

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 444 707**

51 Int. Cl.:

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 9/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.09.2008 E 08803978 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2013 EP 2200614**

54 Título: **Tratamiento de síntomas vasomotores**

30 Prioridad:

12.09.2007 US 971605 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

26.02.2014

73 Titular/es:

**SPROUT PHARMACEUTICALS, INC (100.0%)
4208 Six Forks Road, Suite 1010
Raleigh, NC 27609, US**

72 Inventor/es:

**HANES, VLADIMIR y
VERBEEK, ANNELIES**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 444 707 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).

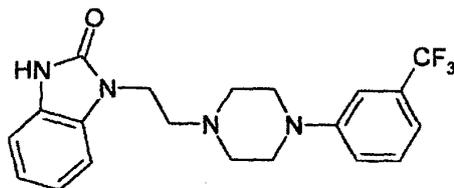
DESCRIPCIÓN

Tratamiento de síntomas vasomotores

La presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de síntomas vasomotores asociados con la menopausia que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de flibanserina.

5 Descripción de la invención

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



1 x HCl

10 La flibanserina muestra afinidad por el receptor 5-HT_{1A} y 5-HT₂. Es por lo tanto un agente terapéutico prometedor para el tratamiento de diversas enfermedades, por ejemplo depresión, esquizofrenia y ansiedad (p.ej. Podhoma J. y Brown, R.E.; Br. J. Pharmacol. (2000) 130, 739-746). En la solicitud de patente internacional WO 07/014929 se ha sugerido para el tratamiento de la obesidad. La solicitud de patente internacional WO 06/125041 sugiere el uso de dicho compuesto para el tratamiento de disfunciones sexuales debidas a afecciones médicas.

15 Las mujeres que están en transición a la menopausia experimentan frecuentemente diversos síntomas que han sido atribuidos a la falta de estrógenos debido al fallo ovárico. La menopausia se define como el cese de la menstruación en las mujeres. El momento de la menopausia se determina en retrospectiva, y se establece después de doce meses de amenorrea. La mayoría de las mujeres experimentan la menopausia entre las edades de 40 y 55. La transición a la menopausia se caracteriza por sofocos, dolores de cabeza, sudores nocturnos, vaginitis atrófica, infecciones frecuentes del tracto urinario, manos y pies fríos, falta de memoria y una incapacidad para concentrarse. Los indicadores emocionales de la transición a la menopausia incluyen ansiedad, angustia, irritabilidad, cambios de humor, depresión y libido disminuida. Hay muchos síntomas indeseables demasiado numerosos de expresar que son atribuidos a cambios en el cuerpo de la mujer según está en transición a la menopausia.

25 Algunos de los síntomas, p.ej., atrofia vulvar y vaginal, pueden ser atribuidos claramente a la deficiencia de estrógenos; sin embargo, es probable que los sofocos surjan como resultado de una alteración en el punto de ajuste termorregulatorio del SNC, situado en la parte anterior del hipotálamo. Los sofocos, también conocidos como "rubores vasomotores" o "rubores de calor" son muy comunes en las mujeres peri- y post-menopáusicas. La dilatación de los vasos sanguíneos periféricos da como resultado un enrojecimiento y calentamiento de la piel durante un sofoco. Síntomas adicionales tales como velocidad del corazón aumentada, sudores nocturnos, dolores de cabeza, mareos, ganancia de peso, fatiga e insomnio pueden estar asociados con un sofoco. Los sofocos pueden aparecer antes del cese de los menstruos, y pueden ser la primera señal de que se está aproximando la menopausia. Durante el periodo perimenopáusico, aprox. el 75% de las mujeres se quejan de sofocos. En la mayoría de estas mujeres los síntomas durarán aprox. 1 año. Aproximadamente un tercio de las mujeres post-menopáusicas reportarán síntomas que duran hasta 5 años después de la menopausia natural, y los sofocos pueden persistir durante hasta 15 años en el 20% o más de las mujeres. La menopausia inducida por cirugía está asociada con aproximadamente un 90% de probabilidad de sofocos durante el primer año, y los sofocos asociados con la menopausia quirúrgica son a menudo más repentinos y severos y pueden durar más tiempo que los asociados con una menopausia no quirúrgica.

