

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **07.06.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **08.06.2001**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/0102036**
(33) Země priority: **SE**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.12.2004**
(Věstník č. 12/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/SE2002/001106**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/100377**

(21) Číslo dokumentu:

2003-3332

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

A 61 K 9/08

A 61 K 9/20

A 61 K 9/48

(71) Přihlašovatel:

AXON BIOCHEMICALS B. V., Groningen, NL

(72) Původce:

Wikström Hakan, Groningen, NL

Dijkstra Durk, Bedum, NL

Cremers Thomas Ivo Franchiscus Hubert, Groningen, NL

(74) Zástupce:

ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN Patentová,
známková a advokátní kancelář, JUDr. Ing. Michal
Guttmann, Nad Štolou 12, Praha 7, 17000

(54) Název přihlášky vynálezu:

Farmaceutická formulace pro účinné podání
apomorfinu, 6aR-(-)-N-propyl-norapomorphine
a jeho derivátů a jeho proléčiv

(57) Anotace:

Řešení se týká farmaceutické formulace ve formě vhodné k účinné léčbě choroby zvolené ze skupiny zahrnující Parkinsonovu chorobu, syndrom neklidných nohou, erektilní dysfunkci mužů a sexuální dysfunkci žen. Přípravek podle řešení obsahuje jako účinnou složku nejméně jednu složku zvolenou ze skupiny zahrnující apomorfin, 6aR-(-)-N-propyl-norapomorfin a jejich deriváty a proléčiva, kde uvedená složky mohou být ve formě bází nebo ve formě jejich farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů, a uvedený přípravek je ve formě vhodné pro orální/intraduodenální podání.

CZ 2003 - 3332 A3

Farmaceutická formulace pro účinné podávání apomorfinu, 6aR-(-)-N-propylnorapomorfinu, a jejich derivátů a proléčiv

Oblast techniky

Vynález se vztahuje na farmaceutické formulace umožňující účinné podávání apomorfinu, 6aR-(-)-N-propyl-norapomorfinu a jejich derivátů a proléčiv, pro léčení chorob jako je Parkinsonova choroba (PD), syndrom neklidných nohou (RLS), erektilní dysfunkce mužů psychogenního původu (MED) a sexuální dysfunkce žen, nebo podobné choroby.

Dosavadní stav techniky

Apomorfin se používá k léčení pacientů trpících Parkinsonovou chorobou. Viz např. Hagell P. a Odin P., J.Neurosci Nurs Feb, 33(1):21-34, 37-8 (2001); Deffond a sp., J.Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 56:101-103 (1993) a Durif a sp., Clinical Neuropharmacology, 16(2):157-166 (1993). Kromě toho připadá použití apomorfinu v úvahu při léčení alkoholismu, schizofrenie, dystonia musculorum deformans, halucinací, bolestí hlavy při migréně, škytavky, Huntingtonovy chorey, tarditivní dyskineze a v poslední době u erektilní dysfunkce mužů.

Parkinsonova choroba je progresivní neurodegenerativní onemocnění způsobené úbytkem buněčných těl dopaminergních (DA-ergních) neuronů v substantia nigra a degenerací nervových zakončení v corpus striatum následkem nízkých hladin DA v substantia nigra a corpus striatum. Parkinsonova choroba je charakterizovaná chronickou, progresivní motorickou dysfunkcí a mezi její hlavní symptomy patří klidový tremor, svalová ztuhlost a snížení frekvence volných pohybů (hypokineze) s problémy při ukončení a zahájení chůze a změně směru při chůzi. Perzistentní

tremor je důsledkem hypertonicity opačných svalových skupin a iniciace pohybů se postupně stává čím dále obtížnější a pomalejší. V pokročilých stavech jsou pacienti prakticky "znehybnění" a neschopní se o sebe postarat. Ve studiích bylo prokázáno, že symptomy Parkinsonovy choroby se objevují když obsah striatálního DA se sníží na 20-40 % normálního stavu.

Protože Parkinsonova choroba souvisí s úbytkem DA z corpus striatum, obvykle se léčí léčivy nahrazujícími DA, z nichž nejběžnější je levodopa. Levodopa se v mozku převádí dopadekarboxylasou na DA, která pak zprostředkovává terapeutický účinek. Levodopa se musí podávat ve velkých a často podávaných dávkách. Kromě toho tvorba DA v periferních tkáních vede k nežádoucím vedlejším účinkům.

Proto se levodopa obvykle podává v kombinaci s dalšími léčivy podporujícími účinky levodopy v mozku a minimalizujícími její periferní účinky. Zejména se levodopa obvykle podává v kombinaci s periferním inhibitorem dopadekarboxylasy, který nemůže pronikat hematoencefalickou bariérou jako je karbidopa, který inhibuje konverzi levodopy na DA mimo mozek a tím redukuje periferní nežádoucí účinky. Uvedený inhibitor rovněž zajišťuje, že do mozku se dostane poměrně velké množství orálně podané levodopy, což zase umožňuje snížení dávek levodopy a tím rovněž redukcii periferních vedlejších účinků. Kromě toho je možné také podávat periferního DA antagonistu, který neproniká hematoencefalickou bariérou a který redukuje nauseu a zvracení, což jsou nežádoucí vedlejší účinky spojené s podáváním levodopy.

Kromě vedlejších účinků popsaných výše jsou s dlouhodobým podáváním levodopy spojené další nežádoucí vedlejší účinky. Zejména u mnoha pacientů dojde následkem nadměrné aktivace DA receptorů k vývoji mimovolních pohybů typu chorey. Uvedené pohyby

se projevují obvykle v obličeji nebo na končetinách a mohou se stát velmi závažné. Uvedené pohyby zmizí při snížení dávky levodopy, což však zase vyvolá návrat rigidity. Kromě toho se hranice mezi prospěšnými a nežádoucími účinky progresivně zužuje s dobou léčení levodopou. Tradiční způsob potlačení tohoto jevu spočívá ve zvýšení četnosti podávání levodopy za zachování celkové denní dávky. Tento přístup redukuje "end-of-dose" zhoršení a redukuje pravděpodobnost, že u pacienta dojde k vývoji dyskineze, která se objevuje při podávání vysokých dávek.

