



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2006140962/15, 18.04.2005

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
18.04.2005

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
22.04.2004 US 60/564,662
30.11.2004 US 60/631,800

(43) Дата публикации заявки: 27.06.2008 Бюл. № 18

(45) Опубликовано: 20.03.2012 Бюл. № 8

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: EP 1256343 A1, 13.11.2002. WO 00/067735 A2, 16.11.2000. WO 03/035072 A1, 01.05.2003. Харкевич Д.А. Фармакология. - М.: Медицина, 1993, с.45.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 22.11.2006

(86) Заявка РСТ:
EP 2005/004081 (18.04.2005)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2005/102342 (03.11.2005)

Адрес для переписки:
101000, Москва, М. Златоустинский пер., 10,
кв. 15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов. И.А.
Веселицкой, рег. № 11

(72) Автор(ы):

МЕНДЛА Клаус (DE),
ПАЙК Роберт (US),
АЙЗЕНРАЙХ Вольфрам (DE),
ФРИДЛЬ Томас (DE)

(73) Патентообладатель(и):

БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE),
БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ФАРМАСЮТИКЛЗ, ИНК. (US)

R U 2 4 4 5 0 9 5 C 2

(54) НОВЫЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕКСУАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ

(57) Реферат:

Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности и касается фармацевтической композиции для лечения сексуальных расстройств и предменструальных нарушений, содержащей флибансерин 1, в качестве одного действующего вещества в комбинации с по меньшей мере одним другим действующим веществом 2, выбранным из группы, включающей агонисты меланокортина, агонисты простагландина E1,

повышающие уровень циклического гуанозин-3',5'-монофосфата (цГМФ) средства (предпочтительно ингибиторы ФДЭ V), агонисты 5-HT_{1A}, агонисты допамина, антагонисты 5-HT_{2A/C} селективные модуляторы андрогеновых рецепторов (СМАР), селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (СМЭР), эстрогены, андрогены и антагонисты α -адренорецепторов. Изобретение также касается способа лечения сексуальных расстройств и предменструальных

R U 2 4 4 5 0 9 5 C 2

нарушений. Композиции обладают высокой эффективностью. 26 з.п. ф-лы.

R U 2 4 4 5 0 9 5 C 2

R U 2 4 4 5 0 9 5 C 2

RUSSIAN FEDERATION



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) RU (11) 2 445 095⁽¹³⁾ C2

(51) Int. Cl.
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2006140962/15, 18.04.2005

(24) Effective date for property rights:
18.04.2005

Priority:

(30) Priority:
22.04.2004 US 60/564,662
30.11.2004 US 60/631,800

(43) Application published: 27.06.2008 Bull. 18

(45) Date of publication: 20.03.2012 Bull. 8

(85) Commencement of national phase: 22.11.2006

(86) PCT application:
EP 2005/004081 (18.04.2005)

(87) PCT publication:
WO 2005/102342 (03.11.2005)

Mail address:
101000, Moskva, M. Zlatoustinskij per., 10, kv.
15, "EVROMARKPAT", pat.pov. I.A. Veselitskoj,
reg. № 11

(72) Inventor(s):

MENDLA Klaus (DE),
PAJK Robert (US),
AJZENRAJKh Vol'fram (DE),
FRIDL' Tomas (DE)

(73) Proprietor(s):

BERINGER INGEL'KhAJM INTERNATsIONAL'
GMBKh (DE),
BERINGER INGEL'KhAJM FARMAS'JuTIKLZ,
INK. (US)

R U 2 4 4 5 0 9 5 C 2

(54) NEW PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR SEXUAL DISORDERS

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to chemical-pharmaceutical industry, concerns a pharmaceutical composition for treating sexual and premenstrual disorders containing flibanserin 1, as one active substance in a combination with at least another one active substance 2 specified in a group consisting of melanokortin agonists, prostaglandin E1 agonists increasing the level of cyclic guanosine-3',5'-

monophosphate (cGMP) agent (preferentially PDE V inhibitors), 5-HT_{1A} agonists, dopamine agonists, 5-HT_{2A/C} antagonists, selective androgen receptor modulators (SARM), selective oestrogen receptor modulators (SORM), oestrogens, androgens and α -adrenoreceptor antagonists. Also, the invention concerns a method of treating sexual and premenstrual disorders.

EFFECT: composition shows high efficacy.

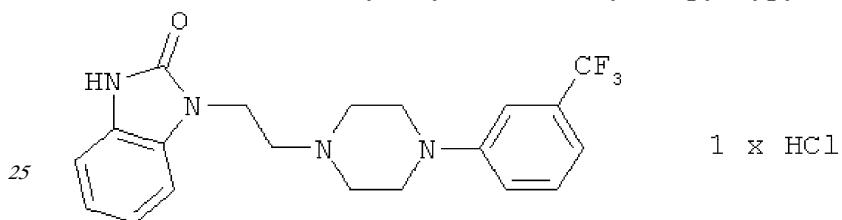
27 cl, 10 ex

5 Настоящее изобретение относится к новым фармацевтическим композициям для лечения сексуальных расстройств и способам их получения. В предпочтительном варианте настоящее изобретение относится к предназначенным для лечения сексуальных расстройств фармацевтическим комбинациям из флибансерина в качестве одного действующего вещества и по меньшей мере одного другого действующего вещества и к способам получения таких фармацевтических комбинаций.

Предпосылки создания изобретения

10 В настоящем изобретении предлагаются новые фармацевтические композиции для лечения сексуальных расстройств и способы их получения. В предпочтительном варианте в настоящем изобретении предлагаются фармацевтические композиции, содержащие в терапевтически эффективном количестве флибансерин 1 в качестве одного действующего вещества в комбинации с по меньшей мере одним другим действующим веществом 2 в терапевтически эффективном количестве и 15 предназначенные для лечения сексуальных расстройств, и способы получения таких фармацевтических композиций.

20 Соединение 1-[2-(4-(3-трифторметилфенил)пиперазин-1-ил)этил]-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-он (флибансерин) описано в форме его гидрохлорида в заявке ЕР-А 526434 и имеет следующую химическую структуру:



30 Флибансерин проявляет сродство (аффинность) к 5-HT_{1A}- и 5-HT₂-рецепторам. С учетом этого флибансерин является перспективным терапевтическим агентом, который может использоваться для лечения различных заболеваний, например депрессии, шизофрении, болезни Паркинсона, состояний тревоги, нарушений сна, сексуальных и психических расстройств и возрастных нарушений памяти.

35 В предпочтительном варианте в изобретении предлагаются фармацевтические композиции, содержащие в терапевтически эффективном количестве флибансерин 1 в комбинации с одним или несколькими действующими веществами 2, предпочтительно одним действующим веществом 2, в терапевтически эффективном количестве из группы, включающей агонисты меланокортина, агонисты простагландина Е1, повышающие уровень циклического гуанозин-3',5'-монофосфата (цГМФ) средства 40 (предпочтительно ингибиторы фосфодиэстеразы V (ФДЭ V)), агонисты 5-HT_{1A}, агонисты допамина, антагонисты допамина D4, антагонисты 5-HT_{2A/C}, селективные модуляторы андрогеновых рецепторов (СМАР), селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (СМЭР), эстрогены, андрогены и антагонисты α-адренорецепторов.

45 В предлагаемых в изобретении композициях флибансерин 1 и одно или несколько других действующих веществ 2 могут совместно входить в состав единой лекарственной формы либо по отдельности входить в состав раздельных лекарственных форм. Если флибансерин и одно или несколько других действующих 50 веществ входят в состав раздельных лекарственных форм, то их можно вводить в организм одновременно или последовательно.

В предпочтительном варианте в изобретении предлагаются фармацевтические композиции, содержащие в терапевтически эффективном количестве флибансерин 1 и в

терапевтически эффективном количестве один или несколько агонистов меланокортина 2а, предпочтительно один агонист меланокортина 2а, необязательно в комбинации с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом. В качестве примера приемлемых агонистов меланокортина можно назвать РТ-141, MCL-0129, PG-917 и Ro-27-3225, необязательно в виде их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов.

В другом предпочтительном варианте в изобретении предлагаются фармацевтические композиции, содержащие в терапевтически эффективном количестве флибансерин 1 и в терапевтически эффективном количестве один или несколько агонистов простагландина Е1 2b, предпочтительно один агонист простагландина Е1 2b, необязательно в комбинации с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом. В качестве примера приемлемых агонистов простагландина Е1 можно назвать орнопростил, лимапрост, алпростадил, гемепрост, липростин, NMI-775, простагландин Е (PGE-1), папаверин, диоксилин, этаверин, фентоламин, празозин, миноксидил, нитроглицерин, альфа-блокаторы, доноры оксида азота и пептиды (например, VIP), необязательно в виде их фармацевтически приемлемых солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов.

К предпочтительным соединениям 2b относятся орнопростил, лимапрост, алпростадил, гемепрост, липростин и NMI-775, среди которых особенно предпочтительны орнопростил, лимапрост и алпростадил, необязательно в виде их фармацевтически приемлемых солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов.

В другом предпочтительном варианте в изобретении предлагаются фармацевтические композиции, содержащие в терапевтически эффективном количестве флибансерин 1 и в терапевтически эффективном количестве одно или несколько повышающих уровень цГМФ средств 2с, предпочтительно одно повышающее уровень цГМФ средство 2с, предпочтительно ингибитор цГМФ-фосфодиэстеразы (цГМФ-ФДЭ), более предпочтительно селективный ингибитор ФДЭ V, необязательно в комбинации с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом. В качестве примеров повышающих уровень цГМФ средств, в частности примеров приемлемых ингибиторов ФДЭ V, можно назвать варденафил, силденафил, тадалафил, NCX-911, Sch-444877, FR-229934, 4-бром-5-(пиридинметиламино)-6-[3-(4-хлорфенил)пропокси]-3(2Н)пиридинон, мононатриевую соль 1-[4-(1,3-бензодиоксол-5-илметил)амино]-6-хлор-2-[хинозолинил]-4-пиперидинкарбоновой кислоты, (+)-цис-5,6а,7,9,9,9а-гексагидро-2-[4-(трифторметил)фенилметил-5-метилцикlopент[4,5]имидаzo[2,1-b]пурин-4(3Н)он, фуразлоциллин, цис-2-гексил-5-метил-3,4,5,6а,7,8,9,9а-октагидроцикlopент[4,5]имидаzo[2,1-b]пурин-4-он, 3-ацетил-1-(2-хлорбензил)-2-пропилиндол-6-карбоксилат, 3-ацетил-1-(2-хлорбензил)-2-пропилиндол-6-карбоксилат, 4-бром-5-(3-пиридинметиламино)-6-(3-(4-хлорфенил)пропокси)-3-(2Н)пиридинон, 1-метил-5-(5-морфолиноацетил-2-н-пропоксифенил)-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло(4,3-d)пиримидин-7-он, мононатриевую соль 1-[4-[(1,3-бензодиоксол-5-илметил)амино]-6-хлор-2-хиназолинил]-4-пиперидинкарбоновой кислоты, GF-196960, E-8010, E-4010, Bay-

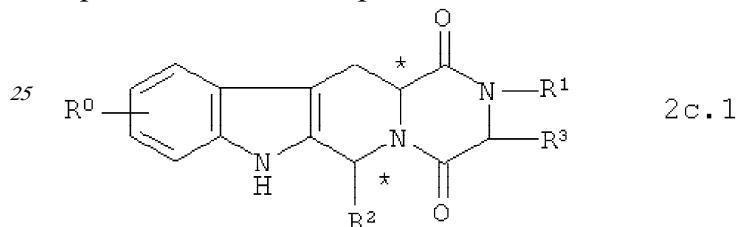
38-3045, Bay-38-9456, FR 226807, Sch-51866, 5-(2-этокси-5-морфолиноацетилфенил)-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиrimидин-7-он, 3-этил-5-[5-(4-этилпиперазин-1-илсульфонил)-2-н-пропоксифенил]-2-(пиридин-2-ил)метил-2,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиrimидин-7-он, 3-этил-5-[5-(4-этилпиперазин-1-илсульфонил)-2-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-ил]-2-(пиридин-2-ил)метил-2,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиrimидин-7-он, (+)-3-этил-5-[5-(4-этилпиперазин-1-илсульфонил)-2-(2-метокси-1(R)-метилэтокси)пиридин-3-ил]-2-метил-2,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиrimидин-7-он, 5-[2-этокси-5-(4-этилпиперазин-1-илсульфонил)пиридин-3-ил]-3-этил-2-[2-метоксиэтил]-2,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиrimидин-7-он, 5-[2-изобутоокси-5-(4-этилпиперазин-1-илсульфонил)пиридин-3-ил]-3-этил-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-2,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиrimидин-7-он, 5-[2-этокси-5-(4-этилпиперазин-1-илсульфонил)пиридин-3-ил]-3-этил-2-фенил-2,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиrimидин-7-он, 5-(5-ацетил-2-пропокси-3-пиридинил)-3-этил-2-(1-изопропил-3-азетидинил)-2,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиrimидин-7-он, 5-(5-ацетил-2-бutoокси-3-пиридинил)-3-этил-2-(1-этил-3-азетидинил)-2,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиrimидин-7-он, 4-(4-хлорбензил)амино-6,7,8-триметоксихиназолин, 7,8-дигидро-8-оксо-6-[2-пропоксифенил]-1Н-имидаzo[4,5-g]хиназолин, 1-[3-[1-[(4-фторфенил)метил]-7,8-дигидро-8-оксо-1Н-имидаzo[4,5-g]хиназолин-6-ил]-4-пропоксифенил]карбоксамид, 2-[2-этокси-5-(4-этилпиперазин-1-сульфонил)фенил]-5-метил-7-пропил-3Н-имидаzo[5,1-f]-[1,2,4]триазин-4-он и 1-{6-этокси-5-[3-этил-6,7-дигидро-2-(2-метоксиэтил)-7-оксо-2Н-пиразоло[4,3-d]пиrimидин-5-ил]-3-пиридилсульфонил}-4-этилпиперазин, необязательно в виде их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов.

