



(51) МПК  
**A61K 31/496** (2006.01)  
**A61P 15/08** (2006.01)  
**A61P 25/24** (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21), (22) Заявка: **2006140964/14, 18.04.2005**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
**18.04.2005**

(30) Конвенционный приоритет:  
**22.04.2004 US 60/564,660**

(43) Дата публикации заявки: **27.05.2008**

(45) Опубликовано: **20.03.2010** Бюл. № 8

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **WO 03/035072 A1, 01.05.2003, описание стр.1-6. RU 93014306 A, 10.03.1995. АБДУЛЛАЕВА У.А. Актуальные вопросы (см. прод.)**

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: **22.11.2006**

(86) Заявка РСТ:  
**EP 2005/004086 (18.04.2005)**

(87) Публикация РСТ:  
**WO 2005/102343 (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):  
**ПАЙК Роберт (US)**

(73) Патентообладатель(и):  
**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ  
 ФАРМАСЬЮТИКЛЗ, ИНК. (US)**

**RU 2 384 333 C2**

**RU 2 384 333 C2**

**(54) ПРИМЕНЕНИЕ ФЛИБАНСЕРИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫХ И ИНЫХ СЕКСУАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ У ЖЕНЩИН**

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, в частности к гинекологии, и касается применения терапевтически эффективного количества флибансерина или его фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей для получения лекарственного средства для лечения

предменструальных расстройств. Суточная доза флибансерина составляет от 0,1 до 400 мг в сутки. Изобретение обеспечивает эффективное лечение таких предменструальных расстройств, как предменструальная дисфория, предменструальное расстройство настроения. 3 з.п. ф-лы, 16 табл.

(56) (продолжение):

лечения наружного генитального эндометриоза с хроническими тазовыми болями. Российский вестник акушера-гинеколога, 2004, №1. [Найдено 2009-03-26] Найдено из Интернет: <URL:<http://hghltd.yandex.com/>>. ANDERSON I.M. Рекомендации по выбору селективного ингибитора обратного

захвата серотонина при депрессивном расстройстве из *Advances in Psychiatric Treatment* 2001; vol.7, р.170-180, перевод статьи, опубликованный в *Обзор современной психиатрии*, 2002, выпуск 15 [Найдено 2009-03-26] Найдено из Интернет: <URL:<http://hghltd.yandex.com/>>. BORSINI F. et al. Lack of interaction between flibanserin and antidepressants in inducing serotonergic syndrome in rats *Int J Neuropsychopharmacol.* 2001 Mar; 4(1): 9-15, реферат PMID: 11343624.

R U 2 3 8 4 3 3 3 C 2

R U 2 3 8 4 3 3 3 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.  
**A61K 31/496** (2006.01)  
**A61P 15/08** (2006.01)  
**A61P 25/24** (2006.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **2006140964/14, 18.04.2005**  
 (24) Effective date for property rights:  
**18.04.2005**  
 (30) Priority:  
**22.04.2004 US 60/564,660**  
 (43) Application published: **27.05.2008**  
 (45) Date of publication: **20.03.2010 Bull. 8**  
 (85) Commencement of national phase: **22.11.2006**  
 (86) PCT application:  
**EP 2005/004086 (18.04.2005)**  
 (87) PCT publication:  
**WO 2005/102343 (03.11.2005)**  
 Mail address:  
**101000, Moskva, M.Zlatoustinskij per., 10, kv.15,**  
**"EVROMARKPAT", pat.pov. I.A.Veselitskoj, reg.**  
**№ 11**

(72) Inventor(s):  
**PAJK Robert (US)**  
 (73) Proprietor(s):  
**BERINGER INGEL'KhAJM FARMAS'JuTIKLZ,**  
**INK. (US)**

