

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) **BG**

(11) **64667 B1**
7(51) A 61 K 31/485
A 61 K 9/22

ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 104715
(22) Заявено на 28.08.2000
(24) Начало на действие
на патента от: 28.01.1999

Приоритетни данни

(31) 09/016,252 (32) 30.01.98 (33) US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 2 на 28.02.2001
(45) Отпечатано на 30.11.2005
(46) Публикувано в бюлетин № 11
на 30.11.2005
(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприитежател(и):
**PENTECH PHARMACEUTICALS INC.,
BUFFALO GROVE, SUITE 257, 1110 LAKE
COOK ROAD ILLINOIS (US)**

(72) Изобретател(и):
**Ragab El-Rashidy, Deerfield, IL
Bruce Ronsen, River Forest, IL (US)**

(74) Представител по индустриална
собственост:
**Фани Владимирова Божинова,
1000 София, п.к. 728**

(86) № и дата на PCT заявка:
PCT/US1999/001776, 28.01.99

(87) № и дата на PCT публикация:
WO1999/038467, 05.08.99

(54) ДОЗИРАНИ ФОРМИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ПОЛОВА ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ИНДИВИДИ ОТ ЖЕНСКИ ПОЛ

(57) Лечението на половата дисфункция при жени се провежда чрез сублингвално приложение на апоморфинови дозиращи форми. Апоморфинът повишава нервно стимулирания клиторен интракавернозен кръвоток и вагиналният стенов кръвоток, с което се засилва клиторната ерекция и вагиналната хиперемия. Плазмената концентрация на апоморфин се поддържа не по-висока от около 5,5 ng/ml.

16 претенции

BG 64667 B1

(54) ДОЗИРАНИ ФОРМИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ПОЛОВА ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ИНДИВИДИ ОТ ЖЕНСКИ ПОЛ

Област на техниката

Изобретението се отнася до дозирани форми и използване на апоморфин или негова фармацевтично приемлива присъединителна с киселина сол за облекчаване на сексуалната дисфункция при индивиди от женски пол.

Предшестващо състояние на техниката

Апоморфинът е селективен агонист на допаминов рецептор, който се използва широко като еметично средство, седатив, антипаркинсоново средство и средство, изменящо поведението. Последни проучвания и клинични изследвания показват, че при индивиди от мъжки пол апоморфинът има еректогенен ефект, който се проявява чрез пенисна ерекция. Влиянието на апоморфина върху половата функция при индивиди от женски пол не е изследвано преди това.

При индивиди от женски пол също се среща полова дисфункция, която се засилва с възрастта и е свързана с наличието на съдови рискови фактори и с началото на менопаузата. Предполага се, че някои от васкуларните и мускулни механизми, които допринасят за пенисна ерекция при мъжки индивиди, са подобни на васкулогенни фактори в половата реакция (чувствителност) при индивидите от женски пол. Известно е, че при жените половото възбуждане е придружено от артериален прилив, който изпълва с кръв вагината и подобрява вагиналното смазване и че мускулите в перинеума вземат участие в достигането на клиторна ерекция.

При индивидите от женски пол полова дисфункция може да се появи поради органични и психогенни причини или поради комбинация от тях. Половата дисфункция при индивиди от женски пол включва невъзможност да постигнат или да поддържат вагинални реакции на смазване-набъбване при полово възбуждане до завършване на половата активност. Известно е, че органичната полова дисфункция при индивиди от женски пол е свързана до известна степен с васкулогенно влошаване, дължащо се на недостатъчен кръвоток, недостатъчен прилив на кръв във вагината (недостатъчна хиперемия) и недостатъчна клиторна ерекция.

Половата дисфункция при индивиди от женски пол не е изследвана така обстойно, както поло-

вата дисфункция при мъжките индивиди. Това отчасти се дължи на трудността да се намерят женски индивиди-доброволци като пациенти и на историческото убеждение, че половата дисфункция при женските индивиди е свързана с оргазма (забавен или липса на такъв) или с либидото и оттук липсва подходящ животински модел.

