în **Tabelul 22.**

Tabelul 22: Rezumat al comparațiilor statistice ale parametrilor KVD900 PK plasmatici după administrarea unei singure doze de ODT de 600 mg versus FCT de 600 mg (Tratament A versus Tratament C)

		ODT de 600 mg	**FCT de 600 mg**
AUC0-t (ng*ore/mL)	**n**	36	36
	LSM-uri geometrice	19600	17900
	GMR (%)	109,33	
	90% CI	101,28-118,01	
	CV% intra-participant CV%	19,63	
AUCO-inf (ng*ore/mL)	**n**	35	35
	LSM-uri geometrice	20200	18300
	GMR (%)	110,83	
		ODT de 600 mg	**FCT de 600 mg**
	90% CI	103,03-119,22	
	CV% intra-participant	18,32	
Cmax (ng/mL)	**n**	36	36
	LSM-uri geometrice	6120	5040
	GMR (%)	121,35	
	90% CI	108,16-136,14	
	CV% intra-participant	29,90	

ANOVA, analiza varianței; AUC0-inf, aria de sub curba concentrație-timp din momentul 0 extrapolata la infinit; AUC0-t, aria de sub curba concentrație-timp pentru momentul 0 până la ultima concentrație diferită de zero observată; Cmax, concentrația maximă observată; CV%, coeficient de variație; GMR, raport medie geometrică; LSM, media celor mai mici pătrate.
LSM-urile geometrice sunt calculate prin exponențierea LSM-urilor derivate din ANOVA.
GMR a fost calculat ca 100 × (test/referință).
CV% intra-participant a fost calculat ca 100 × radical din (exp[MSE]-1), unde eroarea pătratică medie (MSE) reprezintă variația reziduală față de ANOVA.

Un rezumat al comparațiilor statistice ale parametrilor farmacocinetici KVD900 plasmatici după administrarea unei singure doze de ODT de 500 mg vs FCT de 600 mg este prezentat în **Tabelul 23.**

Tabelul 23: Rezumat al comparațiilor statistice ale parametrilor PK KVD900 plasmatici după administrarea unei singure doze de ODT de 500 mg versus FCT de 600 mg (Tratament B versus Tratament C)

		ODT de 500 mg	FCT de 600 mg
AUC0-t (ng*ore/mL)	**n**	36	36
	LSM-uri geometrice	15800	17900
	GMR (%)	88,34	
	90% CI	81,84-95,35	
	CV% intra-participant	19,63	
AUCO-inf (ng*ore/mL)	**n**	36	35
	LSM-uri geometrice	16000	18300
	GMR (%)	87,44	
	90% CI	81,35-93,99	
	CV% intra-participant	18,32	
Cmax (ng/mL)	**n**	36	36
	LSM-uri geometrice	5070	5040
	GMR (%)	100,48	
	90% CI	89,56-112,72	
	CV% intra-participant	29,90	

ANOVA, analiza varianţei; AUC0-inf, aria de sub curba concentraţie-timp din momentul 0 extrapolată la infinit; AUC0-t, aria de sub curba concentraţie-timp pentru momentul 0 până la ultimaconcentraţie diferită de zero observată; Cmax, concentraţia maximă observată; CV%, coeficient of variaţie; GMR, raport medie geometrică; LSM, media celor mai mici pătrate.

Dozele unice de 500 mg sau 600 mg de KVD900 administrat în ODT sau FCT au fost bine tolerate la participanţii adulţi sănătoşi înscrişi în studiu.

Aceste date suplimentare confirm că ODT-urile invenţiei au un profil PK comparabil cu FCTurile care s-au demonstrat a fi sigure şi eficiente în studiul de fază 2 al KVD900.

Exemplul 10 - Preparare de tablete orodispersabile alternative din prezenta invenţie

ODT-urile alternative ale KVD900 în conformitate cu Tabelele 24-26 au fost preparate în conformitate cu metoda descrisă în Exemplul 2.

Tabelul 24: Compozitii alternative ale ODT-urilor din prezenta invenţie (nearomatizate)

Componente	**Compoziţie amestec**	**ODT de 300 mg de KVD900**	**ODT de 150 mg de KVD900**
	% g/g	**mg**	**mg**
KVD900	30,00	300,00	150,00
Manitol (granulat)	26,87	268,70	134,35
Manitol (Mannogem EZ)	26,87	268,70	134,35
Celuloză microcristalină silicificată	10,01	100,10	50,05
Crospovidonă	5,00	50,00	25,00

Sucraloză	0,50	5,00	2,50
Dioxid de siliciu	0,75	7,50	3,75
Total	**100,00**	**1000,00**	**500,00**

Tabelul 25: Compoziţii alternative ale ODT-urilor din prezenta invenţie (aroma de lămâie)

Componente	**Compoziţie amestec**	**ODT de 300 mg KVD900 de**
	% g/g	**mg**
KVD900	30,00	300,00
Manitol (granulat)	26,85	268,50
Manitol (Mannogem EZ)	26,85	268,50
Celuloză microcristalină silicificată	9,69	96,90
Crospovidonă	5,00	50,00
Sucraloză	0,50	5,00
Dioxid de siliciu	0,75	7,50
Aromă de lămâie	0,36	3,60
Total	**100,00**	**1000,00**

Tabelul 26: Compozitii alternative ale ODT-urilor din prezenta invenţie (aromă amestecată de cireșe)

