

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) PI0609375-2 A2



(22) Data de Depósito: 16/02/2006
(43) Data da Publicação: 30/03/2010
(RPI 2047)

(51) Int.Cl.:
A61K 9/22 (2010.01)
A61K 31/53 (2010.01)

(54) Título: FORMAS FARMACÊUTICAS COM CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS APERFEIÇOADAS

(30) Prioridade Unionista: 01/03/2005 DE 10 2005009 240.3

(73) Titular(es): BAYER HEALTHCARE AG

(72) Inventor(es): Kerstin Pauli, Peter Serno, Roland Heinig,
Yutaka Hayauchi

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006001393 de 16/02/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/092207de 08/09/2006

(57) Resumo: FORMAS FARMACÊUTICAS COM CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS APERFEIÇOADAS. A presente invenção refere-se a novas formulações farmacêuticas de Vardenafil, que se dissolvem rapidamente na boca e que levam a um aumento da biodisponibilidade e a uma evolução da concentração plasmática em patamar, bem como processo para a sua produção.



PI0609375-2

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "FORMAS FARMACÊUTICAS COM CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS APERFEIÇOADAS".

A presente invenção refere-se a novas formulações farmacêuticas 5 de Vardenafil, que se dissolvem rapidamente na boca e que levam a um aumento da biodisponibilidade e a uma evolução da concentração plasmática em patamar, bem como processos para sua fabricação.

Derivados de imidazotriazinona, tal como Vardenafil, bem como sua utilização como inibidor de fosfodiesterase cGMP e seu espectro de ação, são conhecidos (por exemplo, WO 99/24433) e vendidos pelo nome Levitra®. No entanto, a aplicação terapêutica de Vardenafil é prejudicada por sua baixa biodisponibilidade de cerca de 14%, bem como pela rápida queda da concentração plasmática cerca de uma hora após a aplicação de Vardenafil. Uma baixa biodisponibilidade tem fundamentalmente como consequência, a alta variabilidade das concentrações plasmáticas entre diferentes indivíduos, além disso, a dosagem precisa ser aumentada, para obter uma determinada exposição. A rápida queda da concentração plasmática cerca de uma hora após a ingestão oral de Vardenafil salva o risco, de posteriormente resultar uma eficácia terapêutica mais baixa. Por isso, os pacientes 15 têm que planejar o momento da ingestão com precisão, para alcançar, com vantagem, altas concentrações plasmáticas.

Por esses motivos, tentou-se encontrar uma forma farmacêutica de Vardenafil, a qual resolve um dos problemas mencionados. O pedido US 2003/0134861 A1 descreve formulações para a aplicação transmucosal de inibidores de fosfodiesterase, por exemplo, formas farmacêuticas bucais ou comprimidos sublinguais. No entanto, tal como mostram os exemplos comparativos 1 até 3, no caso de Vardenafil, após aplicação através da mucosa oral, resultam concentrações plasmáticas muito insatisfatórias com absorção altamente variável, incompleta e lenta da substância ativa.

30 Ao mesmo tempo, foram descritas formas farmacêuticas com liberação retardada de inibidores de fosfodiesterase cGMP (WO 00/24383). Tais formas farmacêuticas podem resolver o problema da rápida queda das

concentrações plasmáticas. No entanto, formas farmacêuticas retardadas são grandes e de difícil deglutição para uma parte dos pacientes. Além disso, elas não corrigem em nenhuma maneira o problema da baixa biodisponibilidade de Vardenafil.

