

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 421**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/496** (2006.01)  
**A61P 15/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06829937 .9**  
96 Fecha de presentación: **06.11.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1948177**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.07.2008**

54 Título: **USO DE FLIBANSERINA PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEL DESEO SEXUAL  
PREMENOPÁUSICOS.**

30 Prioridad:  
**08.11.2005 US 734405 P**  
**14.07.2006 US 831015 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**19.01.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**19.01.2012**

73 Titular/es:  
**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL  
GMBH  
BINGER STRASSE 173  
55216 INGELHEIM AM RHEIN, DE**

72 Inventor/es:  
**POLLENTIER, Stephane y  
PYKE, Robert**

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 372 421 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

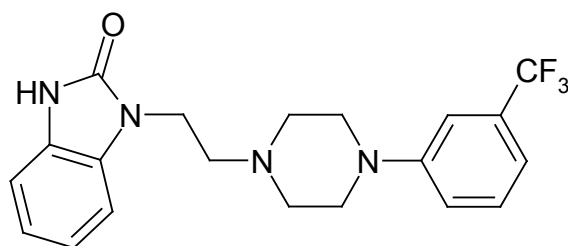
## DESCRIPCIÓN

Uso de flibanserina para el tratamiento de trastornos del deseo sexual premenopáusicos

- 5 La invención se refiere al uso de flibanserina para la preparación de un medicamento para el tratamiento de Trastornos del Deseo Sexual premenopáusicos.

Descripción de la invención

- 10 El compuesto 1-[2-(4-(3-trifluorometil-fenil)piperazin-1-il)etil]-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-2-ona (flibanserina) se describe en su forma de hidrocloruro en la solicitud de patente europea EP-A-526434 y tiene la siguiente estructura química:



1 x HCl

- 15 La flibanserina muestra afinidad por el receptor 5-HT1A y por el receptor 5-HT2. Por lo tanto, es un agente terapéutico prometedor para el tratamiento de una diversidad de enfermedades, por ejemplo la depresión, la esquizofrenia y la ansiedad.

- 20 En el documento WO 03/097058 se describen formulaciones farmacéuticas que comprenden flibanserina. En el documento WO 05/02342 se describen combinaciones de flibanserina con otros ingredientes activos y el uso de combinaciones de este tipo para el tratamiento de trastornos sexuales.

- 25 La terminología genérica "Trastornos Sexuales" incluye: Trastornos del Deseo Sexual, Trastornos de la Excitación Sexual, Trastornos Orgásmicos, Trastornos Sexuales por Dolor, Disfunción Sexual debido a una Enfermedad General, Disfunción Sexual Inducida por Sustancias y Disfunción Sexual no especificada de otro modo (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ª edición, Revisión del Texto. Washington DC, American Psychiatric Association, 2000).

- 30 En estudios de pacientes femeninos premenopáusicos que padecen disfunción sexual se ha encontrado que la flibanserina, opcionalmente en forma de la base libre, las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables y/u opcionalmente en forma de los hidratos y/o los solvatos de la misma muestran propiedades exaltadoras del deseo sexual cuando se administran una vez al día. De acuerdo con esto, la presente invención se refiere al uso de flibanserina, opcionalmente en forma de la base libre, a las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables y/u opcionalmente en forma de los hidratos y/o solvatos de la misma, para la preparación de un medicamento para el
- 35 tratamiento de Trastornos del Deseo Sexual en mujeres premenopáusicas, en donde el medicamento se administra una vez al día consecutivamente a lo largo de un periodo de tiempo.

- 40 Dentro de la presente invención las expresiones "tratamiento del Trastorno del Deseo Sexual Hipoactivo premenopáusico", etc. tienen el significado de "tratamiento de Trastornos del Deseo Sexual Hipoactivo en mujeres premenopáusicas", etc.

