

ROYAUME DU MAROC  
-----  
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)  
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE  
-----



المملكة المغربية  
-----  
المكتب المغربي  
للملكية الصناعية والتجارية  
-----

## (12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication :  
**MA 31757 B1**

(51) Cl. internationale :  
**A61K 31/496; A61P 9/14**

(43) Date de publication :  
**01.10.2010**

---

(21) N° Dépôt :  
**32746**

(22) Date de Dépôt :  
**08.04.2010**

(30) Données de Priorité :  
**12.09.2007 US 60/971,605**

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :  
**PCT/EP2008/062011 11.09.2008**

(71) Demandeur(s) :  
**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, Binger Strasse 173 55216  
Ingelheim Am Rhein (DE)**

(72) Inventeur(s) :  
**HANES, Vladimir ; VERBEEK, Annelies**

(74) Mandataire :  
**CABINET CHARDY**

---

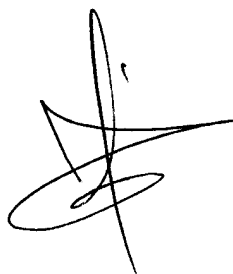
(54) Titre : **TRAITEMENT DE SYMPTOMES VASOMOTEURS**

(57) Abrégé : LA PRÉSENTE INVENTION A POUR OBJET UN PROCÉDÉ DE TRAITEMENT DES SYMPTÔMES VASOMOTEURS COMPRENANT L'ADMINISTRATION D'UNE QUANTITÉ EFFICACE SUR LE PLAN THÉRAPEUTIQUE DE FLIBANSÉRINE.

**Abrégé**

L'invention concerne un procédé pour le traitement de symptômes vasomoteurs comprenant l'administration d'une quantité thérapeutiquement efficace de flibansérine.

5



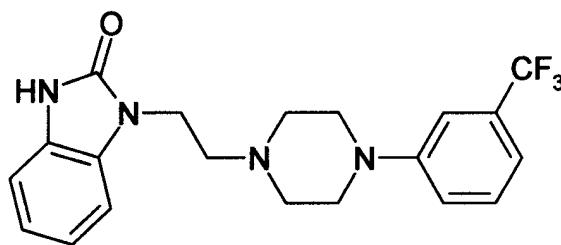
Dix SEPTIÈME ET DERNIER FEUILLET  
RABAT, LE

## Traitement de symptômes vasomoteurs

La présente invention concerne des procédés pour le traitement de symptômes vasomoteurs associés à la ménopause comprenant l'administration d'une quantité thérapeutiquement efficace de flibansérine.

### Description de l'invention

Le composé 1-[2-(4-(3-trifluorométhyl-phényl)pipérazin-1-yl)éthyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-one (flibansérine) est divulgué sous la forme de son chlorhydrate dans la demande de brevet européen EP-A-526434 et a la structure chimique suivante:



**1** x HCl

La flibansérine présente une affinité pour le récepteur 5-HT<sub>1A</sub> et le récepteur 5-HT<sub>2</sub>. Elle est par conséquent un agent thérapeutique prometteur pour le traitement de nombreuses maladies, par exemple la dépression, la schizophrénie et l'anxiété.

Pendant la transition ménopausique, les femmes ressentent fréquemment divers symptômes qui sont attribués à la privation d'oestrogènes due une insuffisance ovarienne. La ménopause est définie comme la cessation des menstruations chez les femmes. La survenance de la ménopause est déterminée rétrospectivement et est établie après douze mois d'aménorrhée. La ménopause survient chez la plupart des femmes âgées de 40 à 55 ans. La transition ménopausique est caractérisée par des bouffées de chaleur, des maux de tête, des sueurs nocturnes, des vaginites atrophiques, des infections urinaires fréquentes, des mains et des pieds froids, des pertes de mémoire et une incapacité à se concentrer. Les indicateurs émotionnels de la transition ménopausique comprennent l'anxiété, la détresse, l'irritabilité, les changements d'humeur, la dépression et un désir sexuel amoindri. Les symptômes indésirables qui sont attribués aux changements intervenant dans le corps de la femme en transition ménopausique sont trop nombreux à énumérer.