Další komplikací dlouhodobé léčby levodopou je vývoj rychlých fluktuací klinického stavu, při kterých u pacienta dochází k rychlým změnám jeho mobility na imobilitu, ke kterým dochází v rozmezí od několika minut do několika hodin. Tento jev se označuje jako "on-off efekt", kde stav "on" je stav, ve kterém je možné docílit téměř normální motorické funkce, a stav "off" je charakterizovaný dystonickými stavy během snížené mobility. Ve skutečnosti může díky uvedenému jevu docházet až k takové ztrátě mobility, že pacient se náhle zastaví uprostřed chůze a nebo není schopný se zvednout ze židle na kterou se předtím před několika okamžiky normálně posadil. Tento jev obvykle nelze ovlivnit úpravou dávek levodopy a vyžaduje léčbu alternativními léčivy. Kromě výše uvedených vedlejších účinků spojených s dlouhodobým podáváním levodopy bylo zjištěno, že účinnost léčby levodopou postupně klesá až do okamžiku kdy již není účinná. U pacientů podrobených léčbě levodopou byl rovněž zjištěn zvýšený výskyt maligního melanomu a bylo proto předpokládáno, že léčba levodopou je spojená s vývojem maligního melanomu. Z výše uvedených poznatků vyplývá, že léčba Parkinsonovy choroby levodopou má daleko k ideálnímu stavu.

Alternativní přístup k léčbě Parkinsonovy choroby představuje použití léčiv mimikujících účinek DA. Uvedená léčiva

se souhrnně označují jako DA agonisté, protože přímo stimulují DA-receptory v rámci DA-deficitní dráhy ze striatum nigrum. Na rozdíl od levodopy u DA agonistů není nutná konverze na aktivní sloučeniny v mozku. DA agonisté jsou rovněž účinné prostředky u pacientů v pokročilých stádiích Parkinsonovy choroby, ve kterých levodopa již není účinná, protože působí přímo na DA receptory a nedochází tedy k ovlivnění účinků vyplývajících z úbytku nervových buněk produkujících DA u těchto pacientů. Nicméně i účinek DA agonistů může vyvolat nežádoucí DA-ergní účinky jako je nausea, zvracení a extrapyramidální účinky, které mohou vést k zeslabení organismu a některé druhy DA agonistů, jako je apomorfin, mohou vyvolat další nežádoucí vedlejší účinky a to zejména při aplikaci vyšších dávek, jako je útlum, respirační deprese, hypotenze, bradykardie, pocení a zívání. Závažnost i podstatu uvedených vedlejších účinků je možné ovlivnit způsobem podání léčiva. Byly například provedené studie hodnotící účinky apomorfinu podávaného různými způsoby. Nicméně při orálním podání apomorfinu bylo k dosažení terapeutického účinku potřebné použití vysokých dávek. Studie s dlouhodobým podáváním orálních forem musely být po 7-10 dnech přerušeny vzhledem k nepředpokládanému zvýšení dusíku ve formě močoviny v krvi. Podávání apomorfinu ve formě sublingválních tablet vyvolalo při delším podávání těžké stomatidy s výskytem bukálních mukózních ulcerací u poloviny léčených pacientů. Intranasální podání vedlo k přechodné nasální bloádě, citlivosti na ozáření a zduření nosní sliznice a rtů, a u některých pacientů musela být léčba přerušena z důvodů podezření na chemicky vyvolaný zánět nosní sliznice (Zaleska B.a sp., Neurol.Neurochir.Pol., 33:1297-1303, 1999).

Dosud tedy bylo zjištěno, že jediný bezpečný způsob podání apomorfinu při léčení Parkinsonovy choroby nepodléhající vysoké prvotní metabolické přeměně je podání subkutánní a proto jediné obchodně dostupné přípravky obsahující apomorfin jsou tekuté

přípravky pro subkutánní injekční nebo infúzní podání. Nicméně ani subkutánní podání nezabraňuje vzniku vedlejších účinků spojených s podáváním normálních DA agonistů jako je nausea a zvracení, a vlastní aplikace u pacientů není snadná, zejména u pacientů u nichž již došlo ke zhoršení motorických funkcí a které je nutné učit spolupracovat nebo kteří potřebují ošetřovatele. Rovněž místo aplikace je nutné každých 12 hodin měnit aby se zabránilo změnám zbarvení kůže a tvorbě nodulů. Na základě výše uvedených problémů není překvapující, že použití agonistů DA jako je apomorfin při léčení Parkinsonovy choroby se dosud převážně zaměřuje na léčení v obdobích "off" vyvolaných terapií levodopou místo na terapii uvedenými prostředky zjevně klinicky prospěšnými ve srovnání s levodopou.

Z výše uvedeného popisu je zřejmé, že z klinického hlediska by bylo velice prospěšné nalézt způsob podávání DA agonistů jako je apomorfin, 6aR-(-)-N-propylnorapomorfin a jejich derivátů a proléčiv, který by byl účinný a pro pacienta snadný k podávání.

Syndrom neklidných nohou (RLS; viz rovněž Glasauer F.E., Spinal Cord 2001, březen, 39(3):125-33) je dobře definovaný komplexní symptom často spojený s poruchami spánku a souvisící s rodinnou anamnézou. Uvedený syndrom se vyskytuje buď jako idiopatický RLS nebo ve spojení více interními, neurologickými nebo vaskulárními chorobami. Výsledky neurologických vyšetření a rutinních vyšetření jsou při idiopatickém RLS normální. Vyšetření polysomnografií ukazuje na RLS zjištěním souvisejících poruch spánku a periodických pohybů rtů při spánku (PLMS). Uvedené jevy podporují názor, že RLS je dysfunkcí centrálního nervového systému (CNS) postihující sestupné dopaminergní dráhy pravděpodobně začínající v diencefalonu nebo v horním kmeni mozkovém. To potvrzuje úspěšná léčba RLS DA prostředky, sedativy a neurotransmitery. Nicméně RLS se může rovněž vyskytnout u

poruch páteře a poškození míchy, z čehož vyplývá i existence spinálního generátoru uvedeného syndromu. Rovněž je známý výskyt RLS v těhotenství, který souvisí s vaskulárními poruchami, z čehož vyplývá u některých pacientů další mechanismus vzniku syndromu. Primární léčba RLS je převážně symptomatická a poměrně úspěšných výsledků je možné docílit s DA prostředky, DA agonisty, opioidy a dalšími léčivy působícími na různé neurotransmitery. Léčba RLS spojeného s různými chorobami se zaměřuje na korekci primárních patologických nebo deficitních stavů. Léčba antidepresivy často vyvolá nebo zhoršuje stav RLS. Je popsáno, že noční subkutánní infúze apomorfinu má příznivý účinek na kvalitu spánku, jak u Parkinsonovy choroby, tak u syndromu neklidných nohou (RLS; viz Reuter I., Ellis C.M., Ray Chaudhuri K., Acta Neurol.Scand., září 1999, 100(3):163-7). Ze studie Reutera a sp. vyplývá, že infúze apomorfinu podávaná přes noc může účinně působit na léčbě vzdorující noční nemohoucnost pacientů trpících Parkinsonovou chorobou a syndromem neklidných nohou.