**(54) APPLICATION OF FLIBANSERIN FOR TREATING PREMENSTRUAL AND OTHER SEXUAL DISORDERS IN WOMEN**

(57) Abstract:  
 FIELD: medicine.  
 SUBSTANCE: invention is related to application of therapeutically effective amount of flibanserin or its pharmacologically acceptable acid addition salts to produce a medicine for treating premenstrual

disorders. The daily dosage of flibanserin is 0.1 to 400 mg a day.  
 EFFECT: effective treatment of premenstrual dystrophy, premenstrual mood disorders.  
 4 cl, 12 ex

RU 2 384 333 C2

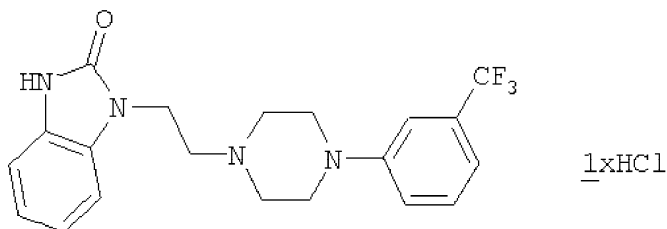
RU 2 384 333 C2

Настоящее изобретение относится к способу лечения предменструальных и иных сексуальных расстройств у женщин, заключающемуся во введении в организм флибансерина в терапевтически эффективном количестве.

Описание изобретения

Соединение

1-[2-(4-(3-трифторметилфенил)пиперазин-1-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-2-он (флибансерин) описано в форме его гидрохлорида в заявке EP-A 526434 и имеет следующую химическую структуру:



Флибансерин проявляет сродство (аффинность) к 5-HT<sub>1A</sub>- и 5-HT<sub>2</sub>-рецепторам. С учетом этого флибансерин является перспективным терапевтическим агентом, который может использоваться для лечения различных заболеваний, например депрессии, шизофрении и состояний тревоги.

По результатам исследований, проводившихся на пациентках, страдающих сексуальной дисфункцией, было установлено, что флибансерин, необязательно в виде его фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей, эффективен в лечении предменструальных расстройств. В соответствии с этим настоящее изобретение относится к способу лечения предменструальных расстройств, заключающемуся во введении в организм в терапевтически эффективном количестве флибансерина, необязательно в виде его фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей.

В предпочтительном варианте изобретение относится к способу лечения предменструальных расстройств, выбранных из группы, включающей предменструальную дисфорию, предменструальный синдром и предменструальное расстройство настроения, заключающемуся во введении в организм в терапевтически эффективном количестве флибансерина, необязательно в виде его фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей.

В другом предпочтительном варианте изобретение относится к способу лечения отвращения к половым сношениям и отсутствия полового влечения у женщин, заключающемуся во введении в организм в терапевтически эффективном количестве флибансерина, необязательно в виде его фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей.

В другом предпочтительном варианте изобретение относится к способу лечения недостаточности генитальной реакции у женщин, заключающемуся во введении в организм в терапевтически эффективном количестве флибансерина, необязательно в виде его фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей.

В другом предпочтительном варианте изобретение относится к способу лечения оргазмической дисфункции у женщин, заключающемуся во введении в организм в терапевтически эффективном количестве флибансерина, необязательно в виде его фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей.

В другом предпочтительном варианте изобретение относится к способу лечения сексуальных болевых расстройств у женщин, заключающемуся во введении в организм в терапевтически эффективном количестве флибансерина, необязательно в

виде его фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей.

В особенно предпочтительном варианте изобретение 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 дисфункцию, заключающемуся во введении в организм в терапевтически эффективном количестве флибансерина, необязательно в виде его фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей.

Еще одним объектом изобретения является применение флибансерина, необязательно в виде его фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения указанных выше расстройств.

Положительный эффект от применения флибансерина 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 неустановленными факторами).