- 45 Los efectos beneficiosos de la flibanserina se pueden observar independientemente de si el Trastorno del Deseo Sexual existía de toda la vida o se adquirió, si es del "tipo generalizado" o del "tipo situacional" e independiente del origen etiológico (psicógeno, inducido tanto físicamente como por fármacos, orgánicos ambos (debido a factores psicológicos), una combinación de inducido físicamente y por fármacos, orgánicos ambos y psicógeno (debido a factores combinados) o desconocido). La expresión "de toda la vida" se refiere a Trastornos del Deseo Sexual de la presente invención, que han estado presentes desde el comienzo del funcionamiento sexual. El término "adquirido" se refiere a Trastornos del Deseo Sexual de la presente invención que se desarrollan sólo después de un periodo de
- 50 funcionamiento sexual normal. El "tipo generalizado" se refiere a Trastornos Sexuales de la presente invención en los que el trastorno no está limitado a ciertos tipos de estimulación, situaciones o parejas. El "tipo situacional" se aplica a Trastornos Sexuales de la presente invención en los que el trastorno está limitado a ciertos tipos de estimulación, situaciones o parejas. El subtipo debido a "factores psicológicos" se aplica cuando se juzga que los factores psicológicos tienen el papel principal en el comienzo, la importancia, la exacerbación o el mantenimiento del
- 55 Trastorno Sexual y las enfermedades generales y la sustancia no juegan un papel en la etiología del Trastorno Sexual. Finalmente, el subtipo debido a "factores asociados" se aplica cuando: 1) se juzga que los factores psicológicos tienen un papel en el comienzo, la importancia, la exacerbación o el mantenimiento del Trastorno

Sexual y 2) también se juzga que una enfermedad general o un uso de sustancia contribuye pero no es suficiente para justificar un Trastorno Sexual (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ª edición, Revisión del Texto. Washington DC, American Psychiatric Association, 2000).

5 Por lo tanto, por ej., la expresión "Trastorno del Deseo Sexual Hipoactivo premenopáusico de toda la vida" se refiere a Trastorno del Deseo Sexual Hipoactivo en mujeres premenopáusicas que ha estado presente desde el comienzo del funcionamiento sexual, y la expresión "Trastorno del Deseo Sexual Hipoactivo premenopáusico adquirido" se refiere a Trastorno del Deseo Sexual Hipoactivo en mujeres premenopáusicas, que se desarrolla después de un periodo de funcionamiento sexual normal.

10 De acuerdo con esto, en una realización preferida la invención describe el uso de flibanserina, opcionalmente en forma de la base libre, las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables y/u opcionalmente en forma de los hidratos y/o los solvatos de la misma, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos seleccionados del grupo que consiste en: Trastorno del Deseo Sexual Hipoactivo premenopáusico (HSDD, por sus siglas en inglés), Trastorno de la Excitación Sexual premenopáusico, pérdida de deseo sexual premenopáusica, ausencia de deseo sexual premenopáusica, deseo sexual disminuido premenopáusico, deseo sexual inhibido premenopáusico, pérdida de la libido premenopáusica, trastorno de la libido premenopáusico y frigidez premenopáusica.

15 Se describe como particularmente preferido de acuerdo con la invención el uso de flibanserina, opcionalmente en forma de la base libre, las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables y/u opcionalmente en forma de los hidratos y/o los solvatos de la misma, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos seleccionados del grupo que consiste en: Trastorno del Deseo Sexual Hipoactivo premenopáusico, Trastorno de la Excitación Sexual premenopáusico, pérdida de deseo sexual premenopáusica, ausencia de deseo sexual premenopáusica, deseo sexual disminuido premenopáusico y deseo sexual inhibido premenopáusico.

20 En una realización particularmente preferida, la invención describe el uso de flibanserina, opcionalmente en forma de la base libre, las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables y/u opcionalmente en forma de los hidratos y/o los solvatos de la misma, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos seleccionados del grupo de: Trastorno del Deseo Sexual Hipoactivo premenopáusico, pérdida de deseo sexual premenopáusica, deseo sexual disminuido premenopáusico y deseo sexual inhibido premenopáusico.

