

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-506370**(P2005-506370A)**(43) 公表日 **平成17年3月3日(2005. 3. 3)**(51) Int.Cl.⁷**A 6 1 K 31/496****A 6 1 P 15/10****A 6 1 P 25/18****A 6 1 P 25/22****A 6 1 P 25/24**

F I

A 6 1 K 31/496

A 6 1 P 15/10

A 6 1 P 25/18

A 6 1 P 25/22

A 6 1 P 25/24

テーマコード (参考)

4 C O 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 17 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-537639 (P2003-537639)

(86) (22) 出願日 平成14年10月4日 (2002. 10. 4)

(85) 翻訳文提出日 平成16年4月19日 (2004. 4. 19)

(86) 国際出願番号 PCT/EP2002/011103

(87) 国際公開番号 W02003/035072

(87) 国際公開日 平成15年5月1日 (2003. 5. 1)

(31) 優先権主張番号 01125020.6

(32) 優先日 平成13年10月20日 (2001. 10. 20)

(33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(71) 出願人 503137975

ペーリンガー インゲルハイム ファルマ

ゲゼルシャフト ミット ベシュレンク

テル ハフツング ウント コンパニー

コマンディトゲゼルシャフト

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル

ハイム アム ライン (番地なし)

(74) 代理人 100082005

弁理士 熊倉 禎男

(74) 代理人 100084009

弁理士 小川 信夫

(74) 代理人 100084663

弁理士 箱田 篤

(74) 代理人 100093300

弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 性的障害の治療におけるフリバンセリンの使用

(57) 【要約】

本発明は、性欲障害治療用薬剤を製造するためのフリバンセリンの使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

場合により薬理学的に許容可能な酸付加塩形態にあってもよいフリバンセリンの、性欲障害治療用薬剤を製造するための使用。

【請求項 2】

性欲障害が、機能低下性性欲障害、性欲の喪失、性欲の不足、性欲の低下、性欲の抑制、リビドーの喪失、リビドーの混乱及び不感症からなる群より選ばれる請求項 1 に記載の使用。

【請求項 3】

性欲障害が、機能低下性性欲障害、性欲の喪失、性欲の不足、性欲の低下及び性欲の抑制からなる群より選ばれる請求項 1 又は 2 に記載の使用。 10

【請求項 4】

女性の性的不全治療用薬剤を製造するための、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 5】

フリバンセリンが、コハク酸、臭化水素酸、酢酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、乳酸、リン酸、塩酸、硫酸、酒石酸、クエン酸又はこれらの混合物から選ばれる酸により形成される塩から選ばれる薬理学的に許容可能な酸付加塩の形態で適用される請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 6】

フリバンセリンが、0.1 ～ 400 mg / 日の投与量で適用される請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の使用。 20

【発明の詳細な説明】

【0001】

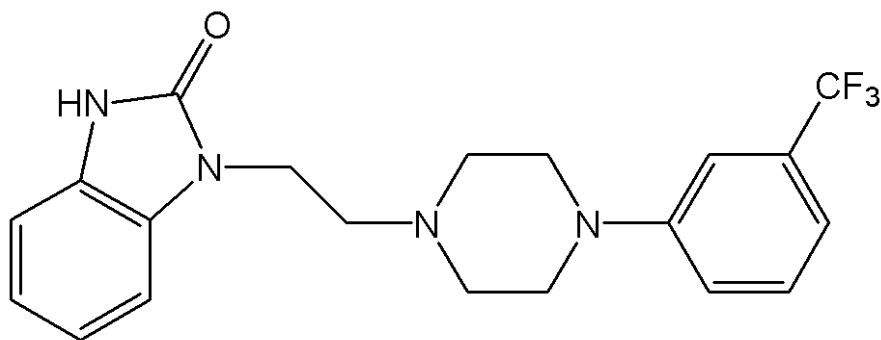
本発明は、性欲障害治療用薬剤を製造するためのフリバンセリンの使用に関する。

発明の記載

1-[2-(4-(3-トリフルオロメチル-フェニル)ピペラジン-1-イル)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-2-オン(フリバンセリン)は、その塩酸塩形態で、欧州特許出願EP-A-526434に開示されており、以下の化学構造を有する：

