



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 76767

(13) C2

(51) МПК

C07D 233/26 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) СТАБІЛЬНА ПОЛІМОРФНА МОДИФІКАЦІЯ ФЛІБАНСЕРИНУ, СПОСІБ ЇЇ ПРОМИСЛОВОГО ОДЕРЖАННЯ ТА ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ ДЛЯ ОДЕРЖАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

1

2

(21) 2004031505

(22) 30.07.2002

(24) 15.09.2006

(86) РСТ/EP02/08466, 30.07.2002

(31) 01118593.1

(32) 02.08.2001

(33) EP

(31) 01130180.1

(32) 19.12.2001

(33) EP

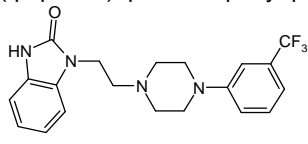
(46) 15.09.2006, Бюл. № 9, 2006 р.

(72) Бомбарда Карло, ІТ, Дубіні Енріка, ІТ, Ежая Антоїне, ІТ

(73) БІДАКЕМ С.П.А., ІТ

(56) EP, 0 526 434, A1, 1993

(57) 1. Кристалічна поліморфна модифікація А (форма А) флібансерину формули 1

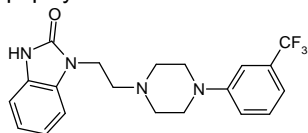
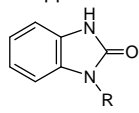


1,

у якої ендотермічний максимум при її термічному аналізі диференціальною сканувальною калориметрією припадає на температуру 161°C.

2. Флібансерин формули 1 у формі А за п.1.

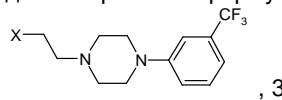
3. Спосіб промислового одержання флібансерину формули 1 за п.1 або п.2

який **відрізняється** тим, що на першій стадії бензімідазолон формули 2

, 2

у якій R означає прийнятну амінозахисну групу, піддають у прийнятному розчиннику, вибраному з групи, яка включає воду, спирти, суміші води зі спиртами, полярні апротонні розчинники і їх суміші

з водою, у присутності прийнятої основи взаємодії з піперазином формули 3



, 3

у якій X означає групу, яка вилучається, вибрану з хлору, броду, йоду, метансульфонату, трифторметансульфонату і пара-толуолсульфонату, і на другій стадії видаляють амінозахисну групу R у прийнятних для такого видалення умовах.

4. Спосіб за п.3, який **відрізняється** тим, що взаємодію сполуки формули 2 із сполукою формули 3 проводять при температурі, яка становить принаймні 50°C.5. Спосіб за п.4, який **відрізняється** тим, що нагріту до необхідної температури реакційну суміш витримують при цій температурі протягом проміжку часу, який становить приблизно від 10 хв до приблизно 12 год.

6. Поліморфна модифікація А флібансерину формули 1, яка одержується способом за будь-яким з пп.3-5.

7. Поліморфна модифікація А флібансерину формули 1 за п.1, 2 або 6 для застосування як лікарського засобу.

8. Застосування поліморфної модифікації А флібансерину формули 1 за п.1, 2 або 6 для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування захворювань, при яких застосування сполук, які мають спорідненість до 5-HT<sub>1A</sub>- і 5-HT<sub>2</sub>-рецепторів, у терапевтично ефективних кількостях має ефективну терапевтичну дію.

9. Застосування поліморфної модифікації А флібансерину формули 1 за п.1, 2 або 6 для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування захворювань, вибраних із групи, яка включає депресію, шизофренію, хворобу Паркінсона, стани тривоги, порушення сну, сексуальні і психічні розлади і вікові порушення пам'яті.

10. Фармацевтична композиція, яка містить як діючу речовину поліморфну модифікацію А флібансерину формули 1 за п.1, 2 або 6, необов'язково в суміші з одним або декількома фармацевтичними носіями, розріджувачами або ексципієнтами.

(13) C2

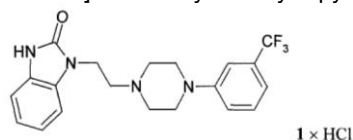
(11) 76767

(19) UA

Даний винахід стосується поліморфної модифікації А флібансерину, способу її промислового одержання, а також її застосування для одержання лікарських засобів.

Передумови створення винаходу.