25 En una realización preferida adicional la invención describe el uso de flibanserina, opcionalmente en forma de la base libre, las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables y/u opcionalmente en forma de los hidratos y/o los solvatos de la misma, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos seleccionados del grupo que consiste en: Trastorno del Deseo Sexual Hipoactivo premenopáusico de toda la vida, Trastorno de la Excitación Sexual premenopáusico de toda la vida, pérdida de deseo sexual premenopáusica de toda la vida, ausencia de deseo sexual premenopáusica de toda la vida, deseo sexual disminuido premenopáusico de toda la vida, deseo sexual inhibido premenopáusico de toda la vida, pérdida de la libido premenopáusica de toda la vida, trastorno de la libido premenopáusico de toda la vida y frigidez premenopáusica de toda la vida.

30 Se describe como particularmente preferido de acuerdo con la invención el uso de flibanserina, opcionalmente en forma de la base libre, las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables y/u opcionalmente en forma de los hidratos y/o los solvatos de la misma, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos seleccionados del grupo que consiste en: Trastorno del Deseo Sexual Hipoactivo premenopáusico de toda la vida, Trastorno de la Excitación Sexual premenopáusico de toda la vida, pérdida de deseo sexual premenopáusica de toda la vida, ausencia de deseo sexual premenopáusica de toda la vida, deseo sexual disminuido premenopáusico de toda la vida y deseo sexual inhibido premenopáusico de toda la vida.

35 En una realización particularmente preferida la invención describe el uso de flibanserina, opcionalmente en forma de la base libre, las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables y/u opcionalmente en forma de los hidratos y/o los solvatos de la misma, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos seleccionados del grupo de: Trastorno del Deseo Sexual Hipoactivo premenopáusico de toda la vida, pérdida de deseo sexual premenopáusica de toda la vida, deseo sexual disminuido premenopáusico de toda la vida y deseo sexual inhibido premenopáusico de toda la vida.

40 En una realización preferida adicional la invención describe el uso de flibanserina, opcionalmente en forma de la base libre, las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables y/u opcionalmente en forma de los hidratos y/o los solvatos de la misma, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos seleccionados del grupo que consiste en: Trastorno del Deseo Sexual Hipoactivo premenopáusico adquirido, Trastorno de la Aversión Sexual premenopáusico adquirido, pérdida de deseo sexual premenopáusica adquirida, ausencia de deseo sexual premenopáusica adquirida, deseo sexual disminuido premenopáusico adquirido, deseo sexual inhibido premenopáusico adquirido, pérdida de la libido premenopáusica adquirida, trastorno de la libido premenopáusico adquirido y frigidez premenopáusica adquirida.

45 Además, se describe como preferido de acuerdo con la invención el uso de flibanserina, opcionalmente en forma de

5 la base libre, las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables y/u opcionalmente en forma de los hidratos y/o los solvatos de la misma, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos seleccionados del grupo que consiste en: Trastorno del Deseo Sexual Hipoactivo premenopáusico adquirido, Trastorno de la Aversión Sexual premenopáusico adquirido, pérdida de deseo sexual premenopáusica adquirida, ausencia de deseo sexual premenopáusica adquirida, deseo sexual disminuido premenopáusico adquirido, deseo sexual inhibido premenopáusico adquirido.

10 En una realización particularmente descrita como preferida, la invención se refiere al uso de flibanserina, opcionalmente en forma de la base libre, las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables y/u opcionalmente en forma de los hidratos y/o los solvatos de la misma, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos seleccionados del grupo de: Trastorno del Deseo Sexual Hipoactivo premenopáusico adquirido, pérdida de deseo sexual premenopáusica adquirida, deseo sexual disminuido premenopáusico adquirido y deseo sexual inhibido premenopáusico adquirido.

15 Además la presente invención describe al subtipo generalizado o situacional de cualquiera de las afecciones mencionadas anteriormente y/o a las que son debidas a factores orgánicos, factores psicológicos o debido a factores asociados.