Добре доказано е използването на новозеландски бели мъжки зайци като животински модели за импотентност. Напоследък изследванията показват, че новозеландски бели женски зайци са също подходящи, сравнително евтини, животински модели за изследване на съдовата (васкуларната) патология при полова дисфункция при женски индивиди и е доказано, че вагиналната хиперемия и клиторната ерекция зависят от прилива на кръв. Виж, например, Park et al. "Васкулогенна полова дисфункция при индивиди от женски пол: хемодинамична основа за вагинална хиперемична недостатъчност и клиторна еректилна недостатъчност", "International Journal of Impotence Research, 9, (1), 27-37 (март 1997).

При медикаментозно регулиране на васкулогенна полова дисфункция женските пациенти се нуждаят от редуциране на дискомфорта или дисфункцията им при полово функциониране. За овладяване на психогенна полова дисфункция може да се приложи и психологична полова терапия, за да се помогне на болната.

По-рано е доказано, че апоморфинът има много ниска орална биологична наличност. Виж, например, Baldessarini et al., Gessa et al., (и други), Apomorphine and Other Dopaminomimetics, Basic Pharmacology, 1, 219-228, Raven Press, N.Y. (1981).

В последно време изследвания върху мъжки индивиди показват, че може да се използва перорално прилагане на апоморфин за индуциране на ерекция у психогенен пациент от мъжки пол, доколкото апоморфиновата доза, необходима да се достигне значима еректилна реакция не е съпроводена с гадене и повръщане или други сериозни нежелани странични ефекти, такива като артериална хипотензия, прилив на кръв в лицето и потене. US 5,624,677 на El-Rashidy et al. и Heaton et al., Urology, 45, 200-206 (1995). Специфичните механизми, чрез които действия апоморфинът, за да предизвика еректилна реакция у болен човек, не са разбрани още, но се допуска, че действат централно посредством стимулиране на допаминов рецептор в средната предзрителна област на мозъка.

Сега е установено, че някои системи с контролирано освобождаване на апоморфин могат да послужат на практика за терапевтично използване

при облекчаване на полова дисфункция при хора от женски пол (жени) като редуцират вероятността от нежелани странични ефекти.

Техническа същност на изобретението

Изобретението се отнася до използване на апоморфин или негова фармацевтично приемлива присъединителна с киселина сол за получаване на сублингвална фармацевтично дозирана форма за стимулиране на допаминови рецептори в областта на средния мозък на жени за облекчаване на сексуалната им дисфункция и за предизвикване на клиторен еректогенезис и вагинална хиперемия в количество, което е достатъчно да увеличи вътреклиторния кръвоток и вагиналният стенов кръвоток, но е по-малко от количеството, предизвикващо осезаемо гадене.

С прилагането на апоморфин се усилва нервно стимулираният клиторен интракарвенозен кръвоток и вагиналният стенов кръвоток, всеки от които е свързан съответно с усилване на клиторната ерекция и вагиналната хиперемия при индивиди от женски пол.

Една сублингвална (подезична) апоморфинова дозирана форма, която обикновено съдържа около от 2 до 12 mg, за предпочитане от около 2 до 8 mg апоморфин, е ефективна да осигури полово предразположение у жени, без да предизвиква чувствително гадене или други нежелани странични ефекти. Сублингвално прилагане е ефикасно за предпочитане от около 5 до около 20 min преди половата активност. Плазмената концентрация на апоморфина се поддържа не по-висока от около 5.5 ng/ml, за предпочитане от около 0.3 до около 4 ng/ml и още по-добре от около 1 до около 2 ng/ml, за да поддържа циркулационно серумно ниво на апоморфин и тъканно ниво на апоморфин в средния мозък по време на половата активност, достатъчна, за да продължи вагиналният прилив на кръв (вагинална хиперемия), свързаните с него смазване и клиторна ерекция по време на коитуса (половия акт), но по-малко от количеството, което предизвиква чувствително гадене.

