



(12) **PATENT**

(19) **NO**

(11) **332368**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61P 15/10 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20074848(332368)	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2006.02.16 PCT/EP2006/001393
(22)	Inng.dag	2007.09.24	(85)	Videreføringsdag	2007.09.24
(24)	Løpedag	2006.02.16	(30)	Prioritet	2005.03.01, DE, 10 2005 009 240
(41)	Alm.tilgj	2007.09.27			
(45)	Meddelt	2012.09.03			
(73)	Innehaver	Bayer Schering Pharma AG, DE- LEVERKUSEN, Tyskland			
(72)	Oppfinner	Peter Serno, Offenbachstrasse 12, DE-51467 BERGISCH GLADBACH, Tyskland Roland Heinig, Rückertweg 53, DE-42115 WUPPERTAL, Tyskland Kerstin Pauli, Saarlandstrasse 54, DE-44139 DORTMUND, Tyskland Yutaka Hayauchi, Heymannstr 38, DE-51373 LEVERKUSEN, Tyskland			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Legemiddelformuleringer med forbedrede farmakokinetiske egenskaper inneholdende vardenafil			
(56)	Anførte publikasjoner	DE 10232113 A1 DOBETTI L: Fast-Melting Tablets: Developments and Technologies, "Pharmaceutical Technology International, Inglewood, CA, US, Vol. 12, no.9, 2000, Side 32-44			
(57)	Sammendrag				

Det er beskrevet nye legemiddelformuleringer av vardenafil som oppløses raskt i munnen og fører til en forøket biotilgjengelighet og en platåliggende plasmakonsentrasjonsprofil, og fremgangsmåter for fremstilling derav.

Foreliggende oppfinnelse vedrører nye legemiddelformuleringer av vardenafil som desintegrerer raskt i munnen og fører til forøket biotilgjengelighet og en platåliggende plasmakonsentrasjonsprofil.

- 5 Imidazotriazinonderivatet vardenafil og dets anvendelse som cGMP fosfodiesterase-inhibitor og dets aktivitetsspektrum er kjent (for eksempel WO 99/24433), og forbindelsen er kommersielt tilgjengelig under navnet Levitra®. Imidlertid påvirkes den terapeutiske anvendelsen av vardenafil i negativ retning ved dens lave biotilgjengelighet på ca. 14% og den raske reduksjonen i plasmakonsentrasjon etter 1 time etter
- 10 administrering av vardenafil. I prinsippet resulterer lav biotilgjengelighet i høy variabilitet av plasmakonsentrasjonene mellom forskjellige individer; videre må doseringen økes for å oppnå en spesiell eksponering. Den raske reduksjonen av plasmakonsentrasjonen ca. 1 time etter oral administrering av vardenafil er forbundet med faren for en etterfølgende redusert terapeutisk aktivitet. Følgelig må pasienter
- 15 tidsinnstille administreringen omhyggelig for å dra fordel av høye plasmakonsentrasjoner.

Av disse grunner har det vært gjort forsøk på å tilveiebringe en legemiddelformulering av vardenafil som løser et av de nevnte problemene. Søknaden US 2003/0134861 A1

20 beskriver formuleringer for transmukosal administrering av fosfodiesteraseinhibitorer, for eksempel bukkale legemiddelsformer eller sublinguale tabletter. Som det imidlertid fremgår fra sammenligningseksempler 1 til 3, resulterer i tilfellet vardenafiladministrering via den orale slimhinnen meget utilfredsstillende plasmakonsentrasjoner med en høyst variabel, ufullstendig og langsom adsorpsjon av den aktive forbindelsen.

25 I tillegg er legemiddelformuleringer som har en forsinket frigivelse av cGMP fosfodiesterinhibitorer beskrevet (WO 00/24383). Slike legemiddelformuleringer kan løse problemet med den raske reduksjonen i plasmakonsentrasjonene. Imidlertid er formuleringer med forsinket frigivelse av legemiddel store og for noen pasienter

30 vanskelige å svelge. Videre løser det ikke problemet med den lave biotilgjengeligheten av vardenafil.