20 La flibanserina se puede usar opcionalmente en forma de la base libre, en forma de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y/u opcionalmente en forma de los hidratos y/o los solvatos de la misma. Sales de adición de ácido adecuadas incluyen, por ejemplo, las de los ácidos seleccionados de: ácido succínico, ácido bromhídrico, ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido láctico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido tartárico y ácido cítrico. También se pueden usar mezclas de las sales de adición de ácido mencionadas. Entre las sales de adición de ácido mencionadas, son preferidas el hidrocloreuro y el hidrobromuro, particularmente el hidrocloreuro. Si se usa la flibanserina en forma de la base libre, se usa preferiblemente en forma de flibanserina polimórfica A, como se describe en la patente internacional WO 03/014079.

30 Flibanserina, opcionalmente usada en forma de la base libre, las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables y/u opcionalmente en forma de los hidratos y/o los solvatos de la misma, se puede incorporar en la preparación farmacéutica convencional en forma sólida, líquida o en aerosol. La composición se puede presentar por ejemplo, en una forma adecuada para la administración oral, rectal, parenteral o para la inhalación nasal: las formas preferidas incluyen, por ejemplo, cápsulas, comprimidos, comprimidos recubiertos, ampollas, supositorios y aerosol nasal.

35 El ingrediente activo puede ser incorporado en excipientes o en vehículos usados convencionalmente en composiciones farmacéuticas tales como, por ejemplo, talco, goma arábiga, lactosa, gelatina, estearato de magnesio, almidón de maíz, vehículos acuosos o no acuosos, polivinilpirrolidona, glicéridos semisintéticos de ácidos grasos, cloruro de benzalconio, fosfato de sodio, EDTA, polisorbato 80. De forma ventajosa, las composiciones se formulan en unidades posológicas, siendo adaptada cada unidad posológica para suministrar una única dosis del ingrediente activo. El intervalo de administración aplicable al día está entre 0,1 y 400, preferiblemente entre 1,0 y 400, más preferiblemente entre 2 y 200 mg. Cada unidad posológica puede contener de forma conveniente entre 0,01 mg y 100 mg, preferiblemente entre 0,1 y 50 mg.

45 Las unidades posológicas se administran al paciente 1, 2, 3 ó 4 veces al día. Se prefiere que los compuestos de la invención se administren bien tres o menos veces, más preferiblemente una vez o dos veces al día consecutivamente durante un periodo de tiempo.

50 Preferiblemente, la dosis se administra a un paciente por la mañana y por la noche, más preferiblemente una vez por la mañana (25 ó 50 mg de flibanserina) y una vez por la noche (25 ó 50 mg de flibanserina), lo más preferiblemente una vez por la noche sólo (50 ó 100 mg de flibanserina) consecutivamente durante un periodo de tiempo.

Como resultado los efectos secundarios tales como la sedación son de menor trascendencia.

55 Se pueden obtener comprimidos adecuados, por ejemplo, mezclando la(s) sustancia(s) activa(s) con excipientes conocidos, por ejemplo con diluyentes inertes tales como el carbonato cálcico, el fosfato cálcico o la lactosa, con disgregantes tales como el almidón de maíz o el ácido algínico, con aglutinantes tales como el almidón o la gelatina, con lubricantes tales como el estearato de magnesio o el talco y/o con agentes para retardar la liberación, tales como la carboximetilcelulosa, el acetato-ftalato de celulosa o el poli(acetato de vinilo). Los comprimidos también pueden comprender varias capas.

60 Se pueden preparar comprimidos recubiertos de acuerdo con esto, recubriendo núcleos producidos de manera análoga a los comprimidos con sustancias normalmente usadas para recubrimientos de comprimidos, por ejemplo colidona o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr una liberación retardada o para evitar incompatibilidades, el núcleo también puede consistir en una serie de capas. De forma similar, el recubrimiento de los comprimidos puede consistir en una serie o capas para lograr una liberación retardada, usando posiblemente los excipientes mencionados anteriormente para los comprimidos.

