

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 109**

51 Int. Cl.:
A61K 9/22 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06706994 .8**
96 Fecha de presentación: **16.02.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1858490**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.11.2007**

54 Título: **Formas farmacéuticas con propiedades farmacocinéticas mejoradas**

30 Prioridad:
01.03.2005 DE 102005009240

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.06.2012

73 Titular/es:
**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
MÜLLERSTRASSE 178
13353 BERLIN, DE**

72 Inventor/es:
**SERNO, Peter;
HEINIG, Roland;
PAULI, Kerstin y
HAYAUCHI, Yutaka**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 384 109 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formas farmacéuticas con propiedades farmacocinéticas mejoradas

La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica de vardenafilo nueva que se disuelve rápidamente en la boca y que da como resultado un aumento de la biodisponibilidad y una evolución de la concentración en plasma de tipo meseta.

Los derivados de imidazotriazinona tales como vardenafilo, así como su uso como inhibidor de GMPc - fosfodiesterasa y su espectro de acción son conocidos (por ejemplo, documento WO 99/24433) y se pueden obtener comercialmente con la denominación Levitra®. No obstante, el uso terapéutico de vardenafilo se ve perjudicado por su reducida biodisponibilidad de aproximadamente el 14 % y la rápida caída de la concentración en plasma aproximadamente 1 hora después de la administración de vardenafilo. Una biodiversidad reducida tiene básicamente como consecuencia una alta variabilidad de las concentraciones de plasma entre distintos individuos; además debe aumentarse la dosificación para lograr una exposición determinada. La rápida caída de la concentración en plasma de aproximadamente 1 hora después de la toma oral de vardenafilo acarrea el riesgo de que da como resultado posteriormente una acción terapéutica reducida. Por lo tanto, los pacientes deben planear con exactitud el punto temporal de la toma para lograr de forma ventajosa concentraciones en plasma elevadas.

Por estos motivos se ha investigado para hallar una forma farmacéutica de vardenafilo que resuelva algunos de los problemas mencionados. La solicitud US 2003/0134861 A1 describe formulaciones para administración transmucosal de inhibidores de fosfodiesterasa, por ejemplo formas farmacéuticas bucales o comprimidos sublinguales. No obstante, tal como muestran los ejemplos de realización 1 a 3, en el caso de vardenafilo después de administración a través de la piel de la mucosa bucal se obtienen como resultado concentraciones en plasma poco satisfactorias con una absorción del principio activo muy variable, incompleta y lenta.

Además se han descrito formas farmacéuticas con liberación retardada de inhibidores de GMPc-fosfodiesterasa (documento WO 00/24383). Las formas farmacéuticas de este tipo pueden resolver el problema de la caída rápida de las concentraciones en plasma. No obstante, las formas farmacéuticas retardantes son muy grandes y son para una parte de los pacientes difíciles de tragar. Además, no remedian de ningún modo el problema de la reducida biodisponibilidad de vardenafilo.

Además, se han descrito formas farmacéuticas que se disgregan en la boca de inhibidores de GMPc-fosfodiesterasa. El documento US 6.221.402 describe una forma farmacéutica, entre otras cosas, para principios activos contra la impotencia, en la que el núcleo que contiene los principios activos está recubierto, entre otras cosas, con un polímero insoluble en saliva. El documento US 2002/0002172 describe una forma farmacéutica que se disgrega en la boca del inhibidor de GMPc-fosfodiesterasa sildenafil, que contiene el principio activo en forma de base libre de solubilidad reducida en agua. Las formas farmacéuticas que se disgregan en la boca de este tipo tienen la ventaja de que su ingestión es sencilla para los pacientes, debido a que la forma farmacéutica se disgrega ya en la boca. No obstante, no provocan ni un aumento de la biodisponibilidad ni un mantenimiento más prolongado de concentraciones en plasma. Debido a que la forma farmacéutica disgregable es tragada por los pacientes en un periodo de tiempo corto, se realiza una disolución del principio activo, como en el caso de un comprimido tragable convencional, sólo en el estómago. Por lo tanto, se obtiene como resultado en el mejor de los casos una biodisponibilidad similar a la de después de la administración de comprimidos tragables convencionales.