К особенно предпочтительным предлагаемым в изобретении композициям относятся фармацевтические композиции, содержащие в терапевтически эффективном количестве флибансерин 1 и в терапевтически эффективном количестве одно или несколько соединений 2 с, предпочтительно одно соединение 2с, из группы, включающей варденафил, силденафил, тадалафил, NCX-911, Sch-444877, FR-229934, 4-бром-5-(пиридилиметиламино)-6-[3-(4-хлорфенил)пропокси]-3(2Н)пириазинон, мононатриевую соль 1-[4-(1,3-бензодиоксол-5-илметил)амино]-6-хлор-2-[хинозолинил]-4-пиперидинкарбоновой кислоты, (+)-цис-5,6a,7,9,9,9a-гексагидро-2-[4-(трифторметил)фенилметил-5-метилцикlopент[4,5]имидаzo[2,1-b]пурин-4(3Н)он, фуразлоциллин, цис-2-гексил-5-метил-3,4,5,6a,7,8,9,9a-октагидроцикlopент[4,5]имидаzo[2,1-b]пурин-4-он, 3-ацетил-1-(2-хлорбензил)-2-пропилиндол-6-карбоксилат, 3-ацетил-1-(2-хлорбензил)-2-пропилиндол-6-карбоксилат, 4-бром-5-(3-пиридилиметиламино)-6-(3-(4-хлорфенил)пропокси)-3-(2Н)пириазинон, 1-метил-5-(5-морфолиноацетил-2-н-пропоксифенил)-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиrimидин-7-он, мононатриевую соль 1-[4-(1,3-бензодиоксол-5-илметил)амино]-6-хлор-2-хиназолинил}-4-пиперидинкарбоновой кислоты, GF-196960, E-8010, E-4010, Bay-38-3045, Bay-38-9456, FR 226807, Sch-51866, 5-[2-этокси-5-(4-этилпиперазин-1-илсульфонил)пиридин-3-ил]-3-этил-2-[2-метоксиэтил]-2,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиrimидин-7-он, 5-(5-ацетил-2-бutoокси-3-пиридинил)-3-этил-2-(1-этил-3-азетидинил)-2,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиrimидин-7-он, 2-[2-этокси-5-(4-этилпиперазин-1-сульфонил)фенил]-5-метил-7-пропил-3Н-имидаzo[5,1-f]-[1,2,4]триазин-4-он и 1-{6-этокси-5-[3-этил-6,7-дигидро-2-(2-метоксиэтил)-7-оксо-2Н-пиразоло[4,3-d]пиrimидин-5-ил]-3-пиридилсульфонил}-4-этилпиперазин, необязательно в виде их фармацевтически

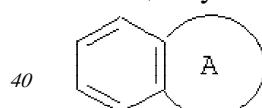
приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов.

К наиболее предпочтительным предлагаемым в изобретении композициям относятся фармацевтические композиции, содержащие в терапевтически эффективном количестве флибансерин 1 и в терапевтически эффективном количестве одно или несколько соединений 2 с, предпочтительно одно соединение 2с, из группы, включающей варденафил, силденафил, тадалафил, 5-[2-этокси-5-(4-этилпиперазин-1-илсульфонил)пиридин-3-ил]-3-этил-2-[2-метоксиэтил]-2,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиридин-7-он, 5-(5-ацетил-2-бутокси-3-пиридинил)-3-этил-2-(1-этил-3-азетидинил)-2,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиридин-7-он, 2-[2-этокси-5-(4-этилпиперазин-1-сульфонил)фенил]-5-метил-7-пропил-3Н-имидазо[5,1-f]-[1,2,4]триазин-4-он и 1-{6-этокси-5-[3-этил-6,7-дигидро-2-(2-метоксиэтил)-7-оксо-2Н-пиразоло[4,3-d]пиридин-5-ил}-3-пиридилсульфонил}-4-этилпиперазин, среди которых особо предпочтительны варденафил, силденафил и тадалафил, необязательно в виде их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов.

Другую предпочтительную группу соединений 2с, которые могут использоваться в предлагаемых в изобретении композициях, составляют соединения формулы 2с.1



30 в которой R^0 обозначает водород, галоген или C_1 - C_6 алкил,
 R^1 обозначает водород, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, гало C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_8 циклоалкил, C_3 - C_8 циклоалкил- C_1 - C_3 алкил, арил C_1 - C_3 алкил или гетероарил C_1 - C_3 алкил,
35 R^2 обозначает необязательно замещенный ароматический цикл, выбранный из группы, включающей бензол, тиофен, фуран и пиридин, или необязательно замещенную бициклическую систему

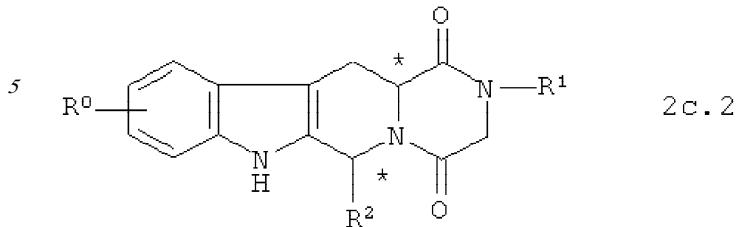


45 которая присоединена к остальной части молекулы через один из атомов углерода бензольного кольца и в которой конденсированное кольцо А представляет собой 5- или 6-членное кольцо, которое может быть насыщенным либо полностью или частично ненасыщенным и содержит атомы углерода и необязательно один или два гетероатома, выбранных из кислорода, серы и азота, и

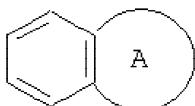
50 R^3 обозначает водород или C_1 - C_3 алкил либо R^1 и R^3 совместно обозначают 3- или 4-членную алкильную или алкенильную цепь, необязательно в виде их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов.

Указанные выше соединения формулы 2с.1 известны (WO 95/19978).

Еще одну предпочтительную группу соединений 2с, которые могут использоваться в предлагаемых в изобретении композициях, составляют соединения формулы 2с.2



10 в которой R⁰ обозначает водород, галоген или C₁-C₆алкил,
 R¹ обозначает водород, C₁-C₆алкил, галоC₁-C₆алкил, C₃-C₈циклоалкил, C₃-C₈циклоалкил-C₁-C₃алкил, арилC₁-C₃алкил или гетероарилC₁-C₃алкил,
 15 R² обозначает необязательно замещенный ароматический цикл, выбранный из группы, включающей бензол, тиофен, фуран и пиридин, или необязательно замещенную бициклическую систему



20 которая присоединена к остальной части молекулы через один из атомов углерода бензольного кольца и в которой конденсированное кольцо А представляет собой 5- или 6-членное кольцо, которое может быть насыщенным либо полностью или частично ненасыщенным и содержит атомы углерода и необязательно один или два 25 гетероатома, выбранных из кислорода, серы и азота,

необязательно в виде их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов.

30 Указанные выше соединения формулы 2с.2 известны (WO 95/19978).

В другом предпочтительном варианте в изобретении предлагаются фармацевтические композиции, содержащие в терапевтически эффективном количестве флибансерин 1 и в терапевтически эффективном количестве один или несколько агонистов 5-HT_{1A} 2d, предпочтительно один агонист 5-HT_{1A} 2d, 35 необязательно в комбинации с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом. В качестве примера приемлемых агонистов 5-HT_{1A} можно назвать урапидил, буспирон, арипипразол, ципразидон, нафтопидил, тандоспирон, немонаприд, гепиرون, репинотан, суманирол, ксалипродена гидрохлорид, бифепрунокс, AP-521, SUN-N4057, саризотан, МКС-242, OPC-14523, эптапирона малеат, SLV-308, BTS-79018, R-137696, F-13640, SSR-181507, SLV-314, SLV-319, 7-ОН-DPAT, VN-2222, PD-158771, RS-30199, WAY-100012, A-74283, энилоспирон, Org-13011, B-8805-033, AP-159, AZ-16596, анпиртолин, эбалзотан, биноспирон, MDL-72832, RU-24969, Bay-r-1531, ипсапирон, BIMG 80, BMS-181100, BMS-181101, BMS-181970, BMY-40 7378, BW-1205U90, B-20991, HAT-90B, неризопам, LY-175644, LY-178210, LY-228729, LY-274600, LY-274601, LY-293284, LY-301317, LY-315535, E-4414, E-6265 цитрат, лезопитрон, RGH-1756, RGH-1757, 1192U90, HP-236, FG-5938, LEK-8804, LB-50016, RWJ-25730, EMD-56551, EMD-67478, EMD-77697, роксиндол, вилазодон, BP-554, CGP-50281, CGS-12066B, CGS-18102, SDZ-MAR-327, CL-870801, CP-110330, CP-146662, CP-291952, 45 FCE-23892, FG-5865, FG-5893, OSU-191, сунепитрон, U-67413B, U-86170, U-86192A, U-92016A, U-93385, эптапирон, мазапертина сукцинат, SL-870765, SL-880338, SR-59026, бромергурид, алнеспирон, S-14506, S-14671, S-15535, S-15931, S-16924, S-213571, S-50

215521, элопипразол, элтопразин, флезиноксан, умеспирон, SUN-8399, S-23751, PM-1000, LY 41, адатансерин, WY-48723, залоспирон и MDL-73975, необязательно в виде их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов.

В качестве предпочтительных примеров приемлемых агонистов 5-HT_{1A} 2d можно назвать урапидил, буспирон, арипипразол, ципразидон, нафтопидил, тандоспирон, немонаприд, гепирон, репинотан, суманирол, ксалипродена гидрохлорид,

10 бифепрунокс, AP-521, SUN-N4057, саризотан, МКС-242, OPC-14523, эптапирона малеат, SLV-308, BTS-79018, R-137696, F-13640, SSR-181507. SLV-314, SLV-319, 7-ОН-DPAT, VN-2222, PD-158771, RS-30199 и WAY-100012, необязательно в виде их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов.

15 В другом предпочтительном варианте в изобретении предлагаются фармацевтические композиции, содержащие в терапевтически эффективном количестве флибансерин 1 и в терапевтически эффективном количестве один или несколько агонистов допамина 2e, предпочтительно один агонист допамина 2e, необязательно в комбинации с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом. В качестве примера приемлемых агонистов допамина 2e можно назвать АВТ-724, СР-226269, бромокриптин, каберголин, альфа-дигидроэргокриптин, лисурид, перголид, прамиексол, роксиндол, ропинирол, сопиринол, талипексол, бупропион и тергурид, необязательно в виде их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов.

20 30 В качестве предпочтительных примеров приемлемых агонистов допамина 2e можно назвать прамиексол, бупропион, роксиндол и талипексол, необязательно в виде их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов.

25 35 В другом предпочтительном варианте в изобретении предлагаются фармацевтические композиции, содержащие в терапевтически эффективном количестве флибансерин 1 и в терапевтически эффективном количестве один или несколько антагонистов 5-HT_{2A/2C} 2f, предпочтительно один антагонист 5-HT_{2A/2C} 2f, необязательно в комбинации с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом. В качестве примера приемлемых антагонистов 5-HT_{2A/2C} 2f можно назвать арипипразол, флуоксетин, нефазодон, пизотифен, рисперидон, сарпогрелат, ципразидон, агомелатин, асенапин, эпливансерин, илоперидон, кетансерин, ритансерин, М 100907, нетамифтид, окаперидон, S-20098, 40 абаперидон, ACP-103, EMD 281014, EMR 62218, LU-31-130, SL 650472, EGIS-10037, LEK-8829, нантенин, QF-2004B, R-107500, S 35120, S-14297, амезергид, амперозид, AT 1015, балаперидон, BIMG 80, дерамциклан, EGIS 8465, EGIS 9933, фанансерин, FG 5803, FG 5893, FG-5938, FG-5974, GMC 1169, GMC 283, GMC 306, GMC 6139, ICI-169369, 45 ириндалон, IT 657, JL-13, лубазодон, LY 215840, LY-367265, NRA-0045, Org-38457, PNU-96415E, QF 0510B, QF 1003B, QF 1004B, RO 600946, Ro-60-0759, RP 71602, RS-102221, S 16924, S 213571, S 35031, S-17828, S-21357-1, SB 200646A, SB 206553, SB 221284, SB 228357, SB 242084, SB 243213, SDZ SER 082, TY 12283, TY-11223 и ZD-3638,

необязательно в виде их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов.

К предпочтительным антагонистам 5-HT_{2A/2C} 2f относятся арипипразол,

5 флуоксетин, нефазодон, пизотифен, рисперидон, сарпогрелат, ципразидон, агомелатин, асенапин, эпливансерин, илоперидон, М 100907, нетамифтид, окаперидон, S-20098, абаперидон, кетансерин, ритансерин, ACP-103, EMD 281014, EMR 62218, LU-31-130, SL 650472, EGIS-10037, LEK-8829, нантенин, QF-2004B, R-107500, S 10 35120 и S-14297, необязательно в виде их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов. Особенно предпочтительные антагонисты 5-HT_{2A/2C} 2f выбраны из 15 группы, включающей арипипразол, флуоксетин, нефазодон, пизотифен, рисперидон, сарпогрелат и ципразидон, необязательно в виде их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов.

20 В другом предпочтительном варианте в изобретении предлагаются

фармацевтические композиции, содержащие в терапевтически эффективном количестве флибансерин 1 и в терапевтически эффективном количестве один или несколько антагонистов допамина D4 2g, предпочтительно один антагонист 25 допамина D4 2g, необязательно в комбинации с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом. В качестве примера приемлемых антагонистов

допамина D4 2g можно назвать оланzapрин, зипрасидон (ziprasidone), MDL-814608A, NRA-0562, S-18126, SPI-376, YM-50001, 1192U90, ALX-D4, балаперидон, BIMG 80, CI-1030, CP-293019, фанансерин, JL-13, L-741742, L-745870, L-751852, L-772620, L-800892,

30 LU-35138, LUR-2366, NEO-376, NGB-4420, NGD-941, NRA-0045, NRA-0074, NRA-0154, NRA-0160, NRA-0161, NRA-0215, NRA-0219, NRA-0544, PD-089232, PD-108306, PD-165167, PD-167063, PD-168306, PD-172760, PD-172938, PD-35680, PD-82011, PNU-106161, PNU-106675, QF-1003B, QF-1004B, Ro-62-4599, S-16924, S-17828, Sch-71450,

35 сонепипразол, U-101958, U-103073E, U-96415E и YM-43611, необязательно в виде их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов.

В качестве предпочтительных примеров приемлемых антагонистов допамина D4 2g

40 можно назвать оланzapрин, зипрасидон, MDL-814608A, NRA-0562, S-18126, SPI-376 и YM-50001, в частности оланzapрин и зипрасидон, необязательно в виде их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов.

45 В другом предпочтительном варианте в изобретении предлагаются

фармацевтические композиции, содержащие в терапевтически эффективном количестве флибансерин 1 и в терапевтически эффективном количестве один или несколько селективных модуляторов андрогеновых рецепторов (СМАР) 2h,

50 предпочтительно один селективный модулятор андрогеновых рецепторов (СМАР) 2h, необязательно в комбинации с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом. В качестве примера приемлемых СМАР 2h можно назвать LGD2226, LGD1331 (оба выпускаются фирмой Ligand Pharmaceuticals (Сан-Диего,

шт.Калифорния)), бикалутамид, ципротерона ацетат, гидроксифлутамид, спиронолактон, 4-(трифторметил)-2(1Н)-пирролидон[3,2-*g*]хинолинон и его производные, 1,2-дигидропиридоно[5,6-*g*]хинолин и его производные и пиперицино[3,2-*g*]хинолинон и его производные, необязательно в виде их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов.