Componente	**Ccompoziţ ie amestec**	**ODT de 300 mg de KVD900**	**ODT de 75 mg de KVD900 (referinţă)**	**ODT de 50 mg de KVD900 (referinţă)**	**ODT de 25 mg de KVD900 (referinţă)**
	% g/g	**mg**	**mg**	**mg**	**mg**
KVD900	30,00	300	75	50	25
Componente	**Ccompoziţ ie amestec**	**ODT de 300 mg de KVD900**	**ODT de 75 mg de KVD900 (referinţă)**	**ODT de 50 mg de KVD900 (referinţă)**	**ODT de 25 mg de KVD900 (referinţă)**
	% g/g	**mg**	**mg**	**mg**	**mg**
Manitol (granulat)	26,85	268,50	67,13	44,75	22,38
Manitol (Mannogem EZ)	26,85	268,50	67,13	44,75	22,38
Celuloză microcristalină silicificată	9,74	97,40	24,35	16,23	8,12
Crospovidonă	5,00	50,00	12,50	8,33	4,17
Sucraloză	0,50	5,00	1,25	0,83	0,42

Dioxid de siliciu	0,75	7,50	1,88	1,25	0,63
Aromă amestecată de cireşe	0,31	3,10	0,78	0,52	0,26
Total	**100,00**	**1000,00**	**250,00**	**166,67**	**83,33**

Tabletele orodispersabile de referinţă (75mg, 50mg, 25mg) în conformitate cu Tabelul 26 au fost făcute utilizând un singur amestec la o scară de 4kg. Acest amestec de 4kg a fost apoi divizat pentru a furniza aproximativ acelaşi număr de tablete pentru fiecare concentraţie:

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

Tabletele orodispersabile din prezenta invenţie în conformitate cu Tabelele 24-26 au fost preparate, demonstrând versatilitatea amestecului/mixturii utilizate la fabricarea tabletelor orodispersabile din prezenta invenţie. În particular, timpii rapizi de dezintegrare sunt obţinuţi indiferent de dimensiunea şi/sau concentraţia tabletelor orodispersabile din prezenta invenţie.

Exemplul 11 – Testare suplimentară a uniformităţii şi dezintegrării tabletelor orodispersabile ale invenţiei

ODT-uri de 300 mg de KVD900 gravate cu un logo şi o linie marcată

ODT-urile de 300 mg de KVD900 au fost făcute în conformitate cu Tabelul 24. Aceste ODT-uri de 300 mg de KVD900 au fost gravate cu un logo şi o linie marcată.

Testarea dezintegrării acestor ODT-uri de 300 mg de KVD900 gravate cu un logo şi o linie marcată a fost efectuată în conformitate cu metoda din Exemplul 3. Specific, testarea dezintegrării a fost efectuată în conformitate cu următorul protocol - USP <701> şi Ph Eur 2.9.1.

Datele cu privire ladezintegrare pentru ODT-urile de 300 mg de KVD900, gravate cu un logo şi o linie marcată sunt prevăzute în **Tabelul 27.**

Tabelul 27: Datele cu privire la dezintegrare pentru ODT-irile de 300 mg de KVD900, gravate cu un logo şi o linie marcata

	Formă	**Timp de dezintegrare (sec)**
		Ţintă: < 30 s
ODT-uri de 300 mg de KVD900 gravate cu un logo şi o linie marcată	Rotund	< 10

Specificaţiile de dezintegrare ale ODT-urilor de 300 mg de KVD900, gravate cu un logo şi o linie marcată îndeplinesc criteriile de ghidare ale FDA de < 30 secunde.

Uniformitatea ODT-urilor de 300 mg de KVD900, gravate cu un logo şi o linie marcată (înainte şi după divizare) a fost măsurată în conformitate cu metoda din Exemplul 4. Specific, uniformitatea unităţii de dozare a fost obţinută utilizând variaţia masei în conformitate cu următorul protocol - USP<905>.

Datele cu privire la uniformitatea conţinutului pentru ODT-urile de 300 mg de KVD900, gavate cu un logo şi o linie marcată, înainte şi după divizare, sunt furnizate în **Tabelul 28.**

Tabelul 28: Datele cu privire la uniformitatea conţinutului pentru ODT-urile de 300 mg de KVD900, gravate cu un logo şi o linie marcată, înainte şi după divizare

	Uniformitate
	Ţintă: Conformitate cu USP<905>
Înainte de divizare	Conform
După divizare (tablete înjumătăţite)	Conform

Uniformitatea ODT-urilor de 300 mg de KVD900, gravate cu un logo şi o linie marcată îndeplineşte criteriile de acceptare în conformitate cu USP<905>. Uniformitatea tabletelor subdivizate înjumătăţite îndeplineşte de asemenea criteriile de acceptare în conformitate cu USP<905>.

Aceste date susţin că, atunci când tabletele orodispersabile din prezenta invenţie care sunt gravate cu o linie marcată sunt divizate, multiplele tablete subdivizate reţin acceptabil uniformitatea conţinutului.

ODT-urile de 150 mg de KVD900, gavate cu un logo şi o linie marcată

ODT-urile de 150 mg de KVD900 au fost făcute în conformitate cu Tabelul 24. Aceste ODT-uri de 150 mg de KVD900 au fost gravate cu un logo şi o linie marcată.

Testarea dezintegrării acestor ODT-uri de 150 mg de KVD900 gravate cu un logo şi o linie marcată, a fost efectuată în conformitate cu metoda din Exemplul 3. Specific, testarea dezintegrării a fost efectuată în conformitate cu următorul protocol - USP <701> şi Ph Eur 2.9.1.