Sorprendentemente, se han hallado ahora formas farmacéuticas de vardenafilo que se disgregan en la boca que dan como resultado un aumento de la biodisponibilidad y una evolución de la concentración en plasma de tipo meseta. Las formulaciones según la invención poseen en comparación con comprimidos que se tragan con agua habituales una biodisponibilidad claramente aumentada. A este respecto se logran mayores concentraciones en plasma, en particular, en el periodo en el que en el caso de los comprimidos tragables habituales ya se ha iniciado una caída de las concentraciones en plasma, es decir, por ejemplo, en el intervalo de 0 a 5 horas después de lograr la concentración en plasma máxima. Como consecuencia debe contarse para dosis similares con una actividad mejorada en este periodo. En particular el aumento de las concentraciones en plasma varias horas después de la administración de una forma farmacéutica que presenta una disgregación y una liberación particularmente rápidas representa un descubrimiento no esperado, debido a que mediante la aceleración de la disolución del principio activo se había esperado más bien una absorción más rápida y una caída más rápida de las concentraciones en plasma de vardenafilo.

Por lo tanto, un objeto de la invención es una formulación farmacéutica que contiene vardenafilo que está caracterizada porque la solubilidad de la forma usada de vardenafilo es suficientemente alta en una cantidad pequeña de líquido acuoso y la velocidad de disolución a partir de la formulación que se disgrega en la boca es suficientemente rápida. Se ha descubierto que esto se garantiza cuando la formulación farmacéutica contiene a) clorhidrato de vardenafilo trihidratado y b) alcohol de azúcar y a 25 °C se disuelve al menos el 80 % de la dosis de vardenafilo de la forma de sustancia usada en 10 ml de solución fisiológica de sal común y cuando la tasa de liberación de la forma farmacéutica en 900 ml de solución fisiológica de sal común en el transcurso de los primeros 5 minutos es al menos del 70 % (37 °C, aparato de agitación de paletas USP, 50 revoluciones por minuto).

Otro aspecto de la invención es el uso de un procedimiento de administración óptimo para las preparaciones según la invención. Habitualmente se ponen en contacto formas farmacéuticas con la piel de la mucosa de la forma más prolongada e intensa, por ejemplo pegando una película que contiene principios activos a la piel de la mucosa bucal. Cuando esto no se desea o no es posible, se tragan comprimidos, generalmente con algo de líquido. Se ha hallado que ambos modos de procedimiento perjudican la biodisponibilidad que puede lograr el vardenafilo. Por el contrario, puede lograrse un aumento de la biodisponibilidad de vardenafilo cuando el paciente se introduce la forma farmacéutica según la invención en la cavidad bucal, espera a que se produzca su disgregación en la boca y a continuación traga la solución o suspensión producida. Por lo tanto, las formas farmacéuticas según la invención se envasan en un envase primario, por ejemplo un frasco de plástico o un envase blíster y se proveen de una etiqueta o prospecto en el que se describe el modo de administración mencionado.

En particular, para la preparación de formulaciones según la invención el vardenafilo está contenido en forma de clorhidrato de vardenafilo trihidratado. Para lograr la velocidad de disolución según la invención es también ventajoso que la sal de vardenafilo esté contenida en la forma farmacéutica en forma molida, amorfa o ya disuelta. Preferentemente, la sal de vardenafilo se usa en forma micronizada, cuyo tamaño de partícula promedio es inferior a 20 µm. El contenido de sal de vardenafilo en la forma farmacéutica que se disgrega rápidamente en la boca se encuentra preferentemente entre el 0,8 % y el 25 % (calculado como base de vardenafilo).