Certains des symptômes, par exemple l'atrophie vulvaire et vaginale, peuvent être clairement attribués à un manque d'oestrogènes; mais les bouffées de chaleur ont toutes les chances de résulter d'une altération du point de consigne de la thermorégulation du système nerveux central (SNC) situé dans la partie antérieure de l'hypothalamus. Les bouffées de chaleur, également connues sous le nom de "bouffées vasomotrices" ou "flushs cutanés" sont très courantes chez les femmes périménopausées et postménopausées. La dilatation des vaisseaux sanguins périphériques a pour résultat un rougissement et un échauffement de la peau pendant une bouffée de chaleur. D'autres symptômes tels que rythme cardiaque accéléré, sueurs nocturnes, maux de tête, vertiges, prise de poids, fatigue et insomnie peuvent être associés à une bouffée de chaleur. Les bouffées de chaleur peuvent apparaître avant la cessation des menstrues et peuvent être le premier signe de l'approche de la ménopause. Pendant la période périménopausique, environ 75% des femmes se plaignent de bouffées de chaleur. Chez la plupart de ces femmes, les symptômes dureront environ 1 an. Environ un tiers des femmes postménopausées feront état de symptômes qui durent jusqu'à 5 ans après la ménopause naturelle, et les bouffées de chaleur peuvent persister jusqu'à 15 ans chez 20% des femmes ou plus. La ménopause induite par chirurgie est associée à une probabilité d'environ 90% de bouffées de chaleur pendant la première année, et les bouffées de chaleur associées à la ménopause chirurgicale sont souvent plus abruptes et sévères et peuvent durer plus longtemps que celles associées à une ménopause non chirurgicale.

Le Bureau du recensement des États-Unis estime qu'actuellement, 49 millions d'Américaines ont plus de 50 ans. Donc, aujourd'hui, il se pourrait que plus de 32 millions de femmes aux États-Unis aient des bouffées de chaleur et que jusqu'à 6 millions aient signalé des symptômes sévères.

Or, des résultats expérimentaux d'études effectuées sur des patients souffrant de troubles dépressifs ont montré que la flibansérine pouvait être utile pour le traitement de symptômes vasomoteurs (par exemple, bouffées de chaleur, sueurs nocturnes, changements d'humeur et irritabilité).

En conséquence, la présente invention concerne un procédé pour le traitement de symptômes vasomoteurs comprenant l'administration d'une quantité thérapeutiquement efficace de

flibansérine, optionnellement sous la forme de la base libre, des sels d'addition d'acide pharmacologiquement acceptables et/ou optionnellement sous la forme de leurs hydrates et/ou solvates.

- 5 Dans un autre aspect, la présente invention concerne un procédé pour le traitement de symptômes vasomoteurs associés à la transition ménopausique comprenant l'administration d'une quantité thérapeutiquement efficace de flibansérine, optionnellement sous la forme de la base libre, des sels d'addition d'acide pharmacologiquement acceptables et/ou optionnellement sous la forme de leurs hydrates et/ou solvates.

10

Comme des symptômes vasomoteurs n'apparaissent pas uniquement en raison d'une ménopause survenant naturellement mais peuvent également être dus à une ménopause induite chirurgicalement (par exemple, hystérectomie et ovariectomie bilatérale) ou à l'utilisation de médicaments (par exemple, modulateurs sélectifs des récepteurs aux

15

oestrogènes, analogues GnRH et inhibiteurs d'aromatase) ou induits par radiation et agents chimiothérapeutiques, la présente invention concerne un procédé pour le traitement ou la prévention de symptômes vasomoteurs associés à une ménopause induite iatrogéniquement, comprenant l'administration d'une quantité thérapeutiquement efficace de flibansérine, optionnellement sous la forme de la base libre, des sels d'addition d'acide

20

pharmacologiquement acceptables et/ou optionnellement sous la forme de leurs hydrates et/ou solvates.

Dans un autre mode de réalisation, la présente invention concerne un procédé pour le traitement de bouffées de chaleur, de sueurs nocturnes, de changements d'humeur et

25

d'irritabilité, comprenant l'administration d'une quantité thérapeutiquement efficace de flibansérine, optionnellement sous la forme de la base libre, des sels d'addition d'acide pharmacologiquement acceptables et/ou optionnellement sous la forme de leurs hydrates et/ou solvates.

30

Un autre aspect de la présente invention concerne l'utilisation de flibansérine pour le traitement de symptômes vasomoteurs modérés à sévères, associés à un état hypogonadique naturel ou iatrogénique chez l'homme.