Datele cu privire la dezintegrare pentru ODT-urile de 150 mg de KVD900, gravate cu un logo şi o linie marcata sunt prevăzute în **Tabelul 29.**

Tabelul 29: Date cu privire la dezintegrare pentru ODT-urile de 150 mg de KVD900, gravate cu un logo şi o linie marcată

	Formă	**Timp de dezintegrare (sec)**
		Ţintă: < 30 s
ODT-uri de 150 mg de KVD900 gravate cu un logo şi o linie marcata	Ovală	< 30

Specificaţiile de dezintegrare ale ODT-urilor de 150 mg de KVD900 gravate cu un logo şi o linie marcată îndeplinesc criteriile de ghidare ale FDA de < 30 secunde.

Uniformitatea ODT-urilor de 150 mg de KVD900, gravate cu un logo şi o linie marcată (înainte şi după divizare) a fost măsurată în conformitate cu metoda din Exemplul 4. Specific, uniformitatea unităţii de dozare a fost obţinută utilizând variaţia masei în conformitate cu următorul protocol - USP<905>.

Datele privind uniformitatea conţinutului pentru ODT-urile de 150 mg de KVD900, gravate cu un logo şi o linie marcată înainte şi după divizare sunt furnizate în **Tabelul 30.**

Tabelul 30: Date cu privire la uniformitatea conţinutului ODT-urilor de 150 mg de KVD900, gravate cu un logo şi o linie marcată, înainte şi după divizare

	Uniformitate
	Ţintă: Conformitate cu USP<905>
Înainte de divizare	Conform
După divizare (tabletă înjumătăţită)	Conform

Uniformitatea ODT-urilor de 150 mg de KVD900, gravate cu un logo şi o linie marcata îndeplineşte criteriile de acceptare în conformitate cu USP<905>. Uniformitatea tabletelor subdivizate înjumătăţite îndeplineşte de asemenea criteriile de acceptare în conformitate cu USP<905>.

Aceste date susţin că, atunci când tabletele orodispersabile din prezenta invenţie care sunt gravate cu o linie marcată sunt divizate, multiplele tablete subdivizate reţin acceptabil uniformitatea conţinutului.

ODT-uri de 75 mg, 50 mg, 25 mg de KVD900, gravate cu concentraţia tabletei (referinţă)

ODT-urile de 75 mg, 50 mg şi 25 mg de KVD900 au fost făcute în conformitate cu Tabelul 28. Aceste ODT-uri de 75 mg, 50 mg şi 25mg de KVD900 au fost gravate cu concentraţia tabletei.

Testarea dezintegrării ODT-urilor de 75 mg, 50 mg şi 25mg de KVD900, gravate cu concentraţia tabletei a fost efectuată în conformitate cu metoda din Exemplul 3. Specific, testarea dezintegrării a fost efectuată în conformitate cu următorul protocol - USP <701> şi Ph Eur 2.9.1.

Uniformitatea ODT-urilor de 75 mg, 50 mg şi 25 mg de KVD900, gravate cu concentraţia tabletei, a fost măsurată în conformitate cu metoda din Exemplul 4. Specific, uniformitatea unităţii de dozare a fost obţinută utilizând variaţia masei în conformitate cu următorul protocol - USP<905>.

Datele cu privire la uniformitatea conţinutului şi datele cu privire la dezintegrare pentru ODTurile de 75 mg, 50 mg şi 25mg ale KVD, gravate cu concentraţia tabletei sunt prevăzute în **Tabelul 31.**

Tabelul 31: Date cu privire la uniformitatea conţinutului şi date cu privire la dezintegrare pentru ODTurile de 75 mg, 50 mg şi 25 mg de KVD900, gravate cu concentraţia tabletei

	Formă	Uniformitate	Timp dezintegrare (sec)
		Ţintă: Conform cu USP<905>	Ţintă: < 30 s
ODT-uri de 75 mg de KVD900 gravate cu concentraţia tabletei („75”)	Caplet	Conform	<5
ODT-uri de 50 mg de KVD900 gravate cu concentraţia tabletei („50”)	Caplet	Conform	< 10
ODT-uri de 25 mg de KVD900 gravate cu concentraţia tabletei („25”)	Caplet	Conform	< 10

Uniformitatea ODT-urilor de 75 mg, 50 mg şi 25 mg de KVD900, gravate cu concentraţiile tabletei îndeplineste criteriile de acceptare în conformitate cu USP<905>.

Aceste date susţin că amestecurile/mixturile din prezenta invenţie pot fi utilizate la fabricarea tabletelor orodispersabile de dimensiune şi/sau concentraţie variabile, fără să compromită uniformitatea unităţii de dozare.

Specificaţiile de dezintegrare ale ODT-urilor de 75 mg, 50 mg şi 25 mg de KVD900, gravate cu concentraţia tabletei îndeplinesc criteriile de ghidare ale FDA de < 30 secunde.

Aceste date demonstrează versatilitatea amestecului/mixturii din prezenta invenţie. În particular, aceste date demonstrează că amestecurile/mixturile din prezenta invenţie pot fi utilizate la fabricarea tabletelor orodispersabile de dimensiune şi/sau rezistenţă variabile, fără să compromită timpii rapizi de dezintegrare obţinuţi de tabletele orodispersabile din prezenta invenţie.

