

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2006.02.16	(73) Titular(es): BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT MÜLLERSTRASSE 178 13353 BERLIN DE
(30) Prioridade(s): 2005.03.01 DE 102005009240	
(43) Data de publicação do pedido: 2007.11.28	(72) Inventor(es): PETER SERNO DE YUTAKA HAYAUCHI DE ROLAND HEINIG DE KERSTIN PAULI DE
(45) Data e BPI da concessão: 2012.04.11 116/2012	(74) Mandatário: MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA AV LIBERDADE, Nº. 69 - 3º D 1250-148 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **FORMAS FARMACÊUTICAS COM PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS MELHORADAS**

(57) Resumo:

A INVENÇÃO DIZ RESPEITO A NOVAS FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS DE VARDENAFIL QUE SE DISSOLVEM RAPIDAMENTE NA BOCA E QUE DÃO ORIGEM A UM AUMENTO NA BIODISPONIBILIDADE E UMA CURVA DE CONCENTRAÇÃO NO PLASMA COM A FORMA DE UM PATAMAR, BEM COMO UM MÉTODO PARA A SUA PRODUÇÃO.

RESUMO**"FORMAS FARMACÊUTICAS COM PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS
MELHORADAS"**

A invenção diz respeito a novas formulações farmacêuticas de vardenafil que se dissolvem rapidamente na boca e que dão origem a um aumento na biodisponibilidade e uma curva de concentração no plasma com a forma de um patamar, bem como um método para a sua produção.

DESCRIÇÃO**"FORMAS FARMACÊUTICAS COM PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS
MELHORADAS"**

O presente pedido de patente de invenção diz respeito a novas formulações de fármaco de vardenafil que se desintegram rapidamente na boca e que dão origem a uma biodisponibilidade aumentada e a um perfil de concentração no plasma do tipo patamar, e a um processo para a sua preparação.

Os derivados de imidazotriazinona, tais como vardenafil, bem como a sua utilização como inibidor de cGMP-fosfodiesterase e o seu espectro de actividade são conhecidos (por exemplo, documento WO 99/24433), estando o composto comercialmente disponível sob a designação Levitra®. No entanto, a utilização terapêutica de vardenafil é afectada negativamente devido à sua reduzida biodisponibilidade, cerca de 14%, e a diminuição rápida da concentração no plasma decorrida cerca de 1 hora após a administração de vardenafil. Em princípio, uma biodisponibilidade reduzida resulta numa variabilidade elevada nas concentrações no plasma para indivíduos diferentes e, além disso, a dosagem deverá ser aumentada para se atingir uma exposição particular. A diminuição rápida da concentração no plasma decorrida cerca de 1 hora após a administração por via oral de vardenafil está associada ao risco de uma subsequente reduzida actividade terapêutica. Assim sendo, os pacientes têm de controlar cuidadosamente o tempo de administração para beneficiarem de concentrações elevadas no plasma.

Por estes motivos, foram já realizadas tentativas para proporcionar uma formulação de fármaco de vardenafil que solucione um dos problemas referidos. No pedido de patente de invenção US 2003/0134861 A1 encontram-se descritas formulações para a administração por via transmucosal de inibidores de fosfodiesterase, por exemplo, formas de fármaco para administração bucal ou comprimidos sublinguais. No entanto, conforme é evidente a partir dos exemplos 1 a 3 de comparação, a administração por via da mucosa oral de vardenafil proporciona concentrações no plasma bastante insatisfatórias com uma adsorção lenta, incompleta e bastante variável do composto activo.

Além disso, foram já descritas (WO 00/24383) formulações de fármaco que apresentam uma libertação retardada de inibidores de cGMP-fosfodiesterase. Tais formulações de fármaco podem solucionar o problema da diminuição rápida das concentrações no plasma. No entanto, as formulações de fármaco de libertação retardada são largas e, para alguns pacientes, difíceis de engolir. Além do mais, estas formulações não são dirigidas ao problema da fraca biodisponibilidade do vardenafil.