5 Além disso, foram descritas formas farmacêuticas de inibidores de fosfodiesterase cGMP que se decompõem na boca. A patente US 6.221.402 descreve uma forma farmacêutica, entre outras, para antiimpotência – substâncias ativas, na qual o núcleo contendo substâncias ativas é revestido, entre outros, com um polímero insolúvel na saliva. A patente US
10 2002/0002172 descreve uma forma farmacêutica do inibidor de fosfodiesterase cGMP Sildenafil que se decompõe na boca, que contém a substância ativa como base livre de baixa hidrossolubilidade. Essas formas farmacêuticas que se desintegram na boca têm a vantagem da fácil capacidade de ingestão pelo paciente, pois a forma farmacêutica já se desintegra na boca.
15 No entanto, elas não causam nem um aumento da biodisponibilidade, nem uma suspensão mais prolongada das concentrações plasmáticas. Visto que a forma farmacêutica decomposta é engolida pelo paciente dentro de pouco tempo, a dissolução da substância ativa tal como em um comprimido convencional, realiza-se somente no estômago. Conseqüentemente, no melhor
20 dos casos, resulta uma biodisponibilidade semelhante como após a aplicação de comprimidos convencionais.

Surpreendentemente, encontraram-se agora formas farmacêuticas de Vardenafil desintegradas na boca, que levam a um aumento da biodisponibilidade e a uma evolução da concentração plasmática em patamar.
25 As formulações de acordo com a invenção, comparadas com um comprimento usual, a ser ingerido com água, possuem uma biodisponibilidade nitidamente maior. Nesse caso, as concentrações plasmáticas mais elevadas são especialmente alcançadas no espaço de tempo, no qual no caso do comprimido usual, já se inicia outra vez uma queda das concentrações
30 plasmáticas, isto é, por exemplo, na faixa de 0 até 5 horas após alcançar a máxima concentração plasmática. Como conseqüência, deve-se contar no caso da mesma dose, com uma melhor eficácia neste período. Especialmen-

te o aumento das concentrações plasmáticas ainda por muitas horas após a aplicação de uma forma farmacêutica decomposta e liberada de modo particularmente rápido, representa um descobrimento inesperado, pois através da aceleração da dissolução da substância ativa esperar-se-ia antes uma 5 inundação mais rápida e uma queda mais rápida das concentrações plasmáticas de Vardenafil.

Por conseguinte, o objeto da invenção é uma formulação farmacêutica contendo Vardenafil, que é caracterizada pelo fato de que a solubilidade da forma de Vardenafil utilizada em uma pequena quantidade 10 de líquido aquoso é suficientemente alta e a velocidade de dissolução da formulação desintegrada na boca é suficientemente rápida. Verificou-se, que isso é garantido, quando pelo menos 80% da dose de Vardenafil da forma de substância aplicada, por exemplo, do sal ou da mistura com um ácido, se dissolvem a 25°C em 10 ml de solução de cloreto de sódio fisiológica 15 e quando a taxa de liberação da forma farmacêutica em 900 ml de solução de cloreto de sódio fisiológica dentro dos primeiros 5 minutos, perfaz pelo menos 70% (37°C, USP aparelho agitador com pá, 50 rotações por minuto).

Um outro aspecto da invenção é a aplicação de um ótimo processo 20 de ingestão para as preparações de acordo com a invenção. Usualmente, as formas farmacêuticas transmucosais são postas em contato o maior tempo possível e intensamente com a mucosa, por exemplo, colando um filme contendo substância ativa na mucosa bucal. Caso isso não seja desejado ou possível, os comprimidos são geralmente ingeridos com um pouco 25 de líquido. Verificou-se, que os dois procedimentos prejudicam a biodisponibilidade de Vardenafil obtenível. Em contrapartida, um aumento da biodisponibilidade de Vardenafil pode ser obtido, quando o paciente coloca a forma farmacêutica de acordo com a invenção, na cavidade bucal, aguarda sua desintegração na boca e a seguir, deglute a solução ou suspensão formada. Por isso, as formas farmacêuticas de acordo com a invenção 30 são embaladas em um material de embalagem primário, por exemplo, em um frasco de material plástico ou em uma embalagem de blister e

provida de uma etiqueta ou bula, na qual está descrito o modo de ingestão mencionado.