Impotence nebo erektilní dysfunkce mužů je definována jako neschopnost docílit a zachovat erekci dostatečnou pro soulož. Impotence může mít v jednotlivých případech příčiny psychologické (psychogenní), příčiny spočívající ve fyziologických abnormalitách (organické), příčiny spočívající v neurologických poruchách (neurogenní), v hormonálních deficiencích (endokrinní) nebo může vzniknout na základě kombinace výše uvedených příčin. Nicméně uvedené příčiny nejsou přesně zjistitelné. Neexistuje běžný standardní způsob diagnózy nebo léčení. Výraz psychogenní impotence použitý v tomto textu znamená funkční impotenci bez zjevných převládajících organických příčin. Uvedený druh impotence je možné rovněž charakterizovat schopností dosáhnout erekce v odezvě na určité stimuly (např. masturbací, spontánní noční erekcí, spontánní ranní erekcí, stimulací pomocí video atd.) ale již ne jinými způsoby (např. drážděním partnerky nebo

manželky). Specifický mechanismus, kterým apomorfin vyvolá u muže erektilní odezvu není však dosud zcela jasný. K léčbě erektilní dysfunkce mužů je v některých Evropských zemích obchodně dostupný apomorfin v sublingvální formě (Uprima®).

Bylo zjištěno, že apomorfin má velmi nízkou biologickou dostupnost (viz např. Baldessarini a sp., v práci ed. Gessa a sp., Apomorphine and Other Dopaminomimetics, Basic Pharmacology, Vol.1, Raven Press, N.Y. (1981), str. 219-228). Dále tedy probíhá výzkum směřující k nalezení účinné orální apomorfinové léčby PD, RLS a psychogenní impotence mužů a rovněž diagnostických způsobů umožňujících hodnocení pacientů trpících výše uvedenými chorobami.

Podstata vynálezu

Vynález poskytuje farmaceutickou formulaci pro podání apomorfinu, 6aR-(-)-N-propylnorapomorfinu a jejich derivátů a proléčiv, který umožňuje překonat nedostatky spojené s nízkou biologickou dostupností vyskytující se při orálním podávání apomorfinu, 6aR-(-)-N-propyl-norapomorfinu (NPA) a jejich derivátů.

Vynález je založený na překvapujícím zjištění v pokusech na zvířatech, že apomorfin podaný intraduodenálně je ve srovnání s apomorfinem podaným obvyklou cestou končící v žaludku farmakologicky velmi účinný. To samé bylo zjištěné pro NPA. Na základě tohoto zjištění vynález poskytuje farmaceutické formulace obsahující jako účinnou složku apomorfin, 6aR-(-)-N-propyl-norapomorfin a jejich deriváty a proléčiva ve formě baze nebo ve formě farmaceuticky přijatelné sole nebo solvátu, určený pro orální/intraduodenální podání buď přímé nebo cestou přes žaludek, kde intaktní stav je zajištěn enterosolventním potahem a kde

v duodenu/tenkém střevě dochází k rychlému rozpuštění a absorpci, nebo uvedený přípravek je ve formě s řízeným uvolňováním účinné složky (účinná složka je například zapouzdřená v matrici z plastické hmoty, která může být biodegradovatelná).

V několika sděleních se uvádí, že intraduodenální podání vodných roztoků léčiv má ve srovnání s orálním podáním (do žaludku), jak tablet tak suspenzí a roztoků několik výhodných vlastností (např. Watari a sp., J.Pharmacokinet.Biopharm., říjen 1983, 11(5), str.529-545). Zejména došlo k významné redukci změn koncentrací léčiva v plasmě eliminací účinků vyplývajících z různých dob vyprázdnění žaludku. Kromě toho, apomorfin je extrémně citlivý na oxidaci a v roztocích, které jsou ve styku s atmosférickým vzduchem se rozkládá. Předložený vynález výše uvedené nedostatky ve velkém rozsahu eliminuje.

Podrobný popis vynálezu

Jak je popsáno výše, vynález poskytuje farmaceutickou formulaci pro léčení Parkinsonovy choroby, syndromu neklidných nohou, erektilní dysfunkce mužů, sexuální dysfunkce žen, který obsahuje nejméně jednu účinnou složku zvolenou ze skupiny zahrnující apomorfin, 6aR-(-)-N-propyl-norapomorfin a jejich deriváty a jejich proléčiva, kde všechny uvedené složky mohou být ve formě baze, farmaceuticky přijatelné sole nebo solvátu, a kde léková forma uvedeného přípravku je vhodná pro orální/intraduodenální podání.

Ve výhodném provedení vynálezu je farmaceutická formulace podle vynálezu ve formě lisovaných tablet nebo granulí pro orální podání obsahujících uvedenou účinnou složku společně s vhodnými přísadami a adjuvantními prostředky, kde uvedené tablety nebo

granule jsou opatřené enterosolventním potahem rozpouštějícím se v tenkém střevě (duodenum, jejunum a/nebo ileum) např. v duodenu.

Apomorfin je agonista dopaminového D1 a D2 receptoru, který se používá jako antiparkinsonikum subkutánním podáním v dávce asi 5 mg. Podle vynálezu se apomorfin podává orálně v množství dostatečném k léčení PD, RLS a/nebo ED lidí. Dávka potřebná k léčení uvedených různých druhů chorob se může lišit v závislosti na léčeném stavu a léčeném jednotlivci.

Výše uvedené vlastnosti vynálezu umožňuje výhodná absorpce apomorfinu, 6aR-(-)-N-propyl-norapomorfinu a jejich derivátů a jejich proléčiv v omezené části lidského gastrointestinálního traktu, tj. v tenkém střevě (např. v duodenu).

Vynález poskytuje lékovou formu pro podávání apomorfinu, 6aR-(-)-N-propyl-norapomorfinu a jejich derivátů a jejich proléčiv, kterou je tableta obsahující apomorfin, 6aR-(-)-N-propylnorapomorfin a jejich deriváty a jejich proléčiva jako účinnou složku a která je opatřena rychle se rozpadajícím/rozpouštějícím enterosolventním potahem. Léková forma podle vynálezu poskytuje výhodný způsob podávání léčiva pacientovi jednou nebo vícekrát denně ve spojení s podáváním obvyklých lékových forem obsahujících apomorfin, 6aR-(-)-N-propyl-norapomorfin a jejich deriváty a jejich proléčiva.