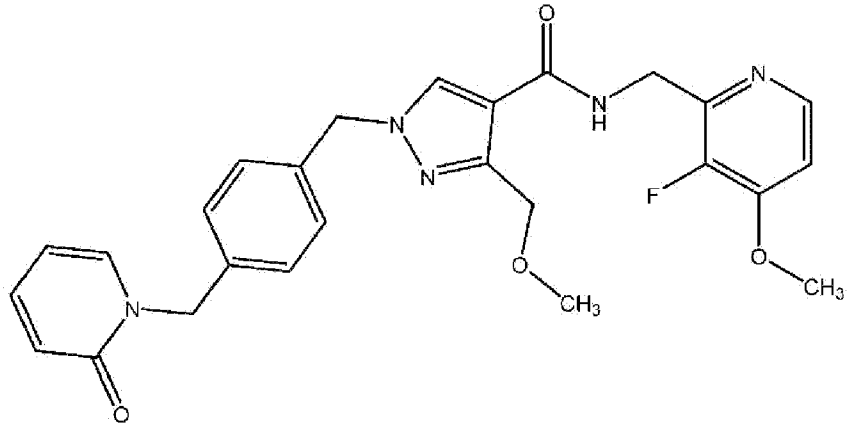
(56) Referinţe bibliografice citate în raportul de documentare:

- VISHALI T ET AL: "Orodispersible Tablets: A Review", RESEARCH JOURNAL OF PHARMACY AND TECHNOLOGY, vol. 13, no. 5, 1 January 2020 (2020-01-01), India, pages 2522, XP093110679, ISSN: 0974-3618, DOI: 10.5958/0974-360X.2020.00449.7
- WO-A1-2022/079446
- MAETZEL ANDREAS ET AL: "KVD900, an oral on-demand treatment for hereditary angioedema: Phase 1 study results", JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 149, no. 6, 24 January 2022 (2022-01-24), pages 2034 - 2042, XP087084685, ISSN: 0091-6749, [retrieved on 20220124], DOI: 10.1016/J.JACI.2021.10.038
- HAMPTON SALLY L ET AL: "16 KVD900 as a Single Dose, Rapid, Oral Plasma Kallikrein Inhibitor for the On-Demand Treatment of Hereditary Angioedema Attacks: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic results from a Phase 1 Single Ascending Dose Study", 28 February 2019 (2019-02-28), XP093058918, Retrieved from the Internet <URL:https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674918318608/pdfft?md5=93eaffb89be7a60010ba60f8a0727597&pid=1-s2.0-S0091674918318608-main.pdf> [retrieved on 20230628]

(57) Revendicări:

1. O tabletă orodispersabilă cuprinzând între 100 mg şi 1000 mg de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia)

în care KVD900 este,



KVD900.

2. Tableta orodispersabilă în conformitate cu revendicarea 1, cuprinzând: între 200 mg şi 350 mg de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia); sau

250 mg de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia); sau

275 mg de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia); sau

300 mg de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia).

3. Tableta orodispersabilă în conformitate cu revendicarea 1 sau revendicarea 2, în care tableta orodispersabilă cuprinde între 26 şi 50% din masa de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia).

4. Tableta orodispersabilă în conformitate cu oricare dintre revendicările 1 până la 3, în care tableta orodispersabilă cuprinde între 26 şi 40% din masa de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia), preferabil în care tabletă orodispersabilă cuprinde 30% din masa de KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia).

5. Tableta orodispersabilă în conformitate cu oricare dintre revendicările 1 până la 4, în care tabletaă orodispersabilă cuprinde unul sau mai mulţi dezintegranţi prezenţi între 1 şi 15% din masa tabletei orodispersabile.

6. Tableta orodispersabilă în conformitate cu oricare dintre revendicările 1 până la 5, în care tableta orodispersabilă cuprinde unul sau mai mulţi dezintegranţi prezenţi între 1 şi 10% din masa tabletei orodispersabile; sau

în care unul sau mai mulţi dezintegranţi sunt prezenţi între 4 şi 5% din masa tabletei orodispersabile; sau

în care unul sau mai mulţi dezintegranţi sunt prezenţi la 5% din masa tabletei orodispersabile; opţional

în care unul sau mai mulţi dezintegranţi sunt selectaţi dintre polivinilpirolidonă (crospovidonă), amidon glicolat de sodiu şi amidon glicolat de sodiu, croscarmeloză de sodiu, preferabil în care tableta orodispersabilă cuprinde polivinilpirolidonă (crospovidonă).

7. Tableta orodispersabilă în conformitate cu oricare dintre revendicările 1 până la 6, în care tableta orodispersabilă cuprinde una sau mai multe umpluturi prezente între 30 şi 80% din masa tabletei orodispersabile; sau în care tableta orodispersabilă cuprinde una sau mai multe umpluturi prezente între 50 şi 60% din masa tabletei orodispersabile; sau în care tableta orodispersabilă cuprinde una sau mai multe umpluturi prezente între 53 şi 54% din masa tabletei orodispersabile; opţional în care una sau mai multe umpluturi sunt selectate dintre izomalt, lactoză şi derivaţii săi (de exemplu monohidrat de lactoză, lactoză uscată prin pulverizare, lactoză anhidră), sorbitol, manitol (de exemplu manitol granulat, manitol pulbere, manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®)), sorbitol, zaharoză, amidon, amidon pregelatinizat, şi amestecuri ale acestora, preferabil în care tableta orodispersabilă cuprinde una sau mai multe umpluturi selectate dintre manitol granulat şi manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®).