В качестве предпочтительных примеров приемлемых СМАР 2h можно

назвать LGD2226 и/или LGD1331, бикалутамид, ципротерона ацетат, гидроксифлутамид и спиронолактон, в частности LGD2226, необязательно в виде их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов.

В другом предпочтительном варианте в изобретении предлагаются фармацевтические композиции, содержащие в терапевтически эффективном количестве флибансерин 1 и в терапевтически эффективном количестве один или несколько эстрогенов 2k, предпочтительно один эстроген 2k, необязательно в комбинации с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом. В качестве примера приемлемых эстрогенов 2k можно назвать синтетические и природные эстрогены, такие как эстрадиол (т.е. 1,3,5-эстратриен-3,17 β -диол или "17 β -эстрадиол") и его сложные эфиры, включая бензоат, валерат, ципионат, гептансоат, деканоат, ацетат и диацетат эстрадиола, 17 α -эстрадиол, этинилэстрадиол (т.е. 17 α -этинилэстрадиол) и его сложные и простые эфиры, включая этинилэстрадиол-3-ацетат и этинилэстрадиол-3-бензоат, эстриол и эстриолсукиннат, полиэстролфосфат, эстрон и его сложные эфиры и производные, включая эстранацетат, эстронсульфат и пиперазинэстронсульфат, хинестрол, местранол и конъюгированные лошадиные эстрогены, необязательно в виде их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов.

В качестве предпочтительных примеров приемлемых эстрогенов 2k можно назвать эстрадиол и 17 α -эстрадиол, в частности эстрадиол, необязательно в виде их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов.

В другом предпочтительном варианте в изобретении предлагаются фармацевтические композиции, содержащие в терапевтически эффективном количестве флибансерин 1 и в терапевтически эффективном количестве один или несколько андрогенов 21, предпочтительно один андроген 21, необязательно в комбинации с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом. В качестве не ограничивающих примеров приемлемых андрогенов 21 можно назвать природные андрогены и их производные, включая андростерон, андростеронацетат, андростеронпропионат, андростеронбензоат, андростендиол, андростендиол-3-ацетат, андростендиол-17-ацетат, андростендиол-3,17-диацетат, андростендиол-17-бензоат, андростендиол-3-ацетат-17-бензоат, андростендион, этилэстренол, оксандролон, нандролона фенпропионат, нандролона деканоат, нандролона фурилпропионат, нандролона циклогексанпропионат, нандролона бензоат, нандролона циклогексанкарбоксилат, станозолол, дромостанолон, дромостанолона пропионат,

тестостерон, дегидроэпиандростерон ("прастерон"),
 натрийдегидроэпиандростеронсульфат и 4-дигидротестостерон ("станолон" и 5 α -
 дигидротестостерон), фармацевтически приемлемые сложные эфиры тестостерона и 4-
 дигидротестостерона, обычно эфиры, образованные в результате замещения атома
 водорода гидроксильной группы, присутствующей в положении С-17, включая (но не
 ограничиваясь только ими) энантат, пропионат, ципионат, фенилацетат, ацетат,
 изобутират, буциклат, гептансоат, деканоат, пентадеканоат, ундеканоат, пеларгонат,
 тридеканоат, пальмитат, капрат, изокапрат, α -метилкапрат, β -метилкапрат, лаурат, α -
 метилпеларгонат, β -метилпеларгонат, β,β -диметилпеларгонат, β -(n-
 метилциклогексил)пропионат, β -(n-этилциклогексил)пропионат, β -
 (циклогептил)пропионат, α -метилциклогексилпропионат, β -метил- β -
 циклогексилпропионат, циклододецилкарбоксилат, адамантин-1'-карбоксилат,
 адамант-1'-илацетат, метил- α -циклогексилпропионат и α -(бицикло[2.2.2-окт-1'-
 ил]пропионат, а также алкилзамещенные, предпочтительно С₄-С₆алкилзамещенные,
 циклические сложные эфиры, такие как 3-n-гексилциклогексилбутанкарбоксилат, 3-n-
 бутилциклогексилбутанкарбоксилат, 4-n-бутилциклогексанкарбоксилат, 4-n-
 пентилциклогексанкарбоксилат и n-гексилциклогексанкарбоксилат, и
 фармацевтически приемлемые производные тестостерона, такие как метилтестостерон,
 тестолактон, оксиметолон и флуоксиместерон, необязательно в виде их
 фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или
 сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей
 индивидуальных энантиомеров или рацематов.

В качестве предпочтительных примеров приемлемых андрогенов 21 можно назвать
 тестостерон, метилтестостерон, тестолактон, оксиметолон и флуоксиместерон, в
 частности тестостерон, необязательно в виде их фармацевтически приемлемых
 кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде
 индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или
 рацематов.

В другом предпочтительном варианте в изобретении предлагаются
 фармацевтические композиции, содержащие в терапевтически эффективном
 количестве флибансерин 1 и в терапевтически эффективном количестве один или
 несколько антагонистов α -адренорецепторов 2m, предпочтительно один антагонист α -
 адренорецепторов 2m, необязательно в комбинации с фармацевтически приемлемым
 вспомогательным веществом. В качестве примера приемлемых антагонистов α -
 адренорецепторов 2m можно назвать фентоламина мезилат, НМР-12, REC-15/2615
 и MPV 1248 (атипамезол), необязательно в виде их фармацевтически приемлемых
 кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде
 индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или
 рацематов.

В качестве предпочтительных примеров приемлемых антагонистов α -
 адренорецепторов 2m можно назвать фентоламина мезилат и REC-15/2615,
 необязательно в виде их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в
 виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических
 изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов.

В другом предпочтительном варианте в изобретении предлагаются
 фармацевтические композиции, содержащие в терапевтически эффективном
 количестве флибансерин 1 и в терапевтически эффективном количестве один или
 несколько селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов (СМЭР) 2n,

предпочтительно один селективный модулятор эстрогеновых рецепторов (СМЭР) 2n, необязательно в комбинации с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом. В качестве примера приемлемых СМЭР 2n можно назвать тиболон, диэтилстилбестрол, моксестрол, N-бутил-3,17-дигидрокси-N-метилэстра-1,3,5(10)-триен-7-ундеканамид (ICI 164,384), фулвестрант (ICI 182,780), 19-норпрогестерон и его производные, 19-нортестостерон и его производные, ралоксиfen (гидрохлорид [6-гидрокси-3-[4-[2-(1-пиперидинил)этокси]фенокси]-2-(4-гидроксифенил)]бензо[b]тиофена) и его производные, включая замещенный группой -S-, -NH-, -NCH₃-, -SO₂- и -CH₂- ралоксиfen, описанный у Schmid и др. (Bioorg. & Med. Chem. Lett. 9, 1999, сс. 523-528), транс-2,3-дигидроралоксиfen и его производные, описанные у Grese и др. (J. Med. Chem., 1997, т.40, сс.146-167), такие как 4-галоралоксиfen и 2-алкил-, 2-циклоалкил- или 2-нафтилралоксиfen, бензотиофены, описанные в US 5962475, такие как 6-метокси-2-(4-метоксифенил)-3-(4-нитробензоил)бензо[b]тиофен, арзоксиfen (LY353381), 2-(4-метоксифенил)-3-(4-(2-(1-пиперидинил)этокси)феноксибензо(b)тиофен-6-ол), LY 117018 (6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)бензо(b)тиен-3-ил)(4-(2-(1-пирролидинил)этокси)фенил)метанон), а также базедоксиfen (TSE-424), идоксиfen (1-[2-[4-(1E)-1-(4-иодфенил)-2-фенил-1-бутенил]фенокси]этил]пирролидин), дролоксиfen (3-[(1E)-1-[4-(2-(диметиламино)этокси)фенил]-2-фенил-1-бутенил]фенол), тамоксиfen ((Z)-2-[4-(1,2-дифенил-1-бутенил)фенокси]-N,N-диметилэтанамин), торемифен (2-[4-[(1Z)-4-хлор-1,2-дифенил-1-бутенил)фенокси]-N,N-диметилэтанамин), кломифен (2-[4-(2-хлор-1,2-дифенилэтенил)фенокси]-N,N-диэтилэтанамин), мепроксиfen (4-(1-(4-(2-(диметиламино)этокси)фенил)-2-(4-(1-метилэтил)фенил)-1-бутенил)фенол или ТАТ-59), триоксиfen, зиндоксиfen, лазофоксиfen, нафоксидин, галогенированные производные трифенилэтилена, описанные в US 2002/0013297, такие как 3-[4-[1-(4-фторфенил)-2-фенилбут-1-енил]фенил]акриловая кислота и 3-[4-(1,2-дифенилбут-1-енил)фенил]акриловая кислота, замещенные нафталины и изохинолины, включая, например, цис-6-фенил-5-(4-(2-пирролидин-1-илэтокси)фенил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол, цис-6-(4-фторфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенил]-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол, цис-1-[6'-пирролидиноэтокси-3'-пиридин]-2-фенил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин, цис-6-(4'-гидроксифенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенил]-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол, 6-(4-гидроксифенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)бензил]нафталин-2-ол, 1-(4'-пирролидиноэтоксифенил)-2-(4"-фторфенил)-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин, 1-(4'-пирролидиноэтоксифенил)-2-фенил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин, а также другие соединения, описанные в US 5916916, US 5552412 и EP 1004306 A2, необязательно в виде их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов.

В качестве предпочтительных примеров приемлемых СМЭР 2n можно назвать тиболон и лазофоксиfen, необязательно в виде их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов.

В описании настоящего изобретения термин "модулятор", используемый в выражениях "селективные модуляторы андрогеновых рецепторов" и "селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов", означает соединения, которые проявляют тканеспецифичное действие, которое может носить агонистический или

антагонистический характер по отношению к действию андрогенов, соответственно эстрогенов.

Флибансерин 1 можно использовать в виде свободного основания, необязательно в виде его фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей и/или необязательно в виде их гидратов и/или сольватов. В качестве примера приемлемых кислотно-аддитивных солей флибансерина можно назвать соли кислот, выбранных из группы, включающей янтарную кислоту, бромистоводородную кислоту, уксусную кислоту, фумаровую кислоту, малеиновую кислоту, метансульфоновую кислоту, 10 молочную кислоту, фосфорную кислоту, хлористоводородную кислоту, серную кислоту, винную кислоту и лимонную кислоту. Указанные выше кислотно-аддитивные соли можно также использовать в виде их смесей. Среди вышеописанных кислотно-аддитивных солей предпочтительны гидрохлорид и гидробромид, прежде всего гидрохлорид. При применении флибансерина 1 в виде свободного основания его 15 предпочтительно использовать в виде его полиморфной модификации А, описанной в WO 03/014079.

Действующие вещества 2, которые пригодны согласно настоящему изобретению для применения в комбинации с флибансерином и которые перечислены выше, также 20 могут быть способны образовывать кислотно-аддитивные соли с фармацевтически приемлемыми кислотами. В качестве репрезентативных примеров таких солей можно назвать ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, камсилат, карбонат, хлорид, клавуланат, цитрат, дигидрохлорид, эдетат, 25 эдисилат, эстолат, эзилат, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликоллиларсанилат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, иодид, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат, напсилат, 30 нитрат, аммониевую соль N-метилглюкамина, олеат, оксалат, памоат (эмбонат), пальмитат, пантотенат, фосфат/дифосфат, полигалактуронат, салицилат, стеарат, сульфат, субацетат, сукцинат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтиодид и валерат.

Помимо этого соединения 2, содержащие кислотный остаток, могут образовывать фармацевтически приемлемые соли со щелочными металлами, например натриевые или калиевые соли, соли с щелочноземельными металлами, например кальциевые или 35 магниевые соли, и соли с приемлемыми органическими лигандами, например четвертичные аммониевые соли.

Соединения 2 могут иметь центры хиральности и существовать в виде рацематов, рацемических смесей и в виде индивидуальных диастереомеров или энантиомеров, при 40 этом все такие изомерные формы указанных соединений включены в объем настоящего изобретения. В соответствии с этим в объем настоящего изобретения в том случае, когда соединение является хиральным, включены его индивидуальные энантиомеры, практически не содержащие другого энантиомера. В объем настоящего изобретения включены далее все возможные смеси двух энантиомеров. Помимо этого 45 в объем настоящего изобретения включены полиморфные модификации и гидраты соединений, используемых в предлагаемых в изобретении композициях.

В объем настоящего изобретения включены также пролекарства соединений 1 и 2. Обычно такие пролекарства представляют собой те функциональные производные 50 используемых в предлагаемых в изобретении композициях соединений, которые способны легко превращаться *in vivo* в требуемое (лекарственное) вещество.

Выражение "терапевтически эффективное количество" означает то количество лекарственного вещества или фармацевтического средства, при котором оно вызывает

распознаваемую исследователем или врачом биологическую или медицинскую реакцию на него ткани, системы, организма животного или организма человека.

5 Термин "композиция" в контексте описания настоящего изобретения означает продукт, содержащий определенные ингредиенты или компоненты в определенных количествах, а также любой продукт, получаемый непосредственно или опосредованно в результате комбинирования между собой определенных ингредиентов или компонентов в определенных количествах.

10 В предлагаемой в изобретении комбинации соединений 1 и 2 их можно применять по отдельности или совместно в одной фармацевтической композиции. Помимо этого один компонент предлагаемой в изобретении комбинации действующих веществ можно применять перед другим компонентом, одновременно с ним или после него.

15 Используемые в комбинации между собой действующие вещества 1 и 2 можно применять перорально, парентерально (например, путем внутримышечной, внутрибрюшинной, внутривенной или подкожной инъекции либо в составе имплантата), buccально, назально, вагинально, ректально, подъязычно или местно (например, в виде глазных капель) и можно по отдельности или совместно 20 перерабатывать в соответствующие дозированные лекарственные формы, содержащие обычные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, адьюванты и 25 наполнители, пригодные для каждого из соответствующих путей введения действующих веществ в организм.

Фармацевтические композиции для применения действующих веществ 1 и 2 или их 25 введение в организм в предпочтительном варианте могут быть представлены в виде дозированных лекарственных форм (единиц), которые можно приготавливать любыми, хорошо известными в фармации методами. Во всех таких методах предусмотрена стадия объединения действующего вещества с носителем, состоящим из 30 одного или нескольких вспомогательных добавок. Обычно подобные фармацевтические композиции приготавливают путем гомогенного и тщательного 35 смешения действующих веществ с жидким носителем или тонкоизмельченным твердым носителем либо с тем и другим и при необходимости путем последующего формования из полученной смеси требуемой лекарственной формы. Действующие вещества включают в состав фармацевтических композиций в количествах, достаточных для достижения необходимого фармакологического эффекта.