65

5 Jarabes o elixires que contienen las sustancias activas o combinaciones de las mismas de acuerdo con la invención pueden contener adicionalmente un edulcorante tal como sacarina, ciclamato, glicerol o azúcar y un potenciador del sabor, por ejemplo un aromatizante tal como la vainillina o el extracto de naranja. También pueden contener adyuvantes de suspensión o espesantes tales como carboximetilcelulosa sódica, agentes humectantes tales como, por ejemplo, productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o conservantes tales como los p-hidroxibenzoatos.

10 Disoluciones para inyección se preparan del modo usual, p. ej. mediante la adición de conservantes tales como p-hidroxibenzoatos o estabilizantes tales como sales de metales alcalinos del ácido etilendiaminotetraacético y son transferidas a viales de inyección o ampollas.

15 Se pueden preparar por ejemplo, cápsulas que contengan una o más sustancias activas o asociaciones de sustancias activas por mezcla de las sustancias activas con portadores inertes tales como lactosa o sorbitol y envasándolas en cápsulas de gelatina.

Se pueden hacer supositorios adecuados por ejemplo, por mezcla de los portadores proporcionados para este propósito, tales como grasas neutras o polietilenglicol o los derivados de los mismos.

20 Los Ejemplos mostrados a continuación ilustran la presente invención sin restringir su alcance:

Ejemplos de formulaciones farmacéuticas:

25	A)	<u>Comprimidos</u>	<u>por comprimido</u>
		flibanserina	100 mg
		lactosa	240 mg
		almidón de maíz	340 mg
30		polivinilpirrolidona	45 mg
		estearato de magnesio	15 mg
			740 mg

35 Se mezclan la sustancia activa, la lactosa y parte del almidón de maíz finamente molidos. La mezcla se tamiza, después se humedece con una disolución de polivinilpirrolidona en agua, se amasa, se granula en húmedo y se seca. Los gránulos, el resto del almidón de maíz y el estearato de magnesio se tamizan y se mezclan. La mezcla se comprime para producir comprimidos de la forma y el tamaño adecuados.

40	B)	<u>Comprimidos</u>	<u>por comprimido</u>
		flibanserina	80 mg
		almidón de maíz	190 mg
		lactosa	55 mg
45		celulosa microcristalina	35 mg
		polivinilpirrolidona	15 mg
		carboximetil almidón de sodio	23 mg
		estearato de magnesio	2 mg
			400 mg

50 Se mezclan la sustancia activa, parte del almidón de maíz, la lactosa, la celulosa microcristalina y la polivinilpirrolidona finamente molidos, la mezcla se tamiza y se trabaja con el resto del almidón de maíz y el agua formando un granulado que se deseca y se tamiza. Se añaden el carboximetil almidón de sodio y el estearato de magnesio y se mezclan y la mezcla se comprime para formar comprimidos de un tamaño adecuado.

55	C)	<u>Comprimidos recubiertos</u>	<u>por comprimido recubierto</u>
		flibanserina	5 mg
		almidón de maíz	41,5 mg
		lactosa	30 mg
60		polivinilpirrolidona	3 mg
		estearato de magnesio	0,5 mg
			80 mg

65 La sustancia activa, el almidón de maíz, la lactosa y la polivinilpirrolidona se mezclan cuidadosamente y se humedecen con agua. Se hace pasar la masa húmeda a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1 mm, se seca a aproximadamente 45°C y a continuación se hacen pasar los gránulos a través del mismo tamiz. Después de

que se ha mezclado el estearato de magnesio, se comprimen los núcleos de comprimido convexos con un diámetro de 6 mm en una máquina de fabricar comprimidos. Los núcleos de comprimido producidos de este modo se recubren de un modo conocido con un recubrimiento que consiste esencialmente en azúcar y talco. Los comprimidos recubiertos acabados se barnizan con cera.