Сполука 1-[2-(4-(3-трифторметилфеніл)піперазин-1-іл)етил]-2,3-дигідро-1Н-бензімідазол-2-он (флібансерин) описана у формі її гідрохлориду [в заявці EP-A 526434] і має таку хімічну структуру



Флібансерин виявляє спорідненість (афінність) до 5-HT<sub>1A</sub>- і 5-HT<sub>2</sub>-рецепторів. З урахуванням цього така сполука є перспективним терапевтичним агентом, який може використовуватися для лікування різних захворювань, наприклад депресії, шизофренії, хвороби Паркінсона, станів тривоги, порушень сну, сексуальних та психічних розладів, а також вікових порушень пам'яті.

Очевидно, що основною попередньою умовою, дотримання якої служить необхідною передумовою для початку комерційного виробництва фармацевтичної діючої речовини і її надходження в продаж як апробованого лікарського засобу, є точне визначення її фармацевтичної активності. Однак до фармацевтичної діючої речовини пред'являється й багато різних інших вимог. Подібні вимоги, яким повинна відповідати фармацевтична діюча речовина, засновані на різних параметрах, пов'язаних із природою самої діючої речовини. Як приклад таких параметрів можна назвати, але не обмежуючись тільки ними, стабільність діючої речовини в різних навколишніх умовах, її стабільність у процесі приготування лікарського засобу, а також її стабільність у кінцевих лікарських препаратах. Фармацевтична діюча речовина, яка використовується для одержання фармацевтичних препаратів або композицій, повинна мати максимально можливий ступінь чистоти, а також повинна залишатися стабільною при її тривалому зберіганні в різних навколишніх умовах. Обов'язкове дотримання цієї вимоги зумовлено необхідністю виключити застосування лікарських препаратів, у яких разом із власне діючою речовиною присутні, наприклад, продукти її розкладу. У цих випадках лікарський препарат може містити діючу речовину в кількості, яка менша за вказану виробником.

Важливе значення має також рівномірний розподіл діючої речовини в лікарській композиції і, зокрема, при необхідності її введення в низькому дозуванні. Забезпечити рівномірний розподіл діючої речовини в лікарській композиції можна за рахунок зменшення величини її частинок до прийнятного рівня, наприклад подрібненням. Оскільки при одержанні лікарського препарату слід по можливості практично повністю виключити розкладання фармацевтичної діючої речовини, яке супроводжує її подрібнення (або мікронізацію), незважаючи на наявність жорстких умов, необхідних для проведення цього процесу, обов'язковою вимогою, якій повинна відповідати діюча речовина, є її висо-

ка стабільність у процесі подрібнення. Одержання гомогенної фармацевтичної композиції з постійно відтворюваним заданим вмістом у ній діючої речовини можливо тільки при досить високій її стабільності в процесі її подрібнення.

Інша проблема, яка може виникати в процесі подрібнення діючої речовини при одержанні необхідної фармацевтичної композиції, пов'язана із підведенням енергії до кристалів, що супроводжує подібний процес, і з прикладенням до їх поверхні механічного навантаження. За певних умов вказані фактори можуть приводити до поліморфних змін, до перетворення кристалічної структури в аморфну або до зміни кристалічних ґрат. Оскільки для одержання фармацевтичної композиції потрібної фармацевтичної якості необхідно забезпечити наявність у кристалів діючої речовини завжди однієї і тієї ж морфології, до стабільності і властивостей кристалічної діючої речовини з урахуванням цього аспекту також пред'являються підвищені вимоги.

Стабільність фармацевтичної діючої речовини у фармацевтичних композиціях має також важливе значення для встановлення терміну придатності конкретного лікарського засобу, який визначається як проміжок часу, протягом якого лікарський засіб можна без якого-небудь ризику вводити в організм. З цієї причини наявність у діючої речовини, яка входить до складу вказаних лікарських засобів, високої стабільності при різних умовах зберігання є ще однією перевагою і для пацієнта, і для виробника.

Крім розглянутих вище вимог, які пред'являються до фармацевтичних діючих речовин, загалом слід враховувати і той факт, що будь-яка зміна твердофазного стану фармацевтичної композиції, яка дозволяє поліпшити її фізичну і хімічну стабільність, забезпечує досягнення істотних переваг перед формами того ж самого лікарського засобу, які мають меншу стабільність.

Виходячи з вищевикладеного, в основу даного винаходу була покладена задача одержати нову стабільну кристалічну форму флібансерину, яка задовольняла б вказаним вище строгим вимогам, які пред'являються до фармацевтичних діючих речовин.

При створенні винаходу несподівано було встановлено, що флібансерин у вигляді вільної основи у певній поліморфній модифікації задовольняє вказаним вище вимогам.