Фармацевтические композиции, содержащие действующие вещества 1 и 2 по 40 отдельности или совместно и пригодные для приема внутрь, могут представлять собой дискретные дозированные лекарственные формы, в качестве примера которых можно назвать твердые или мягкие капсулы, таблетки, пастилки или лепешки и каждая из которых содержит действующие вещества в заданном количестве или в заданной дозировке, диспергируемый порошок или диспергируемые гранулы, раствор или супензию в воде или неводной жидкости, сиропы или микстуры либо эмульсию типа "масло в воде" или типа "вода в масле".

45 Лекарственные формы, предназначенные для приема внутрь, можно приготавливать любым методом, известным из технологии приготовления лекарственных препаратов и подобных композиций.

В качестве примера пригодных для применения вспомогательных веществ можно 50 назвать (а) инертные разбавители, такие как маннит, сорбит, карбонат кальция, предварительно желатинизированный крахмал, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия, (б) вспомогательные вещества для гранулирования и разрыхлители, такие как повидон, коповидон, гидроксипропилметилцеллулоза, кукурузный крахмал,

альгиновая кислота, кросповидон, натрийкрахмалгликолят, кроскармеллоза или полакрилин калия, (в) связующие, такие как микрокристаллическая целлюлоза или аравийская камедь, и (г) смазывающие вещества, такие как стеарат магния, стеариновая кислота, фумаровая кислота или тальк.

5 В некоторых случаях лекарственные формы, предназначенные для приема внутрь, могут представлять собой твердожелатиновые капсулы или капсулы из гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ), содержащие действующие вещества 1 и 2 по отдельности или совместно в виде смеси с инертным твердым разбавителем,

10 например предварительно желатинизированным крахмалом, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или приготовленные путем пеллетирования (гранулирования) препараты. Подобные лекарственные формы могут также представлять собой мягко желатиновые капсулы, в которых действующее вещество смешано с водой или масляной средой, например арахисовым маслом, жидким

15 парафином, триглицеридами со средней длиной цепи или оливковым маслом.

Таблетки, капсулы или пеллеты могут не иметь покрытия или могут иметь наносимое известными методами покрытие, замедляющее их распад и всасывание в желудочно-кишечном тракте и тем самым обеспечивающее замедленное или

20 пролонгированное действие в течение длительного периода времени. Так, например, для нанесения покрытия можно использовать замедляющий действие лекарственной формы материал, такой как ацетофталат целлюлозы или ацетосукцинат гидроксипропилцеллюлозы, либо пролонгирующий действие лекарственной формы материала, такой как этилцеллюлоза или сополимер аммониометакрилата (типа Б).

25 К жидким лекарственным формам, предназначенным для приема внутрь, относятся фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и микстуры, содержащие обычно используемые для их приготовления инертные разбавители, такие как вода. Помимо таких инертных разбавителей подобные лекарственные формы

30 могут содержать адьюванты, такие как смачиватели, эмульгаторы и суспендирующие агенты, а также подслащающие вещества, вкусовые (ароматические) вещества, душистые вещества и консерванты.

Водные суспензии обычно содержат действующие вещества 1 и 2 по отдельности или совместно в смеси со вспомогательными веществами, пригодными для

35 приготовления водных суспензий. Такие вспомогательные вещества могут представлять собой (а) суспендирующие агенты, такие как гидроксиэтилцеллюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон,

40 трагакантовая камедь и аравийская камедь, (б) диспергаторы или смачиватели, которыми могут служить (б.1) природный фосфатид, такой как лецитин, (б.2) продукт конденсации алкиленоксида с жирной кислотой, например стеарат полиоксиэтилена, (б.3) продукт конденсации этиленоксида с длинноцепным алифатическим спиртом, например гептадекаэтиленоксицетанол, (б.4) продукт конденсации этиленоксида с

45 неполным эфиром жирной кислоты и гексита, такой как сорбитолмоноолеат полиоксиэтилена, или (б.5) продукт конденсации этиленоксида с неполным эфиром жирной кислоты и ангидридом гексита, например сорбитанмоноолеат полиоксиэтилена.

50 Водные суспензии могут также содержать один или несколько консервантов, например этил- или н-пропил-*n*-гидроксибензоат, один или несколько красителей, один или несколько ароматизаторов и один или несколько подслащающих веществ, таких как сахароза или сахарин.

5 Масляные суспензии можно приготавливать суспендированием действующих веществ 1 и 2 по отдельности или совместно в растительном масле, например арахисовом, оливковом, кунжутном или кокосовом масле, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Масляные суспензии могут содержать загуститель, например пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Для придания 10 предназначеннной для приема внутрь суспензии приятного вкуса к ней можно добавлять подслащающие вещества и ароматизаторы. При приготовлении таких композиций к ним можно добавлять антиокислитель, такой как аскорбиновая кислота.

10 15 Для приготовления водной суспензии пригодны диспергируемые порошки и гранулы. Такие суспензии содержат действующие вещества 1 и 2 по отдельности или совместно в смеси с диспергатором или смачивателем, суспендирующим агентом и одним или несколькими консервантами. Примеры пригодных диспергаторов или смачивателей и суспендирующих агентов уже рассмотрены выше. Помимо этого возможно присутствие дополнительных вспомогательных веществ, например подслащающих, ароматизирующих и красящих веществ, описанных выше.

20 25 Предлагаемые в изобретении фармацевтические композиции могут также представлять собой эмульсии типа "масло в воде". Масляной фазой в них может служить растительное масло, например оливковое или арахисовое масло, минеральное масло, например жидкий парафин, или их смесь.

25 В качестве эмульгаторов в таких эмульсиях можно использовать (а) природные камеди, такие как аравийская камедь и трагакантовая камедь, (б) природные фосфатиды, такие как соевый лецитин, (в) эфиры или неполные эфиры жирных кислот и ангидридов гексита, например сорбитанмоноолеат, (г) продукты конденсации указанных неполных эфиров с этиленоксидом, например сорбитанмоноолеат полиоксиэтилена. Эмульсии могут также содержать подслащающие и ароматизирующие вещества.

30 Сиропы и микстуры можно приготавливать с использованием подслащающих веществ, например глицерина, пропиленгликоля, сорбита или сахарозы. Такие препараты могут также содержать консерванты, ароматизаторы и красители.

35 Фармацевтические композиции, содержащие действующие вещества 1 и 2 по отдельности или совместно, могут далее представлять собой стерильные инъекционные водные или масляные суспензии или растворы. Такие суспензии можно приготавливать известными методами с использованием указанных выше пригодных для этой цели диспергаторов или смачивателей и суспендирующих агентов.

40 Стерильный инъекционный препарат может также представлять собой инъекционный стерильный раствор или инъекционную стерильную суспензию в нетоксичном, пригодном для парентерального введения разбавителе или растворителе, например раствор в 1,3-бутандиоле. К числу приемлемых носителей и растворителей при этом относятся вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Помимо этого в качестве растворителя или суспендирующей среды целесообразно 45 использовать нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, при приготовлении инъекционных препаратов находят применение жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

50 К числу предлагаемых в изобретении препаратов, содержащих действующие вещества 1 и 2 по отдельности или совместно и предназначенных для парентерального введения, относятся стерильные водные или неводные растворы, суспензии или эмульсии.

В качестве примера пригодных для приготовления таких препаратов неводных растворителей или носителей можно назвать пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительные масла, такие как оливковое масло и кукурузное масло, желатин и пригодные для инъекции органические сложные эфиры, такие как этилолеат.

- 5 Подобные лекарственные формы могут также содержать адьюванты, такие как консерванты, смачиватели, эмульгаторы и диспергаторы. Такие лекарственные формы можно стерилизовать, например, фильтрацией через бактериальный фильтр, включением стерилизующих веществ в композиции, облучением композиций или их
- 10 нагреванием. Эти лекарственные формы можно также приготавливать в виде стерильных твердых композиций, которые непосредственно перед применением можно восстанавливать в стерильной воде или какой-либо иной стерильной, пригодной для инъекции среде. Предлагаемую в изобретении комбинацию действующих веществ можно также применять ректально в виде суппозиториев.
- 15 Лекарственную форму такого типа можно приготавливать смешением лекарственных веществ с приемлемой, не обладающей раздражающим действием основой, которая является твердой при обычных температурах, но жидкой при температуре в прямой кишке и тем самым при введении в прямую кишку расплывается в ней и
- 20 высвобождает лекарственное вещество. К обладающим такими свойствами материалам относятся масло какао, твердый жир и полиэтиленгликоли. Лекарственные формы (композиции) для буккального, назального или подъязычного применения также приготавливают с использованием стандартных, хорошо известных вспомогательных веществ.
- 25 Для местного применения предлагаемую в изобретении комбинацию действующих веществ 1 и 2 можно по отдельности или совместно включать в состав жидких или полутвердых препаратов, таких как линименты, лосьоны и примочки, эмульсий типа "масло в воде" или "вода в масле", таких как кремы, мази, желе и пасты, включая
- 30 зубные пасты, растворов или супспензий, таких как капли, и т.д.

- Содержание (доза) действующих веществ в предлагаемых в изобретении композициях является варьируемой величиной. Вместе с тем действующие вещества 1 и 2 необходимо использовать в количествах, при которых возможно получение соответствующей лекарственной формы. Дозировка действующих веществ и тип
- 35 содержащей их лекарственной формы зависят от требуемого терапевтического эффекта, пути введения в организм и продолжительности лечения. Доза действующих веществ при их применении в предлагаемой в изобретении комбинации составляет примерно от 1/10 до 1/1 от лечебно-эффективной дозы, необходимой для достижения требуемого терапевтического эффекта при использовании каждого из
- 40 соответствующих соединений по отдельности.

- Согласно настоящему изобретению флибансерин 1 предпочтительно применять в количестве, которое соответствует его разовой дозе от 5 до 200 мг. Флибансерин 1. предпочтительно применять в дозе от 10 до 150 мг, особенно предпочтительно от 20 до 100 мг. Соответствующие лекарственные формы могут содержать, например, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100 мг флибансерина 1. Указанные значения относятся к флибансерину 1 в виде свободного основания. При применении же флибансерина 1 в виде одной из его кислотно-аддитивных солей соответствующие количества можно легко рассчитать на основании приведенных выше значений.

Согласно настоящему изобретению агонист меланокортина 2а предпочтительно применять в количестве примерно от 0,001 до примерно 100 мг на 1 кг веса тела в

день (мг/кг/день), предпочтительно от 0,01 до 10 мг/кг/день, наиболее предпочтительно от 0,1 до 5,0 мг/кг/день. При внутривенном введении агонист меланокортина наиболее предпочтительно применять в дозе примерно от 0,1 до примерно 10 мг/кг/мин при постоянной скорости инфузии. Соединения 2а 5 целесообразно применять однократно в день в разовой суточной дозе либо их можно применять два, три или четыре раза в день в дозах, равных соответственно половине, трети или четверти от суммарной суточной дозы.

Согласно настоящему изобретению агонист простагландина Е1 2b

10 предпочтительно применять в количестве, которое соответствует его суточной дозе от 0,1 до 150 мкг. Агонист простагландина Е1 2b предпочтительно применять в дозе от 0,5 до 100 мкг, особенно предпочтительно от 1 до 50 мкг. При использовании лимапроста, представляющего собой предпочтительный агонист простагландина Е1 2b, его особенно предпочтительно применять в суточной дозе примерно от 15 до 30 15 мкг. При использовании алпростадила, представляющего собой другой предпочтительный агонист простагландина Е1 2b, его особенно предпочтительно применять в суточной дозе примерно от 1,25 до 20 мкг. Соответствующие лекарственные формы могут содержать, например, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 20 или 50 мкг агониста простагландина Е1 2b. Соединения 2b целесообразно применять однократно в день в разовой суточной дозе либо их можно применять два, три или четыре раза в день в дозах, равных соответственно половине, трети или четверти от суммарной суточной дозы.

Согласно настоящему изобретению повышающее уровень цГМФ средство 2 с

25 предпочтительно применять в количестве, которое соответствует его суточной дозе от 0,1 до 200 мг. Повышающее уровень цГМФ средство 2 с, предпочтительно применять в дозе от 1 до 150 мг, особенно предпочтительно от 5 до 100 мг. При использовании силденафилла, представляющего собой предпочтительное повышающее 30 уровень цГМФ средство 2 с, его особенно предпочтительно применять в суточной дозе примерно от 25 до 100 мг. При использовании тадалафилла, представляющего собой другое предпочтительное повышающее уровень цГМФ средство 2 с, его особенно предпочтительно применять в суточной дозе примерно от 10 до 20 мг. При использовании варденафилла, представляющего собой еще одно предпочтительное 35 повышающее уровень цГМФ средство 2 с, его особенно предпочтительно применять в суточной дозе примерно от 5 до 20 мг. Соответствующие лекарственные формы могут содержать, например, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100 мг повышающего уровень цГМФ средства 2с. Соединения 2с целесообразно 40 применять однократно в день в разовой суточной дозе либо их можно применять два, три или четыре раза в день в дозах, равных соответственно половине, трети или четверти от суммарной суточной дозы.

Согласно настоящему изобретению агонист 5-HT_{1A} 2d предпочтительно применять в количестве, которое соответствует его суточной дозе от 1 до 200 мг. Агонист 5-

45 HT_{1A} 2d предпочтительно применять в дозе от 5 до 150 мг, особенно предпочтительно от 10 до 100 мг. При использовании арипипразола, представляющего собой предпочтительный агонист 5-HT_{1A} 2d, его особенно предпочтительно применять в суточной дозе примерно от 10 до 30 мг. При использовании зипрасидона, 50 представляющего собой другой предпочтительный агонист 5-HT_{1A} 2d, его особенно предпочтительно применять в суточной дозе примерно от 20 до 80 мг. Соответствующие лекарственные формы могут содержать, например, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100 мг агониста 5-HT_{1A} 2d.

Соединения 2d целесообразно применять однократно в день в разовой суточной дозе либо их можно применять два, три или четыре раза в день в дозах, равных соответственно половине, трети или четверти от суммарной суточной дозы.

Согласно настоящему изобретению агонист допамина 2e предпочтительно

применять в количестве, которое соответствует его суточной дозе от 0,01 до 600 мг.

Агонист допамина 2e предпочтительно применять в дозе от 0,025 до 500 мг, особенно предпочтительно от 0,05 до 450 мг. При использовании прамипексола, представляющего собой предпочтительный агонист допамина 2e, его особенно

предпочтительно применять в суточной дозе примерно от 0,375 до 4,5 мг. При использовании ропинирола, представляющего собой другой предпочтительный агонист допамина 2e, его особенно предпочтительно применять в суточной дозе примерно от 0,75 до 3 мг. При использовании бупропиона, представляющего собой еще один предпочтительный агонист допамина 2e, его особенно предпочтительно

применять в суточной дозе примерно от 100 до 450 мг. При использовании перголида, представляющего собой следующий предпочтительный агонист допамина 2e, его особенно предпочтительно применять в суточной дозе примерно от 0,05 до 3 мг.