Кратко описание на фигурите

Фигура 1 показва хистограма, представляваща влиянието на апоморфин върху клиторен кръвоток при женски заек в ml/min/100 g тъкан преди и след нервна стимулация, като са използвани плацебо и следните интравенозни количества апоморфин:

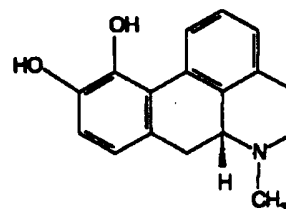
0.05, 0.1, 0.2, 0.3 и 0.4 mg/kg телесно тегло;

Фигура 2 е хистограма, представяща влиянието на апоморфин върху вагиналният стенов кръвоток при женски заек в ml/min/100 g тъкан преди и след нервна стимулация, като са използвани плацебо и следните интравенозни количества апоморфин: 0.05, 0.1, 0.2, 0.3 и 0.4 mg/kg телесно тегло; и

Фигура 3 е графика, представяща влиянието на интравенозен апоморфин върху системното (диастолично и систолично) артериално налягане у женски заек.

Подробно описание на предпочитани изпълнения

Апоморфинът може да се представи със следващата формула



и съществува в свободна основна форма или като присъединителна с киселина сол. За целите на изобретението се предпочита апоморфин хидрохлорид; но могат да се използват и други фармакологично приемливи негови остатъци. Терминът "апоморфин", както е използван тук, включва свободната основна форма на това съединение, както и негови фармакологично приемливи присъединителни с киселина соли. Освен хидрохлоридната сол, други приемливи присъединителни с киселина соли са: хидробромидът, хидроидидът, бисулфатът, фосфатът, киселият фосфат, лактатът, цитратът, тартаратът, салицилатът, малеатът, глюконатът и други подобни.

Апоморфинът е агонист на допаминов рецептор, който има утвърдено използване като еметично средство, когато се прилага субкутанно в доза от 5 mg. За целите на настоящото изобретение апоморфин или подобно действащ агонист на допаминов рецептор се прилага в количество, което е достатъчно да стимулира клетки в областта на средния мозък на болен, но с минимални странични ефекти. Допуска се, че тази клетъчна стимулация е част от стимулираща каскада, която е възможно да включва невротрансмисия със серотонин и окситоцин.

От изследвания на мъжки индивиди е известно, че допаминовите рецептори в областта на средния мозък на пациента от мъжки пол могат да бъдат

стимулирани до степен, достатъчна, за да се предизвика ерекция чрез сублингвално прилагане на апоморфин, така че да се поддържа плазмена концентрация на апоморфин не по-висока от около 5.5 ng/ml (5.5 ng/ml).

Фармакокинетиките на апоморфина са еднакви за индивиди от женски и мъжки пол, установено чрез изследвания на апоморфин хидрохлорид върху хора (болест на Паркинсон) и животни, както е съобщено в литературата. И така, началото и продължителността на ефекта от дадена доза апоморфин върху мъже, сравнени с животни, се отнасят и до женски индивиди.

Намерено е чрез изследвания на женски заек, че интравенозна доза апоморфин от около 100 µg/kg телесно тегло е оптимална за получаване на васкулогенен ефект върху нервно стимулирания вагинален и клиторен кръвоток. За жени тази доза съответства на оптимална доза от около 1/10 или 10 µg/kg телесно тегло. В сублингвални таблетни форми био-

логичната наличност на апоморфин е около 13% в сравнение със субкутанно приложения апоморфин хидрохлорид. Ако се приеме средно женско телесно тегло около 70 kg, дозата апоморфин, осигуряваща чувствително полово предразположение, ще бъде около 76 µg/kg или таблетка около 5,3 mg. Следователно, доза в границите от около 2 до около 12 mg ще доведе до полово предразположение (т.е., клиторен еректогенезис и вагинална хиперемия след полова стимулация) при жени.

Сублингвалното приложение за предпочитане се осъществява за период от време в границите от около 2 до около 10 min или по-дълго, в още подобър вариант в границите от около 15 до около 20 min преди половата активност. Количеството апоморфин, приложен сублингвално, за този период от време е за предпочитане от около 25 µg/kg телесно тегло до около 80 µg/kg телесно тегло.