8. Tableta orodispersabilă în conformitate cu oricare dintre revendicările 1 până la 7, în care tableta orodispersabilă cuprinde unul sau mai mulţi lianţi prezenţi între 5 şi 40% din masa tabletei orodispersabile; sau în care tableta orodispersabilă cuprinde unul sau mai mulţi lianţi prezenţi între 5 şi 30% din masa tabletei orodispersabile; sau

în care tableta orodispersabilă cuprinde unul sau mai mulţi lianţi prezenţi între 5 şi 10% din masa tabletei orodispersabile; sau

în care tableta orodispersabilă cuprinde unul sau mai mulţi lianţi prezenţi la 10% din masa tabletei orodispersabile; opţional în care unul sau mai mulţi lianţi selectaţi sunt dintre celuloză microcristalină (de exemplu celuloză microcristalină silicificată) şi hidroxipropilmetil celuloză, preferabil în care tableta orodispersabilă cuprinde celuloză microcristalină silicificată.

9. Tableta orodispersabilă în conformitate cu oricare dintre revendicările 1 până la 8, în care tableta orodispersabilă cuprinde în plus:

a) un ameliorator al curgerii; preferabil

i) în care amelioratorul curgerii este prezent între 0,5 până la 3% din masa tabletei orodispersabile; sau ii) în care amelioratorul curgerii este prezent la 0,75% din masa tabletei orodispersabile; opţional în care amelioratorul curgerii este dioxidul de siliciu; şi/sau

b) unul sau mai mulţi îndulcitori, preferabil

în care unul sau mai mulţi îndulcitori sunt prezenţi între 0,1 şi 1% din masa tabletei orodispersabile; opţional

în care unul sau mai mulţi îndulcitori sunt selectaţi dintre sucraloză, aspartam, derivaţi din zahăr, dextroză, polidextroză, xilitol, fructoză, zaharoză, lactitol, maltitol, şi zaharină de sodiu şi amestecuri ale acestora, preferabil în care tableta orodispersabilă cuprinde sucraloză ca îndulcitor; şi/sau c) una sau mai multe arome, preferabil

în care una sau mai multe arome sunt prezente între 0,03 şi 0,4% din masa tabletei orodispersabile; opţional

în care una sau mai multe arome sunt selectate dintre dintre aromă de lămâie, aromă de fructe de pădure amestecate, aromă de struguri, aromă naturală de mentă, aroma de izmă, aroma de banană, aroma de ciocolată, aromă de arţar, aroma de căpşune, aromă de zmeură, o aroma de cireşe, aroma de portocale, şi o aroma de vanilie şi amestecuri ale acestora, opţional în care tableta orodispersabilă cuprinde aromă naturală de mentă.

10. Tableta orodispersabilă în conformitate cu oricare dintre revendicările 1 până la 9, cuprinzând unul sau mai mulţi dintre manitol granulat, manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®), celuloză microcristalină silicificată, polivinilpirolidonă (de exemplu crospovidonă), sucraloză, dioxid de siliciu şi aroma naturală de mentă.

11. Tableta orodispersabilă în conformitate cu oricare dintre revendicările 1 până la 10, în care tableta orodispersabilă este gravată, opţional în care tableta orodispersabilă este gravată cu una sau mai multe linii marcate.

12. Un amestec cuprinzând:

a) între 26 şi 40% din masa de KVD900;

b) între 30 şi 80% din masa uneia sau mai multor umpluturi;

c) între 5 şi 40% din masa unuia sau mai multor lianţi;

d) între 1 şi 10% din masa unuia sau mai multor dezintegranţi.

13. Amestecul conform revendicării 12, cuprinzând:

a) 30% din masa de KVD900;

b) 26,85% din masa de manitol granulat şi 26,85% din masa de manitol uscat prin pulverizare (de exemplu Mannogem EZ®);

c) 10% din masa de celuloză microcristalină silicificată;

d) 5% din masa de polivinilpirolidonă (de exemplu crospovidonă).

14. O metodă de fabricare a unei tablete orodispersabile în conformitate cu oricare dintre revendicările 1 până la 11, din amestecul conform revendicării 12 sau 13, cuprinzând amestecarea componentelor amestecului pentru a forma un amestec pulbere şi comprimarea în tableta orodispersabilă.

15. O trusă pentru furnzarea unei doze de KVD900 cuprinzând mai mult de o tabletă orodispersabilă în conformitate cu oricare dintre revendicările 1 până la 11.

16. Trusa în conformitate cu revendicarea 15, cuprinzând două tablete orodispersabile.

17. O tabletă orodispersabilă în conformitate cu oricare dintre revendicările 1 până la 11 pentru utilizare într-o metodă pentru tratarea angioedemului mediat de bradichinină la cerere, respectiva metodă cuprinzând: administrarea uneia sau mai multora dintre tabletele orodispersabile la un pacient care are nevoie de aceasta la cerere.

18. Tableta orodispersabilă pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 17, în care angioedemul mediat de bradichinină este angioedem ereditar (HAE); sau în care angioedemul mediat de bradichinină este angioedem neereditar mediat de bradichinină (BK AEnH); şi/sau în care pacientul suferă de un atac laringeal.

19. Tableta orodispersabilă pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 17 sau 18, în care pacientul are dificultate la înghiţirea întregii tablete.