Além do mais, foram já descritas formulações de fármaco de inibidores de cGMP-fosfodiesterase que se desintegram na boca. No documento US 6 221 402 encontra-se descrita uma formulação de fármaco para compostos activos utilizada para a impotência, em que o núcleo que contém o composto activo é revestido, *inter alia*, com um polímero insolúvel na saliva. No documento US 2002/0002172 encontra-se descrita uma formulação de fármaco do inibidor de cGMP-fosfodiesterase, sildenafil, a qual se desintegra na boca e que contém o composto activo sob a forma de uma base

livre fracamente solúvel em água. Tais formulações de fármaco que se desintegram na boca apresentam a vantagem de serem fáceis de tomar pelo paciente, uma vez que a formulação de fármaco se desintegra na boca. No entanto, tal formulação não aumenta a biodisponibilidade nem proporciona uma retenção mais longa das concentrações no plasma. Visto que o paciente engole a formulação de fármaco desintegrada após um curto período de tempo, tal como no caso de um comprimido convencional para deglutição, o composto activo apenas se dissolve no estômago. Assim sendo, no melhor caso, a biodisponibilidade resultante é semelhante à da administração por deglutição de comprimidos convencionais.

De um modo surpreendente, foram agora descobertas formulações de fármaco de vardenafil que se desintegram na boca e que dão origem a uma biodisponibilidade aumentada e a um perfil de concentrações no plasma de tipo patamar. Comparativamente com um comprimido convencional para deglutição com água, as formulações de acordo com a invenção possuem uma biodisponibilidade consideravelmente superior. Neste caso, as concentrações mais elevadas no plasma são atingidas, em particular, no período em que, no caso dos comprimidos convencionais para engolir, as concentrações no plasma estão novamente a diminuir, isto é, por exemplo, no período compreendido entre 0 e 5 horas após se ter atingido a concentração máxima no plasma. Assim sendo, para a mesma dose, espera-se uma actividade melhorada para este período. Em particular, o aumento da concentração no plasma mesmo após diversas horas após a administração de uma formulação de fármaco que se liberta e desintegra rapidamente constitui uma descoberta

surpreendente, uma vez que o resultado esperado de se obter uma dissolução mais rápida do composto activo seria um aumento mais rápido e uma diminuição mais rápida das concentrações de vardenafil no plasma.

Assim sendo, a presente invenção proporciona uma formulação de fármaco que contém vardenafil, a qual é caracterizada pelo facto de a solubilidade da forma de vardenafil utilizada numa pequena quantidade de líquido aquoso é suficientemente elevada e a taxa de dissolução da formulação que se desintegra na boca é suficientemente rápida. Concluiu-se que tal pode ser garantido no caso da formulação de fármaco conter a) tri-hidrato de cloridrato de vardenafil e b) um alditol, e pelo menos 80% da dose de vardenafil na forma de substância utilizada se dissolver a 25°C em 10 mL de solução de soluto salino fisiológico e no caso da taxa de libertação a partir da formulação de fármaco em 900 mL de soluto salino fisiológico durante os primeiros 5 minutos fórmula geral pelo menos de 70% (37°C, dispositivo de agitação com pás USP, 50 rotações por minuto).

De acordo com um outro aspecto, a invenção diz respeito à aplicação de um método otimizado para a administração de preparações de acordo com a invenção. Normalmente, as formulações de fármaco transmucosais são colocadas em contacto com a mucosa durante um período tão longo e tão intensamente quanto possível, por exemplo, por adesão de uma película que contém o composto activo à mucosa da boca. Caso tal não seja desejado ou não seja possível, os comprimidos são normalmente engolidos com uma pequena quantidade de líquido. Concluiu-se que ambos os processos apresentem um efeito negativo sobre a

biodisponibilidade obtida para o vardenafil. Pelo contrário, a biodisponibilidade de vardenafil pode ser aumentada no caso de o paciente colocar a formulação de fármaco de acordo com a invenção na cavidade oral, aguardar até que esta desintegre na boca e depois engula a solução ou suspensão resultante. Assim sendo, as formulações de fármaco de acordo com a invenção são embaladas numa embalagem principal, por exemplo, uma garrafa de plástico ou uma embalagem de ampolas, fornecida com uma etiqueta ou com um folheto informativo, no qual se descreve o procedimento de administração referido.

