

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
A61K 31/496
A61P 15/00 A61P 15/10



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02820828.5

[43] 公开日 2005 年 1 月 26 日

[11] 公开号 CN 1571670A

[22] 申请日 2002. 10. 4 [21] 申请号 02820828. 5
[30] 优先权
[32] 2001. 10. 20 [33] EP [31] 01125020. 6
[86] 国际申请 PCT/EP2002/011103 2002. 10. 4
[87] 国际公布 WO2003/035072 英 2003. 5. 1
[85] 进入国家阶段日期 2004. 4. 20
[71] 申请人 贝林格尔英格海姆法玛两合公司
地址 德国英格海姆
[72] 发明人 肯尼思·R·埃文斯
弗朗哥·博西尼

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
代理人 范明娥 巫肖南

权利要求书 1 页 说明书 5 页

[54] 发明名称 弗利班西林在治疗性障碍中的用途
[57] 摘要

本发明是关于弗利班西林(FLIBANSERIN)在制备用于治疗性需求疾病的药物中的用途。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

-
1. 弗利班西林的用途,视情况以其药物可接受的酸加成盐的形式存在其用于制备治疗性需求失调的药物制剂。
- 5 2. 如权利要求1的用途,其特征为性需求失调是选自性需求过低疾病、性需求丧失、性需求缺乏、性需求下降、抑制性性需求、性欲丧失、性欲混乱及性冷淡。
3. 如权利要求1或2的用途,其特征为性需求失调是选自性需求过低疾病、性需求丧失、性需求缺乏、性需求下降、抑制性性需求。
- 10 4. 如权利要求1的用途,其用于制备治疗女性性功能障碍的药物。
5. 如权利要求1、2、3或4的用途,其特征为弗利班西林是以选自通过酸形成的盐的药物可接受的酸加成盐的形式使用,其中酸选自丁二酸、氢溴酸、乙酸、富马酸、马来酸、甲苯磺酸、乳酸、磷酸、盐酸、硫酸、酒石酸、柠檬酸及其混合物。
- 15 6. 如权利要求1或2的用途,其特征为弗利班西林的使用剂量为每日0.1至400毫克。

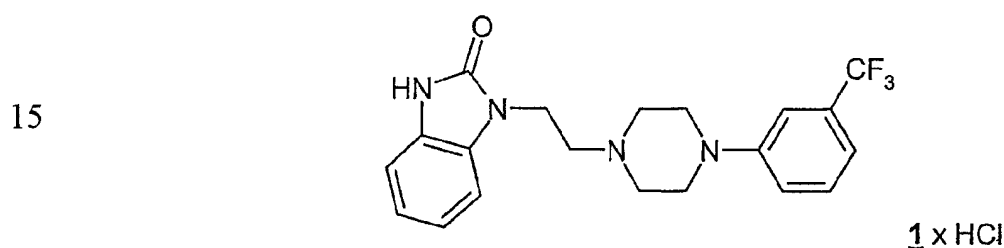
弗利班西林在治疗性障碍中的用途

5 发明领域

本发明涉及弗利班西林(flibanserin)在用于制备治疗性需求用的药物中的用途。

发明叙述

- 10 欧洲专利申请案 EP-A-526434 中公开了以盐酸盐的形式的化合物 1-[2-(4-(3-三氟甲基-苯基)哌嗪-1-基)乙基]-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-2-酮(弗利班西林), 且其化学结构如下:



- 20 弗利班西林呈现对 5-HT_{1A} 及 5-HT₂ 受体的亲合力。因此可用作治疗各种疾病如抑郁、精神分裂及焦虑的治疗用药剂。

在遭遇性功能障碍的男性或女性患者的研究中, 已发现视情况以药物可接受的酸加成盐形式的弗利班西林呈现出提高性需求的性质。因此, 本发明是关于视情况以药物可接受的酸加成盐形式的弗利班西林的应用, 以制备治疗性需求的疾病用的药物。