Individualmente, para a produção das formulações de acordo com a invenção, o Vardenafil está contido na forma de um de seus sais com 5 um ácido. Os sais podem ser isentos de solventes ou contendo solventes e se apresentar em uma forma polimorfa diferente. São exemplos trihidrato de cloridrato de vardenafil, monohidrato de vardenafil dimesilato ou monomesilato de vardenafil. Mas também são possíveis sais do Vardenafil com ácido cítrico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido 10 adípico, ácido glucônico, ácido glucurônico, ácido glutâmico, ácido glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido láctico, ácido malélico, ácido málico, ácido fosfórico, ácido lactobiônico, ácido malônico, ácido naftalenossulfônico, ácido naftalenodissulfônico ou ácido toluenossulfônico. Alternativamente, também é possível, obter formulações de acordo com a invenção, através de elaboração comum de Vardenafil e ácido em uma forma farmacêutica. Neste caso, o sal correspondente forma-se durante o processo de dissolução na boca. Para obter a velocidade de dissolução de acordo com a invenção, é favorável, além disso, que o sal de Vardenafil na forma farmacêutica esteja contido em forma moída, amorfa ou já dissolvida. Preferencialmente, o Vardenafil ou o sal de Vardenafil é acrescentado em forma micronizada, cujo tamanho médio de partícula é menor do que 20 µm. O teor de Vardenafil ou do sal de Vardenafil na forma farmacêutica de rápida desintegração na boca encontra-se preferentemente entre 0,8% e 25% (calculado como base de Vardenafil).

25 O sal de Vardenafil é convertido em um dos processos conhecidos para uma forma farmacêutica de rápida desintegração na boca. Nesse caso, entende-se como forma farmacêutica de rápida desintegração na boca, que o tempo de desintegração da forma farmacêutica (método da farmacopéia européia) é mais curto do que 3 minutos, preferentemente mais curto 30 do que 1 minuto. Para esse fim, prestam-se a mistura da substância ativa com açúcares, álcoois de açúcares, agentes de distensão ou outros promotores de desintegração, bem como outros coadjuvantes, tais como agentes

tensoativos, lubrificantes, agentes de regulação de escoamento, aromatizantes, corantes ou materiais de enchimento e prensagem em uma máquina de preparar comprimidos. Nesse caso, prefere-se o uso de álcoois de açúcares, tal como manitol ou sorbitol, especialmente em uma concentração (em relação ao comprimido pronto) de 40% até 99%. Alternativamente, o sal de Vardenafil pode ser dissolvido ou suspenso junto com coadjuvantes, tais como açúcares, álcoois de açúcares, polímeros ou agentes tensoativos em um solvente aquoso, a solução ou suspensão é dosada em uma tigela de blister e submetida a um processo de liofilização. Também de maneira alternativa, o sal de Vardenafil pode ser dissolvido ou suspenso junto com coadjuvantes, tais como formadores de filme, plastificantes, aromatizantes e corantes em um solvente orgânico e ser elaborado para um filme. Também é possível uma produção de filme isenta de solvente com formulações de filmes fusíveis. Após a produção, os filmes são cortados em pedaços correspondentes a uma dose única.

Exemplo Comparativo 1

Baixa e lenta absorção de cloridrato de Vardenafil de uma forma farmacêutica para a aplicação através da mucosa bucal.

30 mg de cloridrato de Vardenafil, 54 mg de metilparahidroxibenzoato, 6 mg de propilparahidroxibenzoato e 9 g de sacarose são dissolvidos em cerca de 20 g de água. O pH é ajustado para 3,9 com solução de ácido láctico a 20%. Depois é completado com água para a quantidade total de aplicação de 33,405 g. 11,97 g dessa solução (correspondente a 10 mg de Vardenafil) são aplicados respectivamente a 10 voluntários por 15 minutos por via sublingual. Como comparação é dado, no processo cross-over, um comprimido usual, a ser ingerido com água, que consiste dos seguintes componentes: 11,852 mg de trihidrato de cloridrato de Vardenafil (correspondendo a 10 mg de Vardenafil), 105,023 mg de celulose microcristalina, 6,25 mg de polivinilpirrolidona reticulada transversalmente, 0,625 mg de dióxido de silício coloidal, 1,25 mg de estearato de magnésio, 2,391 mg de hipromelose, 0,797 mg de Macrogol 400, 0,653 mg de dióxido de titânio, 0,133 mg de óxido de ferro amarelo e 0,011 mg de óxido de ferro vermelho. Em

comparação com esse comprimido padrão que serve como referência, resulta para a solução aplicada por via sublingual meramente uma biodisponibilidade relativa de 24,6%.