40 La oficina del censo de Estados Unidos estima que actualmente 49 millones de mujeres americanas superan la edad de 50 años. Por tanto, más de 32 millones de mujeres en EE.UU. en la actualidad podrían haber tenido sofocos, y hasta 6 millones podrían haber reportado síntomas severos.

Ahora, los resultados experimentales de estudios realizados en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor han mostrado que la flibanserina puede ser útil para el tratamiento de síntomas vasomotores (p.ej., sofocos, sudores nocturnos, cambios de humor e irritabilidad).

45 Por consiguiente, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento de síntomas vasomotores que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de flibanserina, opcionalmente en forma de la base libre, las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables y/o opcionalmente en forma de los hidratos y/o solvatos de las mismas.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento de síntomas vasomotores

asociados con la transición menopáusica que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de flibanserina, opcionalmente en forma de la base libre, las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables y/o opcionalmente en forma de los hidratos y/o solvatos de las mismas.

5 Como los síntomas vasomotores no sólo se producen debido a la menopausia natural, sino que también pueden ser debidos a menopausia inducida quirúrgicamente (p.ej., histerectomía y ovariectomía bilateral) o por el uso de medicaciones (p.ej. por moduladores de receptores de estrógenos selectivos, análogos de GnRH e inhibidores de la Aromatasa), o inducida por radiación y agentes quimioterapéuticos, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de síntomas vasomotores asociados con menopausia yatrogénica inducida, que
10 comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de flibanserina, opcionalmente en forma de la base libre, las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables y/o opcionalmente en forma de los hidratos y/o solvatos de las mismas.

En otra realización la presente invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de sofocos, sudores nocturnos, cambios de humor e irritabilidad, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de flibanserina, opcionalmente en forma de la base libre, las sales de adición de ácido
15 farmacológicamente aceptables y/o opcionalmente en forma de los hidratos y/o solvatos de las mismas.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de flibanserina para el tratamiento de síntomas vasomotores de moderados a severos asociados con un estado hipogonadal yatrogénico en los hombres.

Otro aspecto más de la presente invención se refiere al uso de flibanserina para el tratamiento de sofocos en los hombres, preferiblemente en hombres hipogonadales, hombres en tratamiento de privación de andrógenos o
20 aquellos que sufrieron castración.

Otra realización de la invención se refiere al uso de flibanserina, opcionalmente en forma de la base libre, las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables y/o opcionalmente en forma de los hidratos y/o solvatos de las mismas para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una cualquiera de las afecciones mencionadas anteriormente.

25 Como ya se mencionó anteriormente, la flibanserina se puede usar en forma de la base libre, opcionalmente en forma de sus sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables y/o opcionalmente en forma de los hidratos y/o solvatos de las mismas. Las 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.
30 También se pueden usar mezclas de las sales de adición de ácido mencionadas anteriormente. De las sales de adición de ácido mencionadas anteriormente, se prefiere el hidrocloreuro y el hidrobromuro, particularmente el hidrocloreuro. Si la flibanserina se usa en forma de la base libre, se usa preferiblemente en forma de polimorfo A de flibanserina, descrito en la solicitud de patente internacional WO 03/014079.

La flibanserina, opcionalmente en forma de la base libre, las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables y/o opcionalmente en forma de los hidratos y/o solvatos, puede ser incorporada en la preparación farmacéutica convencional en forma sólida, líquida o pulverizada. La composición puede presentarse, por ejemplo, en una forma adecuada para la administración oral, rectal, parenteral, o para inhalación nasal; las formas preferidas incluyen, por ejemplo, cápsulas, comprimidos, comprimidos revestidos, ampollas, supositorios y pulverizador nasal.

El ingrediente activo puede ser incorporado en excipientes o vehículos usados convencionalmente en las 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. Las composiciones se formulan ventajosamente en unidades de dosificación, siendo cada unidad de dosificación adaptada para suministrar una
40 única dosis del ingrediente activo. El intervalo de dosis aplicable por día está entre 0,1 y 400, preferiblemente entre 1,0 y 300, más preferiblemente entre 2 y 200 mg.