Предпочитаните сублингвални дозирани форми са илюстрирани по-долу в таблица 1.

ТАБЛИЦА 1

150 милиграмови сублингвални таблетки, съдържащи апоморфин хидрохлорид

3-mg таблетка

апоморфин хидрохлорид	2.00 тегл. %
манитол	66.67 тегл. %
аскорбинова киселина	3.33 тегл. %
лимонена киселина	2.00 тегл. %
Avicel PH102	15.00 тегл. %
Methocel E4M	10.00 тегл. %
аспартам	0.67 тегл. %
магнезиев стеарат	0.33 тегл. %

4-mg таблетка

апоморфин хидрохлорид	2.66 тегл. %
манитол	66.00 тегл. %
аскорбинова киселина	3.33 тегл. %
лимонена киселина	2.00 тегл. %
Avicel PH102	15.00 тегл. %
Methocel E4M	10.00 тегл. %
аспартам	0.67 тегл. %
магнезиев стеарат	0.33 тегл. %

5-mg таблетка

апоморфин хидрохлорид	3.33 тегл. %
манитол	65.34 тегл. %
аскорбинова киселина	3.33 тегл. %
лимонена киселина	2.00 тегл. %
Avicel PH102	15.00 тегл. %
Methocel E4M	10.00 тегл. %
аспартам	0.67 тегл. %
магнезиев стеарат	0.33 тегл. %

Ако е необходимо, и за да се улесни абсорбцията и отгук биологичната наличност, тук предвидените дозирани форми могат да съдържат също допълнително пълнители за таблетирание, β -

циклодекстрин или производно на β -циклодекстрин, такова като хидроксипропил- β -циклодекстрин (HPBCD). Дозирани форми, съдържащи HPBCD, са дадени за илюстрация в таблици II и III, по-долу.

ТАБЛИЦА II

Сублингвални таблетки, съдържащи апоморфин хидрохлорид и хидроксипропил- β -циклодекстрин

mg/таблетка

апоморфин хидрохлорид	4.0
HPBCD	5.0
аскорбинова киселина	10.0
PEG8000	39.5
манитол	39.5
аспартам	2.0
ОБЩО	100.0

ТАБЛИЦА III

Сублингвални таблетки, съдържащи апоморфин хидрохлорид и β -циклодекстрин

mg/таблетка

апоморфин хидрохлорид	5.0
β -циклодекстрин	20.0
аскорбинова киселина	5.0
манитол	68.9
магнезиев стеарат	1.0
D&C Yellow 10 Aluminum Lake	0.1
ОБЩО	100.0

В началото гаденето може да се избегне или да се забави чрез приемане на апоморфин с контролирана скорост на разтваряне, така че да се осигурят циркулационни серумни нива и тъканни нива в средния мозък на апоморфин, достатъчни за вагинална и клиторна хиперемия без да се предизвика гадене. Когато апоморфин се прилага във високи или в близки до сравнително високи концентрации от по-горе споменатия диапазон от дози, възможността от начало на гадене може да се редуцира чрез едновременно прилагане на ганглионарен агент (инхибитор на ганглионарна реакция), такъв като никотин сулфат или лобелин сулфат. За тази цел температурното съотношение между апоморфина и ганглионарния агент е в границите от около 10 до към 1.

Други антиеметични средства, които могат да се използват заедно с апоморфин, са антидопаминергични средства като метоклопрамид и фенотиазините, като например, хлорпромазин, прохлорперазин, пипамазин, тиетилперазин, оксипендил хидрохлорид и други подобни. Подходящи са и серотониновите (5-хидрокситриптами или 5-НТ) антагонисти, такива като домперидон, одансетрон (предлагат се на пазара като хидрохлоридната сол под наименованието Zofran®) и други подобни, хистаминовите антагонисти, като буклизин хидрохлорид, циклизин хидрохлорид, дименхидринат (Dramamine) и други, пара-симпатични депресанти като скополамин и други, както и други антиеметици, такива като метопимазин, триметобензамид, бензхинамин хидрохлорид, дифенидол хидрохлорид и други.