Соответствующие лекарственные формы могут содержать, например, 0,05, 0,1, 0,15,

0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,5, 0,55, 0,6, 0,65, 0,7, 0,75, 0,8, 0,85, 0,9, 0,95, 1, 1,05,

1,1, 1,15, 1,2, 1,25, 1,3, 1,35, 1,4, 1,45, 1,5, 1,55, 1,6, 1,65, 1,7, 1,75, 1,8, 1,85, 1,9,

1,95, 2, 2,05, 2,1, 2,15, 2,2, 2,25, 2,3, 2,35, 2,4, 2,45, 2,5, 2,55, 2,6, 2,65, 2,7, 2,75, 2,8,

2,85, 2,9, 2,95, 3, 3,05, 3,1, 3,15, 3,2, 3,25, 3,3, 3,35, 3,4, 3,45, 3,5, 3,55, 3,6, 3,65, 3,7,

3,75, 3,8, 3,85, 3,9, 3,95, 4, 4,05, 4,1, 4,15, 4,2, 4,25, 4,3, 4,35, 4,4, 4,45, 4,5, 4,55, 4,6,

4,65, 4,7, 4,75, 4,8, 4,85, 4,9, 4,95, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70,

75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170,

175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265,

270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360,

365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445 или 450 мг агониста допамина 2e. Соединения 2e целесообразно применять однократно в день в разовой суточной дозе либо их можно применять два, три или четыре раза в день в дозах, равных соответственно половине, трети или четверти от суммарной суточной дозы.

Согласно настоящему изобретению антагонист 5-HT_{2A/2C} 2f предпочтительно применять в количестве, которое соответствует его суточной дозе от 0,1 до 200 мг.

Антагонист 5-HT_{2A/2C} 2f предпочтительно применять в дозе от 0,5 до 150 мг,

особенно предпочтительно от 1 до 100 мг. При использовании флуоксетина,

представляющего собой предпочтительный антагонист 5-HT_{2A/2C} 2f, его особенно предпочтительно применять в суточной дозе примерно от 20 до 60 мг. При использовании рисперидона, представляющего собой предпочтительный антагонист 5-HT_{2A/2C} 2f, его особенно предпочтительно применять в суточной дозе примерно от 1 до 8 мг. Соответствующие лекарственные формы могут содержать, например, 1, 2, 3,

4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100 мг

антагониста 5-HT_{2A/2C} 2f. Соединения 2f целесообразно применять однократно в день в разовой суточной дозе либо их можно применять два, три или четыре раза в день в дозах, равных соответственно половине, трети или четверти от суммарной суточной дозы.

Согласно настоящему изобретению антагонист допамина D4 2g предпочтительно применять в количестве, которое соответствует его суточной дозе от 0,1 до 100 мг.

Антагонист допамина D4 2g предпочтительно применять в дозе от 1 до 75 мг,

особенно предпочтительно от 5 до 50 мг. При использовании оланzapрина, представляющего собой предпочтительный антагонист допамина D4 2g. его особенно предпочтительно применять в суточной дозе примерно от 5 до 15 мг.

Соответствующие лекарственные формы могут содержать, например, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 мг антагониста допамина D4 2g. Соединения 2g целесообразно применять однократно в день в разовой суточной дозе либо их можно применять два, три или четыре раза в день в дозах, равных соответственно половине, трети или четверти от суммарной суточной дозы.

Согласно настоящему изобретению селективный модулятор андрогеновых рецепторов (СМАР) 2b предпочтительно применять в количестве, которое соответствует его суточной дозе от 0,01 до 600 мг. СМАР 2h предпочтительно применять в дозе от 0,025 до 500 мг, особенно предпочтительно от 0,05 до 100 мг.

Соответствующие лекарственные формы могут содержать, например, 0,05, 0,1, 0,15,

0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,5, 0,55, 0,6, 0,65, 0,7, 0,75, 0,8, 0,85, 0,9, 0,95, 1, 1,05, 1,1, 1,15, 1,2, 1,25, 1,3, 1,35, 1,4, 1,45, 1,5, 1,55, 1,6, 1,65, 1,7, 1,75, 1,8, 1,85, 1,9, 1,95, 2, 2,05, 2,1, 2,15, 2,2, 2,25, 2,3, 2,35, 2,4, 2,45, 2,5, 2,55, 2,6, 2,65, 2,7, 2,75, 2,8, 2,85, 2,9, 2,95, 3, 3,05, 3,1, 3,15, 3,2, 3,25, 3,3, 3,35, 3,4, 3,45, 3,5, 3,55, 3,6, 3,65, 3,7,

3,75, 3,8, 3,85, 3,9, 3,95, 4, 4,05, 4,1, 4,15, 4,2, 4,25, 4,3, 4,35, 4,4, 4,45, 4,5, 4,55, 4,6, 4,65, 4,7, 4,75, 4,8, 4,85, 4,9, 4,95, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70,

75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265,

270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445 или 450 мг селективного модулятора андрогеновых рецепторов 2h. Соединения 2h целесообразно применять однократно в день в разовой суточной дозе либо их можно применять два, три или четыре раза в день в дозах, равных соответственно половине, трети или четверти от суммарной суточной дозы.

Согласно настоящему изобретению эстроген 2k предпочтительно применять в количестве, которое соответствует его суточной дозе от 0,1 до 3000 мкг. Эстроген 2k предпочтительно применять в дозе от 0,5 до 1500 мкг, особенно предпочтительно от 1 до 750 мкг. При использовании эстрадиола, представляющего собой

35 предпочтительный эстроген 2k, его особенно предпочтительно применять в суточной дозе примерно от 1 до 500 мкг, более предпочтительно от 5 до 250 мкг.

Соответствующие лекарственные формы могут содержать, например, 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,5, 0,55, 0,6, 0,65, 0,7, 0,75, 0,8, 0,85, 0,9, 0,95, 1, 1,05, 1,1,

40 1,15, 1,2, 1,25, 1,3, 1,35, 1,4, 1,45, 1,5, 1,55, 1,6, 1,65, 1,7, 1,75, 1,8, 1,85, 1,9, 1,95, 2, 2,05, 2,1, 2,15, 2,2, 2,25, 2,3, 2,35, 2,4, 2,45, 2,5, 2,55, 2,6, 2,65, 2,7, 2,75, 2,8, 2,85, 2,9, 2,95, 3, 3,05, 3,1, 3,15, 3,2, 3,25, 3,3, 3,35, 3,4, 3,45, 3,5, 3,55, 3,6, 3,65, 3,7, 3,75, 3,8, 3,85, 3,9, 3,95, 4, 4,05, 4,1, 4,15, 4,2, 4,25, 4,3, 4,35, 4,4, 4,45, 4,5, 4,55, 4,6, 4,65, 4,7, 4,75, 4,8, 4,85, 4,9, 4,95, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80,

45 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 210, 220, 230, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 550, 600, 650, 700 или 750 мкг эстрогена 2k. Соединения 2k целесообразно применять однократно в день в разовой суточной дозе либо их можно применять два, три или четыре раза в день в дозах, равных соответственно половине,

50 трети или четверти от суммарной суточной дозы.

Согласно настоящему изобретению андроген 21 предпочтительно применять в количестве, которое соответствует его суточной дозе от 0,01 до 600 мг. Андроген 21

предпочтительно применять в дозе от 0,025 до 500 мг, особенно предпочтительно от 0,05 до 450 мг. При использовании тестостерона, представляющего собой предпочтительный андроген 21, его особенно предпочтительно применять в суточной дозе примерно от 100 мкг до 10 мг, более предпочтительно от 500 мкг до 5 мг.

5 Соответствующие лекарственные формы могут содержать, например, 0,05, 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,5, 0,55, 0,6, 0,65, 0,7, 0,75, 0,8, 0,85, 0,9, 0,95, 1, 1,05, 1,1, 1,15, 1,2, 1,25, 1,3, 1,35, 1,4, 1,45, 1,5, 1,55, 1,6, 1,65, 1,7, 1,75, 1,8, 1,85, 1,9, 1,95, 2, 2,05, 2,1, 2,15, 2,2, 2,25, 2,3, 2,35, 2,4, 2,45, 2,5, 2,55, 2,6, 2,65, 2,7, 2,75, 2,8,

10 2,85, 2,9, 2,95, 3, 3,05, 3,1, 3,15, 3,2, 3,25, 3,3, 3,35, 3,4, 3,45, 3,5, 3,55, 3,6, 3,65, 3,7, 3,75, 3,8, 3,85, 3,9, 3,95, 4, 4,05, 4,1, 4,15, 4,2, 4,25, 4,3, 4,35, 4,4, 4,45, 4,5, 4,55, 4,6, 4,65, 4,7, 4,75, 4,8, 4,85, 4,9, 4,95, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70,

75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170,

175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265,

15 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445 или 450 мг андрогена 21. Соединения 21 целесообразно применять однократно в день в разовой суточной дозе либо их можно применять два, три или четыре раза в день в дозах, равных соответственно половине, трети или четверти от суммарной суточной дозы.

20 Согласно настоящему изобретению антагонист α -адренорецепторов 2m предпочтительно применять в количестве, которое соответствует его суточной дозе от 0,01 до 600 мг. Антагонист α -адренорецепторов 2m предпочтительно применять в дозе от 0,025 до 500 мг, особенно предпочтительно от 0,05 до 450. При использовании 25 фентоламина мезилата в качестве антагониста α -адренорецепторов 2m его предпочтительно применять в суточной дозе примерно от 1 до 70 мг, особенно предпочтительно от 30 до 50 мг. Соответствующие лекарственные формы могут содержать, например, 0,05, 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,5, 0,55, 0,6,

30 0,65, 0,7, 0,75, 0,8, 0,85, 0,9, 0,95, 1, 1,05, 1,1, 1,15, 1,2, 1,25, 1,3, 1,35, 1,4, 1,45, 1,5, 1,55, 1,6, 1,65, 1,7, 1,75, 1,8, 1,85, 1,9, 1,95, 2, 2,05, 2,1, 2,15, 2,2, 2,25, 2,3, 2,35, 2,4, 2,45, 2,5, 2,55, 2,6, 2,65, 2,7, 2,75, 2,8, 2,85, 2,9, 2,95, 3, 3,05, 3,1, 3,15, 3,2, 3,25, 3,3, 3,35, 3,4, 3,45, 3,5, 3,55, 3,6, 3,65, 3,7, 3,75, 3,8, 3,85, 3,9, 3,95, 4, 4,05, 4,1, 4,15, 4,2, 4,25, 4,3, 4,35, 4,4, 4,45, 4,5, 4,55, 4,6, 4,65, 4,7, 4,75, 4,8, 4,85, 4,9, 4,95, 5, 10, 15,

35 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410,

40 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445 или 450 мг антагониста α -адренорецепторов 2m.

Соединения 2m целесообразно применять однократно в день в разовой суточной дозе либо их можно применять два, три или четыре раза в день в дозах, равных соответственно половине, трети или четверти от суммарной суточной дозы.

45 Согласно настоящему изобретению селективный модулятор андрогеновых рецепторов (СМЭР) 2n предпочтительно применять в количестве, которое соответствует его суточной дозе от 0,01 до 600 мг. Селективный модулятор андрогеновых рецепторов 2n предпочтительно применять в дозе от 0,025 до 500 мг, особенно предпочтительно от 0,05 до 450 мг. При использовании лазофоксифена, 50 представляющего собой предпочтительный СМЭР 2n, его особенно предпочтительно применять в суточной дозе примерно от 0,5 до 50 мг. При использовании тиболона, представляющего собой другой предпочтительный СМЭР 2n, его предпочтительно применять в суточной дозе примерно от 0,5 до 10 мг, особенно предпочтительно от 1

до 5 мг. Соответствующие лекарственные формы могут содержать, например, 0,5, 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,5, 0,55, 0,6, 0,65, 0,7, 0,75, 0,8, 0,85, 0,9, 0,95, 1, 1,05, 1,1, 1,15, 1,2, 1,25, 1,3, 1,35, 1,4, 1,45, 1,5, 1,55, 1,6, 1,65, 1,7, 1,75, 1,8, 1,85, 1,9, 1,95, 2, 2,05, 2,1, 2,15, 2,2, 2,25, 2,3, 2,35, 2,4, 2,45, 2,5, 2,55, 2,6, 2,65, 2,7, 2,75, 2,8, 2,85, 2,9, 2,95, 3, 3,05, 3,1, 3,15, 3,2, 3,25, 3,3, 3,35, 3,4, 3,45, 3,5, 3,55, 3,6, 3,65, 3,7, 3,75, 3,8, 3,85, 3,9, 3,95, 4, 4,05, 4,1, 4,15, 4,2, 4,25, 4,3, 4,35, 4,4, 4,45, 4,5, 4,55, 4,6, 4,65, 4,7, 4,75, 4,8, 4,85, 4,9, 4,95, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445 или 450 мг селективного модулятора андрогеновых рецепторов 2п. Соединения 2п целесообразно применять однократно в день в разовой суточной дозе либо их можно применять два, три или четыре раза в день в дозах, равных соответственно половине, трети или четверти от суммарной суточной дозы.

В следующем предпочтительном варианте осуществления изобретения оно относится к способу лечения нарушений и расстройств, выбранных из группы, включающей гипоактивное половое влечение, потерю полового влечения, отсутствие полового влечения, снижение полового влечения, подавление полового влечения, потерю либидо, нарушение либидо и фригидность, заключающемуся в применении терапевтически эффективного количества действующего вещества 1, необязательно в виде его фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей и/или необязательно в виде их гидратов и/или сольватов, в комбинации с терапевтически эффективным количеством действующего вещества 2, необязательно в виде его фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов, по отдельности или совместно в составе одной фармацевтической композиции. В следующем предпочтительном варианте осуществления изобретения оно относится к способу лечения нарушений и расстройств, выбранных из группы, включающей гипоактивное половое влечение, потерю полового влечения, отсутствие полового влечения, снижение полового влечения и подавление полового влечения, заключающемуся в применении терапевтически эффективного количества действующего вещества 1, необязательно в виде его фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей и/или необязательно в виде их гидратов и/или сольватов, в комбинации с терапевтически эффективным количеством действующего вещества 2, необязательно в виде его фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов, по отдельности или совместно в составе одной фармацевтической композиции. В следующем предпочтительном варианте осуществления изобретения оно относится к способу лечения нарушений и расстройств, выбранных из группы, включающей гипоактивное половое влечение и потерю полового влечения, предпочтительно лечения гипоактивного полового влечения, заключающемуся в применении терапевтически эффективного количества действующего вещества 1, необязательно в виде его фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей и/или необязательно в виде их гидратов и/или сольватов, в комбинации с терапевтически эффективным количеством действующего вещества 2, необязательно в виде его фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в

виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов, по отдельности или совместно в составе одной фармацевтической композиции.