Cada unidad de dosificación puede contener convenientemente de 0,01 mg a 100 mg, preferiblemente de 0,1 a 50 mg.

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

Los comprimidos revestidos se pueden preparar por consiguiente revistiendo núcleos producidos de manera análoga a los comprimidos con sustancias usadas normalmente para revestimientos de comprimidos, por ejemplo colidona o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para conseguir la liberación retardada o evitar incompatibilidades, el núcleo también puede consistir en varias capas. De manera similar, el revestimiento del comprimido puede consistir en varias capas para conseguir la liberación retardada, posiblemente usando los
55

excipientes mencionados anteriormente para los comprimidos.

5 Los jarabes o elixires que contienen las sustancias activas o combinaciones de las mismas según la invención pueden contener además un edulcorante tal como sacarina, ciclamato, glicerol o azúcar, y un potenciador del sabor, p.ej. un aromatizante tal como vainillina o 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 p-hidroxibenzoatos.

Las soluciones para inyección se preparan de la forma habitual, p.ej. con la adición de conservantes tales como p-hidroxibenzoatos o estabilizantes tales como sales de metales alcalinos de ácido etilendiaminotetraacético, y se transfieren a viales para inyección o ampollas.

10 Las cápsulas que contienen una o más sustancias activas o combinaciones de sustancias activas se pueden preparar, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con excipientes inertes tales como lactosa o sorbitol y rellenando con ello cápsulas de gelatina. Se pueden preparar supositorios adecuados, por ejemplo, mezclando con excipientes provistos para este fin, tales como grasas neutras o polietilenglicol o derivados de los mismos.

Los Ejemplos que siguen ilustran la presente invención sin restringir su alcance.

15 **Ejemplos**

Ensayo clínico

20 En doce estudios clínicos de Fase II realizados en pacientes diagnosticados con Trastorno Depresivo Mayor, más de 1.500 sujetos masculinos y femeninos de edades entre 18 y 65 años recibieron una o más dosis de flibanserina que variaron de 2 mg a 100 mg dos veces al día (bid). Un análisis preliminar de base de datos de seguridad en estos sujetos mostró que la flibanserina no estaba asociada virtualmente con AEs, codificado como sofocos/rubor comparado con placebo (1,25%) o inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina (2,1%). (véase la tabla 1).

Tabla 1:

Tratamiento	Placebo	Flibanserina en mg							Paroxetina en mg	Fluoxetina en mg
		20 bid	50 bid	100 bid	20 qd	50 qd	100 qd	2 bid		
N	718	225	521	154	63	64	63	120	275	145
Rubor	5	2	0	0	1	0	0	1	2	2
Sofoco	4	2	1	0	0	0	0	1	3	2

25 En la Tabla 1 se muestra que 9 pacientes de 718 que recibieron placebo (1,25%), 5 pacientes de 275 (1,8%) o 4 de 145 (2,75%) que recibieron Paroxetina o Fluoxetina respectivamente padecieron rubor o sofocos. En claro contraste, en el grupo que recibió 50 a 200 mg/día de Flibanserina sólo uno de 802 pacientes padeció rubor. Estos datos sugieren que la flibanserina es útil para el tratamiento de síntomas vasomotores como sofocos en las mujeres menopáusicas.

Ejemplos de formulaciones farmacéuticas

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

			740 mg

La sustancia activa finamente molida, lactosa y algo del almidón de maíz se mezclan entre sí. La mezcla se tamiza,

ES 2 444 707 T3

después se humedece con una solución de polivinilpirrolidona en agua, se amasa, se granula en húmedo y se seca. Los gránulos, el almidón de maíz restante y el estearato de magnesio se tamizan y se mezclan entre sí. La mezcla se comprime para producir comprimidos de forma y tamaño adecuados.

B)

	<u>Comprimidos</u>	<u>por comprimido</u>
5	hidrocloruro de flibanserina	80 mg
	almidón de maíz	190 mg
	lactosa	55 mg
	celulosa microcristalina	35 mg
10	polivinilpirrolidona	15 mg
	carboximetil almidón sódico	23 mg
	estearato de magnesio	2 mg
		400 mg

15 La sustancia activa finamente molida, algo del almidón de maíz, lactosa, celulosa microcristalina y polivinilpirrolidona se mezclan entre sí, la mezcla se tamiza y se trabaja con el almidón de maíz restante y agua para formar un granulado que se seca y se tamiza. El carboximetil almidón sódico y el estearato de magnesio se añaden y se mezclan y la mezcla se comprime para formar comprimidos de un tamaño adecuado.