Přípravky podle vynálezu mohou obsahovat další prostředky známé pracovníkům přicházejícím do styku s farmaceutickými kompozicemi obsahujícími apomorfin. Jako příklady uvedených prostředků je možné uvést antiemetika (např. domperidon), prokinetika (např. domperidon), stabilizátory, antioxidační prostředky, konzervační prostředky a prostředky pro úpravu pH.

Příspěvek a adjuvantní prostředky pro použití ve farmaceutických formulacích podle vynálezu ve formě lisovaných tablet nebo granulí mohou zahrnovat 1) plniva ke zvýšení objemu a zlepšení kompresibility jako je např. laktosa, škrob, alkoholy cukrů, deriváty celulosy, síran nebo fosforečnan vápenatý, 2) prostředky podporující rozpadavost přípravku, např. škrob, sodnou sůl glykolátu škrobu, deriváty celulosy, algináty, gumy, šumivé směsi, 3) pojiva k přípravě granulí nebo zlepšení kompresibility, např. gumy, cukry, škrob, deriváty celulosy, algináty, polyvinylpyrrolidon, 4) kluzné prostředky k redukci tření, jako jsou mazadla, jako např. kyselina stearová, stearany kovů, vosky o vysoké teplotě tání, talek, 5) prostředky pro zlepšení rozpustnosti zahrnující např. povrchově aktivní prostředky, alkalické tlumivé roztoky a 6) kluzné prostředky ke zlepšení toku, jako např. škrob, talek a křemičitany.

Při přípravě tablet/granulí se nejprve kompresí směsi účinné složky (složek), přísad, adjuvantních prostředků a případně dalších aditiv připraví jádra tablet/granulí. Pak se na uvedená jádra tablet/granulí nanese vhodnými způsoby potahování enterosolventní potah, kde vhodné způsoby zahrnují například potahování v kotli nebo potahování ve fluidním zařízení s použitím roztoků nebo filmotvorných polymerů ve vodě a/nebo ve vhodných organických rozpouštědlech nebo s použitím suspenzí uvedených polymerů. Příklady uvedených filmotvorných polymerů zahrnují šelak, acetát-ftalát celulosy, hydroxypropylmethylcelulosu, polyvinylacetát-ftalát, karboxymethylethylcelulosu a kopolymery připravené z kyseliny methakrylové a methylesteru kyseliny methakrylové jako je produkt obchodně dostupný pod chráněným názvem Eudragit® dodávaný firmou Rohm Pharma, Darmstadt, SRN.

Vhodná rozpouštědla pro výše uvedený účel zahrnují například methanol, ethanol, isopropanol a dichlormethan.

Roztoky nebo suspenze filmotvorného prostředku mohou případně obsahovat farmaceuticky přijatelná změkčovadla, jako je například polyethylenglykol, ricinový olej, glycerol, propylenglykol a estery kyseliny ftalové.

Enterosolventní potahová vrstva může rovněž obsahovat dispergační prostředky, jako je talek.

Ve variantě výše uvedeného provedení lisované tablety/granule opatřené enterosolventním potahem rozpouštějícím se v duodenu/tenkém střevě obsahuje další vnější vrstvu obsahující uvedenou účinnou složku současně s vhodnými přísadami a adjuvantními prostředky a poskytuje tak okamžitě se uvolňující dávku v kombinaci s dávkou uvolňující se opožděně.

V dalším provedení vynálezu vynález poskytuje farmaceutickou formulaci obsahující směs výše uvedené účinné složky s vhodnými přísadami a adjuvantními prostředky zapouzdřené v tobolce rozpouštějící se v duodenu/tenkém střevě. Výhodně je uvedená směs ve formě roztoku účinné složky v rozpouštědle jako je voda nebo farmaceuticky přijatelné organické rozpouštědlo nebo olej, společně s například antiemetikem, stabilizátorem, antioxidačním prostředkem, konzervačním prostředkem a/nebo prostředkem regulujícím pH. Vlastní tobolka je z materiálu odolného působení žaludeční šťávy, ale rychle se rozpouštějícího v oblasti blízké duodenu nebo při vstupu do duodena.

V dalším provedení vynálezu vynález poskytuje farmaceutickou formulaci, která je ve formě enterosolventně potažených granulí zapouzdřených v tobolce rozpouštějící se v žaludku za uvolnění

enterosolventně potažených granulí, které mají optimální velikost vhodnou k průchodu společně s obsahem žaludku do duodena, ve kterém se rozpadnou a pokračují dále tenkým střevem za řízeného uvolňování účinné složky.

Účinná složka by při použití v přípravku, kde není obsažená v roztoku měla být v mikronizované formě, např. by měla mít velikost částic v rozmezí od 0,1 do 20 μm , výhodně od 0,1 do 5 μm . Uvedené enterosolventně potažené částice je výhodně možné zapouzdřit do tobolky, která se rychle rozpadá v žaludeční šťávě. Uvolněné částice, které odolávají díky svému enterosolventnímu potahu účinkům žaludeční šťávy, mají optimální velikost k dalšímu průchodu do duodena společně s obsahem žaludku při jeho vyprazdňování. V duodenu se částice rozpadají řízeným způsobem závislým na zvoleném složení potahové vrstvy částic.

V dalším provedení vynálezu vynález poskytuje farmaceutickou formulaci, která je ve formě vhodné pro intraduodenální podání intraduodenálním katetrem procházejícím abdominální stěnou pacienta nebo nasoduodenálním katetrem.

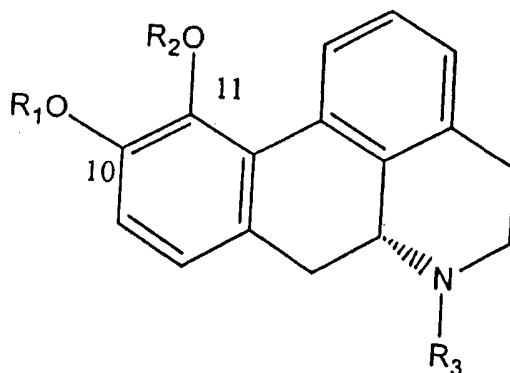
Ve výše uvedeném provedení vynálezu je výhodné rozpustit účinnou složku nebo složky v nosiči jako je voda nebo farmaceuticky přijatelné organické rozpouštědlo nebo olej. Nicméně předpokládá se i použití suspenzí aktivní složky (složek) v nosiči.