La sal de vardenafilo se convierte usando un procedimiento conocido en una forma farmacéutica que se disgrega rápidamente en la boca. Por forma farmacéutica que se disgrega rápidamente en la boca se entiende en el presente documento que el tiempo de disgregación de la forma farmacéutica (procedimientos de la farmacopea europea) es inferior a 3 minutos, preferentemente inferior a 1 minuto. Para ello es adecuado mezclar los principios activos con azúcares, alcoholes de azúcar, disgregantes u otros promotores de la disgregación, así como otros coadyuvantes tales como tensioactivos, lubricantes, reguladores de flujo, saborizantes, colorantes o cargas y comprimir en una máquina de comprimidos. Las formulaciones según la invención contienen alcoholes de azúcar tales como manitol o sorbitol, en particular en una concentración (con respecto al comprimido acabado) del 40 % al 99 %. La sal de vardenafilo puede disolverse o suspenderse conjuntamente con coadyuvantes tales como azúcares, alcoholes de azúcares, polímeros o tensioactivos en un disolvente acuoso, la solución o suspensión se dosifica en huecos de un envase alveolado y se somete a un proceso de liofilización. Alternativamente, la sal de vardenafilo puede disolverse o suspenderse conjuntamente con coadyuvantes tales como formadores de película, plastificantes, saborizantes y colorantes en un disolvente orgánico y procesarse para dar una película. También es posible la preparación de películas exentas de disolvente con formulaciones de película fundibles. Después de la preparación, las películas se cortan en trozos correspondientes a una monodosis.

Ejemplo comparativo 1

Absorción reducida y lenta de clorhidrato de vardenafilo a partir de una forma farmacéutica para administración a través de la mucosa bucal

Se disuelven 30 mg de clorhidrato de vardenafilo, 54 mg de parahidroxibenzoato de metilo, 6 mg de parahidroxibenzoato de propilo y 9 g de sacarosa en 20 g de agua. El pH se ajusta a 3,9 con solución de ácido láctico al 20 %. Después se rellena con agua a la cantidad de uso total de 33,405 g. Se administran sublingualmente a 10 probadores, en cada caso, 11,97 g de esta solución (correspondientes a 10 mg de vardenafilo) durante 15 minutos. Como comparación en el procedimiento cruzado se administra un comprimido habitual tragable con agua que consta de los componentes siguientes: 11,852 mg de clorhidrato de vardenafilo trihidratado (correspondiente a 10 mg de vardenafilo), 105,023 mg de celulosa microcristalina, 6,25 mg de polivinilpirrolidona reticulada, 0,625 mg de dióxido de silicio coloidal, 1,25 mg de estearato de magnesio, 2,391 mg de hipromelosa, 0,797 mg de macrogol 400, 0,653 mg de dióxido de titanio, 0,133 mg de óxido de hierro amarillo y 0,011 mg de óxido de hierro rojo. En comparación con este comprimido estándar que sirve como referencia, se obtiene como resultado para la solución administrada sublingualmente únicamente una biodisponibilidad relativa del 24,6 %.

Ejemplo comparativo 2

Absorción reducida y lenta de vardenafilo a partir de una forma farmacéutica para administración a través de la mucosa bucal

Se disolvieron 2 g de vardenafilo, 0,1 g de palmitato de ascorbilo, 0,5 g de α-tocoferol y 7,8 g de trometamol en 250 g de polisorbato 20, 400 g de 1,2 propilenglicol, 250 g de etanol al 96 %, 35,8 g de ácido clorhídrico 1 M y 52,6 g de agua. Se administran 5 ml de esta solución (correspondientes a 10 mg de vardenafilo) a 10 probadores durante 15 minutos sublingualmente. En la comparación cruzada los probadores reciben el comprimido de vardenafilo de 10 mg descrito en el ejemplo comparativo 1 como referencia, que se traga con agua. La biodisponibilidad relativa de la solución administrada sublingualmente es del 18,9 %.

Ejemplo comparativo 3

Absorción reducida y lenta de mesilato de vardenafilo a partir de una forma farmacéutica para administración a través de la mucosa bucal

10 probadores reciben cada uno un comprimido que se administra durante 15 minutos sublingualmente que está constituido por 2,39 mg de monomesilato de vardenafilo, 0,0986 mg de ácido metanosulfónico, 20 mg de manitol, 2 mg de croscarmelosa de sodio, 25,3 mg de celulosa microcristalina, 1 mg de estearato de magnesio y 0,25 mg de óxido de silicio muy disperso. El comprimido tiene un tiempo de disgregación de 4 minutos. En la comparación cruzada los probadores recibieron el comprimido de vardenafilo de 10 mg descrito en el ejemplo comparativo 1 como referencia, que se traga con agua. La disponibilidad relativa normalizada a la dosis del comprimido sublingual es del 43,9 %.