Em particular, para a preparação de novas formulações o vardenafil está presente sob a forma de tri-hidrato de cloridrato de vardenafil. Para se alcançar a taxa de dissolução de acordo com a invenção é ainda vantajoso que o sal de vardenafil na formulação de fármaco esteja presente numa forma moída, amorfa ou já dissolvida. De preferência, o sal de vardenafil é adicionado numa forma micronizada, cujo tamanho médio de partícula é inferior a 20 μm . De preferência, o teor em sal de vardenafil na formulação de fármaco que se desintegra rapidamente na boca está compreendido entre 0,8% e 25% (calculado com base em vardenafil).

De acordo com um dos processos conhecidos, o sal de vardenafil é convertido numa formulação de fármaco que se desintegra rapidamente na boca. Neste caso, a expressão formulações de fármaco que se desintegram rapidamente na boca pretende designar formulações de fármaco em que o tempo de desintegração (método de acordo com a farmacopeia europeia) é inferior a 3 minutos e preferencialmente inferior a 1 minuto. Para se alcançar este tempo, o

composto activo é adequadamente misturado com açúcares, alditóis, desintegrastes ou outras substâncias que promovem a desintegração, bem como outros auxiliares, tais como agentes tensioactivos, lubrificantes, reguladores de fluxo, edulcorantes, corantes ou cargas, e submete-se a mistura a compactação numa máquina para a preparação de comprimidos. A formulação de acordo com a invenção contém alditóis, tais como manitol e sorbitol, particularmente numa concentração (com base no comprimido acabado) compreendida entre 40% e 99%. Em alternativa, o sal de vardenafil pode ser dissolvido ou colocado em suspensão num solvente aquoso em conjunto com substâncias auxiliares, tais como açúcares, alditóis, polímeros ou agentes tensioactivos, introduzindo-se a solução ou suspensão em cavidades de ampolas e submetendo a um processo de liofilização. De acordo com outra alternativa, o sal de vardenafil pode ser dissolvido ou colocado em suspensão num solvente orgânico em conjunto com substâncias auxiliares, tais como formadores de película, plastificantes, edulcorantes e corantes, sendo depois processado para se obter uma película. Também é possível utilizar uma preparação de película isenta de solvente, recorrendo a formulações de película fundíveis. Após a preparação, as películas são cortadas em bocados, que correspondem a uma dose individual.

Exemplo 1 de comparação

Absorção reduzida e lenta de cloridrato de vardenafil a partir de uma formulação de fármaco para administração por via da mucosa da boca

Dissolve-se 30 mg de cloridrato de vardenafil, 54 mg de para-hidroxibenzoato de metilo, 6 mg de para-

hidroxibenzoato de propilo e 9 mg de sacarose em cerca de 20 g de água. Ajusta-se o valor de pH até 3,9 utilizando uma solução de ácido láctico a 20%. Utilizando água, preenche-se a mistura até um total de 33,405 g. Em cada caso, administra-se por via sublingual 11,97 g desta solução (que corresponde a 10 mg de vardenafil) durante 15 minutos a 10 voluntários. Para comparação, administra-se pelo método de delineamento cruzado um comprimido convencional que deverá ser engolido com água e que compreende os componentes seguintes: 11,852 mg de tri-hidrato de cloridrato de vardenafil (que corresponde a 10 mg de vardenafil), 105,023 mg de celulose microcristalina, 6,25 mg de polivinilpirrolidona reticulada, 0,625 mg de sílica 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. A biodisponibilidade relativa para a solução administrada por via sublingual obtida em comparação com a deste comprimido sublingual, como referência, é apenas de 24,6%.

Exemplo 2 de comparação

Absorção reduzida e lenta de vardenafil a partir de uma formulação de fármaco para administração por via da mucosa da boca

Dissolve-se 2 g de vardenafil, 0,1 g de palmitato de ascorbilo, 0,5 g de α -tocoferol e 7,8 g de trometamol em 250 g de polissorbato 20, 400 g de 1,2-propileno-glicol, 250 g de etanol a 96%, 35,8 g de ácido clorídrico 1 M e 52,6 g de água. Administra-se, por via sublingual, 5 mL desta solução (que corresponde a 10 mg de vardenafil) a 10

voluntários durante 15 minutos. Na comparação por delineamento cruzado, administra-se o comprimido de 10 mg de vardenafil descrito no exemplo 1 de comparação, o qual é engolido com água, aos voluntários como referência. A biodisponibilidade relativa da solução administrada por via sublingual é de 18,9%.