5

	D) <u>Cápsulas</u>	<u>por cápsula</u>
	flibanserina	1 50 mg
	almidón de maíz	268,5 mg
10	estearato de magnesio	<u>1,5 mg</u>
		420 mg

10

15

La sustancia y el almidón de maíz se mezclan y se humedecen con agua. La masa húmeda se tamiza y se seca. Los gránulos secos se tamizan y se mezclan con estearato de magnesio. La mezcla acabada se envasa en cápsulas de gelatina dura de tamaño 1.

E) Disolución de ampolla

20

	flibanserina	50 mg
	cloruro de sodio	50 mg
	agua para iny.	5 ml

25

La sustancia activa se disuelve en agua a su propio pH u opcionalmente a pH 5,5 a 6,5 y se añade cloruro de sodio para hacerla isotónica. La disolución obtenida se filtra para eliminar las sustancias pirógenas y el filtrado se transfiere en condiciones asépticas a ampollas que, después, se esterilizan y se sellan mediante fusión.

F) Supositorios

30

	flibanserina	50 mg
	grasa sólida	<u>1650 mg</u>
		1700 mg

35

La grasa dura se funde. La sustancia activa molida se dispersa homogéneamente a 40°C. Se enfría a 38°C y se vierte en el interior de moldes de supositorio ligeramente enfriados.

Resultados de Estudios Clínicos

40

A continuación se presentan datos experimentales de un estudio clínico que demuestra el efecto de la flibanserina en el tratamiento de Trastornos del Deseo Sexual en mujeres premenopáusicas.

45

Este ensayo se diseñó como un ensayo de grupo paralelo, de prueba de concepto, controlado por placebo, doble ciego, aleatorizado, de doce semanas, multicentro, de futuro, comparando los efectos de la flibanserina (dosis diaria total máxima: 100 mg dos veces al día) a placebo en pacientes femeninos premenopáusicos con HSDD. Se tuvieron que aleatorizar setenta y cinco pacientes para cada grupo de tratamiento.

50

Esta prueba de estudio de concepto se diseñó para evaluar si doce semanas de tratamiento con flibanserina producían una respuesta terapéutica clínicamente significativa en pacientes femeninos sanos con HSDD (cuando se determina por los criterios DSM-IV). Se evaluó la eficacia de la flibanserina frente a grupo de placebo paralelo.

Después de un periodo de Investigación (sin tratamiento) de aproximadamente veintiocho días, se aleatorizaron pacientes idóneos en la porción de doble ciego, de doce semanas, del ensayo, durante el cual tuvieron que tomar la medicación en estudio por la mañana y por la noche separada en aproximadamente 12 horas.

<b>PPeriodos de Estudio</b>	<b>IInvestigación</b>	<b>VValores de referencia</b>	<b>TTratamiento</b>		<b>VVisita Final</b>
VVisita	11	22	33	44	55
DDía	--28 +/- 3	00	228 +/- 3	556 +/- 3	884 +/- 3
SSemana	--4	00	44	88	112

55

Los pacientes pueden haber sido mujeres premenopáusicas que tenían 18 a 45 años de edad con el diagnóstico principal de HSDD, tipo adquirido, de acuerdo con los criterios DSM-IV. El episodio actual debe haber sido de al menos 24 semanas de duración por la Visita de Referencia.

60

El criterio de la importancia de los valores de referencia fue a partir de la Escala de Experiencias Sexuales de Arizona, que requirió una puntuación de 5 ó 6 (instinto sexual muy débil o ninguno) en el punto del instinto sexual.

(McGahuey CA. et al., Psychiatric Annals 1999; 29(1): 39-45; McGahuey CA. et al., J. Sex Marital Therapy 2000; 26: 25-44).

5 La asignación de dosis fue una asignación aleatoria simple con la posibilidad de un ajuste ascendente, una vez, la Semana 8. La dosis de partida tuvo que ser un comprimido por la mañana y un comprimido por la noche.