При створенні винаходу було встановлено також, що залежно від вибору умов, які можна використовувати в процесі синтезу флібансерину, він утворюється у вигляді вільної основи в різних кристалічних модифікаціях, а саме, у поліморфних модифікаціях А і В.

Так, зокрема, було встановлено, що можливість цілеспрямованого одержання подібних різних модифікацій визначається відповідним вибором технологічних умов проведення процесу синтезу флібансерину.

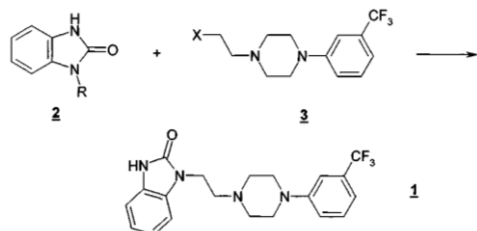
Крім цього несподівано було встановлено, що поліморфна модифікація А, яку можна одержувати в кристалічній формі за рахунок вибору особливих умов проведення реакції, задовольняє вказаним

вище строгим вимогам і тим самим дозволяє вирішити покладену в основу винаходу задачу. Відповідно до цього в даному винаході пропонується поліморфна модифікація А флібансерину. Температура плавлення цієї поліморфної модифікації А флібансерину становить близько 161°C (при визначенні за допомогою диференціальної сканувальної калориметрії (ДСК) при швидкості нагрівання 10К/хв.).

Поліморфна модифікація В є менш стабільною модифікацією флібансерину з температурою плавлення близько 120°C (при визначенні за допомогою ДСК при швидкості нагрівання 10К/хв.). На відміну від поліморфної модифікації В, яка виявляє меншу стабільність під впливом, наприклад, механічного навантаження в процесі подрібнення, поліморфна модифікація А відповідає вищезгаданним вимогам до стабільності фармацевтичної діючої речовини.

Ще одним об'єктом даного винаходу є спосіб одержання поліморфної модифікації А флібансерину в промисловому масштабі. Цей запропонований у винаході спосіб проілюстрований на схемі 1.

Схема 1



Відповідно до цієї схеми бензimidазолон формули 2 піддають у лужних реакційних умовах у прийнятному розчиннику взаємодії з похідним піперазину формули 3 з одержанням сполуки формули 1. Група R у сполуці формули 2 означає амінозахисну групу. Такою захисною групою може служити будь-яка з груп, які звичайно використовуються для захисту функціональної аміногрупи. Як приклад подібних захисних груп можна назвати алкіл, заміщений алкіл, гетерозааміщений алкіл, ненасичений алкіл, алкілзаміщені гетероатоми, заміщений або незаміщений феніл, заміщений або незаміщений бензил, а також алкоксикарбонільні й арилоксикарбонільні групи. Переважними захисними групами є бутил, 1,1-дифенілметил, метоксиметил, бензил оксиметил, трихлоретоксиметил, піролідинометил, ціанометил, півалоїлоксиметил, аліл, 2-пропеніл, трет-бутилдиметилсиліл, метоксигрупу, тіометил, 4-метоксифеніл, бензил, 4-метоксибензил, 2,4-диметоксибензил, 2-нітробензил, трет-бутоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл, феноксикарбоніл, 4-хлорфеноксикарбоніл, 4-нітрофеноксикарбоніл, метоксикарбоніл і етоксикарбоніл. Серед цих захисних груп найбільш переважними є трет-бутоксикарбоніл, етоксикарбоніл, метоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл, феноксикарбоніл і 2-пропеніл, при цьому остання з вказаних груп є найбільш переважною. X у сполуці формули 3 означає групу, яка вилучається, вибрану з хлору, бром, йоду, метансульфонату, трифторметансульфонату і пара-толуолсульфонату. Переважно X являє собою хлор, бром або йод, з яких хлор є найбільш переважним. Як відповідні розчинники