Exemplo 3 de comparação

Absorção reduzida e lenta de mesilato de vardenafil a partir de uma formulação de fármaco para administração por via da mucosa da boca

Para cada caso, administra-se por via sublingual e durante 15 minutos a 10 voluntários um comprimido constituído por 2,39 mg de monomesilato de vardenafil, 0,0986 mg de ácido metano-sulfónico, 20 mg de manitol, 2 mg de croscarmellose de sódio, 25,3 mg de celulose microcristalina, 1 mg de estearato de magnésio e 0,25 mg de sílica finamente dividida. O tempo de desintegração do comprimido é de 4 minutos. Na comparação por delineamento cruzado, o comprimido de 10 mg de vardenafil descrito no exemplo 1 de comparação, que é engolido com água, é administrado aos voluntários como referência. A disponibilidade relativa do comprimido sublingual, normalizado para a dose, é de 43,9%.

Exemplo 4 de comparação

Ausência de biodisponibilidade aumentada no caso de um comprimido não de acordo com a invenção que se desintegre rapidamente na boca

É administrado a cada um de 11 voluntários um comprimido que se desintegra rapidamente na boca e que é

constituído por 10,7 mg de di-hidrato de vardenafil (que corresponde 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 alperce, 4,4 mg de aspartamo, 6,6 mg de estearato de magnésio e 196,65 mg de Pharmaburst® (mistura comercial de auxiliares da empresa SPI). Este comprimido, que se desintegra rapidamente na boca, não está de acordo com a invenção visto que a 25°C, apenas cerca de 0,1 mg de di-hidrato de vardenafil (que corresponde a cerca de 1% da dose administrada) se dissolve em 10 mL de soluto salino fisiológico, não sendo assim satisfeito o critério de solubilidade para a forma de composto activo utilizada. Na comparação por delineamento cruzado referente ao comprimido descrito no exemplo 1 de comparação, a biodisponibilidade relativa é de 97,3%.

Exemplo 5 de comparação

Ausência de biodisponibilidade aumentada no caso de um comprimido não de acordo com a invenção que se desintegre rapidamente na boca

Administra-se a cada um de 11 voluntários um comprimido que se desintegra rapidamente na boca, o qual é constituído por 10,7 mg de di-hidrato de vardenafil (que corresponde 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 alperce, 4,4 mg de aspartamo, 6,6 mg de estearato de magnésio e 191,65 mg de Pharmaburst® (mistura comercial de auxiliares da empresa SPI). Este comprimido que se desintegra rapidamente na boca não está de acordo com a invenção visto que a libertação de composto activo em 900 mL de soluto salino

fisiológico a 37°C e a 50 rotações por minuto num dispositivo de agitação com pás USP é apenas de 40% em 5 minutos, não sendo assim satisfeito o critério da taxa de dissolução de acordo com a invenção. Na comparação por delineamento cruzado com o comprimido de referência apresentado no exemplo 1 de comparação, a biodisponibilidade relativa é de 101,8%.

Exemplo 6

Demonstração de biodisponibilidade aumentada para um comprimido de acordo com a invenção que se desintegra rapidamente na boca

Administra-se a cada um de 12 voluntários um comprimido que se desintegra rapidamente na boca e que é constituído por 11,85 mg de tri-hidrato 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 alperce, 0,125 mg de di-hidrocalcona de neo-hesperidina, 2,50 mg de aspartamo, 0,625 mg de sílica finamente dividida, 3,125 mg de estearato de magnésio e 105,4 mg de Pharmaburst®. A 25°C, cerca de 10,4 mg (que correspondem a 8,8 mg de vardenafil), isto é, 88% da dose de composto activo utilizada, dissolvem-se em 10 mL de soluto salino fisiológico. A libertação de composto activo em 900 mL de soluto salino fisiológico a 37°C e a 50 rotações por minuto num dispositivo de agitação com pás USP é de 73% em 5 minutos. Assim, são satisfeitos os critérios de solubilidade e de taxa de dissolução de acordo com a invenção. A biodisponibilidade relativa, em comparação com o comprimido de referência descrito no exemplo 1 de comparação, é de 141%. Os parâmetros farmacocinéticos

correspondentes e o perfil de concentração média no plasma são apresentados de um modo comparativo no quadro 1 (em anexo) e na figura 1 (em anexo), respectivamente.