5

10

15

тиазините, като например, хлорпромазин, прохлорперазин, пипамазин, тиетилперазин, оксипендил хидрохлорид и други подобни. Подходящи са и серотониновите (5-хидрокситриптами или 5-НТ) антагонисти, такива като домперидон, одансетрон (предлагат се на пазара като хидрохлоридната сол под наименованието Zofran®) и други подобни, хистаминовите антагонисти, като буклизин хидрохлорид, циклизин хидрохлорид, дименхидринат (Dramamine) и други, пара-симпатични депресанти като скополамин и други, както и други антиеметици, такива като метопимазин, триметобензамид, бензхинамин хидрохлорид, дифенидол хидрохлорид и други.

В таблица IV, по-долу са дадени като илюстрация дозирани форми, съдържащи никотин, и дозирани форми, съдържащи домперидон.

ТАБЛИЦА IV
Сублингвални таблетки, съдържащи апоморфин
хидрохлорид и антиеметично средство

	<u>mg/таблетка</u>
апоморфин хидрохлорид	5.0
β-циклодекстрин	20.0
аскорбинова киселина	5.0
манитол	67.9
магнезиев стеарат	1.0
никотин	20.0
D&C Yellow 10 Aluminum Lake	0.1
ОБЩО	100.0

	<u>mg/таблетка</u>
апоморфин хидрохлорид	5.0
β-циклодекстрин	20.0
аскорбинова киселина	5.0
манитол	58.9
магнезиев стеарат	1.0
домперидон	10.0
D&C Yellow 10 Aluminum Lake	0.1
ОБЩО	100.0

Предпочитаните сублингвални дозирани форми се разтварят за период от време най-малко 2 min, но за предпочитане за по-малко от 10 min. Времето за разтваряне може да бъде по-дълго, въпреки, че ако се налага може да се поддържа плазмена концентрация на апоморфин толкова дълго, колкото е необходимо. Още по-добре е, ако времето за разтваряне във вода на използваните тук дозирани форми е от около 3 до около 5 min.

Следващите примери илюстрират васкулогенният ефект на апоморфин върху вагиналният и клиторния кръвоток при женски индивиди, като се използва животински модел от женски пол.

Методи

Новозеландски бели женски зайци ($n = 6$, около 3.5–4 kg) се анестизират чрез интравенозно прилагане на пентобарбитал. 20-ти калибър ангиокатетър се поставя в дясната каротидна артерия за измерване на системно артериално налягане. Прави се коремна разрез по средната линия и се разрязва тазовото нервно разклонение към вагината и клитора. Провокира се нервна стимулация със субминиятюрна електрод Harvard, поставен около тазовото нервно разклонение към вагината и клитора и се свързва с (Grass SD-9 стимулатор. Измерват се клиторният интракавернозен кръвоток и този на вагиналната стена с лазерна сонда с поток на Доплер, която се поставя директно в клиторната кавернозна тъкан или във вагиналната стена и се свързва с лазерен разходомер на Доплер.

Записват се поотделно основното артериално кръвно налягане и клиторният и вагиналният кръвоток преди и след стимулацията на тазовото нервно разклонение към клитора и вагината. След това се прилага апоморфин през ушната вена в доза, предизвикваща реакция (0.05 mg/kg, 0.1 mg/kg, 0.2 mg/kg, 0.3 mg/kg и 0.4 mg/kg). Записва се ефектът от прилагането на апоморфин върху артериалното кръвно налягане и клиторния и вагиналният кръвоток, поотделно, преди и след нервна стимулация.

Резултати

1. Влияние на апоморфина върху клиторния интракавернозен кръвоток.