для проведення реакції можна використовувати воду, спирти, суміші води зі спиртами, а також полярні апротонні розчинники і їх суміші з водою. Переважними для проведення реакції розчинниками є диметилформамід, диметилсульфоксид, ацетонітрил, тетрагідрофуран, діоксан, метанол, етанол, ізопропанол і суміші одного або декількох вказаних розчинників з водою. Найбільш переважно використовувати розчинники, які добре змішуються з водою. Переважно при цьому використовувати як розчинник суміш води з одним з таких спиртів, як метанол, етанол або ізопропанол. У переважному варіанті як розчинник використовують суміш води і ізопропанолу. Як основу можна використовувати карбонати лужних або лужноземельних металів, таких як літій, натрій, калій і кальцій, тобто карбонат натрію, карбонат літію, карбонат калію і карбонат кальцію, переважним з яких є карбонат калію. Крім цього як основу можна також використовувати гідроксид карбонату літію, натрію і калію. В іншому переважному варіанті можна також використовувати гідроксиди лужних або лужноземельних металів, таких як літій, натрій, калій, магній і кальцій, при цьому більш переважно використовувати розчини гідроксиду натрію, гідроксиду калію, гідроксиду літію і гідроксиду кальцію в спиртах або у воді. Найбільш переважною основою є гідроксид натрію. Основу переважно додавати до реакційної суміші у вигляді її водного розчину, переважно у вигляді її концентрованих водних розчинів, наприклад при концентрації від 30 до 50% у відношенні маси до об'єму. У переважному варіанті використовують водний розчин гідроксиду натрію з концентрацією приблизно 45% у відношенні маси до об'єму.

Сполуки формул 2 і 3 піддають взаємодії між собою з молярному співвідношенні від 1:1 до 1:2, переважно від 1:1,1 до 1:1,5. Як вказано вище, переважно для проведення реакції відповідно до запропонованого у винаході способу суміш розчинників є суміш води і ізопропанолу. У такій суміші масове співвідношення між водою і ізопропанолом переважно становить від 10:1 до 1:1, більш переважно від 8:1 до 3:1, найбільш переважно від 7:1 до 5:1. На моль сполуки формули 2 вищевказану суміш розчинників використовують у кількості приблизно від 2 до 10кг, переважно від 3 до 8кг, найбільш переважно від 4 до 7кг. У переважному варіанті реакцію проводять з використанням як основи водного розчину гідроксиду натрію з концентрацією приблизно 45% у відношенні маси до об'єму. На моль сполуки формули 2 такий розчин гідроксиду натрію використовують у кількості приблизно від 0,1 до 1,5кг, переважно від 0,2 до 1,0кг, найбільш переважно від 0,3 до 0,6кг. Реакційну суміш, яка складається зі сполук формул 2, 3 і основи, розчинених у прийнятному розчиннику з переліку вказаних вище, переважно нагрівають до температури принаймні 50°C. У переважному варіанті реакцію проводять в інтервалі температур від 60°C до температури кипіння використовуваного розчинника. Найбільш переважно проводити реакцію в інтервалі температур від 70 до 90°C. Реакційну суміш витримують при вказаній температурі протягом проміжку часу, який становить від приблизно 10хв. до приблизно 12год., переважно

від приблизно 15хв. до приблизно 6год., більш переважно від приблизно 30хв. до приблизно 3год. Найбільш переважна тривалість витримання реакційної суміші при вищевказаній температурі становить приблизно від 45 до 60хв.

На наступній стадії видаляють захисну групу R. Умови видалення захисної групи залежать від вибору групи R. Так, наприклад, якщо R означає бензил, то таку захисну групу видаляють гідруванням в оцтовій кислоті в присутності прийнятного каталізатора (наприклад Pd на вугіллі) або ж її видаляють обробкою водною HBr. У тому ж випадку, якщо R означає метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, феноксикарбоніл або 4-нітрофеноксикарбоніл, таку захисну групу можна видаляти, наприклад, обробкою водними розчинами лугів, такими як (водний) розчин NaOH або (водний) розчин KOH. Якщо ж R означає трет-бутоксикарбоніл, то його можна видаляти, наприклад, у водній HCl або HBr. Якщо R означає 2-пропеніл, який є переважною захисною групою, то в цьому випадку його видаляють у кислому реакційному середовищі. У найбільш переважному варіанті 2-пропенільну групу видаляють обробкою сильною мінеральною кислотою, переважно кислотою, вибраною з групи, яка включає бромистоводневу кислоту, хлористоводневу кислоту і сірчану кислоту, більш переважно обробкою хлористоводневою кислотою. Хлористоводневу кислоту можна додавати до реакційної суміші в газоподібному вигляді або ж у вигляді її водних розчинів, при цьому її додавання у вигляді водних розчинів є переважним. Хлористоводневу кислоту особливо переважно додавати у вигляді її концентрованої розчину (приблизно 36%-ного у відношенні маси до об'єму). На моль сполуки формули 2 слід додавати принаймні один моль хлористоводневої кислоти. Кількість концентрованої хлористоводневої кислоти, яка додається до реакційної суміші, (36%-ної у відношенні маси до об'єму) переважно становить від 50 до 500г, більш переважно від 80 до 250г, на моль сполуки формули 2. На моль використовуваної сполуки формули 2 найбільш переважно додавати приблизно від 120 до 160г концентрованої водної хлористоводневої кислоти (36%-ної у відношенні маси до об'єму). При необхідності до реакційної суміші можна додавати додаткову кількість води. Після завершення реакції приблизно від 30 до 70%, переважно від 35 до 60%, розчинника видаляють шляхом його відгону при температурі приблизно від 70 до 90°C. Потім значення pH залишку додаванням водного гідроксиду натрію (45%-ного у відношенні маси до об'єму) встановлюють при температурі від 60 до 80°C приблизно на 5-9, переважно приблизно на 6-8. Після цього значення pH додаванням водного гідроксиду натрію (45%-ного у відношенні маси до об'єму) встановлюють при температурі приблизно від 40 до 55°C приблизно на 8-9. Потім реакційну суміш охолоджують до температури приблизно 20-40°C, переважно приблизно 30-35°C, і центрифугують. Отриманий у результаті залишок промивають водою в кількості приблизно від 100 до 750мл, переважно від 200 до 500мл, найбільш переважно від приблизно 300 до 400мл, на моль використовуваної сполуки формули 2 і ізопропанолом (у кількості приблизно від 50