5 В следующем предпочтительном варианте осуществления изобретения оно относится к способу лечения предменструальных расстройств, заключающемуся в применении терапевтически эффективного количества действующего вещества 1, необязательно в виде его фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей и/или необязательно в виде их гидратов и/или сольватов, в комбинации с 10 терапевтически эффективным количеством действующего вещества 2, необязательно в виде его фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов, по отдельности или совместно в 15 составе одной фармацевтической композиции.

15 В следующем предпочтительном варианте осуществления изобретения оно относится к способу лечения предменструальных расстройств, выбранных из группы, включающей предменструальную дисфорию, предменструальный синдром и предменструальное расстройство настроения, в частности лечения

20 предменструального расстройства настроения, заключающемуся в применении терапевтически эффективного количества действующего вещества 1, необязательно в виде его фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей и/или необязательно в виде их гидратов и/или сольватов, в комбинации с терапевтически эффективным количеством действующего вещества 2, необязательно в виде его 25 фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов, по отдельности или совместно в составе одной фармацевтической композиции.

30 В следующем предпочтительном варианте осуществления изобретения оно относится к способу лечения отвращения к половым сношениям у женщин, заключающемуся в применении терапевтически эффективного количества действующего вещества 1, необязательно в виде его фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей и/или необязательно в виде их гидратов и/или сольватов, в 35 комбинации с терапевтически эффективным количеством действующего вещества 2, необязательно в виде его фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов, по отдельности или 40 совместно в составе одной фармацевтической композиции.

45 В следующем предпочтительном варианте осуществления изобретения оно относится к способу лечения недостаточности генитальной реакции у женщин, заключающемуся в применении терапевтически эффективного количества действующего вещества 1, необязательно в виде его фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей и/или необязательно в виде их гидратов и/или сольватов, в комбинации с терапевтически эффективным количеством действующего вещества 2, необязательно в виде его фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в 50 виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов, по отдельности или совместно в составе одной фармацевтической композиции.

55 В следующем предпочтительном варианте осуществления изобретения оно относится к способу лечения оргазмической дисфункции у женщин, заключающемуся в

применении терапевтически эффективного количества действующего вещества 1, необязательно в виде его фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей и/или необязательно в виде их гидратов и/или сольватов, в комбинации с 5 терапевтически эффективным количеством действующего вещества 2, необязательно в виде его фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов, по отдельности или совместно в составе одной фармацевтической композиции.

10 В следующем предпочтительном варианте осуществления изобретения оно относится к способу лечения сексуальных болевых расстройств у женщин, заключающемуся в применении терапевтически эффективного количества 15 действующего вещества 1, необязательно в виде его фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей и/или необязательно в виде их гидратов и/или сольватов, в комбинации с терапевтически эффективным количеством действующего вещества 2, необязательно в виде его фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических 20 изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов, по отдельности или совместно в составе одной фармацевтической композиции.

25 В особенно предпочтительном варианте осуществления изобретения оно относится к способу лечения сексуальных болевых расстройств, выбранных из группы, включающей диспареунию, вагинизм, генитальную боль, возникающую при некоитальной сексуальной стимуляции, сексуальную дисфункцию вследствие общего состояния здоровья и вызванную употреблением психоактивных веществ сексуальную 30 дисфункцию, заключающемуся в применении терапевтически эффективного количества действующего вещества 1, необязательно в виде его фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей и/или необязательно в виде их гидратов и/или сольватов, в комбинации с терапевтически эффективным количеством 35 действующего вещества 2, необязательно в виде его фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов, по отдельности или совместно в составе одной фармацевтической композиции.

40 Положительный эффект от применения предлагаемых в изобретении композиций можно наблюдать вне зависимости от того, является ли та или иная патология врожденной или же приобретенной, а также вне зависимости от ее этиологии (обусловлена ли она органическими факторами, к которым относятся и физические, и индуцированные лекарствами факторы, психогенными факторами, сочетанием органических факторов, к которым относятся и физические, и индуцированные лекарствами факторы, и психогенных факторов или же не установленными 45 факторами).

45 В еще одном варианте осуществления изобретения оно относится к применению комбинаций действующих веществ 1 и 2, необязательно в виде их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения указанных выше расстройств.

50 В еще одном варианте осуществления изобретения оно относится к рассмотренным выше способам, при осуществлении которых действующее вещество 2 выбирают из группы, включающей указанные выше агонисты меланокортина, агонисты простагландина Е1, повышающие уровень циклического гуанозин-3',5'-монофосфата

(цГМФ) средства (предпочтительно ингибиторы ФДЭ V), агонисты 5-HT_{1A}, агонисты допамина, антагонисты допамина D4, антагонисты 5-HT_{2A/C}, селективные модуляторы андрогеновых рецепторов (СМАР), селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (СМЭР), эстрогены, андрогены и антагонисты α-адренорецепторов.

В еще одном варианте осуществления изобретения оно относится к применению комбинаций действующих веществ 1 и 2, необязательно в виде их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, для приготовления лекарственного средства, 10 предназначенного для лечения указанных выше расстройств, где действующее вещество 2 выбрано из группы, включающей указанные выше агонисты меланокортина, агонисты простагландина E1, повышающие уровень циклического гуанозин-3',5'-монофосфата (цГМФ) средства (предпочтительно ингибиторы ФДЭ V), агонисты 5-HT_{1A}, агонисты допамина, антагонисты допамина D4, антагонисты 5- 15 HT_{2A/C}, селективные модуляторы андрогеновых рецепторов (СМАР), селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (СМЭР), эстрогены, андрогены и антагонисты α-адренорецепторов.

В следующем предпочтительном варианте осуществления изобретения оно 20 относится к способу лечения рассмотренных выше расстройств, заключающемуся в применении терапевтически эффективного количества одного или нескольких указанных выше агонистов меланокортина 2а, предпочтительно одного агониста меланокортина 2а, необязательно в виде его, соответственно их, фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и 25 необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов.

В следующем варианте осуществления изобретения оно относится к применению в 30 терапевтически эффективном количестве одного или нескольких указанных выше агонистов меланокортина 2а, предпочтительно одного агониста меланокортина 2а, необязательно в виде его, соответственно их, фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде 35 индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения указанных выше расстройств.

В следующем предпочтительном варианте осуществления изобретения оно 40 относится к способу лечения рассмотренных выше расстройств, заключающемуся в применении в терапевтически эффективном количестве одного или нескольких указанных выше агонистов простагландина E1 2b, предпочтительно одного агониста простагландина E1 2b, необязательно в виде его, соответственно их, фармацевтически приемлемых 45 кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для 50 лечения указанных выше расстройств.

В следующем варианте осуществления изобретения оно относится к применению в терапевтически эффективном количестве одного или нескольких указанных выше агонистов простагландина E1 2b, предпочтительно одного агониста простагландина E1 2b, необязательно в виде его, соответственно их, фармацевтически приемлемых 55 кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения указанных выше расстройств.

5 В следующем предпочтительном варианте осуществления изобретения оно относится к способу лечения рассмотренных выше расстройств, заключающемуся в применении в терапевтически эффективном количестве одного или нескольких указанных выше повышающих уровень циклического гуанозин-3',5'-монофосфата (цГМФ) средств 2с, предпочтительно одного повышающего уровень циклического гуанозин-3',5'-монофосфата (цГМФ) средства 2с, необязательно в виде его, соответственно их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов.

10 В следующем варианте осуществления изобретения оно относится к применению в терапевтически эффективном количестве одного или нескольких указанных выше повышающих уровень циклического гуанозин-3',5'-монофосфата (цГМФ) средств 2с, предпочтительно одного повышающего уровень циклического гуанозин-3',5'-монофосфата (цГМФ) средства 2с, необязательно в виде его, соответственно их, фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения указанных выше расстройств.

15 В следующем предпочтительном варианте осуществления изобретения оно относится к способу лечения рассмотренных выше расстройств, заключающемуся в применении в терапевтически эффективном количестве одного или нескольких указанных выше агонистов 5-HT_{1A} 2d, предпочтительно одного агониста 5-HT_{1A} 2d, необязательно в виде его, соответственно их, фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов.

20 В следующем варианте осуществления изобретения оно относится к применению в терапевтически эффективном количестве одного или нескольких указанных выше агонистов 5-HT_{1A} 2d, предпочтительно одного агониста 5-HT_{1A} 2d, необязательно в виде его, соответственно их, фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения указанных выше расстройств.

25 В следующем предпочтительном варианте осуществления изобретения оно относится к способу лечения рассмотренных выше расстройств, заключающемуся в применении в терапевтически эффективном количестве одного или нескольких указанных выше агонистов допамина 2e, предпочтительно одного агониста допамина 2e, необязательно в виде его, соответственно их, фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов.

30 В следующем варианте осуществления изобретения оно относится к применению в терапевтически эффективном количестве одного или нескольких указанных выше агонистов допамина 2e, предпочтительно одного агониста допамина 2e, необязательно в виде его, соответственно их, фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или

рацематов, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения указанных выше расстройств.

В следующем предпочтительном варианте осуществления изобретения оно относится к способу лечения рассмотренных выше расстройств, заключающемуся в применении в терапевтически эффективном количестве одного или нескольких указанных выше антагонистов 5-HT_{2A/C} 2f, предпочтительно одного антагониста 5-HT_{2A/C} 2f, необязательно в виде его, соответственно их, фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов.

В следующем варианте осуществления изобретения оно относится к применению в терапевтически эффективном количестве одного или нескольких указанных выше антагонистов 5-HT_{2A/C} 2f, предпочтительно одного антагониста 5-HT_{2A/C} 2f, необязательно в виде его, соответственно их, фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения указанных выше расстройств.

В следующем предпочтительном варианте осуществления изобретения оно относится к способу лечения рассмотренных выше расстройств, заключающемуся в применении в терапевтически эффективном количестве одного или нескольких указанных выше антагонистов допамина D4 2g, предпочтительно одного антагониста допамина D4 2g, необязательно в виде его, соответственно их, фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов.

В следующем варианте осуществления изобретения оно относится к применению в терапевтически эффективном количестве одного или нескольких указанных выше антагонистов допамина D4 2g, предпочтительно одного антагониста допамина D4 2g, необязательно в виде его, соответственно их, фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения указанных выше расстройств.

В следующем предпочтительном варианте осуществления изобретения оно относится к способу лечения рассмотренных выше расстройств, заключающемуся в применении в терапевтически эффективном количестве одного или нескольких указанных выше селективных модуляторов андрогеновых рецепторов (СМАР) 2h, предпочтительно одного селективного модулятора андрогеновых рецепторов (СМАР) 2h, необязательно в виде его, соответственно их, фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов.

В следующем варианте осуществления изобретения оно относится к применению в терапевтически эффективном количестве одного или нескольких указанных выше селективных модуляторов андрогеновых рецепторов (СМАР) 2h, предпочтительно одного селективного модулятора андрогеновых рецепторов (СМАР) 2h, необязательно в виде его, соответственно их, фармацевтически приемлемых кислотно-

аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения указанных выше расстройств.

5 В следующем предпочтительном варианте осуществления изобретения оно относится к способу лечения рассмотренных выше расстройств, заключающемуся в применении в терапевтически эффективном количестве одного или нескольких указанных выше эстрогенов 2к, предпочтительно одного эстрогена 2к, необязательно 10 в виде его, соответственно их, фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов.

15 В следующем варианте осуществления изобретения оно относится к применению в терапевтически эффективном количестве одного или нескольких указанных выше эстрогенов 2к, предпочтительно одного эстрогена 2к, необязательно в виде его, соответственно их, фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов, для приготовления 20 лекарственного средства, предназначенного для лечения указанных выше расстройств.

25 В следующем предпочтительном варианте осуществления изобретения оно относится к способу лечения рассмотренных выше расстройств, заключающемуся в применении в терапевтически эффективном количестве одного или нескольких указанных выше андрогенов 21, предпочтительно одного андрогена 21, необязательно в виде его, соответственно их, фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов.

30 В следующем варианте осуществления изобретения оно относится к применению в терапевтически эффективном количестве одного или нескольких указанных выше андрогенов 21, предпочтительно одного андрогена 21, необязательно в виде его, соответственно их, фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов, для приготовления 35 лекарственного средства, предназначенного для лечения указанных выше расстройств.

40 В следующем предпочтительном варианте осуществления изобретения оно относится к способу лечения рассмотренных выше расстройств, заключающемуся в применении в терапевтически эффективном количестве одного или нескольких указанных выше антагонистов α -адренорецепторов 2м, предпочтительно одного антагониста α -адренорецепторов 2м, необязательно в виде его, соответственно их, фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов.

45 В следующем варианте осуществления изобретения оно относится к применению в терапевтически эффективном количестве одного или нескольких указанных выше антагонистов α -адренорецепторов 2м, предпочтительно одного антагониста α -адренорецепторов 2м, необязательно в виде его, соответственно их, фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов, для приготовления лекарственного средства, 50 предназначенного для лечения указанных выше расстройств.

5 В следующем предпочтительном варианте осуществления изобретения оно относится к способу лечения рассмотренных выше расстройств, заключающемуся в применении в терапевтически эффективном количестве одного или нескольких указанных выше селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов (СМЭР) 2n, предпочтительно одного селективного модулятора эстрогеновых рецепторов (СМЭР) 2n, необязательно в виде его, соответственно их, фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или 10 рацематов.

15 В следующем варианте осуществления изобретения оно относится к применению в терапевтически эффективном количестве одного или нескольких указанных выше селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов (СМЭР) 2n, предпочтительно одного селективного модулятора эстрогеновых рецепторов (СМЭР) 2n, необязательно 20 в виде его, соответственно их, фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения указанных выше расстройств.

25 В приведенных ниже примерах рассмотрены возможные фармацевтические композиции, содержащие флибансерин в комбинации с одним из указанных выше действующих веществ 2.

Пример 1. Состав таблетки с комбинацией действующих веществ 1 и 2с.

25 Сердцевина:

Компоненты	Кол-во в мг на одну таблетку
Флибансерин (свободное основание)	50,000
Силденафил цитрат	70,225
Двухосновный фосфат кальция, безводный	100,000
Микрокристаллическая целлюлоза	203,090
ГПМЦ (метоцел E5)	6,615
Натриевая соль кроскармеллозы	8,820
Стеарат магния	2,250

35 Покрытие:

Компоненты	Кол-во в мг на одну таблетку
ГПМЦ (метоцел E5)	4,320
Полиэтиленгликоль 6000	1,260
Диоксид титана	1,800
Тальк	1,542
Красный оксид железа	0,078
Общая масса таблетки с пленочным покрытием	128,000 мг

45 Пример 2. Состав таблетки с комбинацией действующих веществ 1 и 2d.