Стимулацията на тазовото нервно разклонение към вагината и клитора предизвиква значително усилване на клиторния интракавернозен кръвоток. Интравенозното прилагане на апоморфин не засяга основния клиторен интракавернозен кръвоток. Интравенозното прилагане на апоморфин с концентрации от 0.05 до 0.2 mg/kg предизвиква зависещо от концентрацията повишение в индуцирания от нервна стимулация пик на клиторния интрака-

вернозен кръвоток, както е изобразено графично на фигура 1. По-специално, апоморфин с концентрация 0.1 mg/kg, 0.2 mg/kg и 0.3 mg/kg предизвиква статистически значимо повишение в индуцирания от нервна стимулация пик на клиторния интракавернозен кръвоток в сравнение с този, наблюдаван преди прилагането на апоморфин (фигура 1).

2. Влияние на апоморфина върху вагиналният стеноен кръвоток.

10 Интравенозното прилагане на апоморфин не влияе върху основния вагинален стеноен кръвоток. Апоморфин с концентрации 0.05 mg/kg и 0.2 mg/kg предизвиква в зависимост от концентрацията повишение в индуцирания от нервна стимулация пик на вагинален стеноен кръвоток, както е изобразено на графиката на фигура 2. Интравенозното прилагане на 0.1 и 0.2 mg/kg апоморфин предизвиква статистически значимо повишение в индуцирания от нервна стимулация пик на вагинален стеноен кръвоток в сравнение с наблюдавания преди прилагането на апоморфин (фигура 2).

Апоморфин с концентрация 0.4 mg/kg причинява страничен ефект върху индуцирания от нервна стимулация пик на вагинален стеноен кръвоток.

25 3. Влияние на апоморфина върху системно артериално налягане

Влиянието на по-високи дози апоморфин върху диастоличното артериално налягане е показано на фигура 3. Интравенозното прилагане на апоморфин предизвиква, в зависимост от концентрацията, умерено понижаване в диастоличното артериално налягане, но има минимален ефект върху систоличното артериално налягане.

Изводи

35 Интравенозното прилагане на апоморфин с концентрация 0.1 mg/kg, 0.2 mg/kg и 0.3 mg/kg предизвиква значително повишение в индуцирания от нервна стимулация пик на клиторния интракавернозен кръвоток. Интравенозното прилагане на апоморфин с концентрация 0.1 mg/kg и 0.2 mg/kg предизвиква значително усилване на вагиналният стеноен кръвоток. Основният страничен ефект, забелязан при интравенозно прилагане на апоморфин, е умерено понижаване в диастоличното кръвно налягане. Доза от около 0.1 mg/kg се счита оптимална.

45 Изследвания с този модел на женски заек показват, че хемодинамичните механизми на клиторна ерекция и вагинална хиперемия зависят от релаксацията на клиторния кавернозен и вагиналният стеноен гладък мускул. Освен това е известно, че при жените вазоконгестията на вагината води до смазване на вагината и набъбване на външните гениталии

по време на полово възбуждане. Следователно, уси-
лването на клиторния кръвоток с апоморфин при
женски заек се преценява като показателно за по-
добряване на клиторната ерекция, а усиляването на
вагиналният кръвоток с апоморфин се преценява като
показателно за подобро вагинално смазване и на-
растване на вагиналната хиперемия при жени.

Известно е, че граничните стойности на до-
зите от апоморфин хидрохлорид зависят от вида на
индивида. При хора ефективната доза, в сравнение с
тази при животните, е около 1/10. Оптимална доза от
около 0.1 mg/kg, приложена интравенозно, въз ос-
нова на изследването с женски заек, ще съответства
на ефективна доза от около 0.01 mg/kg при жени.
Тъй като е известно, че сублингвалното приложе-
ние на апоморфин осигурява около 13% биологич-
на наличност в сравнение със субкутанното прило-
жение на апоморфин, то доза от около 76 mg/kg или
5.3 mg таблетка за жена с тегло 70 kg ще доведе до
значително полово предразположение (клиторен
еректогенезис и вагинална хиперемия при полово
стимулация). Следователно, доза в границите от око-
ло 2 до около 12 mg, за предпочитане от около 2 до
около 8 mg и още по-добре от около 4 до около 6 mg
е достатъчна, за да провокира полово предразпо-
ложение при жени, без да предизвиква осезаемо га-
дене.