Na základě skutečnosti, že apomorfin a jeho deriváty mají sklon k oxidaci, přípravky podle vynálezu je potřebné připravovat a skladovat za vyloučení přístupu kyslíku včetně zabránění styku s atmosférickým vzduchem.

Farmaceutické formulace podle vynálezu obsahují jako účinnou složku nebo jako účinné složky nejméně jednu složku ze skupiny léčivých látek zahrnujících:

A) apomorfin, 6aR-(-)-N-propylnorapomorfin (NPA), symetrické di(C₂-C₅)alkanoylestery aporfinů a NPA a jejich farmaceuticky přijatelné sole, a dibenzoylestery apomorfinu a NPA a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

B) aporfinová proléčiva popsaná v mezinárodní patentové přihlášce č.PCT/SE01 (nárokující právo přednosti ze Švédské patentové přihlášky č.0002934-8 podané 17.srpna 2000) mající níže uvedený obecný vzorec:



kde

jeden ze substituentů R₁ a R₂ znamená vodík nebo acetylovou skupinu a druhý znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující (C₃-C₂₀)alkanoyl; halogen(C₃-C₂₀)alkanoyl; (C₃-C₂₀)alkenoyl; (C₄-C₇)cykloalkanoyl; (C₃-C₆)cykloalkyl-(C₂-C₁₆)alkanoyl; aroyl, který je nesubstituovaný nebo je substituovaný 1 až 3 skupinami zvolenými ze skupiny zahrnující halogen, kyan, trifluormethansulfonyloxy, (C₁-C₃)alkyl a (C₁-C₃)alkoxy, kde poslední uvedená skupina může být substituovaná 1 až 3 atomy halogenu; aryl(C₂-C₁₆)alkanoyl, který je nesubstituovaný nebo je substituovaný v arylové části 1 až 3

skupinami zvolenými ze skupiny zahrnující halogen, (C_1-C_3) alkyl a (C_1-C_3) alkoxy, kde poslední uvedená skupina může být substituovaná 1 až 3 atomy halogenu; heteroarylalkanoyl obsahující jeden až tři heteroatomy zvolené ze skupiny zahrnující O, S a N v heteroarylové části a 2 až 10 atomů uhlíku v alkanoylové části, který je nesubstituovaný nebo je substituovaný v heteroarylové části 1 až 3 skupinami zvolenými ze skupiny zahrnující halogen, kyan, trifluormethan-sulfonyloxy, (C_1-C_3) alkyl a (C_1-C_3) alkoxy, kde poslední uvedená skupina může být substituovaná 1 až 3 atomy halogenu; a R_3 znamená methylovou skupinu; a jejich fyziologicky přijatelné sole.

Symetrické di(C_2-C_5)alkanoylestery a dibenzoylestery aporfinů jsou sice popsány a rovněž jejich biologická dostupnost je popsána, ale z výsledků vyplývá, že se nejedná o perspektivní sloučeniny. Například dipivaloyl ester proléčiva je mnohem méně účinný než vlastní mateřská sloučenina, apomorfin.

Alkanoylové skupiny symetrických di(C_2-C_5)alkanoylesterů apomorfinu mohou mít přímý nebo rozvětvený řetězec. Takové symetrické dialkanoylestery zahrnují například diacetyl-, dipropionyl-, dibutyryl- a dipivaloylestery apomorfinu.

Jedna výhodná skupina aporfinových proléčiv pro použití podle vynálezu, která je popsána v PCT/SE01/ zahrnuje mono- (C_2-C_5) alkanoylestery apomorfinu kde alkanoylová skupina může mít přímý nebo rozvětvený řetězec. Příklady uvedených esterů zahrnují monoacetyl- monobutyryl- a monopivaloyl- apomorfin.

Další výhodná skupina aporfinových proléčiv pro použití podle vynálezu která je popsána v PCT/SE01/ zahrnuje asymetrické

dialkanoylestery apomorfinu, kde jedna z alkanoylových skupin je acetylová skupina a druhá je

(C₃-C₅)alkanoylová skupina, která může mít přímý nebo rozvětvený řetězec. Příklady uvedených esterů zahrnují propionyl-, acetyl-apomorfin, butyryl-, acetyl-apomorfin, isobutyryl-, acetyl-apomorfin, isopropanoyl-, acetyl-apomorfin a pivaloyl-, acetyl-apomorfin.

Dalším aspektem vynálezu je, že poskytuje způsob léčení onemocnění ze skupiny zahrnující Parkinsonovu chorobu, syndrom neklidných nohou, erektilní dysfunkci mužů a ženskou sexuální dysfunkci, kde uvedený způsob zahrnuje orální /intraduodenální podávání farmaceutické formulace podle vynálezu popsaného výše pacientovi, kterého je potřebné léčit v množství účinném pro zlepšení stavu.

Níže je vynález popsán pomocí příkladů, které však rozsah vynálezu nijak neomezují.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava tablet obsahujících apomorfin-hydrochlorid

Smísením apomorfin-hydrochloridu s mikrokrytalickou celulosou, sodnou solí glykolátu škrobu, kukuřičným škrobem, talkem a stearanem hořečnatým ve vhodných poměrech, známých ve farmaceutické technologii, se připraví směs pro jádra tablet. Připravená směs se proseje a rovnou se slisuje na vhodném tabletovacím lisu na konvexní jádra tablet/granulí.

Slisovaná jádra tablet/granulí se opatří enterosolventním potahem pomocí suspenze připravené z Eudragitu®S 12,5%

v isopropylanolu; polyethylenglykolu 6000, 33% vodného roztoku; talku a isopropanolu/acetonu v poměru 1:1. Jádra tablet/granulí se potáhnou enterosolventním potahem postříkem výše uvedenou suspenzí obsahující Eudragit S za rotace jader tablet/granulí v obvyklém dražovacím bubnu vedoucím k tvorbě rovnoměrného, neporušeného potahu na povrchu jader.

Příklad 2

Příprava tablet obsahujících deriváty apomorfinu

Mikrokryсталická celulóza (MCC) (PH 112, Ph. Eur.; OPG Groothandel B.V., Utrecht, Nizozemsko) se smísí s apomorfinhydrochloridem (APO) respektive s monopivaloyl-apomorfinem (MPA) (připraveným podle WO 02/14279A1) (UHPA) (Sigma). Poměr MCC/apomorfin v uvedených směsích je 5:1 hmotn./hmotn. (83 % MCC/17 % derivátu apomorfinu). Směsi se zhomogenizují vířením a třepáním.