до 250 г, переважно від приблизно 100 до 200г, на моль сполуки формули 2), а потім знову промивають водою до повного видалення хлоридів. Отриманий таким шляхом продукт при необхідності можна піддавати додатковому очищенню. Переважно таке очищення проводять шляхом кристалізації сполуки формули 1, наприклад з ацетону.

Ще одним об'єктом даного винаходу є поліморфна модифікація A флібансерину, яка одержується описаним вище способом.

Нижче спосіб одержання поліморфної модифікації A флібансерину проілюстрований на прикладі її синтезу. Слід, однак, відзначити, що в цьому прикладі розглянутий тільки один з можливих варіантів здійснення винаходу, який не обмежує його обсягу.

#### Приклад

У реактор, який містить 2500кг води і 200кг 45%-ного водного гідроксиду натрію, завантажують 375кг 1-[(3-трифторметил)феніл]-4-(2-хлоретил)піперазину. Потім при перемішуванні додають 169,2кг 1-(2-пропеніл)-1,3-дигідробензимидазол-2Н-ону, 780кг ізопропанолу, 2000кг води і 220кг 45%-ного водного гідроксиду натрію. Реакційну суміш нагрівають до 75-85°C і додають 160кг концентрованої соляної кислоти і 200кг води. Реакційну суміш перемішують при постійній температурі протягом приблизно 45хв. Осад, отриманий після відгону суміші води і ізопропанолу (близько 3000кг), охолоджують до температури приблизно 65-75°C і його значення pH встановлюють на 6,5-7,5 додаванням 125кг 45%-ного водного гідроксиду натрію. Після охолодження залишку до температури приблизно 45-50°C його значення pH встановлюють на 8-9 додаванням приблизно 4кг 45%-ного водного гідроксиду натрію. Потім реакційну суміш охолоджують до 30-35°C і центрифугують. Отриманий у результаті залишок промивають 340л води і 126л ізопропанолу, а потім водою до повного видалення хлоридів. Вологий продукт сушать у вакуумі при 45-55°C, одержуючи 358кг сирого флібансерину у вигляді його поліморфної модифікації A. Отриманий таким шляхом сирий продукт завантажують у реактор, який містить 1750кг ацетону, і отриману суміш при перемішуванні нагрівають із зворотним холодильником. Потім отриманий розчин фільтрують і фільтрат концентрують перегонкою. Далі протягом приблизно 1 год температуру підтримують на рівні 0-5°C, після чого тверду речовину, яка випала в осад, відокремлюють фільтрацією і сушать при 55°C протягом принаймні 12год. Остаточний вихід чистого флібансерину в поліморфній модифікації A становить 280кг.

Характеристики описаної вище поліморфної модифікації A флібансерину визначали за допомогою ДСК (диференціальна сканувальна калориметрія). За даними ДСК-аналізу ендотермічний максимум для поліморфної модифікації A флібансерину припадає на температуру приблизно 161°C. Для визначення характеристик поліморфної модифікації A флібансерину за допомогою ДСК використовували систему Mettler TA 3000, обладнану процесором TC 10-A і коміркою DSC 20. Дані одержували при швидкості нагрівання 10K/хв.

Характеристики поліморфної модифікації А флібансерину визначали також рентгенівською порошковою дифрактометриєю. Порошкову рент-

генограму поліморфної модифікації А одержували з використанням наступних умов.