【0002】

【化 1】



$\underline{1} \times \text{HCl}$

【0003】

フリバンセリンは、5-HT_{1A}及び5-HT₂-レセプターに対する結合性を示す。従って、それは、種々の疾患、例えば、うつ病、精神分裂症及び不安などの治療に対して、将来有望な治療剤である。

性的不全に悩む男性及び女性の患者の研究において、場合により薬理学的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよいフリバンセリンが、性欲強化特性を示すことが分かった。従って、本発明は、場合により薬理学的に酸付加塩の形態にあってもよいフリバンセリンの、性欲障害治療用薬剤を製造するための使用に関する。 30

好ましい実施態様においては、本発明は、場合により薬理学的に許容可能な酸付加塩形態にあってもよいフリバンセリンの、機能低下性性欲障害(Hypoactive Sexual Desire Disorder)、性欲の喪失(loss)、性欲の不足(lack)、性欲の低下(decrease)、性欲の抑制(inhibit)、リビドーの喪失、リビドーの混乱(disturbance)及び不感症(frigidity)からなる群より選ばれる疾患治療用薬剤を製造するための使用に関する。

より好ましい本発明は、場合により薬理学的に許容可能な酸付加塩形態にあってもよいフリバンセリンの、機能低下性性欲障害、性欲の喪失、性欲の不足、性欲の低下及び性欲の抑制からなる群より選ばれる疾患治療用薬剤を製造するための使用に関する。

特に好ましくは本発明は、場合により薬理学的に許容可能な酸付加塩形態にあってもよいフリバンセリンの、機能低下性性欲障害及び性欲の喪失からなる群より選ばれる疾患治療用薬剤を製造するための使用に関する。

10

【0004】

フリバンセリンの観察される効果は、男性及び女性において達成され得る。しかしながら、本発明の更なる態様によれば、場合により薬理学的に許容可能な酸付加塩形態にあってもよいフリバンセリンの、女性の性的不全治療用薬剤を製造するための使用が好ましい。フリバンセリンの有益な効果は、混乱(disturbance)が一生存続するか又は獲得されたか否かにかかわらず、また、病因(有機的-両方の、物理的及び薬剤誘導-、精神病原(psychogen)、有機的-両方の、物理的及び薬剤誘導-と精神病原との組み合わせ、又は未知のもの)から独立して観察され得る。

フリバンセリンは、場合によりその薬理学的に許容可能な酸付加塩の形態で使用する事ができる。適切な酸付加塩としては、例えば、コハク酸、臭化水素酸、酢酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、乳酸、リン酸、塩酸、硫酸、酒石酸及びクエン酸からなる群より選ばれる酸のものが挙げられる。上記酸付加塩の混合物もまた使用することができる。上記酸付加塩から、塩酸塩及び臭化水素酸塩、特に塩酸塩が好ましい。

20

【0005】

場合により薬理学的に許容可能な酸付加塩の形態で使用する事ができるフリバンセリンは、固体、液体又はスプレー形態の従来の医薬製品に導入することができる。その組成物は、例えば、経口投与、直腸投与、非経口投与又は点鼻に適する形態であってもよく：好ましい形態としては、例えば、カプセル、タブレット、被覆タブレット、アンプル、坐薬及び鼻スプレーが挙げられる。

30

活性成分は、医薬組成物中に従来から使用されている賦形剤又はキャリアー、例えば、タルク、アラビアゴム、ラクトース、ゼラチン、ステアリン酸マグネシウム、コーンスターチ、水性又は非水性ビヒクル、ポリビニルピロリドン、脂肪酸の半合成グリセリド、塩化ベンザルコニウム、リン酸ナトリウム、EDTA、ポリソルベート80中に導入することができる。組成物は、有利には、投与単位中に配合され、各投与単位は、活性成分の単回投与量を供給するように適合化される。1日あたりに適切な投与量範囲は、好ましくは、1.0~300mgであり、より好ましくは2~200mgである。各投与単位は、便宜的に、0.01~100mg、好ましくは、0.1~50mgを含んでいてもよい。

【0006】

適切なタブレットは、例えば、活性物質を、既知の賦形剤、例えば、不活性稀釈剤(例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はラクトース)、崩壊剤(例えば、コーンスターチ又はアルギン酸)、バインダー(例えば、スターチ又はゼラチン)、潤滑剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム又はタルク)及び/又は遅延放出剤(例えば、カルボキシメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース又はポリ酢酸ビニル)と混合することにより得ることができる。タブレットは、また、幾つかの層を含んでいてもよい。