- 25 本发明优选的实施方案是关于使用视情况以药物可接受的酸加成盐形式的弗利班西林在制备治疗选自性需求过低疾病、性需求丧失、性需求缺乏、性需求下降、性需求抑制、丧失性欲、性欲混乱及性冷淡的疾病的药物上的用途。

- 30 本发明最佳的为视情况以药物上可接受的酸加成盐形式的弗利班西林在制备治疗选自性需求过低疾病、性需求丧失、性需求缺乏、性需求下降、性需求抑制疾病的药物上的用途。

尤其是本发明最佳实施方案是关于视情况以药物上可接受的酸加成盐形式的弗利班西林在制备治疗选自性需求过低疾病及性需求丧失疾病的药物上的用途。

- 5 弗利班西林所发现的作用可在男人及女人中得到。然而，据本发明另一目的，优选的为视情况以药物上可接受的酸加成盐形式的弗利班西林在制备治疗女性性功能障碍的药物上的用途。

对于不管是终身存在的困扰或需求，及与病原学上无关的(器官-物理及药物两者引导的-，精神性的，组合器官-物理及药物两者诱导的-及精神上的，或未知)，均可发现弗利班西林的有利作用。

- 10 弗利班西林可视情况以其药物上可接受的酸加成盐的形式使用。适宜的酸加成盐包含例如选自丁二酸、氢溴酸、乙酸、富马酸、马来酸、甲苯磺酸、乳酸、磷酸、盐酸、硫酸、酒石酸、及柠檬酸的酸加成盐。也可使用上述酸加成盐的混合物。由上述的酸加成盐，优选的为盐酸盐及氢溴酸盐，尤其是盐酸盐。

- 15 视情况以其药物可接受的酸加成盐形式使用的弗利班西林可以固态、液态或喷雾形式加入一般的药物制剂中。该组合物例如可以以适于口服、直肠、非肠胃投药或鼻子吸入的形式存在；优选包含例如胶囊、片剂、糖衣片、安瓿、栓剂及鼻腔喷雾剂的形式。

- 20 活化成分可加入于一般用于药物组合物的赋形剂或载体中，例如滑石、阿拉伯胶、乳糖、明胶、硬脂酸镁、玉米淀粉、水性或非水性载体、聚乙烯基吡咯烷酮、脂肪酸的半合成甘油酯、氯苄烷铵、磷酸钠、EDTA、吐温 80。组合物优选调制成剂量单位的形式，各剂量单位是适用于供给活化成分的单一剂量。每日可施用的剂量范围为 0.1 至 400、优选 1.0 至 300，更好为 2 至 200 毫克。

- 25 各剂量单位通常可含 0.01 毫克至 100 毫克，优选 0.1 至 50 毫克。

适用的片剂可通过例如使活性物质与已知赋形剂(例如惰性稀释剂，如碳酸钙、磷酸钙或乳糖)、崩解剂(如玉米淀粉或藻酸)、粘合剂如淀粉或明胶、润滑剂如硬脂酸镁或滑石及/或用于延迟释出的制剂(如羧甲基纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素，或聚乙酸乙烯酯)混合制备。片剂也可包含许多层。

- 30 包衣片剂可通过以通常用于片剂包衣用的物质涂布在与片剂制造类似的芯上而制备，例如可力酮(collidone)或虫胶、阿拉伯胶、滑石、二氧化钛或

糖。为达到延迟释出或避免不相容性，芯也可包含许多层。同样，片剂包衣可包含许多层，以达到延迟释出，且对片剂可使用上述的赋形剂。

- 含本发明活性物质或其组合物的糖浆或酏剂可另外含有增甜剂、如糖精、甘味剂、甘油或糖，及提味剂，例如加味剂如香草醛或橙萃取液。其也可含有悬浮助剂或增稠剂，如羧基甲基纤维素钠、润湿剂如脂肪醇与环氧乙烷的缩合产物，或防腐剂如对-羟基苯甲酸酯。