C)

	<u>Comprimidos revestidos</u>	<u>por comprimido revestido</u>
20	hidrocloruro de flibanserina	5 mg
	almidón de maíz	41,5 mg
	lactosa	30 mg
	polivinilpirrolidona	3 mg
25	estearato de magnesio	0,5 mg
		80 mg

30 La sustancia activa, almidón de maíz, lactosa y polivinilpirrolidona se mezclan profusamente y se humedecen con agua. La masa húmeda se impulsa a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1 mm, se seca a aproximadamente 45°C y los gránulos se hacen pasar después a través del mismo tamiz. Después de haber mezclado el estearato de magnesio, se comprimen núcleos de comprimido convexos con un diámetro de 6 mm en una máquina de preparación de comprimidos. Los núcleos de comprimido así producidos se revisten de manera conocida con una cobertura que consiste esencialmente en azúcar y talco. Los comprimidos revestidos acabados se pulen con cera.

35 D)

	<u>Cápsulas</u>	<u>por cápsula</u>
35	hidrocloruro de flibanserina	150 mg
	almidón de maíz	268,5 mg
	estearato de magnesio	1,5 mg
		420 mg
40		

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 aplica como relleno de

cápsulas de gelatina dura de tamaño 1.

E) Solución para ampollas

	hidrocloruro de flibanserina	50 mg
	cloruro de sodio	50 mg
5	agua para inyecc.	5 ml

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 solución obtenida se filtra libre de pirógenos y el filtrado se transfiere bajo condiciones asépticas a ampollas que son después esterilizadas y selladas por fusión.

F) Supositorios

10	hidrocloruro de flibanserina	50 mg
	grasa sólida	1.650 mg
		1.700 mg

15 Se funde la grasa dura. A 40°C se dispersa homogéneamente la sustancia activa molida. Se enfría hasta 38°C y se vierte en moldes de supositorio ligeramente enfriados.

En una realización preferida particular de la presente invención, la flibanserina se administra en forma de comprimidos revestidos de película específicos. Se enumeran a continuación ejemplos de estas formulaciones preferidas. Los comprimidos revestidos de película enumerados a continuación se pueden fabricar según procedimientos conocidos en la técnica (véase a este fin la solicitud de patente internacional WO 03/097058).

20 G) Comprimido revestido de película

Núcleo

Constituyentes	mg/comprimido
Flibanserina	25,000
Monohidrato de lactosa	71,720
Celulosa microcristalina	23,905
HPMC (Methocel E5)	1,250
Carboximetilcelulosa sódica	2,500
Estearato de magnesio	0,625

Revestimiento

Constituyentes	mg/comprimido
HPMC (Methocel E5)	1,440
Polietilenglicol 6000	0,420
Dióxido de titanio	0,600
Talco	0,514
Óxido de hierro rojo	0,026
Comprimido revestido de película total	128,000

ES 2 444 707 T3

H) Comprimido revestido de película

Núcleo

<u>Constituyentes</u>	mg/comprimido
Flibanserina	50,000
Monohidrato de lactosa	143,440
Celulosa microcristalina	47,810
HPMC (p.ej. Pharmacoat 606)	2,500
Carboximetilcelulosa sódica	5,000
Estearato de magnesio	1,250

Revestimiento

<u>Constituyentes</u>	mg/comprimido
HPMC (p.ej. Pharmacoat 606)	2,400
Polietilenglicol 6000	0,700
Dióxido de titanio	1,000
Talco	0,857
Óxido de hierro rojo	0,043
Comprimido revestido de película total	255,000

5

I) Comprimido revestido de película

Núcleo

<u>Constituyentes</u>	mg/comprimido
Flibanserina	100,000
Monohidrato de lactosa	171,080
Celulosa microcristalina	57,020
HPMC (p.ej. Methocel E5)	3,400
Carboximetilcelulosa sódica	6,800
Estearato de magnesio	1,700