40

被覆タブレットは、タブレットと同様に製造したコアを、タブレットの被覆に通常使用される物質、例えば、コリドン(collidone)又はセラック、アラビアゴム、タルク、二酸化チタン又は砂糖で被覆することにより製造することができる。遅延放出を達成するため又は不和合性を防止するため、コアは、また、多数の層からなっている。同様に、タブレットのコーティングは、おそらくは、タブレットについて上述した賦形剤を用いて、

50

遅延放出を達成するために多くの層又は複数の層からなっているもよい。

【0007】

本発明によれば、活性物質を含むシロップ又はエリキシル又はそれらの組み合わせが、更に、甘味料、例えば、サッカリン、シクラメート、グリセロール又は砂糖、及びフレーバー強化剤、例えば、バニリン又はオレンジ抽出物を含んでいてもよい。それらは、また、サスペンションアジュバント又は増粘剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、湿潤剤、例えば、脂肪アルコールとエチレンオキシドとの縮合生成物、又は防腐剤、例えば、p - ヒドロキシベンゾエートを含んでいてもよい。

注入溶液は、通常の方法で、例えば、防腐剤、例えば、p - ヒドロキシベンゾエート、又は安定化剤、例えば、エチレンジアミン四酢酸のアルカリ金属塩の添加により製造することができ、また、注入バイアル又はアンプル中に移送することができる。

1又はそれより多くの活性物質又は活性物質の組み合わせを含むカプセルは、例えば、活性物質を、不活性キャリアー、例えば、ラクトース又はソルビトールと混合すること、及び、それらをゼラチンカプセルにパックすることにより製造することができる。

適切な坐薬は、例えば、この目的のために用意するキャリアー、例えば、中性脂肪又はポリエチレングリコール又はそれらの誘導体との混合により製造することができる。

以下の実施例により、本発明を説明するが、これらは本発明を制限するものではない。

【0008】

医薬配合物の実施例

A) タブレット		タブレットあたり
	フリバンセリン塩酸塩	1 0 0 m g
	ラクトース	2 4 0 m g
	コーンスターチ	3 4 0 m g
	ポリビニルピロリドン	4 5 m g
	ステアリン酸マグネシウム	1 5 m g
		7 4 0 m g

微粒状活性物質、ラクトース及びいくつかのコーンスターチと一緒に混合した。その混合物をスクリーニングし、次いで水中ポリビニルピロリドン溶液で湿潤し、練り、湿式造粒にかけ、乾燥した。粒状物、残りのコーンスターチ及びステアリン酸マグネシウムをスクリーニングにかけ、一緒に混合した。その混合物を圧縮して、適切な形態及びサイズのタブレットを製造した。

【0009】

B) タブレット		タブレットあたり
	フリバンセリン塩酸塩	8 0 m g
	コーンスターチ	1 9 0 m g
	ラクトース	5 5 m g
	微結晶セルロース	3 5 m g
	ポリビニルピロリドン	1 5 m g
	カルボキシメチルスターチナトリウム	2 3 m g
	ステアリン酸マグネシウム	2 m g
		4 0 0 m g

微粒状活性物質、いくつかのコーンスターチ、ラクトース、微結晶セルロース及びポリビニルピロリドンと一緒に混合し、その混合物をスクリーニングし、残りのコーンスターチ及び水を添加して、粒状物を得て、それを乾燥し、スクリーニングにかけた。カルボキシメチルスターチナトリウム及びステアリン酸マグネシウムをその中に添加及び混合し、混合物を圧縮して、適切なサイズのタブレットを形成した。

【 0 0 1 0 】

C) 被覆タブレット		タブレットあたり
	フリバンセリン塩酸塩	5 m g
	コーンスターチ	4 1 . 5 m g
	ラクトース	3 0 m g
	ポリビニルピロリドン	3 m g
	ステアリン酸マグネシウム	0 . 5 m g
		8 0 m g

10 活性物質、コーンスターチ、ラクトース及びポリビニルピロリドンを十分に混合し、水で湿潤させた。湿潤した塊を、1 mmメッシュサイズのスクリーンから押し出し、4 5 で乾燥し、その粒状物を、次いで、同一のスクリーンにかけた。ステアリン酸マグネシウムをその中に混合した後、直径6 mmの凸型タブレットコアをタブレット製造機で圧縮した。そのようにして得られたタブレットコアを、既知の手段で、本質的に砂糖及びタルクからなるカバーで覆った。最終的な被覆タブレットをワックスで光沢化(polish)した。