В предусмотренных изобретением целях флибансерин необязательно можно использовать в виде его фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей. В качестве примера таких кислотно-аддитивных солей можно назвать соли кислот, выбранных из группы, включающей янтарную кислоту, бромистоводородную кислоту, уксусную кислоту, фумаровую кислоту, малеиновую кислоту, метансульфоновую кислоту, 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.

Для фармацевтического применения флибансерин, необязательно в виде его фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, можно включать в состав обычной лекарственной формы в твердой или жидкой форме либо в виде спрея. Такая лекарственная форма может быть представлена в виде, пригодном для перорального, ректального или парентерального введения в организм либо для назальной ингаляции, при этом к предпочтительным лекарственным формам относятся, например, капсулы, таблетки, таблетки с покрытием, ампулы, суппозитории и назальный спрей.

Действующее вещество можно заделывать в обычно используемые в лекарственных формах вспомогательные вещества или носители, такие, например, как тальк, гуммиарабик, лактоза, желатин, стеарат магния, кукурузный крахмал, водные или неводные наполнители, поливинилпирролидон, полусинтетические глицериды жирных кислот, бензалконийхлорид, фосфат натрия, ЭДТК и полисорбат 80.

Предпочтительны дозированные лекарственные формы (дозированные единицы), которые рассчитаны на однократное применение и каждая из которых соответственно содержит действующее вещество в унифицированной разовой дозе. Суточная доза действующего вещества составляет от 0,1 до 400 мг, предпочтительно от 1,0 до 300 мг, более предпочтительно от 2 до 200 мг. Содержание действующего вещества в каждой

дозированной лекарственной форме может составлять от 0,01 до 100 мг, предпочтительно от 0,1 до 50 мг.

Соответствующие таблетки можно изготавливать, например, смешением действующего вещества или действующих веществ с известными вспомогательными веществами, например инертными разбавителями, такими как карбонат кальция, фосфат кальция или лактоза, разрыхлителями, такими как кукурузный крахмал или альгиновая кислота, связующими, такими как крахмал или желатин, смазывающими веществами, такими как стеарат магния или тальк, и/или средствами для обеспечения замедленного высвобождения действующего вещества (депо-эффекта), такими как карбоксиметилцеллюлоза, ацетофтальат целлюлозы или поливинилацетат. Таблетки могут также состоять из нескольких слоев.

Соответствующим образом можно изготавливать таблетки с покрытием (драже), наносимым на сердцевину, полученные аналогично таблеткам, покрытия из обычно применяемых в этих целях материалов, например коллидона или шеллака, гуммиарабика, талька, диоксида титана или сахара. Для обеспечения замедленного высвобождения действующего вещества или во избежание несовместимости сердцевину можно также изготавливать многослойной. Равным образом и покрытие таблетки также может состоять для обеспечения замедленного высвобождения действующего вещества из нескольких слоев, при этом можно использовать вспомогательные вещества, указанные выше для таблеток.

В состав сиропов или микстур на основе применяемых согласно изобретению действующих веществ или их комбинаций дополнительно могут входить также подслащающее вещество, такое как сахарин, цикламат, глицерин или сахар, а также улучшитель вкуса, например ароматизатор, такой как ванилин или апельсиновый экстракт. Помимо этого сиропы и микстуры могут содержать также суспендирующие вспомогательные вещества или загустители, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, смачиватели, например продукты конденсации жирных спиртов с этиленоксидом, или консерванты, такие как п-гидроксибензоаты.

Растворы для инъекции готовят по известной технологии, например, с добавлением консервантов, таких как п-гидроксибензоаты, или стабилизаторов, таких как соли этилендиаминтетрауксусной кислоты с щелочными металлами, и разливают по бутылкам для инъекций или ампулам.

Капсулы, содержащие одно или несколько действующих веществ либо комбинации действующих веществ, можно изготавливать, например, смешением действующих веществ с инертными носителями, такими как лактоза или сорбит, и расфасовыванием полученной смеси в желатиновые капсулы.