Směsi se slisují na ESH hydraulickém lisu (Hydro Mooi, Appingedam, Nizozemsko) na kruhové bikonvexní tablety (12 tablet) o průměru 4 mm a hmotnosti 25-30 mg. Pro přípravu všech tablet se použije lisovací tlak asi 100 MPa.

Po přípravě tablet lisováním se tablety opatří vrstvou enterosolventního potahu. Jako potahový prostředek se použije 30% hmotn./obj. suspenze Eudragitu® L30 (firmy Röhm, Darmstadt, SRN), což je kopolymer kyseliny methakrylové/methakrylátu. Uvedený prostředek je nerozpustný v prostředí majícím kyselou hodnotu pH, ale je snadno rozpustný v prostředí majícím neutrální a alkalické hodnoty pH. 5 g výše uvedené suspenze se smísí s vodou (4 g), talkem (0,75 g), Citroflexem® (triethyl-citrát, výrobce Fluka, Buchs, Švýcarsko) (0,15 g), a silikonovým protipěnivým roztokem (firmy Boom, Meppel, Nizozemí) (0,05 g). Uvedená

suspenze se před použitím asi jednu hodinu mísí. Potažení se provede níže popsaným způsobem: tablety se vnesou na ploché, kruhové síto o průměru 45 mm. Pak se tablety předeheřejí pomocí vysoušeče vlasů na teplotu asi 40-45 °C. Pak se na síto vnese kapka (30-50 μ l) potahové tekutiny a tablety se promíchávají skleněnou tyčinkou v proudu horkého vzduchu až do odpaření vody. Tento postup se osmkrát opakuje až se získají tablety opatřené homogenní enterosolventní vrstvou. Pak se tablety nechají přes noc vyschnout.

Tabulka 1

Směsi použité k přípravě tablet a průměrné hmotnosti tablet před potažením a po potažení

derivát apomorfinu (mg)	MCC (mg)	hmotnost tablety	
		před potažením (mg)	po potažení (mg)
APO (67,9)	335	29,6	37,4
NPA (66,5)	336	29,9	38,1
MPA (65,2)	336	29,5	39,3

Příklad 3

Příprava tablet obsahujících apomorfin-hydrochlorid (APO) (12 %) v biodegradovatelném PLG polymeru a příprava tablet obsahujících monopivaloyl-N-propylnorapomorfin (MPNPA)

96 mg mikrokryсталické celulosy (MCC) (PH 112, Ph. Eur.; OPG Groothandel B.V., Utrecht, Nizozemsko) se smísí s 4,2 mg MPPA. Směs se zhomogenizuje vířením a třepáním.

Směs se slisuje na tři kruhové bikonvexní tablety o průměru 4 mm o hmotnosti 25-30 mg na ESH hydraulickém lisu (Hydro Mooi, Appingedam, Nizozemsko). Podobně se připraví tablety o hmotnosti 40 mg obsahující APO v PLG polymeru.

Pro přípravu všech tablet se použije lisovací tlak asi 100 MPa. Hmotnost tablet připravených tablet se stanoví na analytických vahách (Mettler-Toledo).

Po přípravě tablet lisováním se tablety opatří vrstvou enterosolventního potahu. Jako potahový prostředek se použije 30% hmotn./obj. suspenze Eudragitu® L30 (firmy Röhm, Darmstadt, SRN), což je kopolymer kyseliny methakrylové/methakrylátu. Uvedený prostředek je nerozpustný v prostředí majícím kyselou hodnotu pH, ale je snadno rozpustný v prostředí majícím neutrální a alkalické hodnoty pH. 5 g výše uvedené suspenze se smísí s vodou (4 g), talkem (0,75 g), Citroflexem® (triethyl-citrát, výrobce Fluka, Buchs, Švýcarsko) (0,15 g), a silikonovým protipěnivým roztokem (firmy Boom, Meppel, Nizozemí) (0,05 g). Uvedená suspenze se před použitím asi jednu hodinu míší. Potažení se provede níže popsáním způsobem: tablety se vnesou na ploché, kruhové síto o průměru 45 mm. Pak se tablety předeheřejí pomocí vysoušeče vlasů na teplotu asi 40-45 °C. Pak se na síto vnese kapka (30-50 μ l) potahové tekutiny a tablety se promíchávají skleněnou tyčinkou v proudu horkého vzduchu až do odpaření vody. Tento postup se osmkrát opakuje k získání tablet opatřených homogenní enterosolventní vrstvou. Pak se tablety nechají přes noc vyschnout. Hmotnost tablet se stanoví na analytických vahách (Mettler-Toledo).

Tabulka 2

Hmotnosti tablet před potažením a po potažení

druh tablet	hmotnost před potažením (mg)	hmotnost po potažení (mg)
MPNPA	28,32±1,16	34,39, 35,92
APO+PLG	36,97±0,88	44,06±1,23

Farmakologické testy

1. Vliv na chování zvířat po nástřiku léčiva do duodena

Laboratorním potkanům se do duodena jednotlivě vstříkne bolus obsahující apomorfin-hydrochlorid (4 mg/kg nebo 5 mg/kg), jeho monopivaloylester (4,6 mg/kg nebo 4,9 mg/kg) a N-propyl-norapomorfin (NPA; 5 mg/kg). 1-14 dní před pokusem se zvířata operativně na pokus připraví. Do břišní dutiny se zavede trubice z plastické hmoty tak, aby procházela duodenální stěnou přibližně uprostřed duodena a byla zahnutá tak, aby její vývod směřoval ve směru trávicího ústrojí (tj. aby zahnutá část délky asi 2 cm směřovala směrem k jejunu). Farmakologické účinky byly ve výše uvedeném pokusu sledované po celou dobu trvání účinku odborníkem v oboru, přičemž bylo hodnoceno chování zvířat zejména podle následujících kritérií: zívání, čichání, žvýkání, lízání, couvání, toaleta, olizování penisu, pohybová aktivita a stereotypie. Byla sledovaná celková doba farmakologického účinku, během které se vyskytoval jeden nebo více druhů výše uvedených typů chování a přičemž byla hodnocená jejich intenzita.