Videre er det beskrevet legemiddelformuleringer av cGMP fosfodiesteraseinhibitorer som desintegrerer i munnen. US 6,221,402 beskriver en legemiddelformulering blant

35 annet for aktive forbindelser mot impotens hvori kjernen inneholdende aktiv forbindelse er belagt blant annet med en polymer som er uoppløselig i spytt. US 2002/0002172 beskriver en legemiddelformulering av cGMP fosfodiesteraseinhibitoren sildenafil som

desintegrerer i munnen og som inneholder den aktive forbindelsen som en dårlig vannoppløselig fri base. Slike legemiddelformuleringer som desintegrerer i munnen har den fordel at de er enkle å ta for pasienten siden legemiddelformuleringen allerede desintegrerer i munnen. De øker imidlertid ikke biotilgjengeligheten og heller ikke tilveiebringer de lenger retensjon av plasmakonsentrasjoner. Siden pasienten svelger den desintegrerte legemiddelformuleringen etter en kort tid, som i tilfellet med en konvensjonell tablett for svelging, oppløses den aktive forbindelsen bare i magen. Følgelig er i beste fall den resulterende biotilgjengeligheten tilsvarende den etter administrering av konvensjonelle svelgetabletter.

10

Overraskende er det nå funnet nye legemiddelformuleringer av vardenafil som desintegrerer i munnen og fører til en forøket biotilgjengelighet og en platåliggende plasmakonsentrasjonsprofil. Sammenlignet med vanlige tabletter som skal svelges med vann, har formuleringene ifølge oppfinnelsen betydelig høyere biotilgjengelighet. Her når de mer forhøyede plasmakonsentrasjonene spesielt i et tidsrom hvor, i tilfellet med konvensjonelle svelgetabletter, plasmakonsentrasjonene allerede avtar igjen, dvs. for eksempel i perioden fra 0 til 5 timer etter at den maksimale plasmakonsentrasjonen var nådd. Som et resultat forventes en forbedret aktivitet for denne perioden ved den samme dosen. Spesielt er økningen i plasmakonsentrasjon selv flere timer etter administreringen av en spesielt raskt desintegrerende og frigivende legemiddelformulering et uventet funn, idet det ventede resultatet av en raskere oppløsning av den aktive forbindelsen heller ville ha vært en raskere økning og en raskere reduksjon av vardenafilplasmakonsentrasjonene.

20

25

Følgelig tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en vardenafilholdig legemiddelformulering som desintegrerer raskt i munnen som er kjennetegnet ved at den omfatter vardenafilhydrokloridtrihydrat og sukkeralkoholer fra 40% til 99%, og videre at minst 80% av vardenafilhydrokloridtrihydratdosen i den anvendte stoffformen oppløses ved 25°C i 10 ml fysiologisk saltvann og frigivelsesraten fra legemiddelformuleringen i 900 ml fysiologisk saltvann i løpet av de første 5 minuttene i USP pedalrørerapparatet ved 50 omdreininger pr. minutt ved 37°C er minst 70%.

30

Ytterligere fordeler oppnås ved anvendelse av en optimalisert fremgangsmåte for administrering av preparatene ifølge oppfinnelsen. Vanligvis bringes transmukosale legemiddelformuleringer i kontakt med slimhinnen så lenge og så intensivt som mulig, for eksempel ved å klebe en film inneholdende aktiv forbindelse til slimhinnen i munnen. Dersom dette ikke er ønsket eller mulig, svelges tabletter generelt med litt