Сердцевина:

Компоненты	Кол-во в мг на одну таблетку
Флибансерин (свободное основание)	50,000
Арипипразол	10,000
Моногидрат лактозы	133,750
Микрокристаллическая целлюлоза	40,000
Гидроксипропилцеллюлоза	2,500
Кукурузный крахмал	12,500

Стеарат магния	1,250
----------------	-------

Покрытие:

5	Компоненты	Кол-во в мг на одну таблетку
	ГПМЦ (например, фармакоат 606)	2,400
	Полиэтиленгликоль 6000	0,700
	Диоксид титана	1,000
	Тальк	0,857
10	Желтый оксид железа	0,043
	Общая масса таблетки с пленочным покрытием	255,000 мг

Пример 3. Состав таблетки с комбинацией действующих веществ 1 и 2е.

Сердцевина:

15	Компоненты	Кол-во в мг на одну таблетку
	Флибансерин (свободное основание)	50,000
	Прамипексола дигидрохлорида моногидрат	1,000
	Моногидрат лактозы	143,490
	Микрокристаллическая целлюлоза	47,870
20	ГПМЦ (например, фармакоат 606)	2,500
	Натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы	5,000
	Маннит	60,000
	Кукурузный крахмал	36,500
	Повидон	1,000
25	Коллоидный диоксид кремния	1,000
	Стеарат магния	1,700

Покрытие:

30	Компоненты	Кол-во в мг на одну таблетку
	ГПМЦ (например, метоцел Е5)	3,360
	Полиэтиленгликоль 6000	0,980
	Диоксид титана	1,400
	Тальк	1,200
	Красный оксид железа	0,060
35	Общая масса двухслойной таблетки с пленочным покрытием	357,000 мг

Пример 4. Капсула с комбинацией действующих веществ 1 и 2f.

Готовая смесь:

40	Компоненты	Кол-во в мг на одну капсулу
	Флибансерин (свободное основание)	50,000
	Ципразидона гидрохлорида моногидрат	40,000
	Моногидрат лактозы	200,000
	Предварительно желатинизированный крахмал	108,000
	Стеарат магния	2,000

45	Компоненты	Кол-во в мг на одну капсулу
	Готовая смесь	400,000
50	Капсула (размер 1)	82,000
	Общая масса капсулы	482,000 мг

В приведенных ниже примерах рассмотрены предпочтительные фармацевтические

композиции с флибансерином при его применении в предлагаемых в изобретении комбинациях с другим(и) действующим(ми) веществом(ами) в составе раздельных дозированных лекарственных форм.

Пример 5. Состав таблетки.

5 Сердцевина:

Компоненты	Кол-во в мг на одну таблетку
Флибансерин (свободное основание)	25,000
Моногидрат лактозы	71,720
10 Микрокристаллическая целлюлоза	23,905
ГПМЦ (метоцел E5)	1,250
Натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы	2,500
Стеарат магния	0,625

15 Покрытие:

Компоненты	Кол-во в мг на одну таблетку
ГПМЦ (метоцел E5)	1,440
Полиэтиленгликоль 6000	0,420
20 Диоксид титана	0,600
Тальк	0,514
Красный оксид железа	0,026
Общая масса таблетки с пленочным покрытием	128,000 мг

Пример 6. Состав таблетки.

25 Сердцевина:

Компоненты	Кол-во в мг на одну таблетку
Флибансерин (свободное основание)	50,000
Моногидрат лактозы	143,440
30 Микрокристаллическая целлюлоза	47,810
ГПМЦ (например, фармакоат 606)	2,500
Натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы	5,000
Стеарат магния	1,250

35 Покрытие:

Компоненты	Кол-во в мг на одну таблетку
ГПМЦ (например, фармакоат 606)	2,400
Полиэтиленгликоль 6000	0,700
40 Диоксид титана	1,000
Тальк	0,857
Красный оксид железа	0,043
Общая масса таблетки с пленочным покрытием	255,000 мг

Пример 7. Состав таблетки.

45 Сердцевина:

Компоненты	Кол-во в мг на одну таблетку
Флибансерин (свободное основание)	100,000
Моногидрат лактозы	171,080
50 Микрокристаллическая целлюлоза	57,020
ГПМЦ (например, метоцел E5)	3,400
Натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы	6,800
Стеарат магния	1,700

Покрытие:

Компонент	Кол-во в мг на одну таблетку
ГПМЦ (например, метоцел Е5)	3,360
Полиэтиленгликоль 6000	0,980
Диоксид титана	1,400
Тальк	1,200
Красный оксид железа	0,060
Общая масса таблетки с пленочным покрытием	347,000 мг

10 Пример 8. Состав таблетки.

Сердцевина:

Компоненты	Кол-во в мг на одну таблетку
Флибансерин (свободное основание)	2,000
Двухосновный фосфат кальция, безводный	61,010
Микрокристаллическая целлюлоза	61,010
ГПМЦ (метоцел Е5)	1,950
Натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы	2,600
Коллоидный диоксид кремния	0,650
Стеарат магния	0,780

Покрытие:

Компоненты	Кол-во в мг на одну таблетку
ГПМЦ (метоцел Е5)	1,440
Полиэтиленгликоль 6000	0,420
Диоксид титана	0,600
Тальк	0,514
Красный оксид железа	0,026
Общая масса таблетки с пленочным покрытием	133,000 мг

30 Пример 9. Состав таблетки.

Сердцевина:

Компоненты	Кол-во в мг на одну таблетку
Флибансерин (свободное основание)	100,000
Двухосновный фосфат кальция, безводный	69,750
Микрокристаллическая целлюлоза	69,750
ГПМЦ (например, метоцел Е5)	2,750
Натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы	5,000
Коллоидный диоксид кремния	1,250
Стеарат магния	1,500

Покрытие:

Компоненты	Кол-во в мг на одну таблетку
ГПМЦ (например, метоцел Е5)	2,400
Полиэтиленгликоль 6000	0,700
Диоксид титана	1,043
Тальк	0,857
Общая масса таблетки с пленочным покрытием	255,000 мг

50 Пример 10. Состав таблетки.

Сердцевина:

Компоненты	Кол-во в мг на одну таблетку
Флибансерин (свободное основание)	20,000
Моногидрат лактозы	130,000
Микрокристаллическая целлюлоза	43,100
Гидроксипропилцеллюлоза (например, клуцел LF)	1,900
Натрийкрахмалгликолят	4,000
Стеарат магния	1,000

5

Покрытие:

Компоненты	Кол-во в мг на одну таблетку
ГПМЦ (например, метоцел E5)	2,400
Полиэтиленгликоль 6000	0,700
Диоксид титана	1,043
Тальк	0,857
Общая масса таблетки с пленочным покрытием	205,000 мг

10

15

Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция для лечения сексуальных расстройств и

20 предменструальных нарушений, содержащая флибансерин 1, в качестве одного действующего вещества в комбинации с по меньшей мере одним другим действующим веществом 2, выбранным из группы, включающей агонисты меланокортина, агонисты простагландина Е1, повышающие уровень циклического гуанозин-3',5'-монофосфата (цГМФ) средства (предпочтительно ингибиторы ФДЭ V), агонисты 5-HT_{1A}, антагонисты допамина D4, антагонисты 5-HT_{2A/C}, селективные модуляторы андрогеновых рецепторов (СМАР), селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (СМЭР), эстрогены, андрогены и антагонисты α-адренорецепторов.

25

2. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая в терапевтически

30 эффективном количестве флибансерин 1 и в терапевтически эффективном количестве один или несколько агонистов меланокортина 2а, предпочтительно один агонист меланокортина 2а, необязательно в комбинации с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

35

3. Фармацевтическая композиция по п.2, в которой агонист меланокортина 2а выбран из группы, включающей РТ-141, MCL-0129, PG-917 и Ro-27-3225 необязательно в виде их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов.

40

4. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая в терапевтически эффективном количестве флибансерин 1 и в терапевтически эффективном количестве один или несколько агонистов простагландина Е1 2b, предпочтительно один агонист простагландина Е1 2b, необязательно в комбинации с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

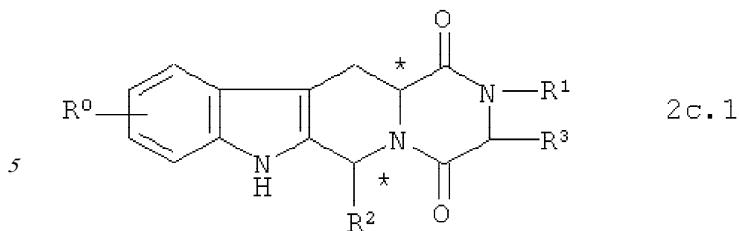
45

5. Фармацевтическая композиция по п.4, в которой агонист простагландина Е1 2b выбран из группы, включающей орнопростил, лимапрост, алпростадил, гемепрост, липростин, NMI-775, простагландин Е (PGE-1), папаверин, диоксилин, этаверин, фентоламин, празозин, миноксидил, нитроглицерин, альфа-блокаторы, доноры оксида азота и пептиды (например, VIP) необязательно в виде их фармацевтически приемлемых солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов.

6. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая в терапевтически эффективном количестве флибансерин 1 и в терапевтически эффективном количестве одно или несколько повышающих уровень цГМФ средств 2с, предпочтительно одно повышающее уровень цГМФ средство 2с, необязательно в комбинации с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

7. Фармацевтическая композиция по п.6, в которой повышающее уровень цГМФ средство 2с выбрано из группы, включающей варденафил, силденафил, тадалафил, NCX-911, Sch-444877, PR-229934, 4-бром-5-(пиридилметиламино)-6-[3-(4-хлорфенил)пропокси]-3(2Н)пиридазинон, мононатриевую соль 1-[4-(1,3-бензодиоксол-5-илметил)амино]-6-хлор-2-[хиназолинил]-4-пиперидинкарбоновой кислоты, (+)-цис-5,6а,7,9,9,9а-гексагидро-2-[4-(трифторметил)фенилметил-5-метилцикlopент[4,5]имидаzo[2,1-*b*]пурин-4(3Н)он, фуразлоциллин, цис-2-гексил-5-метил-3,4,5,6а,7,8,9,9а-октагидроцикlopент[4,5]имидаzo[2,1-*b*]пурин-4-он, 3-ацетил-1-(2-хлорбензил)-2-пропилиндол-6-карбоксилат, 3-ацетил-1-(2-хлорбензил)-2-пропилиндол-6-карбоксилат, 4-бром-5-(3-пиридилметиламино)-6-(3-(4-хлорфенил)пропокси)-3-(2Н)пиридазинон, 1-метил-5(5-морфолиноацетил-2-н-пропоксифенил)-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-*d*]пиrimидин-7-он, мононатриевую соль 1-[4-[(1,3-бензодиоксол-5-илметил)амино]-6-хлор-2-хиназолинил]-4-пиперидинкарбоновой кислоты, GF-196960, E-8010, E-4010, Bay-38-3045, Bay-38-9456, FR226807, Sch-51866, 5-(2-этокси-5-морфолиноацетилфенил)-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-*d*]пиrimидин-7-он, 3-этил-5-[5-(4-этилпиперазин-1-илсульфонил)-2-н-пропоксифенил]-2-(пиридин-2-ил)метил-2,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-*d*]пиrimидин-7-он, 3-этил-5-[5-(4-этилпиперазин-1-илсульфонил)-2-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-ил]-2-(пиридин-2-ил)метил-2,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-*d*]пиrimидин-7-он, (+)-3-этил-5-[5-(4-этилпиперазин-1-илсульфонил)-2-(2-метокси-1(R)-метилэтокси)пиридин-3-ил]-2-метил-2,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-*a*]пиrimидин-7-он, 5-[2-этокси-5-(4-этилпиперазин-1-илсульфонил)пиридин-3-ил]-3-этил-2-[2-метоксиэтил]-2,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-*d*]пиrimидин-7-он, 5-[2-изобутоокси-5-(4-этилпиперазин-1-илсульфонил)пиридин-3-ил]-3-этил-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-2,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-*d*]пиrimидин-7-он, 5-[2-этокси-5-(4-этилпиперазин-1-илсульфонил)пиридин-3-ил]-3-этил-2-фенил-2,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-*d*]пиrimидин-7-он, 5-(5-ацетил-2-пропокси-3-пиридинил)-3-этил-2-(1-изопропил-3-азетидинил)-2,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-*d*]пиrimидин-7-он, 5-(5-ацетил-2-бutoокси-3-пиридинил)-3-этил-2-(1-этил-3-азетидинил)-2,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-*d*]пиrimидин-7-он, 4-(4-хлорбензил)амино-6,7,8-тритметоксихиназолин, 7,8-дигидро-8-оксо-6-[2-пропоксифенил]-1Н-имидаzo[4,5-*g*]хиназолин, 1-[3-[1-[(4-фторфенил)метил]-7,8-дигидро-8-оксо-1Н-имидаzo[4,5-*g*]хиназолин-6-ил]-4-пропоксифенил]карбоксамид, 2-[2-этокси-5-(4-этилпиперазин-1-сульфонил)фенил]-5-метил-7-пропил-3Н-имидаzo[5,1-*f*]-[1,2,4]триазин-4-он и 1-[6-этокси-5-[3-этил-6,7-дигидро-2-(2-метоксиэтил)-7-оксо-2Н-пиразоло[4,3-*d*]пиrimидин-5-ил]-3-пиридилсульфонил]-4-этилпиперазин, необязательно в виде их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов.

8. Фармацевтическая композиция по п.6, в которой повышающее уровень цГМФ средство 2с выбрано из соединений формулы 2с.1



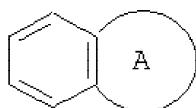
в которой

10 R^0 обозначает водород, галоген или C_1 - C_6 алкил,

15 R^1 обозначает водород, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, гало C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_8 циклоалкил, C_3 - C_8 циклоалкил- C_1 - C_3 алкил, арил C_1 - C_3 алкил или гетероарил C_1 - C_3 алкил,

19 R^2 обозначает необязательно замещенный ароматический цикл, выбранный из

20 группы, включающей бензол, тиофен, фуран и пиридин, или необязательно замещенную бициклическую систему



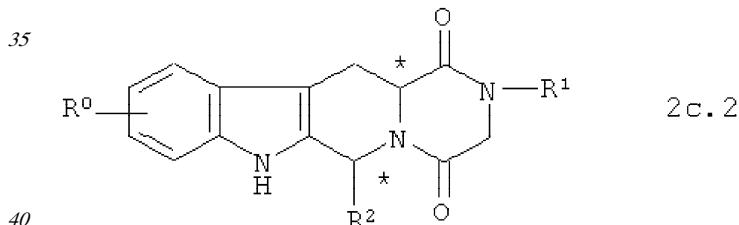
25 которая присоединена к остальной части молекулы через один из атомов углерода бензольного кольца, и в которой конденсированное кольцо А представляет собой 5- или 6-членное кольцо, которое может быть насыщенным либо полностью или частично ненасыщенным и содержит атомы углерода и необязательно один или два гетероатома, выбранных из кислорода, серы и азота, и

30 R^3 обозначает водород или C_1 - C_3 алкил, либо

35 R^1 и R^2 совместно обозначают 3- или 4-членную алкильную или алкенильную цепь, необязательно в виде их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей,

40 в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов.