【 0 0 1 1 】

D) カプセル		タブレットあたり
	フリバンセリン塩酸塩	1 5 0 m g
	コーンスターチ	2 6 8 . 5 m g
	ステアリン酸マグネシウム	1 . 5 m g
		4 2 0 m g

20 活性物質及びコーンスターチを混合し、水で湿潤させた。湿潤した塊をスクリーンにかけ、乾燥させた。乾燥粒状物をスクリーンにかけ、ステアリン酸マグネシウムで混合した。最終的な混合物をサイズ1の硬質ゼラチンカプセルにバックした。

【 0 0 1 2 】

E) アンプル溶液		タブレットあたり
	フリバンセリン塩酸塩	5 0 m g
	塩化ナトリウム	5 0 m g
	注入水	5 m g

30 活性物質を、水中に、その独自のpH、又は場合によりpH 5 . 5 ~ 6 . 5 で溶解し、塩化ナトリウムを添加して、等張なものとした。得られた溶液を、ピロゲンなしにろ過し、口液を、無菌状態でアンプルに移送し、それを、次いで、殺菌し、フュージョンでシールした。

【 0 0 1 3 】

F) 坐薬		タブレットあたり
	フリバンセリン塩酸塩	5 0 m g
	固形脂肪	1 6 5 0 m g
		1 7 0 0 m g

40 固い脂肪を溶かした。4 0 で、粒状活性物質を均質に分散させた。それを3 8 に冷却し、僅かに冷却した座薬金型に注入した。

10

20

30

40

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
1 May 2003 (01.05.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/035072 A1

- (51) International Patent Classification: **A61K 31/496**,
A61P 15/00, 15/10
- (21) International Application Number: PCT/JP02/11103
- (22) International Filing Date: 4 October 2002 (04.10.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
01125020.6 20 October 2001 (20.10.2001) JP
- (71) Applicant (for all designated States except US):
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
[DE/DI]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am
Rhein (DE).
- (72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): **EVANS, Kenneth,**
Robert [CA/CA]; 89 Joseph Duggan Road, Toronto, On-
tario M4L 3X5 (CA); **BORSINI, Franco** [IT/DE]; Panora-
maweg 23, 88339 Bad Waldsee (DE).
- (74) Common Representative: **BOEHRINGER INGEL-
HEIM PHARMA KG**; Binger Strasse 173, 55216
Ingelheim am Rhein (DE).
- (81) Designated States (national): AU, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).
- Published:
with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 03/035072 A1

(54) Title: USE OF FLIBANSERIN IN THE TREATMENT OF SEXUAL DISORDERS

(57) Abstract: The invention relates to the use of flibanserin for the preparation of a medicament for the treatment of disorders of sexual desire.

WO 03/035072

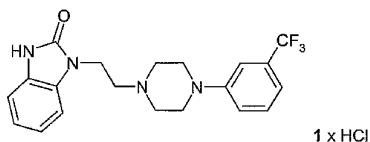
PCT/EP02/11103

USE OF FLIBANSERIN IN THE TREATMENT OF SEXUAL DISORDERS

The invention relates to the use of flibanserin for the preparation of a medicament for the treatment of disorders of sexual desire.

Description of the invention

The compound 1-[2-(4-(3-trifluoromethyl-phenyl)piperazin-1-yl)ethyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-one (flibanserin) is disclosed in form of its hydrochloride in European Patent Application EP-A-526434 and has the following chemical structure:



Flibanserin shows affinity for the 5-HT_{1A} and 5-HT₂-receptor. It is therefore a promising therapeutic agent for the treatment of a variety of diseases, for instance depression, schizophrenia, and anxiety.

In studies of male and female patients suffering from sexual dysfunction it has been found that flibanserin optionally in form of the pharmacologically acceptable acid addition salts thereof displays sexual desire enhancing properties. Accordingly, the instant invention relates to the use of flibanserin, optionally in form of the pharmacologically acceptable acid addition salts thereof for the preparation of a medicament for the treatment of disorders of sexual desire.