Exemplo Comparativo 2

5 Baixa e lenta absorção de Vardenafil de uma forma farmacêutica para a aplicação através da mucosa bucal.

2 g de Vardenafil, 0,1 g de palmitato de ascorbila, 0,5 g de α-tocoferol e 7,8 g de trometamol são dissolvidos em 250 g de polissorbato 20,

400 g de 1,2 propilenoglicol, 250 g de etanol a 96%, 35,8 g de ácido clorídri-

10 co 1 M e 52,6 g de água. 5 ml dessa solução (correspondendo a 10 mg de Vardenafil) são dados a 10 voluntários por 15 minutos por via sublingual. Na comparação cross-over, os voluntários recebem o comprimido de 10 mg de Vardenafil descrito no exemplo comparativo 1 como referência, que é ingerido com água. A biodisponibilidade relativa da solução aplicada por via sub-

15 lingual perfaz 18,9%.

Exemplo Comparativo 3

Baixa e lenta absorção de silato de filme de Vardenafil de uma forma farmacêutica para a aplicação através da mucosa bucal.

10 voluntários recebem em cada caso por 15 minutos um comprimido aplicado por via sublingual, que consiste em 2,39 mg de monomesilato de Vardenafil, 0,0986 mg de ácido metanossulfônico, 20 mg de manitol, 2 mg de croscarmelose sódica, 25,3 mg de celulose microcristalina, 1 mg de estearato de magnésio e 0,25 mg de dióxido de silício altamente disperso. O comprimido tem um tempo de desintegração de 4 minutos. Na comparação 20 cross-over, os voluntários recebem o comprimento de 10 mg de Vardenafil descrito no exemplo comparativo 1 como referência, que é ingerido com água. A disponibilidade relativa do comprimido sublingual de dose normatizada perfaz 43,9%.

Exemplo Comparativo 4

30 Falta uma alta biodisponibilidade no caso de um comprimido de rápida desintegração na boca, não de acordo com a invenção.

11 voluntários receberam respectivamente um comprido de rápi-

da desintegração na boca, constando de 10,7 mg de dihidrato de Vardenafil (correspondente a 10 mg de Vardenafil), 0,484 mg de óxido de ferro amarelo, 0,066 mg de óxido de ferro vermelho, 1,1 mg de aroma de damasco, 4,4 mg de aspartame, 6,6 mg de estearato de magnésio e 196,65 mg de Pharmaburst® (mistura de coadjuvante usual comercialmente da Firma SPI). Esse comprimido de rápida desintegração na boca não é de acordo com a invenção, pois em 10 ml de solução de cloreto de sódio fisiológico a 25°C, só se dissolve cerca de 0,1 mg de dihidrato de Vardenafil (correspondendo a cerca de 1% da dose aplicada) e desse modo, o critério de solubilidade da forma da substância ativa aplicada não é preenchido. Na comparação cross-over em relação ao comprimido de referência citado no exemplo comparativo 1, a biodisponibilidade relativa perfaz 97,3%.

Exemplo Comparativo 5

Falta alta biodisponibilidade em um comprimido de rápida desintegração na boca, não de acordo com a invenção.