Exemplo 7

Demonstração de biodisponibilidade aumentada para um comprimido de acordo com a invenção que se desintegra rapidamente na boca

Administra-se a cada um de 11 voluntários um comprimido que se desintegra rapidamente na boca e que é constituído por 5,93 mg de tri-hidrato 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 alperce, 0,08 mg de di-hidrocalcona de neo-hesperidina, 1,60 mg de aspartamo, 0,40 mg de sílica finamente dividida, 2 mg de estearato de magnésio e 69,11 mg de Pharmaburst®. A 25°C, 91% do composto activo utilizado é dissolvido em 10 mL de soluto salino fisiológico. A libertação de composto activo em 900 mL de soluto salino fisiológico a 37°C e a 50 rotações por minuto num dispositivo de agitação com pás USP é de 78% em 5 minutos. Assim, são satisfeitos os critérios de solubilidade e de taxa de dissolução de acordo com a invenção. Para comparação, administra-se um comprimido convencional que deverá ser engolido com água por meio de um método de delineamento cruzado, o qual é constituído pelos componentes seguintes: 5,926 mg de tri-hidrato de cloridrato de vardenafil (que corresponde a 5 mg de vardenafil), 75,419 mg de celulose microcristalina, 4,35 mg de polivinilpirrolidona reticulada, 0,435 mg de sílica 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. A biodisponibilidade relativa, em comparação com este comprimido de referência, é de 149,6%. Mesmo decorridas 12 horas após a administração do comprimido de acordo com a invenção, as concentrações no plasma eram superiores às verificadas para a administração do comprimido convencional.

Exemplo 8

Demonstração de biodisponibilidade aumentada para um comprimido de acordo com a invenção que se desintegra rapidamente na boca

Mistura-se os componentes seguintes numa misturadora de lâminas: 697 g de tri-hidrato de cloridrato de vardenafil micronizado, 500 g de uma pré-mistura corante constituída por 4,4% de óxido de ferro amarelo, 0,6% de óxido de ferro vermelho e 95% de Pharmaburst®, 30 g de aroma de alperce, 5 g de di-hidrocalcona de neo-hesperidina, 100 g de aspartamo e 3518 g de Pharmaburst®. Mistura-se a mistura em pó numa misturadora de tambor com 25 g de sílica finamente dividida e faz-se passar através de um crivo de 0,5 mm. Mistura-se esta mistura numa misturadora de tambor com 125 g de estearato de magnésio durante 5 minutos. Numa máquina de compactação de comprimidos, compacta-se a mistura de pó acabada até se obter comprimidos redondos com uma massa de 170 mg, um diâmetro de 8 mm e uma resistência à fractura de cerca de 35 N. Para comparação, administra-se pelo método de delineamento cruzado um comprimido convencional que deverá ser engolido, o qual é constituído pelos componentes seguintes: 23,705 mg de tri-hidrato de cloridrato de vardenafil (que corresponde a 20 mg de

vardeafil), 141,797 mg de celulose microcristalina, 8,85 mg de polivinilpirrolidona reticulada, 0,885 mg de sílica coloidal, 1,77 mg de estearato de magnésio, revestido 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. A biodisponibilidade relativa, em compactação com este comprimido de referência, é de 128,2%.

Exemplo 9 (este exemplo não é abrangido pelo âmbito dos requisitos e não faz parte da invenção)

Mistura-se os componentes seguintes e depois submete-se a granulação a seco num cilindro: 18,96 kg de tri-hidrato de cloridrato de vardeafil, 76,54 kg de celulose microcristalina, 20 kg de crospovidona e 80 kg de silicato de cálcio. Mistura-se então os grânulos com: 1 kg de sílica finamente dispersa, 0,5 kg de sucralose, 1 kg de aroma de laranja e 2 kg de estearato de magnésio passado por um crivo. Compacta-se a mistura finalizada num dispositivo de compactação rotativo para se obter comprimidos com um diâmetro de 7 mm e uma massa de 125 mg.