Ejemplo comparativo 4

Falta de biodisponibilidad aumentada de un comprimido que se disgrega rápidamente en la boca no según la invención

11 probadores reciben cada uno un comprimido que se disgrega rápidamente en la boca constituido por 10,7 mg de dihidrato de vardenafilo (correspondientes a 10 mg de vardenafilo), 0,484 mg de óxido de hierro amarillo, 0,066 mg de óxido de hierro rojo, 1,1 mg de aroma de albaricoque, 4,4 mg de aspartamo, 6,6 mg de estearato de magnesio y 196,65 mg de Pharmaburst® (mezcla comercial de coadyuvantes de la empresa SPI). Este comprimido disgregable en la boca no es según la invención, debido a que se disuelven en 10 ml de solución fisiológica de sal común a 25 °C sólo 0,1 mg de dihidrato de vardenafilo (correspondientes a aproximadamente el 1 % de la dosis administrada) y, por lo tanto, no cumple como el criterio de solubilidad de la forma de principios activos usada. En la comparación cruzada con el comprimido de referencia indicado en el ejemplo comparativo 1 la biodisponibilidad relativa es del 97,3 %.

Ejemplo comparativo 5

Falta de biodisponibilidad aumentada de un comprimido que se disgrega rápidamente en la boca no según la invención

11 probadores recibieron cada uno un comprimido que se disgrega rápidamente en la boca constituido por 10,7 mg de dihidrato de vardenafilo (correspondientes a 10 mg de vardenafilo), 5 mg de ácido succínico triturado, 0,484 mg de óxido de hierro amarillo, 0,066 mg de óxido de hierro rojo, 1,1 mg de aroma de albaricoque, 4,4 mg de aspartamo, 6,6 mg de estearato de magnesio y 191,65 mg de Pharmaburst® (mezcla comercial de coadyuvantes de la empresa SPI). Este comprimido que se disgrega rápidamente en la boca es no según la invención, debido a que la liberación del principio activo en 900 ml de solución fisiológica de sal común a 37 °C y 50 revoluciones por minuto en el aparato agitador de paletas USP sólo es del 40 % en 5 minutos y, por lo tanto, no cumple el criterio de velocidad de disolución según la invención. En la comparación cruzada con el comprimido de referencia indicado en el ejemplo comparativo 1 la biodisponibilidad relativa es del 101,8 %.

Ejemplo 6

Demostración de biodisponibilidad aumentada de un comprimido que se disgrega rápidamente en la boca según la invención

12 probadores reciben cada uno un comprimido que se disgrega rápidamente en la boca compuesto por 11,85 mg de clorhidrato de vardenafilo trihidratado, 0,55 mg de óxido de hierro amarillo, 0,075 mg de óxido de hierro rojo, 0,75 mg de aroma de albaricoque, 0,125 mg de neohesperidina-dihidrochalcona, 2,50 mg de aspartamo, 0,625 mg de dióxido de silicio muy disperso, 3,125 mg de estearato de magnesio y 105,4 mg de Pharmaburst®. Del principio activo usado se disuelven a 25 °C en 10 ml de solución fisiológica de sal común aproximadamente 10,4 mg (correspondientes a 8,8 mg de vardenafilo) y, por lo tanto, el 88 % de la dosis. La liberación del principio activo en 900 ml de solución fisiológica de sal común a 37 °C y 50 revoluciones por minuto en el aparato agitador de paletas USP es del 73 % en 5 minutos. Por lo tanto, se cumplen los criterios de solubilidad y velocidad de disolución según la invención. En la comparación con el comprimido de referencia indicado en el ejemplo comparativo 1 la biodisponibilidad relativa es del 141 %. Los parámetros farmacocinéticos correspondientes se representan comparativamente en la tabla 1 (adjunta), la evolución de las concentraciones en plasma promedio en la figura 1 (adjunta).