11 voluntários receberam respectivamente um comprido que se desintegra na boca, constando de 10,7 mg de dihidrato de Vardenafil (correspondente a 10 mg de Vardenafil), 5 mg de ácido succínico moído, 0,484 mg de óxido de ferro amarelo, 0,066 mg de óxido de ferro vermelho, 1,1 mg de aroma de damasco, 4,4 mg de aspartame, 6,6 mg de estearato de magnésio e 191,65 mg de Pharmaburst® (mistura de coadjuvante usual comercialmente da Firma SPI). Esse comprimido de rápida desintegração na boca não é de acordo com a invenção, pois a liberação da substância ativa em 900 ml de solução de cloreto de sódio fisiológica a 37°C e 50 rotações por minuto no aparelho agitador com pás USP perfaz apenas 40% em 5 minutos e desse modo, o critério de velocidade de dissolução de acordo com a invenção não é preenchido. Na comparação cross-over em relação ao comprimido de referência citado no exemplo comparativo 1, a biodisponibilidade relativa perfaz 101,8%.

Exemplo 6

Comprovação da alta biodisponibilidade em um comprimido de acordo com a invenção, de rápida desintegração na boca.

12 voluntários receberam respectivamente um comprimido de rápida desintegração na boca, constando de 11,85 mg de trihidrato de cloridrato de Vardenafil, 0,55 mg de óxido de ferro amarelo, 0,075 mg de óxido de ferro vermelho, 0,75 mg de aroma de damasco, 0,125 mg de neohesperidin-dihidrocalcone, 2,50 mg de aspartame, 0,625 mg de dióxido de silício altamente disperso, 3,125 mg de estearato de magnésio e 105,4 mg de Pharmaburst®. Da substância ativa utilizada, dissolvem-se a 25°C em 10 ml de solução de cloreto de sódio fisiológica, cerca de 10,4 mg (correspondendo a 8,8 mg de Vardenafil) e desse modo, 88% da dose. A liberação da substância ativa em 900 ml de solução de cloreto de sódio fisiológica a 37°C e 50 rotações por minuto no aparelho agitador com pás USP perfaz 73% em 5 minutos. Desse modo, é preenchido o critério de solubilidade e de dissolução de acordo com a invenção. Em comparação com o comprimido de referência descrito no exemplo comparativo 1, a biodisponibilidade relativa perfaz 141%. Os parâmetros farmacológicos correspondentes são representados comparativamente na tabela 1 (anexo), a evolução das concentrações plasmáticas médias, na figura 1 (anexo).

Exemplo 7

Comprovação da alta biodisponibilidade em um comprimido de acordo com a invenção, de rápida desintegração na boca.

12 voluntários receberam respectivamente um comprimido de desintegração na boca, constando de 5,93 mg de trihidrato de cloridrato de Vardenafil, 0,352 mg de óxido de ferro amarelo, 0,048 mg de óxido de ferro vermelho, 0,48 mg de aroma de damasco, 0,08 mg de neohesperidin-dihidrocalcone, 1,60 mg de aspartame, 0,40 mg de dióxido de silício altamente disperso, 2 mg de estearato de magnésio e 69,11 mg de Pharmaburst®. A substância ativa utilizada dissolve-se a 25°C em 10 ml de solução de cloreto de sódio fisiológica em 91%. A liberação da substância ativa em 900 ml de solução de cloreto de sódio fisiológica a 37°C e 50 rotações por minuto no aparelho agitador com pás USP perfaz 78% em 5 minutos. Desse modo, são preenchidos o critério de solubilidade e de velocidade de dissolução de acordo com a invenção. Como comparação, administra-se no pro-

cesso cross-over um comprimido usual, a ser ingerido com água, que consiste nos seguintes componentes: 5,926 mg de trihidrato de cloridrato de Vardenafil (correspondendo a 5 mg de Vardenafil), 75,419 mg de celulose microcristalina, 4,35 mg de polivinilpirrolidona reticulada transversalmente,

- 5 0,435 mg de dióxido de silício coloidal, 0,87 mg de estearato de magnésio, 1,664 mg de hipromelose, 0,555 mg de Macrogol 400, 0,455 mg de dióxido de titânio, 0,092 mg de óxido de ferro amarelo e 0,007 mg de óxido de ferro vermelho. Em comparação com esse comprimido de referência, a biodisponibilidade relativa perfaz 149,6%.