35

- væske. Det er funnet at begge fremgangsmåter har en negativ effekt på den oppnåelige biotilgjengeligheten av vardenafil. Derimot kan biotilgjengeligheten av vardenafil økes når pasienten plasserer legemiddelformuleringen ifølge oppfinnelsen i munnhulen, venter inntil den er desintegrert i munnen og deretter svelger den resulterende
- 5 oppløsningen eller suspensjonen. Følgelig forpakkes legemiddelformuleringen ifølge oppfinnelsen i primær forpakning, for eksempel en plastflaske eller blærepakke, og utstyres med et merke eller et informasjonsblad hvor administreringsprosedyren er beskrevet.
- 10 For å fremstille formuleringene ifølge oppfinnelsen er vardenafil spesifikt tilstede i form av et av dets salter med en syre, nærmere bestemt som vardenafilhydrokloridtrihydrat. Saltene kan være oppløsningsmiddelfrie eller oppløsningsmiddelholdige og kan være tilstede i en forskjellig polymorf form. Eksempler på andre tenkbare salter er vardenafildimesilatmonohydrat eller vardenafil-monomesylat. Imidlertid er salter av
- 15 vardenafil med sitronsyre, vinsyre, ravsyre, svovelsyre, eddiksyre, adipinsyre, glukonsyre, glukuronsyre, glutaminsyre, glutarsyre, glycerofosforsyre, melkesyre, maleinsyre, eplesyre, fosforsyre, laktobionsyre, malonsyre, naftalensulfonsyre, naftalendisulfonsyre eller toluensulfonsyre også mulig. For å oppnå oppløsningsraten ifølge oppfinnelsen, er det videre fordelaktig at vardenafilhydrokloridtrihydratet i
- 20 legemiddelformuleringen er tilstede i malt, amorf eller allerede oppløst form. Vardenafilhydrokloridtrihydratet tilsettes fortrinnsvis i mikronisert form, med en midlere partikkelstørrelse på mindre enn 20 µm. Innholdet av vardenafilhydrokloridtrihydratet i legemiddelformuleringen som desintegrerer raskt i munnen er fortrinnsvis mellom 0,8% og 25% (beregnet som vardenafilbase).
- 25 I en av de kjente fremgangsmåtene omdannes vardenafilbase til en legemiddelformulering som desintegrerer raskt i munnen. Her forstås legemiddelformuleringer som desintegrerer raskt i munnen som legemiddelformuleringer hvor desintegreringstiden (fremgangsmåte ifølge European Pharmacopoeia) er mindre enn 3 minutter, fortrinnsvis
- 30 mindre enn 1 minutt. For å oppnå dette blir den aktive forbindelsen hensiktsmessig blandet med sukkere, sukkeralkoholer, sprengmidler eller andre stoffer som fremmer desintegrering, og også med ytterligere hjelpestoffer så som surfaktanter, smøremidler, flytregulerende midler, smaksstoffer, fargemidler eller fyllstoffer, og kompaktering av blandingen i en tableteringsmaskin. Foretrukket her er anvendelse av sukkeralkoholer,
- 35 så som mannitol eller sorbitol, spesielt i en konsentrasjon (basert på den ferdige tabletten) på fra 40% til 99%. Alternativt kan vardenafilhydrokloridtrihydratet oppløses eller suspenderes i et vandig oppløsningsmiddel sammen med hjelpestoffer så som

sukkere, sukkeralkoholer, polymerer eller surfaktanter, og oppløsningen eller suspensjonen utmåles i blærebrønner og underkastes en fryse-tørkeprosess. Alternativt kan vardenafilsaltet likeledes oppløses eller suspenderes i et organisk oppløsningsmiddel sammen med hjelpestoffer så som filmdannere, myknere, smaksstoffer og fargestoffer og bearbeides til en film. Også mulig er en oppløsningsmiddelfri filmfremstilling ved anvendelse av smeltbare filmformuleringer. Etter fremstillingen kuttes filmene til stykker tilsvarende en individuell dose.

Sammenligningseksempel 1

- 10 Lav og langsom absorpsjon av vardenafilhydroklorid fra en legemiddelformulering for administrering via munnslimhinnen

30 mg vardenafilhydroklorid, 54 mg metylparahydroksybenzoat, 6 mg propylparahydroksybenzoat og 9 g sukrose oppløses i ca. 20 g vann. pH justeres til 3,9 ved anvendelse av melkesyreoppløsning av 20% styrke. Ved å anvende vann, føres blandingen opp til totalt 33,405 g. I hvert tilfelle tilføres 11,97 g av denne oppløsningen (tilsvarer 10 mg vardenafil) sublingualt i 15 minutter til 10 forsøkspersoner. Som sammenligning administreres en vanlig tablett som skal svelges med vann og omfatter følgende komponenter: 11,852 mg vardenafilhydrokloridtrihydrat (tilsvarer 10 mg vardenafil), 105,023 mg mikrokrySTALLinsk cellulose, 6,25 mg tverrbundet polyvinylpyrrolidon, 0,625 mg kolloidalt silisiumoksid, 1,25 mg magnesiumstearat, 2,391 mg hypromellose, 0,797 mg Macrogol 400, 0,653 mg titandioksid, 0,133 mg gult jernoksid og 0,011 mg rødt jernoksid ved cross-over-metoden. Den relative biotilgjengeligheten for den sublingualt administrerte oppløsningen oppnådd i sammenligning med denne standardtablett som tjener som en referanse er bare 24,6 %.