Un autre aspect encore de la présente invention concerne l'utilisation de flibansérine pour le traitement de bouffées de chaleur chez l'homme, de préférence des hommes hypogonadiques, des hommes suivant un traitement de privation androgénique ou ceux qui ont subi une castration.

5

Un autre mode de réalisation de l'invention concerne l'utilisation de flibansérine, optionnellement sous la forme de la base libre, des sels d'addition d'acide pharmacologiquement acceptables et/ou optionnellement sous la forme de leurs hydrates et/ou solvates pour la préparation d'un médicament pour le traitement de l'une quelconque des conditions susmentionnées. Comme déjà mentionné ci-dessus, la flibansérine peut être utilisée sous la forme de la base libre, optionnellement de ses sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables et/ou optionnellement sous la forme de leurs hydrates et/ou solvates. Des sels d'addition d'acide appropriés comprennent, par exemple, ceux des acides choisis parmi l'acide succinique, l'acide bromhydrique, l'acide acétique, l'acide fumarique, l'acide maléique, l'acide méthanesulfonique, l'acide lactique, l'acide phosphorique, l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique, l'acide tartrique et l'acide citrique. Des mélanges des sels d'addition d'acide susmentionnés peuvent également être utilisés. Parmi les sels d'addition d'acide susmentionnés, le chlorhydrate et le bromhydrate, notamment le chlorhydrate, sont préférés. Si la flibansérine est utilisée sous la forme de la base libre, elle est de préférence utilisée sous la forme de polymorphe A de flibansérine comme divulgué dans WO 03/014079.

10  
15  
20

La flibansérine, optionnellement sous la forme de la base libre, des sels d'addition d'acide pharmacologiquement acceptables et/ou optionnellement sous la forme de leurs hydrates et/ou solvates, peut être incorporée dans la préparation pharmaceutique conventionnelle sous forme solide, liquide ou de pulvérisation. La composition peut être présentée, par exemple, sous une forme appropriée pour administration orale, rectale, parentérale ou pour inhalation nasale: les formes préférées incluent, par exemple, des capsules, des comprimés, des comprimés enrobés, des ampoules, des suppositoires et des pulvérisations nasales.

25

L'ingrédient actif peut être incorporé dans des excipients ou des supports utilisés conventionnellement dans les compositions pharmaceutiques tels que, par exemple, du talc, de la gomme arabique, du lactose, de la gélatine, du stéarate de magnésium, de l'amidon de maïs, des véhicules aqueux ou non aqueux, de la polyvinylpyrrolidone, des glycérides semi-

30

synthétiques d'acides gras, du chlorure de benzalconium, du phosphate de sodium, de l'EDTA, du polysorbate 80. Les compositions sont avantageusement formulées en unités de dosage, chaque unité de dosage étant adaptée pour fournir une dose unique de l'ingrédient actif. La fourchette de doses applicable par jour se situe entre 0,1 et 400, de préférence entre 5 1,0 et 300, mieux encore entre 2 et 200 mg.

Chaque unité de dosage peut contenir de manière commode de 0,01 mg à 100 mg, de préférence de 0,1 à 50 mg.

Des comprimés appropriés peuvent être obtenus, par exemple, par mélange de la (des) 10 substance(s) active(s) avec des excipients connus, par exemple des diluants inertes tels que du carbonate de calcium, du phosphate de calcium ou du lactose, des désintégrants tels que de l'amidon de maïs ou de l'acide alginique, des liants tels que de l'amidon ou de la gélatine, des lubrifiants tels que du stéarate de magnésium ou du talc et/ou des agents à effet retard tels que de la carboxyméthylcellulose, de l'acétate phtalate de cellulose ou de l'acétate polyvinylique.

15 Les comprimés peuvent également comprendre plusieurs couches.

Les comprimés enrobés peuvent être préparés de manière correspondante par enrobage de noyaux produits de manière analogue aux comprimés avec des substances normalement utilisées pour des enrobages de comprimés, par exemple de la collidone ou de la gomme 20 laque, de la gomme arabique, du talc, du dioxyde de titane ou du sucre. Pour obtenir une libération retardée ou empêcher des incompatibilités, le noyau peut également consister en un nombre de couches. De manière similaire, l'enrobage de comprimé peut consister en un nombre de couches pour obtenir une libération retardée, éventuellement en utilisant les excipients mentionnés ci-dessus pour les comprimés.