10 Ainda até 12 horas após a aplicação do comprimido de acordo com a invenção, as concentrações plasmáticas são maiores do que aquelas após a administração do comprimido padrão.

Exemplo 8

15 Comprovação da alta biodisponibilidade em um comprimido de acordo com a invenção, de rápida desintegração na boca.

Em um misturador de relha são misturados os seguintes componentes: 697 g de trihidrato de cloridrato de Vardenafil micronizado, 500 g de uma pré-mistura de corante formada de 4,4% de óxido de ferro amarelo, 0,6% de óxido de ferro vermelho e 95% de Pharmaburst®, 30 g de aroma de damasco, 5 g de neohesperidin-dihidrocalcone, 100 g de aspartame e 3518 g de Pharmaburst®. A mistura em pó é misturada em um misturador de queda livre com 25 g de dióxido de silício altamente disperso e peneirada através de uma peneira de 0,5 mm. Essa mistura é misturada com 125 g de estearato de magnésio em um misturador de queda livre por 5 minutos. A mistura em pó pronta é prensada em uma prensa de comprimidos para formar comprimidos redondos com uma massa de 170 mg, um diâmetro de 8 mm e uma resistência à ruptura de cerca de 35 N. Como comparação no processo cross-over, é administrado um comprimido usual, a ser ingerido com água, que consiste nos seguintes componentes: 23,705 mg de trihidrato de cloridrato de Vardenafil (correspondendo a 20 mg de Vardenafil), 141,797 mg de celulose microcristalina, 8,85 mg de polivinilpirrolidona reticulada transversalmente, 0,885 mg de dióxido de silício coloidal, 1,77 mg de estearato de

magnésio, laqueado com: 3,385 mg de hipromelose, 1,128 mg de Macrogol 400, 0,925 mg de dióxido de titânio, 0,188 mg de óxido de ferro amarelo e 0,015 mg de óxido de ferro vermelho. Na comparação com esse comprimido de referência, a biodisponibilidade relativa perfaz 128,2%.

5 Exemplo 9

São misturados e em seguida granulados em um cilindro: 18,96 kg de trihidrato de cloridrato de Vardenafil, 76,54 kg de celulose microcristalina, 20 kg de crospovidone e 80 kg de silicato de cálcio. O granulado é posteriormente misturado com: 1 kg de dióxido de silício altamente disperso, 0,5 kg de sucralose, 1 kg de aroma de laranja pulverizado e 2 kg de estearato de magnésio peneirado. A mistura pronta é prensada em uma prensa de concentricidade para formar comprimidos com um diâmetro de 7 mm e 125 mg de massa.

Exemplo 10

15 Os seguintes componentes são misturados: 21,4 kg de dihidrato de Vardenafil, 60 kg de ácido succínico moído, 1,1 kg de sucralose e 342,1 kg de Pharmaburst® B2, 13,2 kg de estearato de magnésio peneirado e 2,2 kg de aroma de laranja pulverizado. A mistura é prensada para formar comprimidos de 9 mm de diâmetro e 220 mg de massa (correspondendo a uma dose de 10 mg de Vardenafil).

10 mg de Vardenafil e 300 mg de ácido succínico dissolvem-se a 25°C em 10 ml de solução de cloreto de sódio fisiológica. A velocidade de dissolução dos comprimidos perfaz 90% em 5 minutos no aparelho agitador com pás USP com 900 ml de solução de cloreto de sódio fisiológica, 37°C e 25 rotações por minuto.