10 Se instruyó a los pacientes para que tomaran la medicación en estudio cerrada, tan próximamente a cada doce horas como fuera posible. Se recomendó que no se tomaran las dosis separadas en menos de diez horas. Si se olvidaba una dosis, se tenía que tomar la siguiente dosis regular como estaba programado. No se tenían que tomar dobles dosis. Se aconsejó a los pacientes que se tenía que tomar cada dosis de medicación en estudio con 150 mililitros (cinco onzas) de agua.

15 Si el paciente no mostraba mejoría significativa el Día 56 (Semana 8) en la opinión del investigador y no presentaba efectos adversos graves o intolerables, se tenía que doblar el número de comprimidos al día desde un comprimido cada mañana y cada noche, incrementando la dosis de flibanserina desde 50 mg dos veces al día a 100 mg dos veces al día o doblando el número de comprimidos de placebo desde dos al día a cuatro al día para pacientes en el grupo del placebo.

20 Como una variable de la eficacia para demostrar la eficacia de la flibanserina en el tratamiento de HSDD en mujeres premenopáusicas, se preparó el Cuestionario del Comportamiento Sexual Femenino de Respuesta a la Voz Interactiva (IVR-FSBQ, por sus siglas en inglés) como un cuestionario autoadministrado único que se tenía que completar usando un teléfono para medir los sentimientos y hechos relacionados con el deseo sexual. Para facilitar la adhesión al tratamiento con su uso, se tuvo que usar el FSBQ en este ensayo en una base semanal vía un Sistema IVR desarrollado y administrado por Healthcare Technology Systems, Inc.

25 El IVR-FSBQ (por lo que se relaciona con el deseo) se muestra a continuación.

1. ¿Con qué frecuencia se ha encontrado inmerso en pensamientos sexuales tales como pensar en tener sexo o en fantasías sexuales, esta semana pasada?

- Si nada en absoluto la semana pasada - Presione 0
- Si un día la semana pasada - Presione 1
- Si dos días la semana pasada - Presione 2
- Si tres días o más pero no cada día la semana pasada - Presione 3
- Si cada día esta semana pasada - Presione 4
- Si más de una vez al día la semana pasada - Presione 5

30 Se realizaron análisis de criterios de valoración en el FAS (Conjunto de Datos de Análisis Completo, por sus siglas en inglés). Se usó el método LOCF (Última Observación adelantada, por sus siglas en inglés) de estimación de datos a menos que se especifique de otro modo.