Sammenligningseksempel 2

- 30 Lav og langsom absorpsjon av vardenafil fra en legemiddelformulering for administrering via munnslimhinnen

2 g vardenafil, 0,1 g askorbylpalmitat, 0,5 g α -tokoferol og 7,8 g trometamol oppløses i 250 g Polysorbat 20, 400 g 1,2 propylenglykol, 250 g etanol 96 %, 35,8 g 1 M saltsyre og 52,6 g vann. 5 ml av denne oppløsningen (tilsvarer 10 mg vardenafil) administreres sublingualt til 10 forsøkspersoner i 15 minutter. I cross-over-sammenligningen administreres 10 mg vardenafiltablett beskrevet i sammenligningseksempel 1, som svelges med vann, til forsøkspersonene som en referanse. Den relative biotilgjengeligheten av den sublingualt administrerte oppløsningen er 18,9 %.

Sammenligningseksempel 3

Lav og langsom absorpsjon av vardenafilmesilat fra en legemiddelformulering for administrering via munnslimhinnen

5

I i hvert tilfelle 15 minutter administreres en tablett bestående av 2,39 mg vardenafil monomesilat, 0,0986 mg metansulfonsyre, 20 mg mannitol, 2 mg kroscarmellose natrium, 25,3 mg mikrokrySTALLinsk cellulose, 1 mg magnesiumstearat og 0,25 mg finfordelt silisiumoksid sublingualt til 10 forsøkspersoner. Desintegreringstiden for
 10 tablett er 4 minutter. I cross-over-sammenligningen administreres 10 mg vardenafil tablett beskrevet i sammenligningseksempel 1, som svelges med vann, til forsøkspersonene som en referanse. Den relative tilgjengeligheten av den sublinguale tablett, normalisert for dosen, er 43,9%.

Sammenligningseksempel 4

Mangel på forøket biotilgjengelighet i tilfellet med en tablett som ikke ligger innenfor oppfinnelsen som raskt desintegrerer i munnen.

11 forsøkspersoner mottok hver en tablett som raskt desintegrerer i munnen og består av
 20 10,7 mg vardenafildihydrat (tilsvarer 10 mg vardenafil), 0,484 mg gult jernoksid, 0,066 mg rødt jernoksid, 1,1 mg aprikossmak, 4,4 mg aspartam, 6,6 mg magnesiumstearat og 196,65 mg Pharmaburst® (kommersiell blanding av hjelpestoffer fra SPI). Denne tablett, som raskt desintegrerer i munnen, er ikke ifølge oppfinnelsen, idet ved 25°C oppløses bare 0,1 mg vardenafildihydrat (tilsvarer ca. 1% av den administrerte dosen) i
 25 10 ml fysiologisk saltvannsoppløsning, og oppløselighetskriteriet for den aktive forbindelsesformen som anvendes er følgelig ikke oppfylt. I cross-over-sammenligningen med referansetabletten angitt i sammenligningseksempel 1, er den relative biotilgjengeligheten 97,3%.

Sammenligningseksempel 5

Mangel på forøket biotilgjengelighet i tilfellet med en tablett som ikke er i samsvar med oppfinnelsen, som raskt desintegrerer i munnen

11 forsøkspersoner mottar hver en tablett som raskt desintegrerer i munnen og består av
 35 10,7 mg vardenafildihydrat (tilsvarer 10 mg vardenafil), 5 mg malt ravsyre, 0,484 mg gult jernoksid, 0,066 mg rødt jernoksid, 1,1 mg aprikossmak, 4,4 mg aspartam, 6,6 mg magnesiumstearat og 191,65 mg Pharmaburst® (kommersiell blanding av hjelpestoffer

fra SPI). Denne tablett, som raskt desintegrerer i munnen, er ikke ifølge oppfinnelsen siden frigivelsen av aktiv forbindelse i 900ml fysiologisk saltvannsoppløsning ved 37°C og 50 omdreininger pr. minutt i USP pedalrørerapparaturen bare er 40% i 5 minutter, og oppløsningsratekriteriet ifølge oppfinnelsen er følgelig ikke oppfylt. I cross-over-

5 sammenligningen med referansetabletten angitt i sammenligningseksempel 1, er den relative biotilgjengeligheten 101,8 %.