Exemplo 10 (este exemplo não é abrangido pelo âmbito dos requisitos e não faz parte da invenção)

Mistura-se os componentes seguintes: 21,4 kg de di-hidrato de vardeafil, 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 passado por um crivo e 2,2 kg de aroma de laranja. Compacta-se a mistura para se obter comprimidos que possuem um diâmetro de 9 mm e uma massa de 220 mg (que corresponde a uma dose de 10 mg de vardeafil).

A 25°C, 10 mg de vardenafil e 30 mg de ácido succínico dissolvem-se completamente em 10 mL de soluto salino fisiológico. A taxa de dissolução dos comprimidos é de 90% em 5 minutos no dispositivo de agitação a pás USP com 900 mL de soluto salino fisiológico, a 37°C e 50 rotações por minuto.

Quadro 1

Parâmetros farmacocinéticos de vardenafil

	A	B
	Comprimido de acordo com a invenção que se desintegra rapidamente na boca geo.mean.geo.%CV (N = 12)	Comprimido convencional para ser engolido com água geo.mean.geo.%CV (N = 12)
ASC [$\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$]	32,2 (32,0)	22,8 (38,2)
$f_{\text{rel.}}$ (A:B) [%]	140,9 (120,2 -165,2)	
$C_{\text{máx.}}$ [$\mu\text{g/L}$]	7,51 (43,9)	7,35 (39,5)
$t_{\text{máx.}}$ [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)
$t_{\text{máx.}}$ como média (mínimo - máximo)		
$f_{\text{rel.}}$ como ponto estimado (intervalo de confiança de 90%)		

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

A presente listagem de referências citadas pela requerente é apresentada meramente por razões de conveniência para o leitor. Não faz parte da patente de invenção europeia. Embora se tenha tomado todo o cuidado durante a compilação das referências, não é possível excluir a existência de erros ou omissões, pelos quais o EPO não assume nenhuma responsabilidade.

Patentes de invenção citadas na descrição

- WO 9924433 A [0002]
- US 20030134861 A1 [0003]
- WO 0024383 A [0004]
- US 6221402 B [0005]
- US 20020002172 A [0005]

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação de fármaco que se desintegra rapidamente na boca e que compreende a) tri-hidrato de cloridrato de vardenafil e b) alditol, **caracterizada pelo facto de** pelo menos 80% da dose de vardenafil na forma de substância utilizada ser dissolvida a 25°C em 10 mL de soluto salino fisiológico e a taxa de libertação a partir d formulação de fármaco em 900 mL de soluto salino fisiológico durante os primeiros 5 minutos num dispositivo de agitação a pás da USP a 50 rotações por minuto e a 37°C ser pelo menos de 70%.
2. Formulação de fármaco de acordo com a reivindicação 1, que compreende tri-hidrato de cloridrato de vardenafil sob uma forma moída, amorfa ou já dissolvida.
3. Formulação de fármaco de acordo com a reivindicação 1, que compreende tri-hidrato de cloridrato de vardenafil numa forma micronizada com um tamanho médio de partícula inferior a 20 µm.
4. Formulação de fármaco de acordo com uma ou várias das reivindicações 1 a 3, que compreende entre 40% e 99% de alditóis.
5. Formulação de fármaco de acordo com uma ou várias das reivindicações 1 a 4, que compreende manitol como alditol.
6. Formulação de fármaco de acordo com uma ou várias das reivindicações 1 a 5, que compreende sorbitol como alditol.

7. Formulação de fármaco de acordo com uma ou várias das reivindicações 1 a 5, que compreende uma mistura de manitol e sorbitol como alditol.

8. Formulação de fármaco de acordo com uma ou várias das reivindicações 1 a 7, que compreende entre 0,8% e 25% de vardenafil, calculado como base livre de vardenafil.

9. Formulação de fármaco de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 5 numa embalagem de fármaco com um aviso no folheto informativo, etiqueta ou caixa de embalagem, no qual é descrito que a formulação de fármaco deverá ser inserida na cavidade oral e, após a sua desintegração, deverá ser engolida.

Figura 1

Perfil de concentração média no plasma após administração de 10 mg de vardenafil numa preparação de acordo com a invenção e em conformidade com o exemplo 6 (triângulos pretos) e como um comprimido convencional (círculos abertos).

