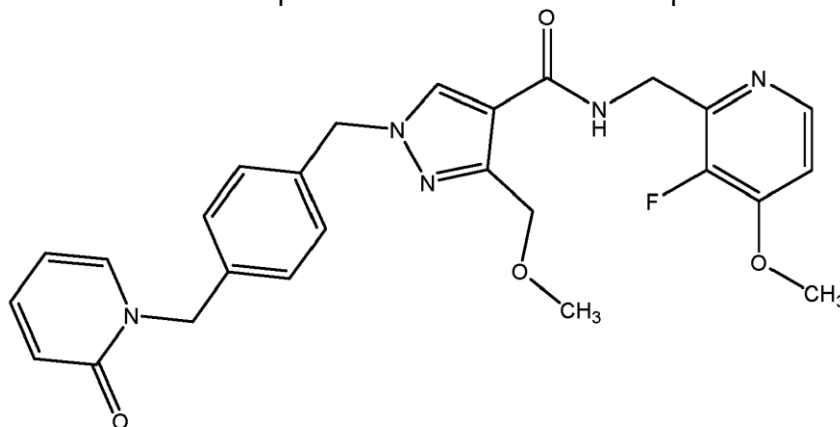


1. O formă de dozare solidă orală cuprinzând o formă solidă a compusului cu Formula A



Formula A

în care forma solidă a compusului cu Formula A prezintă cel puțin următoarele caracteristici ale maximelor de difracție cu raze X pe pulbere (radiație Cu K α , exprimată în grade 2 θ) la aproximativ 11,2, 12,5, 13,2, 14,5 și 16,3,

în care termenul „aproximativ” înseamnă că există o incertitudine în măsurătorile de grade 2 θ de $\pm 0,3$ (exprimată în grade 2 θ).

2. Forma de dozare solidă orală conform revendicării 1, în care cantitatea de formă solidă a compusului cu Formula A din forma de dozare este între 0,1 mg și 1,000 mg; și/sau în care forma solidă a compusului cu Formula A este prezentă într-o cantitate între 1g% și 70g% pe baza masei totale a formei de dozare solide orale.

3. Forma de dozare solidă orală din oricare dintre revendicările precedente, cuprinzând în plus:

(i) un liant, în care opțional liantul cuprinde unul sau mai multe dintre: metilceluloză, hidroxipropil celuloză, hidroxipropil metilceluloză, povidonă, copovidonă, gelatină, gumă arabică, etil celuloză, alcool polivinilic, amidon, amidon pregelatinizat, agar, tragacant și alginat de sodiu; și/sau în care liantul este prezent într-o cantitate între 0,1g% și 30g% pe baza masei totale a formei de dozare solide orale; și/sau

în care raportul dintre greutatea compusului cu Formula A și liant este între 1:0,01 și 1:1; și/sau (ii) un diluant, în care opțional diluantul cuprinde unul sau mai multe dintre: carbonat de calciu, fosfat de calciu-dibazic, fosfat de calciu-tribazic, sulfat de calciu, celuloză microcristalină, pulbere de celuloză, dextrați, dextrine, excipienți de dextroză, fructoză, caolin, lactitol, lactoză, monohidrat de lactoză, manitol, sorbitol, maltitol, amidon, amidon pregelatinizat și zaharoză; și/sau în care diluantul este prezent într-o cantitate între 1g% și 99g% pe baza masei totale a formei de dozare solide orale; și/sau

în care raportul dintre greutatea compusului cu Formula A și diluant este între 1:0,1 și 1:500; și/sau

(iii) un dezintegrant; și/sau

(iv) un lubrifiant și/sau agent reologic; și/sau

(v) un acid, în care opțional acidul cuprinde unul sau mai multe dintre: acid maleic, acid tartric, acid succinic și acid citric; și/sau

în care acidul este prezent într-o cantitate între 1g% și 40g% pe baza masei totale a formei de dozare solide orale; și/sau

în care raportul dintre greutatea compusului cu Formula A și acid este între 1:0,1 și 1:2; și/sau

- (vi) un surfactant, în care opțional surfactantul cuprinde lauril sulfat de sodiu și/sau Tween 80; și/sau
 în care surfactantul este prezent într-o cantitate între 1g% și 20g% pe baza masei totale a formei de dozare solide orale; și/sau
 în care raportul dintre greutatea compusului cu Formula A și surfactant este între 1:0,01 și 1:1; și/sau
 (vii) o acoperire, în care opțional acoperirea este o acoperire enterică; și/sau
 (viii) unul sau mai multe ingrediente active suplimentare.