sloučenina	dávka (mg/kg)	délka dopaminergního chování (min)
apomorfin- hydrochlorid	4,0	intenzivní stereotypie (5-75); méně intenzivní stereotypie (75-85); délka účinku (90)
apomorfin- hydrochlorid	5,0	intenzivní stereotypie (5-40); méně intenzivní stereotypie (40-90); délka účinku (95)

apomorfin- hydrochlorid	5,0	intenzivní stereotypie (5-45); méně intenzivní stereotypie (45-55); délka účinku (60)
Mono-Piv-Apo	4,6	intenzivní stereotypie (5-105); méně intenzivní stereotypie (105-115); délka účinku (120)
Mono-Piv-Apo	5,9	intenzivní stereotypie (5-105); méně intenzivní stereotypie (105-130); délka účinku (135)

sloučenina	dávka (mg/kg)	délka dopaminergního chování (min)
Mono-Piv-Apo	5,9	intenzivní stereotypie (5-80); méně intenzivní stereotypie (80-90); délka účinku (120)
NPA	5,0	intenzivní stereotypie (5 min-9 h); délka účinku (>9 h)

V kontrolním pokusu byl stejnému zvířeti podán apomorfin-hydrochlorid (4 mg/kg) orálně. Byla zjištěná jen velmi slabá dopaminergní stimulace a doba, po kterou byly dopaminergní účinky zjištěné, byla 10-20 minut.

2. Vliv na chování zvířat po podání enterosolventním potahem opatřené pilulky

Do hltnu anestezovaného potkana (isofluran) se vnese jedna podle příkladu 1 připravená tableta opatřená enterosolventním potahem obsahující asi 5 mg NPA-hydrochloridu a tupým nástrojem se vtlačí dovnitř. Během 5 minut dojde k procitnutí zvířete a prozkoumávání klece zvířetem. Za asi 3 až 4 hodiny se začnou projevovat dopaminergní stimulační účinky zahrnující čichání,

žvýkání, olizování penisu, toaletu a stereotypie zahrnující couvání, pohybovou aktivitu, intenzivní čichání a lízání. Uvedené stereotypie trvají více než 24 hodin.

3. Stanovení s použitím mikrodialýzy (corpus striatum) po podání tablety obsahující NPA-hydrochlorid opatřené enterosolventním potahem

Laboratornímu potkanovi se podá způsobem popsaným ve farmakologickém testu č.2 jedna enterosolventním potahem opatřená tableta připravená způsobem popsaným v příkladu 1 obsahující asi 5 mg NPA-hydrochloridu a provede standardní stanovení pomocí mikrodialýzy.

Po počátečním snížení uvolňování dopaminu asi po dvou hodinách se uvolňování dopaminu sníží. Nicméně asi po čtyřech hodinách, což odpovídá době průchodu tablety žaludkem a rozpuštění enterosolventního potahu v tenkém střevě se uvolňování dopaminu sníží na maximální hodnotu odpovídající asi 20 % kontrolní hodnoty. Tento účinek trvá několik hodin až do ukončení pokusu. V této době pokusné zvíře vykazuje stereotypické chování které podle předcházejících poznatků odpovídá maximálnímu snížení uvolňování dopaminu.

4. Stanovení s použitím mikrodialýzy (corpus striatum) po podání tablety obsahující bázi mono-pivaloylapomorfinu opatřené enterosolventním potahem.

Pokus se provede způsobem popsaným ve farmakologickém testu č.2 s tím že podaná tableta obsahuje místo NPA-hydrochloridu 5 mg baze mono-pivaloylapomorfinu.

Po asi 60 minutách uvolňování dopaminu klesne až maximální hodnotu sníženou o 20 % (tj. na 80 % kontrolní hodnoty). Na hodnotu odpovídající kontrolní hodnotě se uvolňování dopaminu vrátí po asi osmi hodinách.

5. Stanovení s použitím mikrodialýzy (corpus striatum) po podání tablety obsahující 1 mg baze mono-pivaloyl-N-propyl-noraporfinu (MPNPA) opatřené enterosolventním potahem

Pokus se provede způsobem popsáním ve farmakologickém testu č.2 s tím, že se použije tableta připravená způsobem popsáním v příkladu 3, která obsahuje místo NPA-hydrochloridu 1 mg baze mono-pivaloyl-N-propyl-noraporfinu (MPNPA).

Uvolňování dopaminu kontinuálně klesá v rozmezí jedné až čtyř hodin po podání pilulky (maximální snížení odpovídá 30 % kontrolní hodnoty) a pak se pomalu zvyšuje na hodnotu odpovídající 80 % kontrolní hodiny v 18 hodině po podání pilulky. K intenzivní stereotypii dochází v rozmezí mezi čtvrtou a osmou hodinou po aplikaci.

6. Vliv na chování

Vliv na chování se provede s použitím tří tablet (s obsahem asi 5 mg apomorfin-hydrochloridu v jedné tabletě zapouzdřeného v dostupné degradovatelné PLG plastové matrici, které se připraví způsobem popsáním v příkladu 3) které aplikují anestezovanému potkanovi do hltnu a vtlačí se dovnitř tupým nástrojem.

Během pokusu (10 h) byla pozorovaná mírná stimulace chování jako je žvýkání, čichání, toaleta, olizování penisu a určitá motorická aktivita. Je tedy zřejmé, že z tablet se uvolnilo malé množství apomorfinu a absorbovalo se v tenkém střevě. Pokus byl

ukončený anestezí potkana isofluranem a odebráním vzorků krve přímo ze srdce zvířete. Rovněž bylo provedeno vyjmutí mozku, který byl zhomogenizovaný v 60 % CH_3CN /vodě a tuhé podíly byly odstraněné odstředěním. Ke zjištění, zda tablety jsou stále ještě přítomné, byl podrobně prozkoumaný trávicí systém od žaludku až k sestupnému tračníku. Dvě tablety byly nalezené v tračníku a jedna tableta v sestupném tračníku ve vzniklé stolici. Získané tři tablety byly vysušené ve vakuovém exsikátoru a zvážené (34,6 mg, 35,5 mg a 35,6 mg). Před podáním byla průměrná hmotnost uvedených tablet asi 37 mg, což znamená že po průchodu trávicím ústrojím mají tablety stejnou hmotnost jako před jejich potažením.