Устаткування	дифрактометр Philips PW 1800/10, обладнаний цифровим комп'ютером MicroVax 2000
Встановлювальні параметри	Рентгенівське випромінювання: тип трубки: Cu (довге гостре фокусування) довжини хвиль ( $\lambda$ ): $K_{\alpha 1}=1,54060 \text{ \AA}$ $K_{\alpha 2}=1,54439 \text{ \AA}$ співвідношення інтенсивностей ( $\alpha 2/\alpha 1$ ):0,500 початковий кут [ $^{\circ}2\theta$ ]: 2,000 кінцевий кут [ $^{\circ}2\theta$ ]: 60,000 крок сканування [ $^{\circ}2\theta$ ]: 0,020 максимальна інтенсивність [с]: 7310,250 режим сканування: безперервний мінімальна ширина піка біля вершини: 0,00 максимальна ширина піка біля вершини: 1,00 базова ширина піка: 2,00 мінімальна значущість: 0,75 кількість піків: 69
Генератор:	висока напруга: 50кВ сила струму на трубці: 30мА

Порошкова рентгенограма, отримана для поліморфної модифікації А, представлена на доданому до опису кресленні. Значення, які відповідають цій рентгенограмі, наведені нижче в таблиці 1.

Таблиця 1

Кут [ $^{\circ}2\theta$ ]	Значення d $\alpha 1$ [Å]	Значення d $\alpha 2$ [Å]	Ширина піка [ $^{\circ}2\theta$ ]	Інтенс-ть піка [к-сть імпульсів]	Інтенс-ть фону [к-сть імпульсів]	Відносна ін- тенс-ть [%]	Значущість
5,195	16,9967	17,0390	0,960	8	69	0,1	1,05
9,045	9,7689	9,7931	0,100	92	96	1,3	0,97
9,335	9,4660	9,4896	0,080	114	98	1,6	0,88
10,025	8,8160	8,8379	0,140	400	100	5,5	7,18
10,595	8,3430	8,3637	0,140	204	102	2,8	3,46
11,290	7,8309	7,8503	0,140	467	104	6,4	6,91
13,225	6,6891	6,7058	0,180	548	112	7,5	13,10
14,595	6,0642	6,0793	0,180	404	121	5,5	9,17
15,460	5,7268	5,7410	0,140	4186	125	57,3	23,20
16,655	5,3185	5,3317	0,200	515	130	7,0	12,38
17,085	5,1856	5,1985	0,100	1347	132	18,4	2,78
17,285	5,1260	5,1388	0,060	1399	135	19,1	2,26
17,420	5,0866	5,0992	0,100	1204	135	16,5	4,71
18,140	4,8863	4,8984	0,180	1043	139	14,3	13,14
18,650	4,7538	4,7656	0,120	1063	142	14,5	0,91
19,140	4,6332	4,6447	0,140	7310	144	100,0	32,77
19,820	4,4757	4,4869	0,160	3624	146	49,6	9,02
20,080	4,4184	4,4294	0,140	5402	149	73,9	21,06
20,385	4,3530	4,3638	0,160	2652	149	36,3	23,25
21,215	4,1845	4,1949	0,160	369	154	5,0	5,78
21,890	4,0570	4,0670	0,200	773	156	10,6	3,09
22,630	3,9259	3,9357	0,280	4277	161	58,5	74,66
23,210	3,8291	3,8386	0,120	484	164	6,6	3,33
24,355	3,6516	3,6607	0,060	2725	169	37,3	1,16
24,610	3,6144	3,6234	0,140	3540	172	48,4	17,08
24,995	3,5596	3,5684	0,100	529	174	7,2	1,01
25,260	3,5228	3,5316	0,120	557	174	7,6	3,02
26,575	3,3514	3,3597	0,240	2421	182	33,1	42,58
27,155	3,2811	3,2893	0,140	676	185	9,2	1,32
27,310	3,2629	3,2710	0,100	767	185	10,5	2,75
27,865	3,1991	3,2071	0,120	420	188	5,7	1,08
28,210	3,1608	3,1686	0,100	1467	190	20,1	0,79
28,325	3,1482	3,1560	0,140	1789	190	24,5	4,41
28,650	3,1132	3,1210	0,180	1204	190	16,5	11,65
29,520	3,0234	3,0309	0,220	1011	196	13,8	15,74
30,250	2,9521	2,9594	0,120	159	199	2,2	1,22
31,105	2,8729	2,8800	0,360	282	204	3,9	8,14
31,905	2,8026	2,8096	0,100	339	207	4,6	0,96