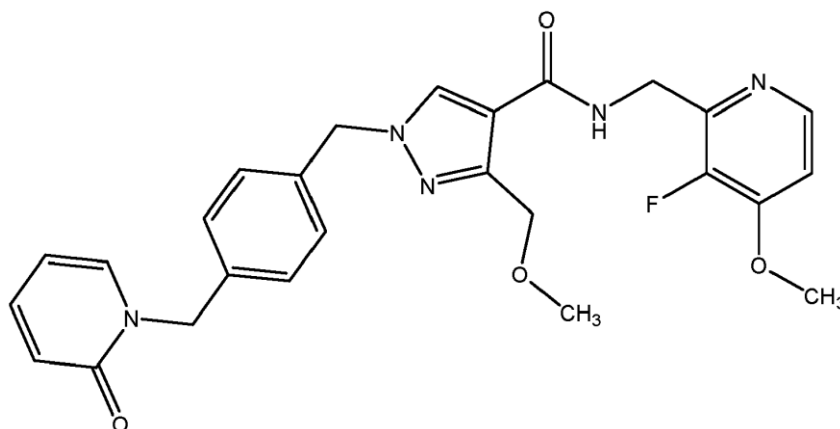
4. Forma de dozare solidă orală conform oricăreia dintre revendicările 1-2, cuprinzând în plus un excipient lipidic, în care opțional excipientul lipidic cuprinde unul sau mai multe dintre: esteri de zaharoză ai acidului gras, cum ar fi stearat de zaharoză, palmitat de zaharoză, laurat de zaharoză, behenat de zaharoză, oleat de zaharoză, erucat de zaharoză, și amestecuri ale acestora; fosfolipide, fosfatidile, glicozilceramide, acizi grași, surfactanți neionici, polietilen glicol succinat tocoferil de vitamina E (TPGS) (incluzând succinat de polietilen glicol D- α -Tocoferol (IPGS)), monooleat de gliceril, surfactanți din seria Gelucire[®], gliceride și amestecuri ale acestora; și/sau în care excipientul lipidic este prezent într-o cantitate între 10g% și 99% pe baza masei totale a formei de dozare solide orale; și/sau în care raportul dintre greutatea compusului cu Formula A și excipientul lipidic este între 1:0,1 și 1:100; și/sau

o acoperire, în care opțional acoperirea este o acoperire enterică; și/sau
 unul sau mai multe ingrediente active suplimentare.

5. Forma de dozare solidă orală din oricare dintre revendicările precedente, în care:

- (i) forma de dozare solidă orală este în formă de o capsulă, în care opțional carcasa capsulei este făcută din gelatină, hidroxipropil metilceluloză sau amidon, sau
 (ii) forma de dozare solidă orală este în forma unei tablete.

6. O metodă de preparare a unei forme de dozare solide orale cuprinzând un compus cu Formula A



Formula A

cuprinzând etapele de

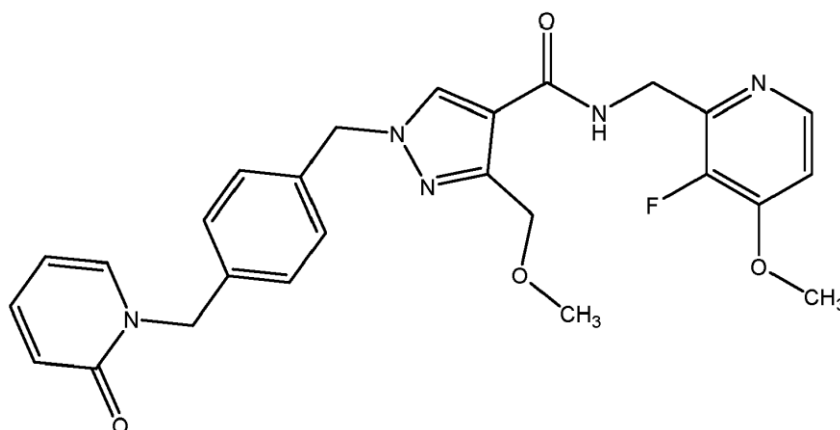
(a) amestecare a unei forme solide a compusului cu Formula A care prezintă cel puțin următoarele caracteristici ale maximelor de difracție cu raze X pe pulbere (radiație Cu K α , exprimată în grade 2 θ) la aproximativ 11,2, 12,5, 13,2, 14,5 și 16,3 cu un fluid de granulare cuprinzând un liant, și opțional un diluant, un dezintegrant, și/sau un surfactant;

- (b) granularea dispersiei din etapa (a) pentru a forma granule;
 (c) uscarea granulelor;
 (d) opțional amestecarea granulelor din etapa (b) sau (c) cu un diluant, un acid, un surfactant, și/sau a lubrifiant pentru a forma granule amestecate; și
 (e) comprimarea sau umplerea granulelor sau a granulelor amestecate într-o formă solidă pentru dozare orală,
 în care termenul „aproximativ” înseamnă că există o incertitudine în măsurătorile de grade 2θ de $\pm 0,3$ (exprimată în grade 2θ).

7. Metoda conform revendicării 6,

în care fluidul de granulare cuprinde în plus apă; și/sau
 în care uscarea din etapa (c) este efectuată la o temperatură mai mare de 45°C , preferabil mai mare de 55°C ; și/sau
 în care, în etapa (e), granulele sau granulele amestecate sunt comprimate într-o formă solidă pentru dozare orală sub forma unei tablete.