Ejemplo 7

Demostración de biodisponibilidad aumentada de un comprimido que se disgrega rápidamente en la boca según la invención

11 probadores reciben cada uno un comprimido que se disgrega en la boca compuesto por 5,93 mg de clorhidrato de vardenafilo trihidratado, 0,352 mg de óxido de hierro amarillo, 0,048 mg de óxido de hierro rojo, 0,48 mg de aroma de albaricoque, 0,08 mg de neohesperidina-dihidrochalcona, 1,60 mg de aspartamo, 0,40 mg de dióxido de silicio muy disperso, 2 mg de estearato de magnesio y 69,11 mg de Pharmaburst®. El principio activo usado se disuelve a 25 °C en 10 ml de solución fisiológica de sal común en un 91 %. La liberación del principio activo en 900 ml de solución fisiológica de sal común a 37 °C y 50 revoluciones por minuto en el aparato agitador de paletas USP es del 78 % en 5 minutos. Por lo tanto, se cumplen los criterios de solubilidad y velocidad de disolución según la invención. Como comparación en el procedimiento cruzado se administra un comprimido habitual tragable con agua

que consta de los componentes siguientes: 5,926 mg de clorhidrato de vardenafilo trihidratado (correspondiente a 5 mg de vardenafilo), 75,419 mg de celulosa microcristalina, 4,35 mg de polivinilpirrolidona reticulada, 0,435 mg de dióxido de silicio coloidal, 0,87 mg de estearato de magnesio, 1,664 mg de hipromelosa, 0,555 mg de macrogol 400, 0,455 mg de dióxido de titanio, 0,092 mg de óxido de hierro amarillo y 0,007 mg de óxido de hierro rojo. En comparación con este comprimido de referencia la biodisponibilidad relativa es del 149,6 %. Incluso hasta 12 horas después de la administración del comprimido según la invención las concentraciones en plasma son superiores a las del comprimido estándar después de la toma.

Ejemplo 8

10 Demostración de biodisponibilidad aumentada de un comprimido que se disgrega rápidamente en la boca según la invención

15 En un mezclador de reja se mezclaron los componentes siguientes: 697 g de clorhidrato de vardenafilo trihidratado micronizado, 500 g de una premezcla colorante constituida por el 4,4 % de óxido de hierro amarillo, el 0,6 % de óxido de hierro rojo y el 95 % de Pharmaburst®, 30 g de aroma de albaricoque, 5 g de neohesperidina - dihidrochalcona, 100 g de aspartamo y 3518 g de Pharmaburst®. La mezcla en polvo se mezcla en un mezclador de caída libre con 25 mg de dióxido de silicio muy disperso y se tamiza a través de un tamiz de 0,5 mm. Esta mezcla se mezcla con 125 mg de estearato de magnesio en un mezclador de caída libre durante 5 minutos. La mezcla en polvo producida se comprime en una prensa de comprimidos dando comprimidos redondos con una masa de 170 mg, un diámetro de 8 mm y una resistencia a la rotura de aproximadamente 35 N. Como comparación en el procedimiento cruzado se administra un comprimido habitual tragable con agua que consta de los componentes siguientes: 23,705 mg de clorhidrato de vardenafilo trihidratado (correspondientes a 20 mg de vardenafilo), 141,797 mg de celulosa microcristalina, 8,85 mg de polivinilpirrolidona reticulada, 0,885 mg de dióxido de silicio coloidal, 1,77 mg de estearato de magnesio, lacado con: 3,385 mg de hipromelosa, 1,128 mg de macrogol 400, 0,925 mg de dióxido de titanio, 0,188 mg de óxido de hierro amarillo y 0,015 mg de óxido de hierro rojo. En comparación con este comprimido de referencia la biodisponibilidad relativa es del 128,2 %.

Ejemplo 9

(Este ejemplo no entra dentro del alcance de las reivindicaciones y no constituye parte de la invención)

30 Se mezclan y posteriormente se secan y se granulan en un rodillo: 18,96 kg de clorhidrato de vardenafilo trihidratado, 76,54 kg de celulosa microcristalina, 20 kg de crospovidona y 80 kg de silicato de calcio. El granulado se mezcla posteriormente con: 1 kg de dióxido de silicio muy disperso, 0,5 kg de sucralosa, 1 kg de aroma de naranja en polvo y 2 kg de estearato de magnesio tamizado. La mezcla producida se comprime en una prensa rotatoria dando comprimidos con un diámetro de 7 mm y 125 mg de masa.