Соответствующие суппозитории можно изготавливать, например, смешением с предусмотренными для этой цели носителями, такими как нейтральные жиры или полиэтиленгликоль либо его производные.

Ниже изобретение проиллюстрировано на примерах, не ограничивающих его объем.

Примеры лекарственных форм (фармацевтических композиций)

#### А) Таблетки

Компонент	Содержание из расчета на одну таблетку
флибансерина гидрохлорид	100 мг
лактоза	240 мг
кукурузный крахмал	340 мг
поливинилпирролидон	45 мг
стеарат магния	15 мг
	740 мг

Тонкоизмельченное действующее вещество смешивают с лактозой и частью от

всего предусмотренного количества кукурузного крахмала. Полученную смесь просеивают, после чего ее увлажняют водным раствором поливинилпирролидона, мясят, гранулируют во влажном состоянии и сушат. Полученные гранулы совместно с остальным количеством кукурузного крахмала и стеаратом магния просеивают и смешивают между собой. Из полученной смеси прессуют таблетки требуемых формы и размеров.

#### Б) Таблетки

Компонент	Содержание из расчета на одну таблетку
флибансерина гидрохлорид	80 мг
кукурузный крахмал	190 мг
лактоза	55 мг
микrokристаллическая целлюлоза	35 мг
поливинилпирролидон	15 мг
натрийкарбоксиметилкрахмал	23 мг
стеарат магния	<u>2 мг</u>
	400 мг

Тонкоизмельченное действующее вещество смешивают с частью от всего предусмотренного количества кукурузного крахмала, лактозой, микrokристаллической целлюлозой и поливинилпирролидоном, полученную смесь просеивают и совместно с остальным количеством кукурузного крахмала и воды перерабатывают в гранулят, который сушат и просеивают. Далее добавляют натрийкарбоксиметилкрахмал и стеарат магния, перемешивают и из полученной смеси прессуют таблетки требуемых размеров.

#### В) Таблетки с покрытием

Компонент	Содержание из расчета на одну таблетку
флибансерина гидрохлорид	5 мг
кукурузный крахмал	41,5 мг
лактоза	30,0 мг
поливинилпирролидон	3 мг
стеарат магния	<u>0,5 мг</u>
	80,0 мг

Действующее вещество тщательно смешивают с кукурузным крахмалом, лактозой и поливинилпирролидоном и увлажняют водой. Полученную влажную массу продавливают через сито с размером ячеек 1 мм, сушат примерно при 45°C и затем гранулы просеивают через то же самое сито. После примешивания стеарата магния на таблетировочной машине прессуют выпуклые сердцевинки таблеток диаметром 6 мм. На полученные таким путем сердцевинки таблеток по известной технологии наносят покрытие, состоящее в основном из сахара и талька. Готовые таблетки с покрытием полируют воском.

#### Г) Капсулы

Компонент	Содержание из расчета на одну капсулу
флибансерина гидрохлорид	150 мг
кукурузный крахмал	268,5 мг
стеарат магния	<u>1,5 мг</u>
	420 мг

Действующее вещество смешивают с кукурузным крахмалом и увлажняют водой. Полученную влажную массу продавливают через сито и сушат. Высушенные гранулы просеивают и смешивают со стеаратом магния. Полученную смесь расфасовывают в твердожелатиновые капсулы размера 1.

#### Д) Раствор в ампулах

флибансерина гидрохлорид	50 мг
хлорид натрия	50 мг
вода для инъекций	5 мл

Действующее вещество при собственном значении рН или при необходимости при рН от 5,5 до 6,5 растворяют в воде и смешивают с хлоридом натрия в качестве придающего изотоничность агента. От полученного раствора отфильтровывают

5 пирогенные продукты и фильтрат в асептических условиях разливают по ампулам, которые затем стерилизуют и герметично запаивают.