Продовження таблиці 1

32,350	2,7651	2,7720	0,120	237	210	3,2	3,01
33,300	2,6884	2,6950	0,180	1347	216	18,4	14,06
33,640	2,6620	2,6686	0,100	404	216	5,5	1,45
34,880	2,5701	2,5765	0,200	202	222	2,8	1,04
35,275	2,5422	2,5486	0,240	299	225	4,1	4,84
36,055	2,4890	2,4952	0,280	202	228	2,8	3,78
36,910	2,4333	2,4393	0,320	169	234	2,3	0,90
37,160	2,4175	2,4235	0,120	216	234	3,0	2,14
37,680	2,3853	2,3912	0,240	240	237	3,3	1,58
39,435	2,2831	2,2888	0,280	449	246	6,1	2,67
39,675	2,2698	2,2755	0,080	396	246	5,4	0,82
40,325	2,2347	2,2403	0,160	520	250	7,1	0,95
40,930	2,2031	2,2086	0,120	480	253	6,6	2,66
41,445	2,1769	2,1823	0,240	372	256	5,1	2,65
41,990	2,1499	2,1552	0,120	538	259	7,4	1,31
42,670	2,1172	2,1225	0,160	428	262	5,9	1,45
43,145	2,0950	2,1002	0,120	433	266	5,9	1,50
44,190	2,0478	2,0529	0,160	376	269	5Д	0,89
46,095	1,9675	1,9724	0,160	279	279	3,8	0,86
46,510	1,9509	1,9558	0,240	310	282	4,2	0,87
48,305	1,8826	1,8872	0,200	506	292	6,9	2,06
48,900	1,8610	1,8657	0,240	615	296	8,4	1,67
50,330	1,8115	1,8160	0,160	437	303	6,0	1,73
51,035	1,7881	1,7925	0,080	416	306	5,7	0,93
53,550	1,7099	1,7141	0,480	177	317	2,4	2,84
54,500	1,6823	1,6865	0,400	130	324	1,8	1,37
55,420	1,6565	1,6606	0,320	130	328	1,8	1,72
56,220	1,6348	1,6389	0,320	121	331	1,7	0,87
56,770	1,6203	1,6243	0,240	142	335	1,9	1,59
57,405	1,6039	1,6079	0,240	112	339	1,5	1,19
58,500	1,5764	1,5804	0,240	67	342	0,9	1,57

З урахуванням фармацевтичної ефективності флібансерину ще одним об'єктом даного винаходу є застосування поліморфної модифікації А флібансерину як лікарського засобу.

Наступним об'єктом даного винаходу є застосування поліморфної модифікації А флібансерину для одержання фармацевтичної композиції, призначеної для лікування захворювань, при яких застосування сполук, які мають спорідненість до 5-HT<sub>1A</sub>- і 5-HT<sub>2</sub>-рецепторів, може мати ефективну терапевтичну дію.

Ще одним об'єктом даного винаходу є застосування поліморфної модифікації А флібансерину для одержання фармацевтичної композиції, призначеної для лікування захворювань, вибраних із групи, яка включає депресію, шизофренію, хворобу Паркінсона, стани тривоги, порушення сну, сексуальні і психічні розлади, а також вікові порушення пам'яті.

Даний винахід стосується, зокрема, застосування поліморфної модифікації А флібансерину для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування розладів статевго потягу.

У переважному варіанті даний винахід стосується застосування поліморфної модифікації А флібансерину для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування порушень і розладів, вибраних із групи, яка включає гіпоактивний статевий потяг, втрату статевго потягу, відсутність статевго потягу, зниження статевго потягу, пригнічення статевго потягу, втрату лібідо, порушення лібідо і фригидність.