Eksempel 6

Demonstrasjon av forøket biotilgjengelighet for en tablett ifølge oppfinnelsen som raskt

10 desintegrerer i munnen

12 forsøkspersoner mottar hver en tablett som raskt desintegrerer i munnen og består av 11,85 mg vardenafilhydrokloridtrihydrat, 0,55 mg gult jernoksid, 0,075 mg rødt jernoksid, 0,75 mg aprikossmak, 0,125 mg neohesperidindihydrokalsen, 2,50 mg

15 aspartam, 0,625 mg fintfordelt silisiumoksid, 3,125 mg magnesiumstearat og 105,4 mg Pharmaburst®. Ved 25°C oppløses ca. 10,4 mg (tilsvarende 8,8 mg vardenafil) og følgelig 88% av dosen av den aktive forbindelsen anvendt i 10 ml fysiologisk saltvannsoppløsning. Frigivelsen av aktiv forbindelse i 900 ml fysiologisk saltvann ved 37°C og 50 omdreininger pr. minutt i USP pedalrørerapparaturen er 73% på 5 minutter. Følgelig

20 oppfylles oppløselighet- og oppløsningsratekriteriene ifølge oppfinnelsen. Den relative biotilgjengeligheten, sammenlignet med referansetabletten beskrevet i sammenligningseksempel 1, er 141%. De tilsvarende farmakokinetiske parametrene og den midlere plasmakonsentrasjonsprofilen er vist på sammenlignende måte i henholdsvis tabell 1 (vedlegg) og fig. 1 (vedlegg).

25

Eksempel 7

Demonstrasjon av forøket biotilgjengelighet for en tablett ifølge oppfinnelsen som raskt desintegrerer i munnen

30 11 forsøkspersoner mottar hver en tablett som desintegrerer i munnen og består av 5,93 mg vardenafilhydrokloridtrihydrat, 0,352 mg gult jernoksid, 0,048 mg rødt jernoksid, 0,48 mg aprikossmak, 0,98 mg neohesperidindihydrokalsen, 1,60 mg aspartam, 0,40 mg fintfordelt silisiumoksid, 2 mg magnesiumstearat og 69,11 mg Pharmaburst®. Ved 25°C oppløses 91% av den aktive forbindelsen i 10 ml fysiologisk

35 saltvannsoppløsning. Den aktive forbindelse for frigivelse i 900 ml fysiologisk saltvann ved 37°C og 50 omdreininger pr. minutt i USP pedalrørerapparaturen er 78% på 5 minutter. Følgelig er oppløselighet- og oppløsningsratekriteriene ifølge oppfinnelsen

oppfylt. Som sammenligning administreres en vanlig tablett som skal svelges med vann bestående av følgende komponenter: 5,926 mg vardenafilhydrokloridtrihydrat (tilsvarer 5 mg vardenafil), 75,419 mg mikrokrySTALLinsk cellulose, 4,35 mg tverrbundet polyvinylpyrrolidon, 0,435 mg kolloidalt silisiumoksid, 0,87 mg magnesiumstearat, 1,664 mg hypromellose, 0,555 mg Macrogol 400, 0,455 mg titandioksid, 0,092 mg gult jernoksid og 0,007 mg rødt jernoksid i cross-over-metoden. Den relative biotilgjengeligheten sammenlignet med denne referansetabletten, er 149,6%. Selv opp til 12 timer etter administrering av tabletten ifølge oppfinnelsen, er plasmakonsentrasjonene høyere enn de etter administrering av standardtabletten.

10

Eksempel 8

Demonstrasjon av forøket biotilgjengelighet for en tablett ifølge oppfinnelsen som raskt desintegrerer i munnen

De følgende komponentene blandes i en plogkjærblander: 697 g mikronisert vardenafilhydrokloridtrihydrat, 500 g av en fargeforblending bestående av 4,4% gult jernoksid, 0,6% rødt jernoksid og 95% Pharmaburst®, 30g aprikossmak, 5 g neohesperidindihydrokalsion, 100 g aspartam og 3518 g Pharmaburst®. Pulverblandingen blandes i en trommel med 25 g finfordelt silisiumoksid og siktes gjennom en 0,5 mm sikt. Denne blandingen blandes i en trommel med 125 g magnesiumstearat i 5 minutter. I en tablett-
 presse komprimeres den ferdige pulverblandingen til runde tabletter som har en masse på 170 mg, en diameter på 8 mm og en bruddstyrke på ca. 35 N. For sammenligning blir en vanlig tablett som skal svelges med vann og som består av følgende komponenter: 23,705 mg vardenafilhydrokloridtrihydrat (tilsvarer 20 mg vardenafil), 141,797 mg mikrokrySTALLinsk cellulose, 8,85 mg tverrbundet polyvinylpyrrolidon, 0,885 mg kolloidalt silisiumoksid, 1,77 mg magnesiumstearat, belagt med: 3,385 mg hypromellose, 1,128 mg Macrogol 400, 0,925 mg titandioksid, 0,188 mg gult jernoksid og 0,015 mg rødt jernoksid administrert ved cross-over-metoden. Den relative biotilgjengeligheten, sammenlignet med denne referansetabletten, er 128,2 %.