20. Tableta orodispersabilă pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 17 până la 19, în care este administrat KVD900 (sau o sare acceptabilă farmaceutic şi/sau solvat al acestuia):

a) la o cantitate de dozaj de 500 mg, în care opţional fiecare cantitate de dozaj este subdivizată în două tablete orodispersabile cuprinzând 250 mg de KVD900; sau

b) la o cantitate de dozaj de 550 mg, în care opţional fiecare cantitate de dozaj este subdivizată în două tablete orodispersabile cuprinzând 275 mg de KVD900; sau

c) la o cantitate de dozaj de 600 mg, în care opţional fiecare cantitate de dozaj este subdivizată în două tablete orodispersabile cuprinzând 300 mg de KVD900.

FIG. 1

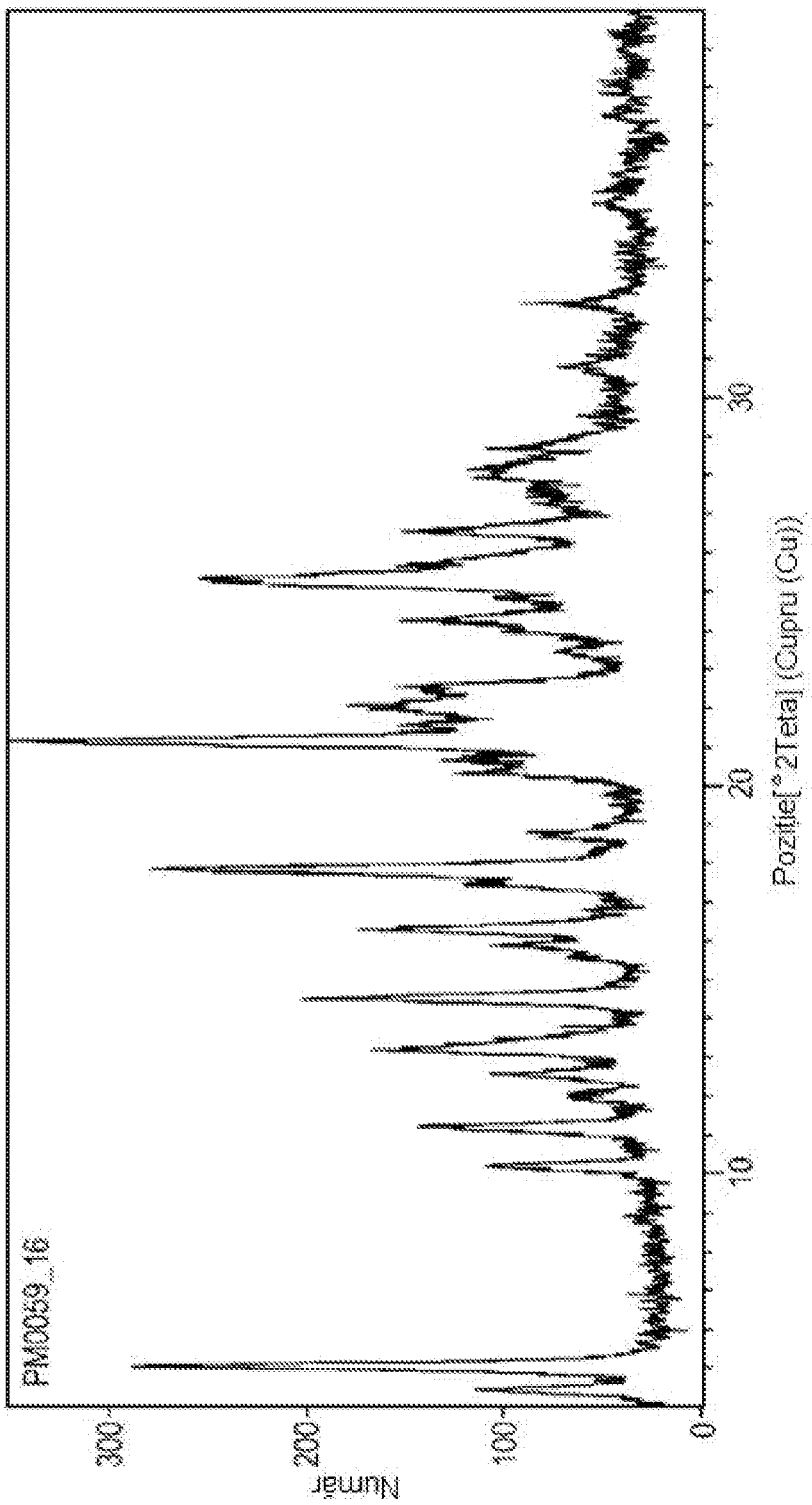


FIG. 2

ODT vs acoperite cu film

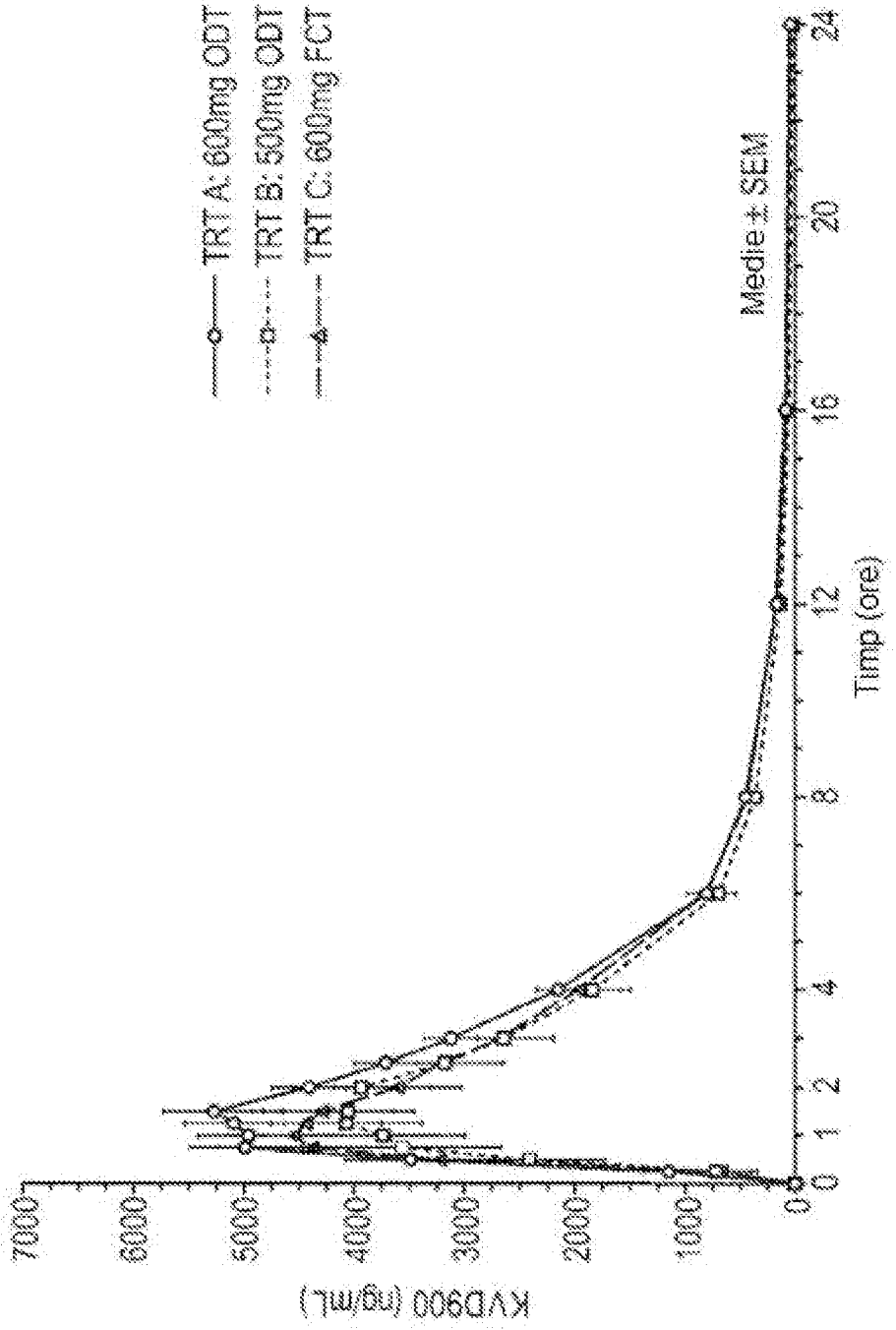
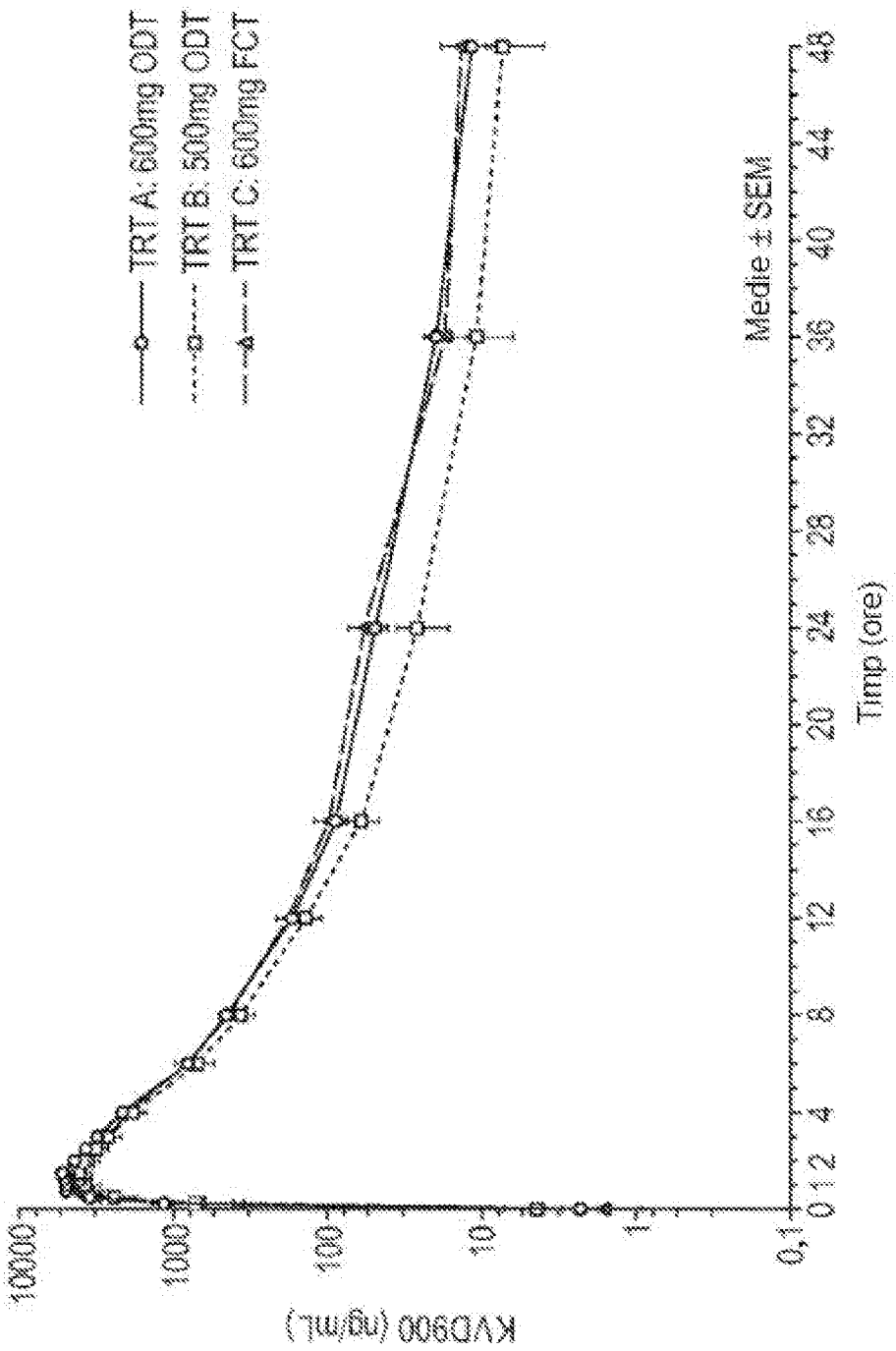