Ejemplo 10

(Este ejemplo no entra dentro del alcance de las reivindicaciones y no constituye parte de la invención)

35 Se mezclan los componentes siguientes: 21,4 kg de dihidrato de vardenafilo, 60 kg de ácido succínico triturado, 1,1 kg de sucralosa y 342,1 kg de Pharmaburst® B2, 13,2 kg de estearato de magnesio cribado y 2,2 kg de aroma de naranja en polvo. La mezcla se comprime dando comprimidos de 9 mm de diámetro y 220 mg de masa (correspondientes a una dosis de 10 mg de vardenafilo). 10 mg de vardenafilo y 30 mg de ácido succínico se disuelven a 25 °C en 10 ml de solución fisiológica de sal común totalmente. La velocidad de disolución de los comprimidos es del 90 % en 5 minutos en el aparato agitador de paletas USP con 900 ml de solución fisiológica de sal común, 37°C y 50 revoluciones por minuto.

Tabla 1

Parámetros farmacocinéticos de vardenafilo

		A	B
		Comprimidos que se disgregan rápidamente en la boca según la invención	Comprimidos que se tragan con agua habituales
		Media geométrica % geométrico CV (N=12)	Media geométrica % geométrico CV (N=12)
AUC	[$\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$]	32,2 (32,0)	22,8 (38,2)
f_{rel} (A : B)	[%]	140,9 (120,2 -165,2)	
C_{max}	[$\mu\text{g/l}$]	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 mediana (mínimo - máximo)

f_{rel} como punto estimado (90 % de intervalo de confianza)

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Formulaci3n farmac3utica que se disgrega r3pidamente en la boca que contiene a) clorhidrato de vardenafilo trihidratado y b) alcohol de az3car, **caracterizada porque** a 25 3C se disuelve al menos el 80 % de la dosis de vardenafilo a partir de la forma de sustancia usada en 10 ml de soluci3n fisiol3gica de sal com3n y la tasa de liberaci3n a 37 3C a partir de la formulaci3n farmac3utica en 900 ml de soluci3n fisiol3gica de sal com3n en el transcurso de los cinco primeros minutos en el aparato agitador de paletas USP a 50 revoluciones por minuto es al menos del 70 %.
- 2.** Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 1, que contiene clorhidrato de vardenafilo trihidratado en forma triturada, amorfa o ya disuelta.
- 10 **3.** Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 1, que contiene clorhidrato de vardenafilo trihidratado en forma micronizada con un tama3o de part3cula promedio inferior a 20 3m.
- 4.** Formulaci3n farmac3utica seg3n una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, que contiene del 40 % al 99 % de alcoholes de az3car.
- 15 **5.** Formulaci3n farmac3utica seg3n una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, que contiene manitol como alcohol de az3car.
- 6.** Formulaci3n farmac3utica seg3n una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, que contiene sorbitol como alcohol de az3car.
- 7.** Formulaci3n farmac3utica seg3n una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, que contiene una mezcla de manitol y sorbitol como alcohol de az3car.
- 20 **8.** Formulaci3n farmac3utica seg3n una o varias de las reivindicaciones 1 a 7, que contiene entre el 0,8 % y el 25 % de vardenafilo calculado como base libre de vardenafilo.
- 9.** Formulaci3n farmac3utica seg3n una de las reivindicaciones 1 a 5 en un envase farmac3utico con una indicaci3n en el prospecto, la etiqueta o la caja de envase de que la formulaci3n farmac3utica se dispone en la cavidad bucal y despu3s de su disgregaci3n, se traga.

Figura 1

5 Evolución de las concentraciones en plasma promedio después de la toma de 10 mg de vardenafilo en una preparación según la invención según el ejemplo 6 (triángulos negros) y como comprimido estándar (círculos blancos)