注射用溶液是依一般方式制备，例如添加防腐剂如对-羧基苯甲酸酯、或稳定剂如乙二胺四乙酸的碱金属盐，且移入注射小瓶或安瓿中。

- 含一种或多种活性物质或活性物质组合物的胶囊可例如通过使活性物质与惰性载体如乳糖或山梨糖醇混合，且将其装于明胶胶囊中而制备。

适用的栓剂例如可通过与提供本目的用的载体如天然脂肪或聚乙二醇或其衍生物混合而制备。

以下实施例说明本发明，但并不限制其范围：

药物调配制剂的实施例

15	A) <u>片剂</u>	<u>每一片剂</u>
	弗利班西林盐酸盐	100 毫克
	乳糖	240 毫克
	玉米淀粉	340 毫克
	聚乙基吡咯烷酮	45 毫克
20	硬脂酸镁	<u>15 毫克</u>
		740 毫克

- 将细研磨的活性物质、乳糖及部分玉米淀粉一起混合，将混合物过筛，接着以含聚乙基吡咯烷酮的水溶液润湿，经捏合、湿润造粒且干燥。将颗粒、剩下的玉米淀粉及硬脂酸镁过筛并一起混合。压制混合物以制成适当形状及尺寸的片剂。

25	B) <u>片剂</u>	<u>每一片剂</u>
	弗利玉西林盐酸盐	80 毫克
	玉米淀粉	190 毫克
	乳糖	55 毫克
30	微结晶纤维素	35 毫克
	聚乙基吡咯烷酮	15 毫克

钠-羧基甲基淀粉	23 毫克
硬脂酸镁	<u>2 毫克</u>
	400 毫克

- 5 将细磨的活性物质，部分玉米淀粉、乳糖、微结晶纤维素及聚乙炔基吡咯烷酮一起混合，混合物过筛且与剩余玉米淀粉及水掺合，形成颗粒，接着干燥且过筛。添加钠-羧基甲基淀粉及硬脂酸镁并混合，将混合物压制以形成适当尺寸的片剂。

C) <u>包衣片</u>	<u>每一包衣片</u>
弗利班西林盐酸盐	5 毫克
10 玉米淀粉	41.5 毫克
乳糖	30 毫克
聚乙炔基吡咯烷酮	3 毫克
硬脂酸镁	<u>0.5 毫克</u>
	80 毫克

- 15 使活性物质、玉米淀粉、乳糖及聚乙炔基吡咯烷酮充分混合，且以水润湿。将润湿的物质推向 1 毫米目的筛，在 45℃ 下干燥，且使颗粒通过相同的筛。硬脂酸镁混合于其中后，于造粒机中压制成直径 6 毫米的凸面片剂芯。依已知方式，以基本上包含糖及滑石覆盖剂涂覆产生的片剂芯。以蜡抛光最终的包衣片。

20 D) <u>胶囊</u>	<u>每一胶囊</u>
弗利班西林盐酸盐	150 毫克
玉米淀粉	268.5 毫克
硬脂酸镁	<u>1.5 毫克</u>
	420 毫克

- 25 使物质及玉米淀粉混合且以水润湿。润湿的物质过筛且干燥。干燥的颗粒过筛并与硬脂酸镁混合。将最终混合物装入 1 号大小的硬质明胶胶囊中。

B) 安瓿溶液

弗利班西林盐酸盐	50 毫克
氯化钠	50 毫克
30 注射用水	5 毫升

在其本身 pH 下或视情况在 pH5.5 至 6.5 下将活性物质溶于水中，且添

加氯化钠以形成等渗。过滤所得溶液使不含热原，且在无菌条件下将滤液转移入安瓿中，接着消毒且融化密封。

(F) 栓剂

	弗利班西林盐酸盐	50 毫克
5	固态脂肪	<u>1650 毫克</u>
		1700 毫克

将硬质脂肪融化。且在 40℃ 下将研磨的活性物质均匀分散于其中。冷却至 38℃，且倒入稍冷却的栓剂模具中。