In a preferred embodiment the invention relates to the use of flibanserin, optionally in form of the pharmacologically acceptable acid addition salts thereof for the preparation of a medicament for the treatment of disorders selected from the group consisting of Hypoactive Sexual Desire Disorder, loss of sexual desire, lack of sexual desire, decreased sexual desire, inhibited sexual desire, loss of libido, libido disturbance, and frigidity.

Particular preferred according to the invention is the use of flibanserin, optionally in form of the pharmacologically acceptable acid addition salts thereof for the preparation of a medicament for the treatment of disorders selected from the group consisting of Hypoactive Sexual Desire Disorder, loss of sexual desire, lack of sexual desire, decreased sexual desire, inhibited sexual desire.

WO 03/035072

PCT/EP02/11103

2

In a particularly preferred embodiment the invention relates to the use of flibanserin, optionally in form of the pharmacologically acceptable acid addition salts thereof for the preparation of a medicament for the treatment of disorders selected from the group of Hypoactive Sexual Desire Disorder and loss of sexual desire.

The observed effects of flibanserin can be achieved in men and women. However, according to a further aspect of the invention the use of flibanserin optionally in form of the pharmacologically acceptable acid addition salts thereof for the preparation of a medicament for the treatment of female sexual dysfunction is preferred.

The beneficial effects of flibanserin can be observed regardless of whether the disturbance existed lifelong or was acquired, and independent of etiologic origin (organic - both, physically and drug induced-, psychogen, a combination of organic - both, physically and drug induced-, and psychogen, or unknown).

Flibanserin can optionally used in form of its pharmaceutically acceptable acid addition salts. Suitable acid addition salts include for example those of the acids selected from, succinic acid, hydrobromic acid, acetic acid, fumaric acid, maleic acid, methanesulphonic acid, lactic acid, phosphoric acid, hydrochloric acid, sulphuric acid, tartaric acid and citric acid. Mixtures of the abovementioned acid addition salts may also be used. From the aforementioned acid addition salts the hydrochloride and the hydrobromide, particularly the hydrochloride, are preferred.

Flibanserin, optionally used in form of its pharmaceutically acceptable acid addition salts, may be incorporated into the conventional pharmaceutical preparation in solid, liquid or spray form. The composition may, for example, be presented in a form suitable for oral, rectal, parenteral administration or for nasal inhalation: preferred forms includes for example, capsules, tablets, coated tablets, ampoules, suppositories and nasal spray.

The active ingredient may be incorporated in excipients or carriers conventionally used in pharmaceutical compositions such as, for example, talc, arabic gum, lactose, gelatine, magnesium stearate, corn starch, aqueous or non aqueous vehicles, polyvinyl pyrrolidone, semisynthetic glycerides of fatty acids, benzalconium chloride, sodium phosphate, EDTA, polysorbate 80. The compositions are advantageously formulated in dosage units, each dosage unit being adapted to supply a single dose of the active ingredient. The dose range applicable per day is between 0.1 to 400, preferably between 1.0 to 300, more preferably between 2 to 200 mg. Each dosage unit may conveniently contain from 0.01 mg to 100 mg, preferably from 0.1 to 50 mg.

WO 03/035072

PCT/EP02/11103

3

Suitable tablets may be obtained, for example, by mixing the active substance(s) with known excipients, for example inert diluents such as calcium carbonate, calcium phosphate or lactose, disintegrants such as corn starch or alginic acid, binders such as starch or gelatine, lubricants such as magnesium stearate or talc and/or agents for delaying release, such as carboxymethyl cellulose, cellulose acetate phthalate, or polyvinyl acetate. The tablets may also comprise several layers.

Coated tablets may be prepared accordingly by coating cores produced analogously to the tablets with substances normally used for tablet coatings, for example collidone or shellac, gum arabic, talc, titanium dioxide or sugar. To achieve delayed release or prevent incompatibilities the core may also consist of a number of layers. Similarly the tablet coating may consist of a number of layers to achieve delayed release, possibly using the excipients mentioned above for the tablets.

Syrups or elixirs containing the active substances or combinations thereof according to the invention may additionally contain a sweetener such as saccharine, cyclamate, glycerol or sugar and a flavour enhancer, e.g. of a flavouring such as vanilline or orange extract. They may also contain suspension adjuvants or thickeners such as sodium carboxymethyl cellulose, wetting agents such as, for example, condensation products of fatty alcohols with ethylene oxide, or preservatives such as p-hydroxybenzoates.