35 Para satisfacer los criterios DSM-IV para el Trastorno del Deseo Sexual Hipoactivo, el requerimiento de importancia en la ausencia de deseo es "fantasías sexuales persistentemente o recurrentemente deficientes (o ausentes) y deseo de actividad sexual". Así, la cuestión 1 de IVR-FSBQ, "¿Con qué frecuencia se ha encontrado inmerso en pensamientos sexuales tales como pensar sobre tener sexo o fantasías sexuales, esta semana pasada?" es lo esencial en la demostración de si la flibanserina trata los Trastornos del Deseo Sexual. Un resultado principal de este ensayo clínico fue la diferencia en esta cuestión, es decir en el cambio medio mensual a partir de los valores de referencia, entre pacientes tratados con flibanserina y placebo. Un gráfico para el Cambio Medio Mensual de IVR-FSBQ a partir de puntuaciones de Referencia para la Frecuencia de Pensamientos Sexuales se indica en la Fig. 1., que demuestra claramente la eficacia de la flibanserina en el tratamiento de los Trastornos del Deseo Sexual en mujeres premenopáusicas.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Uso de flibanserina, opcionalmente en forma de la base libre, las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables y/u opcionalmente en forma de los hidratos y/o los solvatos de la misma, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de Trastornos del Deseo Sexual premenopáusicos en mujeres.
- 10 2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el Trastorno del Deseo Sexual premenopáusicos se selecciona del grupo que consiste en: Trastorno del Deseo Sexual Hipoactivo premenopáusicos, Trastorno de la Aversión Sexual premenopáusicos, pérdida de deseo sexual premenopáusicos, ausencia de deseo sexual premenopáusicos, deseo sexual disminuido premenopáusicos, deseo sexual inhibido premenopáusicos, pérdida de la libido premenopáusicos, trastorno de la libido premenopáusicos y frigidez premenopáusicos.
- 15 3. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el Trastorno del Deseo Sexual premenopáusicos es Trastorno del Deseo Sexual Hipoactivo premenopáusicos.
- 20 4. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, 2 ó 3, caracterizado porque los Trastornos del Deseo Sexual premenopáusicos son del tipo de toda la vida.
- 25 5. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, 2 ó 3, caracterizado porque los Trastornos del Deseo Sexual premenopáusicos son de tipo adquirido.
- 30 6. Uso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque los Trastornos del Deseo Sexual premenopáusicos son del subtipo generalizado.
- 35 7. Uso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque los Trastornos del Deseo Sexual premenopáusicos son del subtipo situacional.
- 40 8. Uso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque los Trastornos del Deseo Sexual premenopáusicos son debidos a factores psicológicos.
- 45 9. Uso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque los Trastornos del Deseo Sexual premenopáusicos son debidos a factores orgánicos.
- 50 10. Uso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque los Trastornos del Deseo Sexual premenopáusicos son debidos a factores asociados.
11. Uso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la flibanserina se aplica en forma de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, seleccionada de las sales formadas por los ácidos seleccionados de ácido succínico, ácido bromhídrico, ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido láctico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido tartárico, ácido cítrico y mezclas de los mismos.
12. Uso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la flibanserina se aplica en forma de su base libre.
13. Uso de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado porque la flibanserina se aplica en forma de un polimórfico A de la base libre, con un punto de fusión de aproximadamente 161 °C, cuando se mide usando DSC
14. Uso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la flibanserina se aplica una vez por la noche sólo (50 ó 100 mg de flibanserina) consecutivamente durante un periodo de tiempo.



Fig. 1

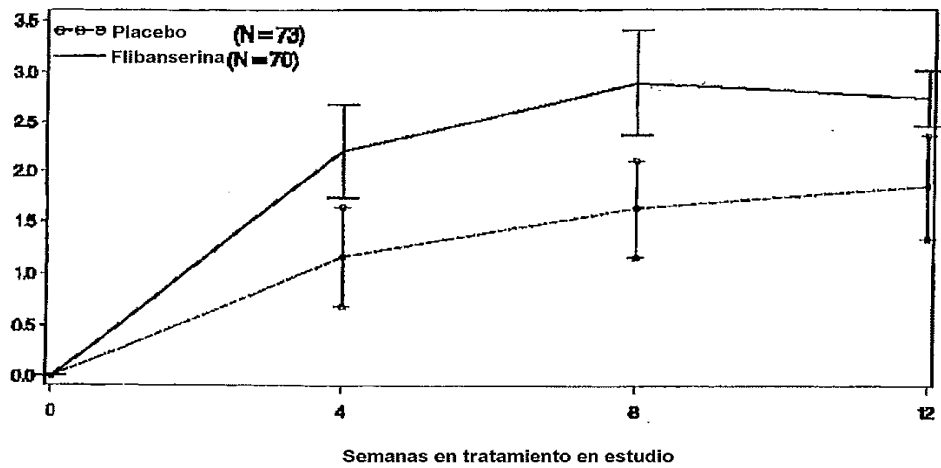


Fig. 1: Cambio Medio mensual de IVR-FBSQ para la Frecuencia de Pensamientos Sexuales a partir de los valores de Referencia mediante Tratamiento (LOFC)

Fig. 1: Cambio Medio Mensual de IVR-FSBQ para la Frecuencia de Pensamientos Sexuales a partir de los Valores de Referencia mediante Tratamiento (LOCF; barras = error típico)