9. Фармацевтическая композиция по п.6, в которой повышающее уровень цГМФ средство 2с. выбрано из соединений формулы 2с.2

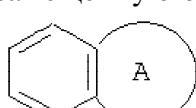


40 в которой

45 R^0 обозначает водород, галоген или C_1 - C_6 алкил,

50 R^1 обозначает водород, C_1 - C_6 алкил, гало C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_8 циклоалкил, C_3 - C_8 циклоалкил- C_1 - C_3 алкил, арил C_1 - C_3 алкил или гетероарил C_1 - C_3 алкил, и

55 R^2 обозначает необязательно замещенный ароматический цикл, выбранный из группы, включающей бензол, тиофен, фуран и пиридин, или необязательно замещенную бициклическую систему



которая присоединена к остальной части молекулы через один из атомов углерода

бензольного кольца, и в которой конденсированное кольцо А представляет собой 5- или 6-членное кольцо, которое может быть насыщенным либо полностью или частично ненасыщенным и содержит атомы углерода и необязательно один или два гетероатома, выбранных из кислорода, серы и азота,

5 необязательно в виде их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов.

10. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая в терапевтически

10 эффективном количестве флибансерин 1 и в терапевтически эффективном количестве один или несколько агонистов 5-HT_{1A} 2d, предпочтительно один агонист 5-HT_{1A} 2d, необязательно в комбинации с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

11. Фармацевтическая композиция по п.10, в которой агонист 5-HT_{1A} 2d выбран из

15 группы, включающей урапидил, буспирон, арипипразол, ципразидон, нафтопидил, тандоспирон, немонаприд, гепирон, репинотан, суманирол, ксалипидона

гидрохлорид, бифепрунокс, AP-521, SUN-N4057, саризотан, MKC-242, OPC-14523,

эптапирона малеат, SLV-308, BTS-79018, R-137696, F-13640, SSR-181507, SLV-314, SLV-

20 319, 7-OH-DPAT, VN-2222, PD-158771, RS-30199, WAY-100012, A-74283, энилоспирон,

Org-13011, B-8805-033, AP-159, AZ-16596, анпиртолин, эбалзотан, биноспирон, MDL-

72832, RU-24969, Bay-г-1531, ипсапирон, BIMG80, BMS-181100, BMS-181101, BMS-

181970, BMY-7378, BW-1205U90, B-20991, HAT-90B, неризопам, LY-175644, LY-178210,

LY-228729, LY-274600, LY-274601, LY-293284, LY-301317, LY-315535, E-4414, E-6265

25 цитрат, лезопитрон, RGH-1756, RGH-1757, 1192U90, HP-236, FG-5938, LEK-8804, LB-

50016, RWJ-25730, EMD-56551, EMD-67478, EMD-77697, роксиндол, вилазодон, BP-554,

CGP-50281, CGS-12066B, CGS-18102, SDZ-MAR-327, CL-870801, CP-110330, CP-146662,

CP-291952, FCE-23892, FG-5865, FG-5893, OSU-191, сунепитрон, U-67413B, U-86170, U-

30 86192A, U-92016A, U-93385, эптапирон, мазапертина сукцинат, SL-870765, SL-880338,

SR-59026, бромергурид, алнеспирон, S-14506, S-14671, S-15535, S-15931, S-16924, S-

213571, S-215521, элопипразол, элтопразин, флезиноксан, умеспирон, SUN-8399, S-

23751, PM-1000, LY 41, адатансерин, WY-48723, залоспирон и MDL-73975,

необязательно в виде их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в

35 виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов.

12. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая в терапевтически

эффективном количестве флибансерин 1 и в терапевтически эффективном количестве

40 один или несколько антагонистов 5-HT_{2A/2C} 2f, предпочтительно один антагонист 5-

HT_{2A/2C} 2f, необязательно в комбинации с фармацевтически приемлемым

вспомогательным веществом.

13. Фармацевтическая композиция по п.12, в которой антагонист 5-HT_{2A/2C} 2f

выбран из группы, включающей арипипразол, флуоксетин, нефазодон, пизотифен,

45 рисперидон, сарпогрелат, ципразидон, агомелатин, асенапин, эпливансерин,

илоперидон, кетансерин, ритансерин, M 100907, нетамифтид, окаперидон, S-20098,

абаперидон, ACP-103, EMD 281014, EMR 62218, LU-31-130, SL 650472, EGIS-10037, LEK-

8829, нантенин, QF-2004B, R-107500, S 35120, S-14297, амезергид, амперозид, AT 1015,

50 балаперидон, BIMG 80, дерамциклан, EGIS 8465, EGIS 9933, фанансерин, FG 5803, FG

5893, FG-5938, FG-5974, GMC 1169, GMC 283, GMC 306, GMC 6139, ICI-169369,

ириндалон, IT 657, JL-13, лубазодон, LY 215840, LY-367265, NRA-0045, Org-38457, PNU-

96415E, QF 0510B, QF 1003B, QF 1004B, RO 600946, Ro-60-0759, RP 71602, RS-102221, S

16924, S 213571, S 35031, S-17828, S-21357-1, SB 200646A, SB 206553, SB 221284, SB 228357, SB 242084, SB 243213, SDZ SER 082, TY 12283, TY-11223 и ZD-3638, необязательно в виде их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов.

14. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая в терапевтически эффективном количестве флибансерин 1 и в терапевтически эффективном количестве один или несколько антагонистов допамина D4 2g, предпочтительно один антагонист 10 допамина D4 2g, необязательно в комбинации с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

15. Фармацевтическая композиция по п.14, в которой антагонист допамина D4 2g выбран из группы, включающей оланзаприн, зипрасидон, MDL-814608A, NRA-0562, S-18126, SPI-376, YM-50001, 1192U90, ALX-D4, балаперидон, BIMG 80, CI-1030, 15 CP-293019, фанансерин, JL-13, L-741742, L-745870, L-751852, L-772620, L-800892. LU-35138, LUR-2366, NEO-376, NGB-4420, NGD-941, NRA-0045, NRA-0074, NRA-0154, NRA-0160, NRA-0161, NRA-0215, NRA-0219, NRA-0544, PD-089232, PD-108306, PD-165167, PD-167063, PD-168306, PD-172760, PD-172938, PD-35680, PD-82011, PNU-106161, PNU-106675, 20 QF-1003B, QF-1004B, Ro-62-4599, S-16924, S-17828, Sch-71450, сонепипразол, U-101958, U-103073E, U-96415E и YM-43611, необязательно в виде их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов.

25 16. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая в терапевтически эффективном количестве флибансерин 1 и в терапевтически эффективном количестве один или несколько селективных модуляторов андрогеновых рецепторов (СМАР) 2h, предпочтительно один селективный модулятор андрогеновых рецепторов (СМАР) 2h, 30 необязательно в комбинации с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

17. Фармацевтическая композиция по п.16, в которой селективный модулятор андрогеновых рецепторов (СМАР) 2b выбран из группы, включающей LGD2226, 35 LGD1331, бикалутамид, ципротерона ацетат, гидроксифлутамид, спиронолактон, 4- (трифторметил)-2(1H)-пирролидон[3,2-g]хинолинон, 1,2-дигидропиридоно[5,6-g]хинолин и пиперидино[3,2-g]хинолинон, необязательно в виде их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов.

40 18. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая в терапевтически эффективном количестве флибансерин 1 и в терапевтически эффективном количестве один или несколько эстрогенов 2k, предпочтительно один эстроген 2k, необязательно в комбинации с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

45 19. Фармацевтическая композиция по п.18, в которой эстроген 2k выбран из группы, включающей эстрадиол (т.е. 1,3,5-эстратриен-3,17 β -диол или "17 β -эстрадиол"), 17 α -эстрадиол, этинилэстрадиол (т.е. 17 α - этинилэстрадиол), этинилэстрадиол-3-ацетат, этинилэстрадиол-3-бензоат, эстриол, эстриолсукиннат, 50 полиэстролфосфат, эстрон, эстронацетат, эстронсульфат, пиперазинэстронсульфат, хинестрол и месстранол, необязательно в виде их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или

рацематов.

20. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая в терапевтически эффективном количестве флибансерин 1 и в терапевтически эффективном количестве один или несколько андрогенов 21, предпочтительно один андроген 21, необязательно в комбинации с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

21. Фармацевтическая композиция по п.20, в которой андроген 21 выбран из группы, включающей андростерон, андростеронацетат, андростеронпропионат, андростеронбензоат, андростендиол, андростендиол-3-ацетат, андростендиол-17-ацетат, андростендиол-3,17-диацетат, андростендиол-17-бензоат, андростендиол-3-ацетат-17-бензоат, андростендион, этилэстренол, оксандролон, нандролон, фенпропионат, нандролона деканоат, нандролона фурилпропионат, нандролона циклогексанпропионат, нандролона бензоат, нандролона циклогексанкарбоксилат, станозолол, дромостанолон, дромостанолона пропионат, тестостерон, дегидроэпиандростерон ("прастерон"), натрийдегидроэпиандростеронсульфат, 4-дигидротестостерон ("станолон" и 5 α -дигидротестостерон), сложные эфиры тестостерона и 4-дигидротестостерона, образованные в результате замещения атома водорода гидроксильной группы, присутствующей в положении С-17, включая энантат, пропионат, ципионат, фенилацетат, ацетат, изобутират, буциклат, гептаноат, деканоат, пентадеканоат, ундеканоат, пеларгонат, тридеканоат, пальмитат, капрат, изокапрлат, α -метилкапрлат, β -метилкапрлат, лаурат, α -метилпеларгонат, β -метилпеларгонат, β , β -диметилпеларгонат, β -(n-метилциклогексил)пропионат, β -(n-этилциклогексил)пропионат, β -(циклогептил)пропионат, α -метилциклогексилпропионат, β -метил- β -циклогексилпропионат, циклододецилкарбоксилат, адамантин-1'-карбоксилат, адамант-1'-илацетат, метил- α -циклогексилпропионат, α -(бицикло-[2,2,2-окт-1'-ил]пропионат, 3-n-гексилциклогексилбутанкарбоксилат, 3-к-бутилциклогексанкарбоксилат, 4-n-бутилциклогексанкарбоксилат, 4-n-пентилциклогексанкарбоксилат и n-гексилциклогексанкарбоксилат, метилтестостерон, тестолактон, оксиметолон и флуоксиместерон, необязательно в виде их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов.

22. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая в терапевтически эффективном количестве флибансерин 1 и в терапевтически эффективном количестве один или несколько антагонистов α -адренорецепторов 2m, предпочтительно один антагонист α -адренорецепторов 2m, необязательно в комбинации с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

23. Фармацевтическая композиция по п.22, в которой антагонист α -адренорецепторов 2m выбран из группы, включающей фентоламина мезилат, НМР-12, REC-15/2615 и MPV 1248 (атипамезол), необязательно в виде их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов.

24. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая в терапевтически эффективном количестве флибансерин 1 и в терапевтически эффективном количестве один или несколько селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов (СМЭР) 2n, предпочтительно один селективный модулятор эстрогеновых рецепторов (СМЭР) 2n, необязательно в комбинации с фармацевтически приемлемым вспомогательным

веществом.

25. Фармацевтическая композиция по п.24, в которой селективный модулятор эстрогеновых рецепторов (СМЭР) 2n выбран из группы, включающей тиболон, диэтилстилбестрол, моксестрол, N-бутил-3,17-дигидрокси-N-метилэстра-1,3,5(10)-триен-7-ундеканамид (ICI 164,384), фулвестрант, ралоксилен, транс-2,3-дигидроралоксилен, 4'-галоралоксилен, 2-алкилралоксилен, 2-циклоалкилралоксилен, 2-нафтилралоксилен, 6-метокси-2-(4-метоксифенил)-3-(4-нитробензоил)бензо[b]тиофен, арзоксилен, 2-(4-метоксифенил)-3-(4-(2-(1-пиперидинил)этокси)феноксибензо(b)тиофен-6-ол), LY 117018 (6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)бензо(b)тиен-3-ил)(4-(2-(1-пирролидинил)этокси)фенил)метанон), базедоксилен, идоксилен (1-[2-[4-(1E)-1-(4-иодфенил)-2-фенил-1-бутенил] фенокси] этил] пирролидин), дролоксилен (3-[(1E)-1-[4-[2-(диметиламино)этокси]фенил]-2-фенил-1-бутенил]фенол), тамоксилен ((Z)-2-[4-(1,2-дифенил-1-бутенил)фенокси]-N,N-диметилэтанамин), торемилен (2-[4-[(1Z)-4-хлор-1,2-дифенил-1-бутенил]фенокси]-N,N-диметилэтанамин), кломифен(2-[4-(2-хлор-1,2-дифенилэтенил)фенокси]-N,N-диметилэтанамин), мепроксилен ((4-(1-(4-(2-(диметиламино)этокси)фенил)-2-(4-(1-метилэтил)фенил)-1-бутенил)фенол), триоксилен, зиндоксилен, лазофоксилен, нафоксидин, 3-{4-[1-(4-фторфенил)-2-фенилбут-1-енил]фенил}акриловую кислоту, 3-[4-(1,2-дифенилбут-1-енил)фенил]акриловую кислоту, цис-6-фенил-5-(4-(2-пирролидин-1-илэтокси)фенил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол, цис-6-(4-фторфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенил]-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол, цис-1-[6'-пирролидиноэтокси-3'-пиридин]-2-фенил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин, цис-6-(4'-гидроксифенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенил]-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол, 6-(4-гидроксифенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)бензил]нафталин-2-ол, 1-(4'-пирролидиноэтоксифенил)-2-(4"-фторфенил)-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин и 1-(4'-пирролидиноэтоксифенил)-2-фенил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин, необязательно в виде их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, в виде гидратов и/или сольватов и необязательно в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов.

26. Фармацевтическая композиция по одному из пп.1-25, содержащая действующие вещества 1 и 2 совместно в единой лекарственной форме.

27. Фармацевтическая композиция по одному из пп.1-25, содержащая действующие вещества 1 и 2 по отдельности, каждое в одной лекарственной форме.

40

45

50