Solutions for injection are prepared in the usual way, e.g. of. with the addition of preservatives such as p-hydroxybenzoates, or stabilisers such as alkali metal salts of ethylenediamine tetraacetic acid, and transferred into injection vials or ampoules.

Capsules containing one or more active substances or combinations of active substances may for example be prepared by mixing the active substances with inert carriers such as lactose or sorbitol and packing them into gelatine capsules.

Suitable suppositories may be made for example by mixing with carriers provided for this purpose, such as neutral fats or polyethyleneglycol or the derivatives thereof.

WO 03/035072

PCT/EP02/11103

4

The Examples which follow illustrate the present invention without restricting its scope:

Examples of pharmaceutical formulations

A)	<u>Tablets</u>	<u>per tablet</u>
	flibanserin hydrochloride	100 mg
	lactose	240 mg
	corn starch	340 mg
	polyvinylpyrrolidone	45 mg
	magnesium stearate	15 mg
		<hr/>
		740 mg

The finely ground active substance, lactose and some of the corn starch are mixed together. The mixture is screened, then moistened with a solution of polyvinylpyrrolidone in water, kneaded, wet-granulated and dried. The granules, the remaining corn starch and the magnesium stearate are screened and mixed together. The mixture is compressed to produce tablets of suitable shape and size.

B)	<u>Tablets</u>	<u>per tablet</u>
	flibanserin hydrochloride	80 mg
	corn starch	190 mg
	lactose	55 mg
	microcrystalline cellulose	35 mg
	polyvinylpyrrolidone	15 mg
	sodium-carboxymethyl starch	23 mg
	magnesium stearate	<u>2 mg</u>
		400 mg

The finely ground active substance, some of the corn starch, lactose, microcrystalline cellulose and polyvinylpyrrolidone are mixed together, the mixture is screened and worked with the remaining corn starch and water to form a granulate which is dried and screened. The sodium-carboxymethyl starch and the magnesium stearate are added and mixed in and the mixture is compressed to form tablets of a suitable size.

WO 03/035072

PCT/EP02/11103

	5	
C) <u>Coated tablets</u>		<u>per coated tablet</u>
flibanserin hydrochloride	5 mg	
corn starch	41.5 mg	
lactose	30 mg	
polyvinylpyrrolidone	3 mg	
magnesium stearate	<u>0.5 mg</u>	
	80 mg	

The active substance, corn starch, lactose and polyvinylpyrrolidone are thoroughly mixed and moistened with water. The moist mass is pushed through a screen with a 1 mm mesh size, dried at about 45°C and the granules are then passed through the same screen. After the magnesium stearate has been mixed in, convex tablet cores with a diameter of 6 mm are compressed in a tablet-making machine. The tablet cores thus produced are coated in known manner with a covering consisting essentially of sugar and talc. The finished coated tablets are polished with wax.

D) <u>Capsules</u>		<u>per capsule</u>
flibanserin hydrochloride	150 mg	
Corn starch	268.5 mg	
Magnesium stearate	<u>1.5 mg</u>	
	420 mg	

The substance and corn starch are mixed and moistened with water. The moist mass is screened and dried. The dry granules are screened and mixed with magnesium stearate. The finished mixture is packed into size 1 hard gelatine capsules.

E) <u>Ampoule solution</u>		
flibanserin hydrochloride	50 mg	
sodium chloride	50 mg	
water for inj.	5 ml	

The active substance is dissolved in water at its own pH or optionally at pH 5.5 to 6.5 and sodium chloride is added to make it isotonic. The solution obtained is filtered

WO 03/035072

PCT/EP02/11103

6

free from pyrogens and the filtrate is transferred under aseptic conditions into ampoules which are then sterilised and sealed by fusion.

F) Suppositories

flibanserin hydrochloride	50 mg
solid fat	<u>1650 mg</u>
	1700 mg

The hard fat is melted. At 40°C the ground active substance is homogeneously dispersed. It is cooled to 38°C and poured into slightly chilled suppository moulds.