30

Eksempel 9

De følgende komponentene blandes og underkastes deretter tørrgranulering på en valse: 18,96 kg vardenafilhydrokloridtrihydrat, 76,54 kg mikrokrySTALLinsk cellulose, 20 kg krospovidon og 80 kg kalsiumsilikat. Kornene blandes deretter med: 1 kg finfordelt silisiumoksid, 0,5 kg sukralose, 1 kg pulverformig appelsinsmak og 2 kg siktet magnesiumstearat. Den ferdige blandingen komprimeres i en rotasjonspresse for å gi tabletter som har en diameter på 7 mm og en masse på 125 mg.

35

Eksempel 10

De følgende komponenter blandes: 21,4 kg vardenafildihydrat, 60 kg malt ravsyre, 1,1 kg sukralose og 342,1 kg Pharmaburst® B2, 13,2 kg siktet magnesiumstearat og 2,2 kg pulverformig appelsinsmak. Blandingen kompakteres til tabletter som har en diameter på 9 mm og en masse på 220 mg (tilsvarer en dose på 10 mg vardenafil). Ved 25°C oppløses 10 mg vardenafil og 30 mg ravsyre fullstendig i 10 ml fysiologisk saltvann. Oppløsningsraten av tablettene er 90% på 5 minutter i USP pedalrøreapparatet med 900 ml fysiologisk saltvann ved 37°C og 50 omdreininger pr. minutt.

10

Tabell 1

		Farmakokinetiske parametere av vardenafil	
		A	B
		Tablett ifølge oppfinnelsen som raskt desintegrerer i munnen	Vanlig tablett som skal svelges med vann
		geo.midlere geo.% CV (N = 12)	geo.midlere 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 _{maks}	[µg/L]	7,51 (43,9)	7,35 (39,5)
t _{maks}	[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_{maks} som median (minimum-maksimum)

f_{rel} som punktestimat (90% konfidensintervall)

15

P a t e n t k r a v

1.

Legemiddelformulering som desintegrerer raskt i munnen, k a r a k -
5 t e r i s e r t v e d at den omfatter vardenafil-hydrokloridtrihydrat og
sukkeralkoholer fra 40% til 99%, og videre at minst 80% av vardenafil-
hydrokloridtrihydratdosen i den anvendte stoffformen oppløses ved 25°C i 10 ml
fysiologisk saltvann og frigivelsesraten fra legemiddelformuleringen i 900 ml
fysiologisk saltvann i løpet av de første 5 minuttene i USP pedalrørerapparatet ved 50
10 omdreininger pr. minutt ved 37°C er minst 70%.

2.

Legemiddelformulering ifølge krav 1, omfattende vardenafilhydrokloridtrihydrat i malt,
amorf eller allerede oppløst form.

15

3.

Legemiddelformulering ifølge krav 2, omfattende vardenafilhydrokloridtrihydrat i
mikronisert form med en midlere partikkelstørrelse på mindre enn 20 µm.

20 4.

Legemiddelformulering ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 3, omfattende mannitol
som sukkeralkohol.

5.

25 Legemiddelformulering ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 3, omfattende sorbitol
som sukkeralkohol.

6.

30 Legemiddelformulering ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 3, omfattende en
blanding av mannitol og sorbitol som sukkeralkoholer.

7.

Legemiddelformulering ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 3, omfattende fra 0,8
vekt-% til 25 vekt-% vardenafil, beregnet som vardenafilbase.

35

8.

Legemiddelformulering ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 7, i en legemiddelforpakning med et notat på informasjonsbrosjyren, merket eller forpakkingsboksen om at legemiddelformuleringen skal innføres i munnhulen og, etter
5 dens desintegrering, svelges.

- 1 -

Figur 1

Midlere plasmakonsentrasjonsprofil etter administrering av vardenafil i et preparat ifølge oppfinnelsen i henhold til eksempel 6 (sorte trekanter) og som standardtablett (åpne sirkler)