FIG. 3

ODT vs acoperite cu film



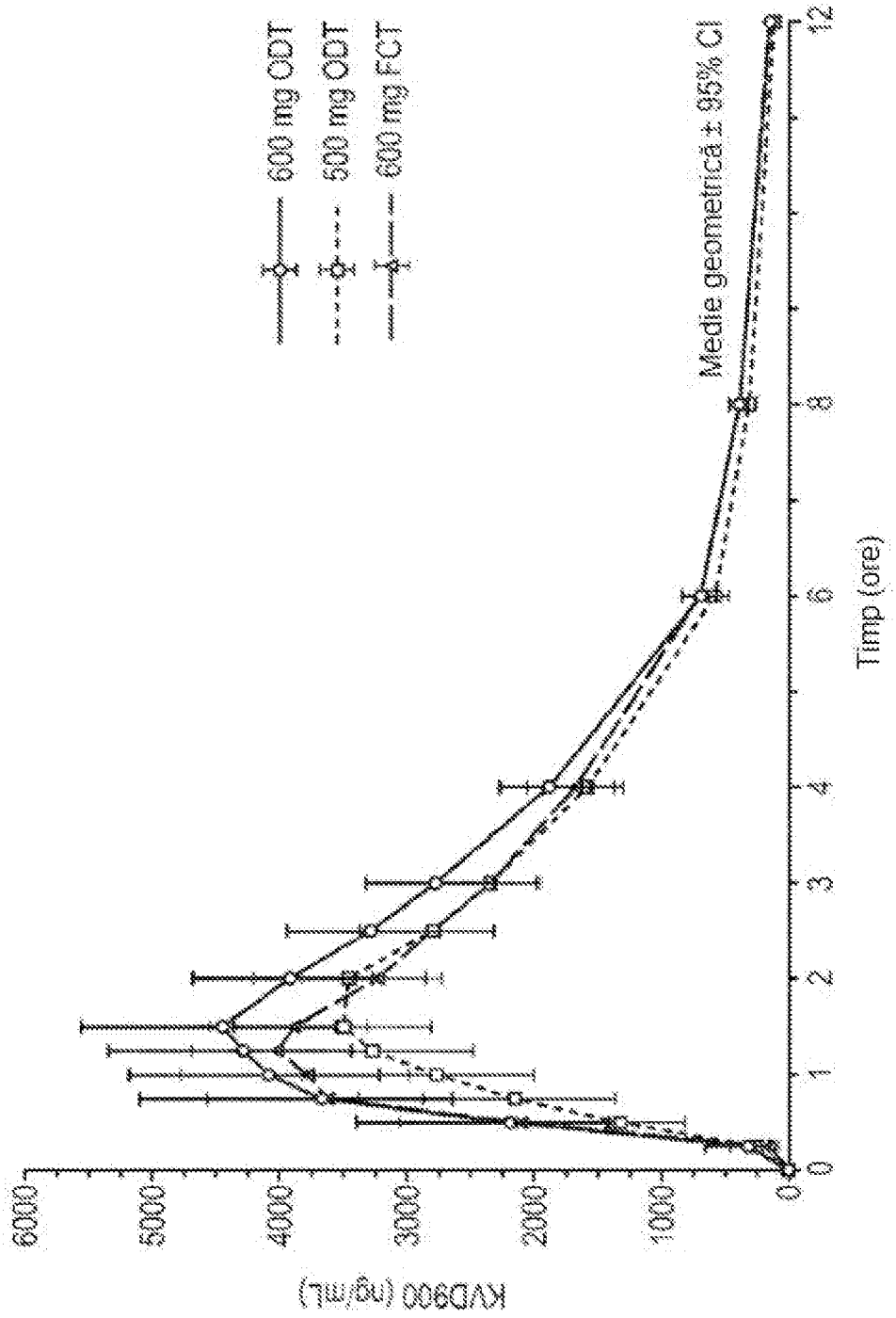


FIG. 4

ODT vs acoperite cu film