Tabela 1
Parâmetros farmacocinéticos de Vardenafil

	A	B
	comprimido de acordo com a invenção, de rápida desintegração na boca geo.mean geo. % CV (N=12)	comprimido usual a ser ingerido com água geo.mean geo. % CV (N=12)
AUC [μg*h/l]	32,2 (32,0)	22,8 (38,2)
f _{rel} (A:B) [%]	140,9 (120,2 – 165,2)	
C _{max} [μg/l]	7,51 (43,9)	7,35 (39,5)
t _{max} [h]	0,875 (0,50-2,50)	0,75 (0,50-2,00)
t _{1/2} [h]	4,12 (22,1)	4,08 (24,0)

t_{max} como médio (mínimo – máximo)

f_{rel} como estimativa de pontos (90% de intervalo de confidência).

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação farmacêutica, que se desintegra rapidamente na boca, contendo Vardenafil, caracterizada pelo fato de que pelo menos 80% da dose de Vardenafil da forma de substância utilizada a 25°C dissolve-se em 10 ml de solução de cloreto de sódio fisiológica e a taxa de liberação da formulação farmacêutica em 900 ml de solução de cloreto de sódio fisiológica dentro dos primeiros 5 minutos no aparelho agitador com pás USP com 50 rotações por minuto a 37°C, perfaz pelo menos 70%.
2. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, contendo Vardenafil em forma de um sal com um ácido ou Vardenafil com um ácido.
3. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 2, contendo cloridrato de Vardenafil ou trihidrato de cloridrato de Vardenafil.
4. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 3, contendo cloridrato de Vardenafil ou trihidrato de cloridrato de Vardenafil em forma micronizada com um tamanho médio de partículas menor do que 20 µm.
5. Formulação farmacêutica de acordo com uma das reivindicações 1 até 4, contendo 40% até 99% de álcoois de açúcar.
6. Formulação farmacêutica de acordo com uma das reivindicações 1 até 5, em uma embalagem farmacêutica com uma referência a uma bula, etiqueta ou cartão de embalagem, para que a formulação farmacêutica seja colocada na cavidade oral e seja ingerida após sua desintegração.

Evolução da concentração plasmática média após administração de 10 mg de Vadernafil em preparação de acordo com a invenção conforme o exemplo 6 (triângulos pretos) e como comprimido padronizado (círculos abertos)

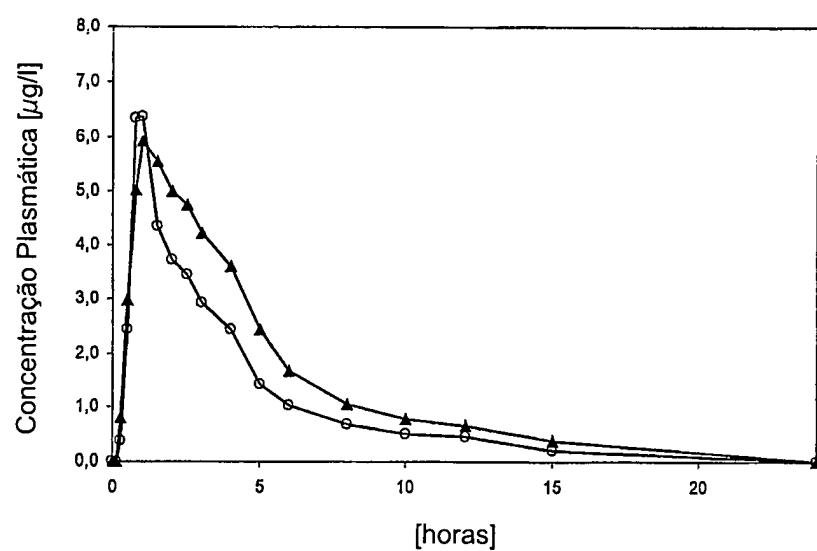


Fig. 1

RESUMO

Patente de Invenção: "**FORMAS FARMACÊUTICAS COM CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS APERFEIÇOADAS**".

A presente invenção refere-se a novas formulações farmacêuticas de Vardenafil, que se dissolvem rapidamente na boca e que levam a um aumento da biodisponibilidade e a uma evolução da concentração plasmática em patamar, bem como processo para a sua produção.