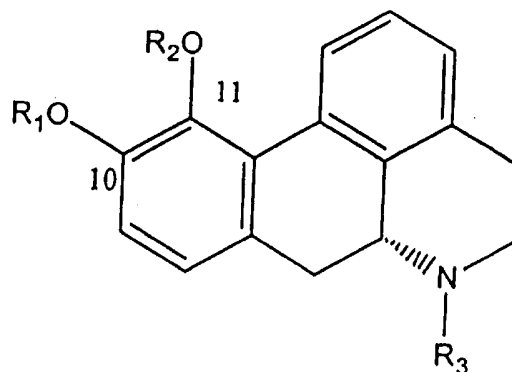
Účinnější provedení tedy zahrnuje použití enterosolventně potažených tobolek plněných apomorfinem, derivátem apomorfinu nebo biodegradovatelnou formou, jakou je forma tablet použitá ve výše uvedeném testu chování.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutická formulace pro léčení choroby zvolené ze skupiny zahrnující Parkinsonovu chorobu, syndrom neklidných nohou a erektilní dysfunkci, v y z n a č u j í c í s e t í m , že formulace obsahuje jako účinnou složku nejméně jednu složku zvolenou ze skupiny zahrnující apomorfin, 6aR-(-)-N-propyl-norapomorfin a jejich deriváty a proléčiva, kde uvedené složky jsou ve formě baze nebo ve formě farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů jako účinné složky farmaceutického přípravku ve formě vhodné pro orální/intraduodenální podání.
2. Farmaceutická formulace podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že je ve formě lisovaných tablet/granulí obsahující uvedenou účinnou složku společně s vhodnými přísadami a adjuvančními prostředky, které jsou opatřené enterosolventním potahem rozpouštějícím se v tenkém střevě např. v duodenu.
3. Farmaceutická formulace podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že dále obsahuje další vnější vrstvu obsahující uvedenou účinnou složku společně s vhodnými přísadami a adjuvančními prostředky.
4. Farmaceutická formulace podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že je ve formě směsi účinné složky a vhodných přísad a adjuvančních prostředků zapouzdřených v tobolce rozpouštějící se v tenkém střevě, např. v duodenu.
5. Farmaceutická formulace podle nároku 4, v y z n a č u j í c í s e t í m , že uvedená směs je ve formě granulí.

6. Farmaceutická formulace podle nároku 2, v y z n a č u j í - c í s e t í m, že je ve formě enterosolventním potahem opatřených granulí zapouzdřených v tobolce rozpouštějící se v žaludku (gastrum) kde dojde k uvolnění uvedených enterosolventním potahem potažených granulí, které mají optimální velikost vhodnou pro společný průchod se žaludečním obsahem do duodena, ve kterém se rozpadají nebo procházejí dále do tenkého střeva za řízeného uvolňování účinné složky.
7. Farmaceutická formulace podle kteréhokoli z nároků 1 až 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedená účinná složka má velikost částic v rozmezí od 0,1 do 20 μm , výhodně od 0,1 do 5 μm .
8. Farmaceutická formulace podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je ve formě vhodné pro intraduodenální podání intraduodenálním katetrem procházejícím abdominální stěnou pacienta nebo nasoduodenálním katetrem.
9. Farmaceutická formulace podle kteréhokoli z nároků 1 až 8, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedená účinná složka je farmaceuticky přijatelná sůl apomorfinu nebo 6aR-(-)-N-propyl--norapomorfinu (NPA).
10. Farmaceutická formulace podle kteréhokoli z nároků 1 až 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedené aporfinové proléčivo se zvolí ze skupiny zahrnující symetrické di(C₂-C₅)alkanoylestery apomorfinu a NPA a jejich farmaceuticky přijatelné soli a dibenzoylester apomorfinu a NPA a jejich farmaceuticky přijatelné soli.
11. Farmaceutická formulace podle kteréhokoli z nároků 1 až 8,

v y z n a č u j í c í s e t í m , že uvedené aporfinové proléčivo se zvolí ze skupiny zahrnující sloučeniny obecného vzorce:



kde

jeden ze substituentů R_1 a R_2 znamená vodík nebo acetylovou skupinu a druhý znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující (C_3-C_{20}) alkanoyl; halogen (C_3-C_{20}) alkanoyl; (C_3-C_{20}) alkenoyl; (C_4-C_7) cykloalkanoyl; (C_3-C_6) cykloalkyl- (C_2-C_{16}) alkanoyl; aroyl který je nesubstituovaný nebo je substituovaný 1 až 3 skupinami zvolenými ze skupiny zahrnující halogen, kyan, trifluormethansulfonyloxy, (C_1-C_3) alkyl a (C_1-C_3) alkoxy, kde poslední uvedená skupina může být substituovaná 1 až 3 atomy halogenu; aryl (C_2-C_{16}) alkanoyl, který je nesubstituovaný nebo je substituovaný v arylové části 1 až 3 skupinami zvolenými ze skupiny zahrnující halogen, (C_1-C_3) alkyl a (C_1-C_3) alkoxy, kde poslední uvedená skupina může být substituovaná 1 až 3 atomy halogenu; a heteroarylalkanoyl obsahující jeden až tři heteroatomy zvolené ze skupiny zahrnující O, S a N v heteroarylové části a 2 až 10 atomů uhlíku v alkanoylové části, který je nesubstituovaný nebo je substituovaný v heteroarylové části 1 až 3 skupinami zvolenými ze skupiny zahrnující halogen, kyan, trifluormethan-sulfonyloxy, (C_1-C_3) alkyl a (C_1-C_3) alkoxy, kde poslední uvedená skupina může být substituovaná 1 až 3 atomy halogenu; a kde R_3 znamená methylovou skupinu; a jejich fyziologicky přijatelné sole.

12. Farmaceutická formulace podle nároku 11, v y z n a č u j í - c í s e t í m, že uvedené aporfinové proléčivo se zvolí ze skupiny zahrnující mono(C₂-C₅)alkanoylestery apomorfinu a jejich farmaceuticky přijatelné sole.
13. Farmaceutická formulace podle nároku 11, v y z n a č u j í - c í s e t í m, že uvedené aporfinové proléčivo se zvolí ze skupiny zahrnující asymetrické dialkanoylestery apomorfinu, kde jedna z alkanoylových skupin znamená acetylovou skupinu a druhá skupina znamená (C₃-C₆)alkanoylovou skupinu, a jejich farmaceutické sole.
14. Způsob léčení choroby zvolené ze skupiny zahrnující Parkinsonovu chorobu, syndrom neklidných nohou, erektilní dysfunkci mužů a sexuální dysfunkci žen, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje orální/intraduodenální podávání léčivého přípravku podle kteréhokoli z nároků 1-12 pacientovi, kterého je potřebné léčit v množství účinném ke zlepšení stavu.