8. O metodă de preparare a unei forme de dozare solide orale cuprinzând un compus cu Formula A



Formula A

cuprinzând etapele de

- (a) dispersare a unei forme solide a compusului cu Formula A care prezintă cel puțin următoarele caracteristici ale maximelor de difracție cu raze X pe pulbere (radiație $\text{Cu K}\alpha$, exprimată în grade 2θ) la aproximativ 11,2, 12,5, 13,2, 14,5 și 16,3 în excipient lipidic molten;
 (b) încărcare a dispersiei de molten într-o capsulă,
 în care termenul „aproximativ” înseamnă că există o incertitudine în măsurătorile de grade 2θ de $\pm 0,3$ (exprimată în grade 2θ).

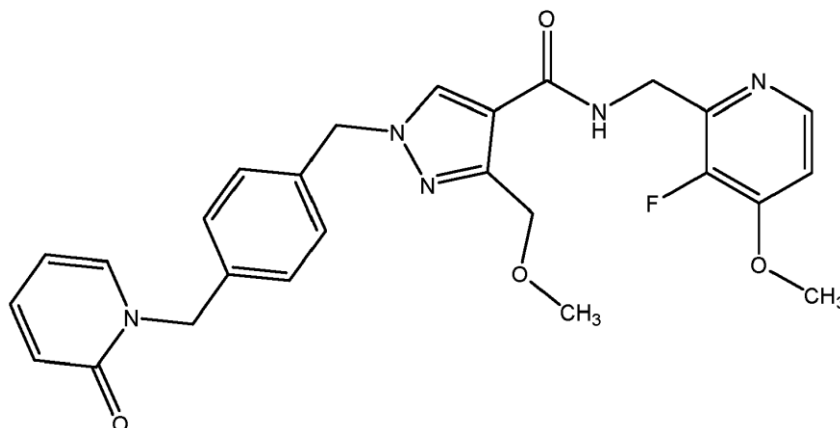
9. Metoda conform revendicării 8,

în care excipientul lipidic este TPGS sau Gelucire 44/14, preferabil TPGS;

și/sau

în care carcasa capsulei este făcută din gelatină, hidroxipropil metilceluloză sau amidon.

10. O metodă de preparare a unei forme de dozare solide orale cuprinzând un compus cu Formula A



Formula A

cuprinzând încărcarea unei capsule cu o formă solidă a compusului cu Formula A care prezintă cel puțin următoarele caracteristici ale maximelor de difracție cu raze X pe pulbere (radiație Cu K α , exprimată în grade 2 θ) la aproximativ 11,2, 12,5, 13,2, 14,5 și 16,3, în care termenul „aproximativ” înseamnă că există o incertitudine în măsurătorile de grade 2 θ de $\pm 0,3$ (exprimată în grade 2 θ).

11. O formă de dozare solidă orală poate fi obținută prin metoda conform oricăreia dintre revendicările 6-10.

12. Forma de dozare solidă orală conform oricăreia dintre revendicările 1-5 sau metoda conform oricăreia dintre revendicările 6-10 în care:

(i) forma solidă a compusului cu Formula A are un model de difracție cu raze X pe pulbere substanțial același ca cel prezentat în Figura 1a; și/sau

(ii) forma solidă a compusului cu Formula A prezintă un maxim endotermic în termograful său DSC la $151 \pm 3^\circ\text{C}$; și/sau

forma solidă a compusului cu Formula A are un termograf DSC substanțial același ca cel prezentat în Figura 3.

13. O formă de dozare solidă orală cum s-a revendicat în oricare dintre revendicările 1 până la 5 și 11, pentru utilizare în terapie.

14. O formă de dozare solidă orală cum s-a revendicat în oricare dintre revendicările 1 până la 5 și 11, pentru utilizare în tratamentul unei boli sau afecțiuni mediate de kalikreina plasmatică în care:

(i) boala sau afecțiunea mediate de kalikreina plasmatică sunt selectate dintre acuitate vizuală alterată, retinopatie diabetică, permeabilitate vasculară retinală asociată cu retinopatia diabetică, edem macular diabetic, angioedem ereditar, ocluzie a venei retinale, diabet, pancreatită, hemoragie cerebrală, nefropatie, cardiomiopatie, neuropatie, boală inflamatorie intestinală, artrită, inflamație, șoc septic, hipotensiune, cancer, sindrom de detresă respiratorie la adult, coagulare intravasculară diseminată, coagularea sângelui în timpul chirurgiei de bypass cardiopulmonară și sângerare de la chirurgie post-operatorie; sau,

(ii) boala sau afecțiunea mediate de kalikreina plasmatică sunt selectate dintre permeabilitate vasculară retinală asociată cu retinopatie diabetică, edem macular diabetic și angioedem ereditar; sau,

(iii) boala sau afecțiunea mediate de kalikreina plasmatică sunt selectate dintre permeabilitatea vasculară retinală asociată cu retinopatie diabetică, și edem macular diabetic; sau,
(iv) boala sau afecțiunea mediată de kalikreina plasmatică este edem macular diabetic.

15. Forma de dozare solidă orală pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 14, în care boala sau afecțiunea mediată de kalikreina plasmatică este angioedemul ereditar.