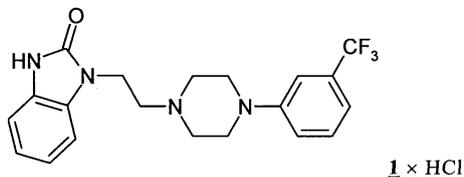


Настоящее изобретение относится к применению флибансерина для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения расстройств полового влечения.

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 средство (аффинность) к 5-HT_{1A}- и 5-HT₂-рецепторам. С учетом этого такое соединение является перспективным терапевтическим агентом, который может использоваться для лечения различных заболеваний, например депрессии, шизофрении и состояний тревоги.

По результатам исследований, проводившихся на пациентах мужского и женского пола, страдающих половой дисфункцией, было установлено, что флибансерин, необязательно в виде его фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей, проявляет усиливающие половое влечение свойства. В соответствии с этим настоящее изобретение относится к применению флибансерина, необязательно в виде его фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей, для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения расстройств полового влечения.

В предпочтительном варианте настоящее изобретение относится к применению флибансерина, необязательно в виде его фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей, для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения расстройств и нарушений из группы, включающей гипоактивное половое влечение, потерю полового влечения, отсутствие полового влечения, снижение полового влечения, подавление полового влечения, потерю либидо, нарушение либидо и фригидность.

Наиболее предпочтительным согласно изобретению является применение флибансерина, необязательно в виде его фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей, для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения расстройств и нарушений из группы, включающей гипоактивное половое влечение, потерю полового влечения, отсутствие полового влечения, снижение полового влечения и подавление полового влечения.

В особо предпочтительном варианте изобретение относится к применению флибансерина, необязательно в виде его фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей, для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения нарушений и расстройств из группы, включающей гипоактивное половое влечение и потерю полового влечения.

Упомянутый выше терапевтический эффект от применения флибансерина может в одинаковой степени проявляться и при лечении мужчин, и при лечении женщин. Однако в соответствии еще с одним вариантом осуществления настоящего изобретения предпочтительным является применение флибансерина, необязательно в виде его фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей, для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения половой дисфункции у женщин.

Положительный эффект от применения флибансерина можно наблюдать вне зависимости от того, является ли то или иное расстройство или нарушение врожденным или же приобретенным, а также вне зависимости от его этиологии (обусловлено ли оно 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 факторами).

В предусмотренных изобретением целях флибансерин необязательно можно использовать в виде его фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей. В качестве примера соответствующих кислотно-аддитивных солей можно назвать соли кислот, выбранных из группы, включающей янтарную кислоту, бромисто-водородную кислоту, уксусную кислоту, фумаровую кислоту, малеиновую кислоту, метансульфоновую кислоту, молочную кислоту, фосфорную кислоту, хлористо-водородную 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 обычного фармацевтического препарата в твердой или жидкой форме либо в виде спрея. Фармацевтическая композиция может быть представлена в форме, пригодной для перорального, ректального или парентерального введения 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 фармацевтических композициях эксципиенты 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. Фармацевтические композиции предпочтительно получать в виде рассчитанных на одно введение в организм дозированных лекарственных форм, каждая из которых 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 лекарственной форме, рассчитанной на одно введение в организм, 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 (эксципиентами), 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, ацетофталат целлюлозы или поливинилацетат. Таблетки могут также состоять из нескольких слоев.

Соответствующим образом можно изготавливать таблетки с покрытием (драже), нанося на ядра, 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 ядра можно также изготавливать многослойными. 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 и микстур на основе применяемых согласно изобретению действующих веществ или их комбинаций дополнительно могут входить также подслащивающее 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-гидроксibenзоаты.

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

Капсулы, содержащее 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 их производные.

Ниже изобретение проиллюстрировано на примерах, не ограничивающих его объем.

Примеры 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 раствором поливинилпирролидона в воде, месят, 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

Микрокристаллическая целлюлоза	35 мг
Поливинилпирролидон	15 мг
Натрийкарбоксиметилкрахмал	23 мг
Стеарат магния	2 мг
	400 мг

Тонкоизмельченное действующее вещество смешивают с частью от всего предусмотренного количества кукурузного крахмала, лактозой, микрокристаллической 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	0,5 мг
	80,0 мг

Действующее вещество тщательно смешивают с кукурузным крахмалом, лактозой и поливинилпирролидоном и увлажняют водой. 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 ядра таблеток диаметром 6 мм. На полученные таким путем ядра 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	1,5 мг
	420 мг

Действующее вещество смешивают с кукурузным крахмалом и увлажняют водой. Влажную массу продавливают через сито и сушат. Высушенные гранулы просеивают и смешивают со стеаратом магния. Полученную смесь расфасовывают в твердодожелатиновые 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. Полученный раствор фильтруют в непирогенных условиях и фильтрат в асептических условиях расфасовывают в ампулы, которые затем стерилизуют и герметично запаивают.

Е). Суппозитории.

Флибансерина гидрохлорид	50 мг
Отвержденный жир	1650 мг
	1700 мг

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 суппозитория.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение флибансерина, необязательно в виде его фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей, для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения расстройств полового влечения.

2. Применение по п.1, отличающееся тем, что расстройство полового влечения выбрано из группы, включающей гипоактивное половое влечение, потерю полового влечения, отсутствие полового влечения, снижение полового влечения, подавление полового влечения, потерю либидо, нарушение либидо и фригидность.

3. Применение по п.1 или 2, отличающееся тем, что расстройство полового влечения выбрано из группы, включающей гипоактивное половое влечение, потерю полового влечения, отсутствие полового влечения, снижение полового влечения и подавление полового влечения.

4. Применение по п.1 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения половой дисфункции у женщин.

5. Применение по пп.1, 2, 3 или 4, отличающееся тем, что флибансерин применяют в виде его фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли из числа солей, образованных с кислотами, выбранными из группы, включающей янтарную кислоту, бромисто-водородную кислоту, уксусную кислоту, фумаровую кислоту, малеиновую кислоту, метансульфоновую кислоту, молочную кислоту, фосфорную кислоту, хлористо-водородную кислоту, серную кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту и их смеси.

6. Применение по любому из пп.1-5, отличающееся тем, что вводимая в организм суточная доза флибансерина составляет от 0,1 до 400 мг.