Е) Суппозитории

флибансерина гидрохлорид	50 мг
отвержденный жир	<u>1650 мг</u>
	1700 мг

10 Отвержденный жир расплавляют. При 40°C в расплаве гомогенно диспергируют измельченное действующее вещество. Дисперсию охлаждают до 38°C и разливают в слегка предварительно охлажденные формы для суппозиторий.

15 В особенно предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения флибансерин предлагается вводить в организм в составе особых таблеток с пленочным покрытием. Примеры таких предпочтительных лекарственных форм приведены ниже. Рассмотренные ниже таблетки с пленочным покрытием можно изготавливать по известной технологии (см., в частности, WO 03/097058).

20 Ж) Таблетка с пленочным покрытием  
Сердцевина:

Компоненты	Кол-во в мг на одну таблетку
Флибансерин	25,000
Моногидрат лактозы	71,720
Микрокристаллическая целлюлоза	23,905
ГПМЦ (метоцел Е5)	1,250
Натрийкарбоксиметилцеллюлоза	2,500
Стеарат магния	0,625

30 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	128,000

3) Таблетка с пленочным покрытием  
Сердцевина:

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

50 Покрытие:

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
5	Красный оксид железа	0,043
	Общая масса таблетки с пленочным покрытием	255,000

## И) Таблетка с пленочным покрытием

## Сердцевина:

	Компоненты	Кол-во в мг на одну таблетку
	Флибансерин	100,000
	Моногидрат лактозы	171,080
	Микрокристаллическая целлюлоза	57,020
15	ГПМЦ (например, метоцел Е5)	3,400
	Натрийкарбоксиметилцеллюлоза	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
25	Тальк	1,200
	Красный оксид железа	0,060
	Общая масса таблетки с пленочным покрытием	347,000

## К) Таблетка с пленочным покрытием

## Сердцевина:

	Компоненты	Кол-во в мг на одну таблетку
	Флибансерин	2,000
	Двухосновный фосфат кальция, безводный	61,010
35	Микрокристаллическая целлюлоза	61,010
	ГПМЦ (метоцел Е5)	1,950
	Натрийкарбоксиметилцеллюлоза	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
45	Диоксид титана	0,600
	Тальк	0,514
	Красный оксид железа	0,026
	Общая масса таблетки с пленочным покрытием	133,000

## Л) Таблетка с пленочным покрытием

## Сердцевина:

	Компоненты	Кол-во в мг на одну таблетку
--	------------	------------------------------

	Флибансерин	100,000
	Двухосновный фосфат кальция, безводный	69,750
	Микрокристаллическая целлюлоза	69,750
	ГПМЦ (например, метоцел Е5)	2,750
5	Натрийкарбоксиметилцеллюлоза	5,000
	Коллоидный диоксид кремния	1,250
	Стеарат магния	1,500

#### Покрытие:

10	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
15	Общая масса таблетки с пленочным покрытием 255,000	

#### М) Таблетка с пленочным покрытием Сердцевина:

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

#### Покрытие:

30	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
35	Общая масса таблетки с пленочным покрытием 205,000	

#### Формула изобретения

40 1. Применение терапевтически эффективного количества флибансерина, необязательно в виде его фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей, для получения лекарственного средства для лечения предменструальных расстройств.

45 2. Применение по п.1 для лечения предменструальных расстройств, выбранных из группы, включающей предменструальную дисфорию, предменструальный синдром и предменструальное расстройство настроения.

50 3. Применение по п.1 или 2, отличающееся тем, что флибансерин применяют в виде его фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли, выбранной среди солей кислот из группы, включающей янтарную кислоту, бромистоводородную кислоту, уксусную кислоту, фумаровую кислоту, малеиновую кислоту, метансульфоновую кислоту, молочную кислоту, фосфорную кислоту, хлористоводородную кислоту, серную кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту и их смеси.

4. Применение по одному или нескольким пп.1-3, отличающееся тем, что

флибансерин применяют в суточной дозе от 0,1 до 400 мг.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50