Revestimiento

Constituyentes	mg/comprimido
HPMC (p.ej. Methocel E5)	3,360
Polietilenglicol 6000	0,980
Dióxido de titanio	1,400
Talco	1,200
Óxido de hierro rojo	0,060
Comprimido revestido de película total 347,000	

J) Comprimido revestido de película

Núcleo

Constituyentes	mg/comprimido
Flibanserina	2,000
Fosfato de calcio dibásico, anhidro	61,010
Celulosa microcristalina	61,010
HPMC (Methocel E5)	1,950
Carboximetilcelulosa sódica	2,600
Dióxido de silicio coloidal	0,650
Estearato de magnesio	0,780

5

Revestimiento

Constituyentes	mg/comprimido
HPMC (Methocel E5)	1,440
Polietilenglicol 6000	0,420
Dióxido de titanio	0,600
Talco	0,514
Óxido de hierro rojo	0,026
Comprimido revestido de película total 133,000	

ES 2 444 707 T3

K) Comprimido revestido de película

Núcleo

<u>Constituyentes</u>	mg/comprimido
Flibanserina	100,000
Fosfato de calcio dibásico, anhidro	69,750
Celulosa microcristalina	69,750
HPMC (p.ej. Methocel E5)	2,750
Carboximetilcelulosa sódica	5,000
Dióxido de silicio coloidal	1,250
Estearato de magnesio	1,500

Revestimiento

<u>Constituyentes</u>	mg/comprimido
HPMC (p.ej. Methocel E5)	2,400
Polietilenglicol 6000	0,700
Dióxido de titanio	1,043
Talco	0,857
Comprimido revestido de película total	255,000

5

L) Comprimido revestido de película

Núcleo

<u>Constituyentes</u>	mg/comprimido
Flibanserina	20,000
Monohidrato de lactosa	130,000
Celulosa microcristalina	43,100
Hidroxipropilcelulosa (p.ej. Klucel LF)	1,900
Glicolato de almidón sódico	4,000
Estearato de magnesio	1,000

Revestimiento

Constituyentes	mg/comprimido
HPMC (p.ej. Methocel E5)	2,400
Polietilenglicol 6000	0,700
Dióxido de titanio	1,043
Talco	0,857
Comprimido revestido de película total	205,000

REIVINDICACIONES

1. Uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de flibanserina, opcionalmente en forma de la base libre, las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables y/o opcionalmente en forma de los hidratos y/o solvatos de las mismas para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de síntomas vasomotores.
- 5 2. El uso según la reivindicación 1, caracterizado por que los síntomas vasomotores son síntomas vasomotores asociados con la menopausia.
3. El uso según la reivindicación 1, caracterizado por que los síntomas vasomotores son síntomas vasomotores asociados con menopausia inducida quirúrgicamente.
- 10 4. El uso según la reivindicación 1, caracterizado por que los síntomas vasomotores son síntomas vasomotores asociados con menopausia yatrogénica inducida.
5. El uso según la reivindicación 1 o 4, caracterizado por que los síntomas vasomotores son síntomas vasomotores asociados con el uso de medicación, radiación o agentes quimioterapéuticos.
6. El uso según la reivindicación 1, caracterizado por que los síntomas vasomotores se seleccionan del grupo que consiste en sofocos, sudores nocturnos, cambios de humor e irritabilidad.
- 15 7. El uso según la reivindicación 1, caracterizado por que los síntomas vasomotores se seleccionan del grupo de síntomas vasomotores de moderados a severos asociados con un estado hipogonadal natural o yatrogénico en los hombres.
8. El uso según la reivindicación 7, caracterizado por que los síntomas vasomotores son síntomas vasomotores asociados con el uso de medicación, radiación o agentes quimioterapéuticos.
- 20 9. El uso según la reivindicación 7 o 8, caracterizado por que los síntomas vasomotores son sofocos en los hombres.
10. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por que 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.
- 25 11. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por que la flibanserina se aplica en forma de polimorfo A de flibanserina.
12. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por que la flibanserina se aplica en un intervalo de dosis entre 0,1 y 400 mg por día.