Горният коментар и изложените изследвания
имат за цел да илюстрират изобретението, без да го
ограничават. Възможни са и други варианти в духа
и обхвата на изобретението, които специалистът лес-
но може да си представи.

Патентни претенции

1. Използване на апоморфин или негова фар-
мацевтично приемлива присъединителна с кисели-
на сол за получаването на сублингвална фармацев-
тично дозирана форма за стимулиране на допами-
нови рецептори в областта на средния мозък на же-
ни за облекчаване на сексуалната им дисфункция и
за предизвикване на клиторен еректогенезис и ваги-
нална хиперемия в количество, което е достатъчно,
за да увеличи вътреклиторния кръвоток и вагинал-
ния стеноен кръвоток, но е по-малко от количество-
то, предизвикващо осезаемо гадене.

2. Използване съгласно претенция 1, при кое-
то количеството на апоморфин или негова присъе-
динителна с киселина сол в дозираната форма е в
границите от около 25 до около 80 µg за килограм
телесно тегло.

3. Използване съгласно претенция 1, при кое-

то дозираната форма съдържа около 2 до 12 mg апо-
морфин или негова присъединителна с киселина сол.

4. Използване съгласно претенция 1, при кое-
то дозираната форма съдържа апоморфин или не-
гова присъединителна с киселина сол в достатъчно
количество, за да поддържа плазмена концентрация
от не повече от около 5.5 ng за милилитър плазма
през време на сексуалната активност.

5. Използване съгласно всяка от претенциите
от 1 до 4, при което дозиращата форма съдържа апо-
морфин или негова присъединителна с киселина сол
в достатъчно количество, за да поддържа плазмена
концентрация в границите от около 0.3 до около 4 ng
за милилитър плазма през време на сексуалната ак-
тивност.

6. Използване съгласно претенция 5, при кое-
то дозираната форма съдържа апоморфин или не-
гова присъединителна с киселина сол в достатъчно
количество, за да поддържа плазмена концентрация
в границите от около 1 до около 2 ng за милилитър
плазма през време на сексуалната активност.

7. Използване съгласно всяка от претенциите
от 1 до 6, при което присъединителната с киселина
сол е апоморфин хидрохлорид.

8. Използване съгласно всяка от претенциите
от 1 до 7, при което дозираната форма включва β-
циклодекстрин или β-циклодекстриново производ-
но.

9. Използване съгласно претенция 8, при кое-
то β-циклодекстриновото производно е хидроксип-
ропил-β-циклодекстрин.

10. Използване съгласно всяка от претенции-
те от 1 до 9, при което дозираната форма включва
манитол и аскорбинова киселина.

11. Сублингвална дозирана форма, приложи-
ма за облекчаване на сексуална дисфункция при же-
ни, съдържаща апоморфин или негова фармацев-
тично приемлива сол.

12. Сублингвална дозирана форма съгласно
претенция 11, при което в сублингвалната дозирана
форма се съдържат около 2 до 12 mg апоморфин
или негова присъединителна с киселина сол.

13. Сублингвална дозирана форма съгласно
всяка от претенциите 11 и 12, при което апоморфи-
нът е под формата на хидрохлоридна сол.

14. Сублингвална дозирана форма съгласно
всяка от претенциите от 11 до 13, при което сублин-
гвалната дозирана форма съдържа също β-циклодек-
стрин или β-циклодекстриново производно.

15. Сублингвална дозирана форма съгласно
претенция 14, при което β-циклодекстринът е хид-
роксипропил-β-циклодекстрин.

64667

16. Сублингвална дозирана форма съгласно
всяка от претенциите от 11 до 15, при което сублинг-

валната дозирана форма съдържа манитол и аскор-
бинова киселина като таблетъчни пълнители.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: Р. Курукафова

Редактор: Р. Георгиева

Пор. № 42974

Тираж: 40 MB