WO 03/035072

PCT/EP02/11103

7

Patent Claims

- 1) Use of flibanserin, optionally in form of the pharmacologically acceptable acid addition salts thereof for the preparation of a medicament for the treatment of disorders of sexual desire.
- 2) Use according to claim 1, characterized in that the disorder of sexual desire is selected from the group consisting of Hypoactive Sexual Desire Disorder, loss of sexual desire, lack of sexual desire, decreased sexual desire, inhibited sexual desire, loss of libido, libido disturbance, and frigidity.
- 3) Use according to claim 1 or 2, characterized in that the disorder of sexual desire is selected from the group consisting of Hypoactive Sexual Desire Disorder, loss of sexual desire, lack of sexual desire, decreased sexual desire, inhibited sexual desire.
- 4) Use according to claim 1 for the preparation of a medicament for the treatment of female sexual dysfunction.
- 5) Use according to one of claims 1, 2, 3 or 4, characterized in that flibanserin is applied in form of a pharmaceutically acceptable acid addition salt selected from the salts formed by the acids selected from, succinic acid, hydrobromic acid, acetic acid, fumaric acid, maleic acid, methanesulphonic acid, lactic acid, phosphoric acid, hydrochloric acid, sulphuric acid, tartaric acid, citric acid, and mixtures thereof.
- 6) Use according to one of claims 1 to 5, characterized in that flibanserin is applied in a dosis range between 0.1 to 400 mg per day.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/EP 02/11103
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/496 A61P15/00 A61P15/10		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 526 434 A (BOEHRINGER INGELHEIM ITALIA) 3 February 1993 (1993-02-03) cited in the application claim 3 page 3, line 25-29	1-6
X	WO 01 21593 A (BOEHRINGER INGELHEIM ITALIA; SCHIAVI GIOVANNI BATTISTA (IT); CERED) 29 March 2001 (2001-03-29) claims 1-14 page 1, line 34-39	1-6
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubt on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 17 December 2002		Date of mailing of the international search report 14/01/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5510 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Herrera, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/11103

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>RUETER L E ET AL: "Electrophysiological examination of the effects of sustained flibanserin administration on serotonin receptors in rat brain." BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY. ENGLAND FEB 1999, vol. 126, no. 3, February 1999 (1999-02), pages 627-638, XP009003002 ISSN: 0007-1188 abstract</p>	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

 International Application No.
 PCT/EP 02/11103

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0526434	A	03-02-1993	IT 1251144 B	04-05-1995
			AT 191910 T	15-05-2000
			AU 665366 B2	04-01-1996
			AU 2427592 A	02-03-1993
			CA 2114542 A1	18-02-1993
			CZ 281511 B6	16-10-1996
			CZ 9400170 A3	18-05-1994
			DE 69230926 D1	25-05-2000
			DE 69230926 T2	05-10-2000
			DK 526434 T3	17-07-2000
			EE 3070 B1	16-02-1998
			EP 0526434 A1	03-02-1993
			ES 2144412 T3	16-06-2000
			FI 940420 A	28-01-1994
			GR 3033947 T3	30-11-2000
			HK 1010725 A1	12-01-2001
			HU 70195 A2	28-09-1995
			HU 9500292 A3	28-09-1995
			IE 922464 A1	10-02-1993
			IL 102665 A	31-10-1996
			WO 9303016 A1	18-02-1993
			JP 6509575 T	27-10-1994
			KR 263495 B1	01-11-2000
			MX 9204139 A1	01-01-1993
			NO 940306 A	14-03-1994
			NZ 243777 A	27-04-1995
			PL 302163 A1	11-07-1994
			PT 526434 T	31-08-2000
			RU 2096411 C1	20-11-1997
			SG 52407 A1	28-09-1998
			SK 10194 A3	07-12-1994
			US 5576318 A	19-11-1996
			ZA 9205682 A	31-01-1994
WO 0121593	A	29-03-2001	IT MI991964 A1	22-03-2001
			AU 7653700 A	24-04-2001
			WO 0121593 A1	29-03-2001
			EP 1218352 A1	03-07-2002
			US 6281218 B1	28-08-2001

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 4
C 0 7 D 235/26	C 0 7 D 235/26	C

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW, ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES, FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N O,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72)発明者 エヴァンス ケニス ロバート

カナダ オンタリオ エム4エル 3エックス5 トロント ジョセフ ダガン ロード 89

(72)発明者 ボルシーニ フランコ

ドイツ連邦共和国 88339 パート ヴァルトゼー パノラマヴェーク 23

Fターム(参考) 4C086 AA01 BC50 GA07 GA12 GA13 MA01 MA04 NA14 ZA12 ZA18

ZA81 ZC14