Найбільш переважним є відповідно до вина-

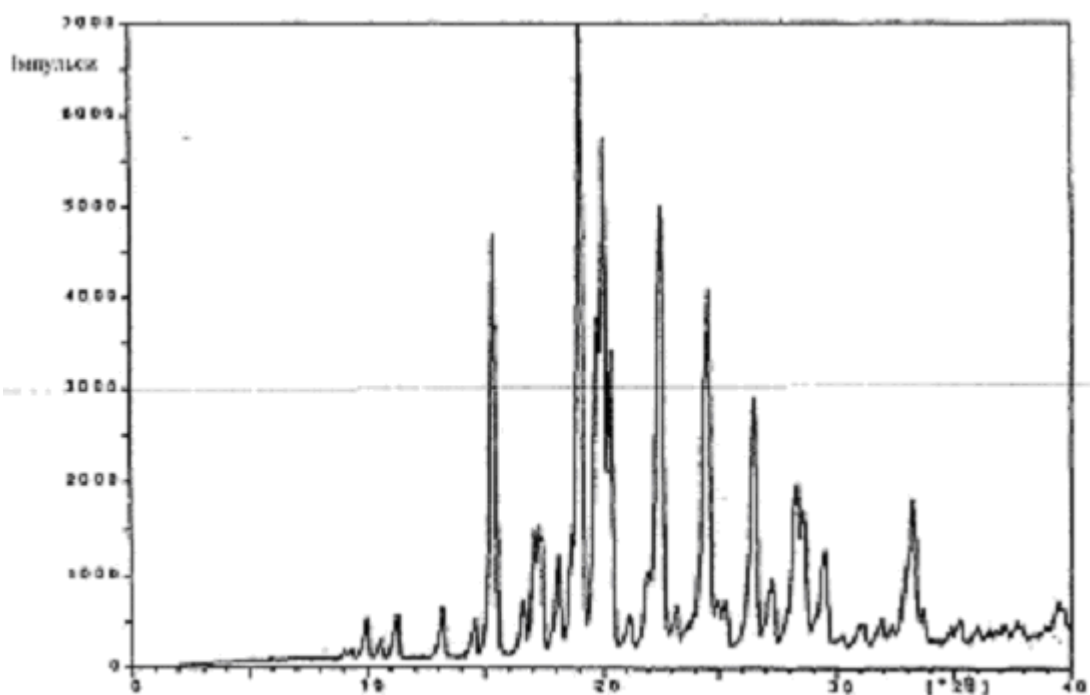
ходу застосування поліморфної модифікації А флібансерину для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування порушень і розладів, вибраних із групи, яка включає гіпоактивний статевий потяг, втрату статевго потягу, відсутність статевго потягу, зниження статевго потягу і пригнічення статевго потягу. В особливо переважному варіанті винахід стосується застосування поліморфної модифікації А флібансерину для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування порушень і розладів, вибраних із групи, яка включає гіпоактивний статевий потяг і втрату статевго потягу.

Згаданий вище терапевтичний ефект від застосування поліморфної модифікації А флібансерину може в однаковому ступені виявлятися і при лікуванні чоловіків, і при лікуванні жінок. Однак відповідно до ще одного об'єкту даного винаходу в ньому пропонується застосування поліморфної модифікації А флібансерину для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування сексуальної дисфункції в жінок.

Позитивний ефект від застосування поліморфної модифікації А флібансерину можна спостерігати незалежно від того, чи є той чи інший розлад або порушення вродженим або ж набутиим, а також незалежно від його етіології (чи зумовлено воно органічними факторами, до яких належать і фізичні, і індуковані ліками фактори, психогенними факторами, комбінаціями органічних факторів, до яких належать і фізичні, і індуковані ліками фактори, і психогенних факторів або ж не встановленими факторами).

У винаході пропонуються також фармацевтичні композиції, які крім одного або декількох фармацевтичних носіїв, розріджувачів або ексципієнтів містять як діючу речовину поліморфну модифікацію А флібансерину. Для фармацевтичного застосування поліморфну модифікацію А флібансерину можна включати до складу звичайного фармацевтичного препарату у твердій або рідкій формі або у вигляді спрею. Запропонована у винаході фармацевтична композиція може бути представлена у формі, придатній для перорального, ректального або парентерального введення або для назальної інгаляції, при цьому до переважних лікарських форм належать, наприклад, капсули, таблетки, таблетки з покриттям, ампули, супозиторії і назальний спрей.

Діючу речовину можна поміщати в ексципієнти або носії, які звичайно використовуються у фармацевтичних композиціях, такі, наприклад, як тальк, гуміарабік, лактоза, желатин, стеарат магнію, кукурудзяний крохмаль, водні або неводні наповнювачі, полівінілпіролідон, напівсинтетичні гліцериди жирних кислот, бензалконійхлорид, фосфат натрію, ЕДТК і полісорбат 80. Фармацевтичні композиції переважно одержувати у вигляді розрахованих на одне введення в організм лікарський форм, кожна з яких містить діючу речовину в уніфікованій разовій дозі. Вміст діючої речовини в кожній лікарській формі, розрахований на одне введення в організм, може становити від 0,01 до 100мг, переважно від 0,1 до 50мг.



Фігура 1. Порошкова рентгенограма поліморфної модифікації А