25 Des sirops ou élixirs contenant les substances actives ou des combinaisons de celles-ci selon l'invention peuvent en outre contenir un édulcorant tel que de la saccharine, du cyclamate, du glycérol ou du sucre et un rehausseur de goût, par exemple un aromatisant tel que de la vanilline ou de l'extrait d'orange. Ils peuvent également contenir des adjuvants ou des 30 épaississants de suspension tels que de la carboxyméthylcellulose sodique, des agents mouillants tels que, par exemple, des produits de condensation d'acides gras avec de l'oxyde d'éthylène, ou des agents conservateurs tels que des p-hydroxybenzoates.

Des solutions pour injection sont préparées de manière habituelle, par exemple, avec ajout d'agents conservateurs tels que des p-hydrobenzoates, ou de stabilisants tels que des sels de métaux alcalins d'acide éthylènediamine tétraacétique, et transférées dans des flacons ou ampoules d'injection.

5

Des capsules contenant une ou plusieurs substances actives ou combinaisons de substances actives peuvent être préparées, par exemple, par mélange des substances actives avec des supports inertes tels que du lactose ou du sorbitol et par conditionnement dans des capsules de gélatine.

10

Des suppositoires appropriés peuvent être préparés, par exemple, par mélange avec des supports prévus à cet effet, tels que des graisses neutres ou du polyéthylène glycol ou ses dérivés.

15 Les exemples qui suivent illustrent la présente invention sans réduire sa portée:

### Exemples

#### Essai clinique

20

Dans douze études cliniques de phase II effectuées sur des patients chez qui un trouble dépressif majeur avait été diagnostiqué, plus de 1500 sujets masculins et féminins âgés entre 18 et 65 ans ont reçu une ou plusieurs doses de flibansérine allant de 2 mg à 100 mg deux fois par jour. Une analyse préliminaire de la base de données sur la sécurité pour ces sujets a  
25 montré que la flibansérine n'était associée à pratiquement aucun effet indésirable encodé comme bouffées de chaleur/ rougeurs cutanées du visage par comparaison avec un placebo (1,25%) ou des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (2,1%). (voir tableau 1).

Trai- tement	Placebo	Flibansérine en mg							Paroxétine en mg	Fluoxétine en mg
		20 2x/j	50 2x/j	100 2x/j	20 1x/j	50 1x/j	100 1x/j	2 2x/j		
N	718	225	521	154	63	64	63	120	275	145
rougeurs	5	2	0	0	1	0	0	1	2	2
bouffée de chaleur	4	2	1	0	0	0	0	1	3	2



## Tableau 1:

Le tableau 1 montre que 9 patients sur 718 recevant un placebo (1,25 %), 5 patients sur 275 (1,8 %) ou 4 sur 145 (2,75 %) recevant respectivement de la paroxétine ou de la fluoxétine ont souffert de rougeurs ou de bouffées de chaleur. En contraste frappant, dans le groupe recevant de 50 à 200 mg/jour de flibansérine, seul un patient sur 802 a souffert de rougeurs cutanées du visage.

Ces données suggèrent que la flibansérine est utile pour le traitement de symptômes vasomoteurs comme les bouffées de chaleur chez les femmes en ménopause.

Exemples de formulations pharmaceutiques

15

A)	<u>Comprimés</u>	<u>par comprimé</u>
	chlorhydrate de flibansérine	100 mg
	lactose	240 mg
20	amidon de maïs	340 mg
	polyvinylpyrrolidone	45 mg
	stéarate de magnésium	15 mg
		=====
		740 mg

25

La substance active finement broyée, le lactose et une partie de l'amidon de maïs sont mélangés ensemble. Le mélange est tamisé, puis humidifié avec une solution de polyvinylpyrrolidone dans de l'eau, pétri, granulé à l'état humide et séché. Les granules, l'amidon de maïs restant et le stéarate de magnésium sont tamisés et mélangés ensemble. Le mélange est compressé pour produire des comprimés de forme et de taille appropriées.

30

B)	<u>Comprimés</u>	<u>par comprimé</u>
	chlorhydrate de flibansérine	80 mg

	amidon de maïs	190 mg
	lactose	55 mg
	cellulose microcristalline	35 mg
	polyvinylpyrrolidone	15 mg
5	amidon carboxyméthyle de sodium	23 mg
	stéarate de magnésium	<u>2 mg</u>
		400 mg

La substance active finement broyée, une partie de l'amidon de maïs, le lactose, la cellulose microcristalline et la polyvinylpyrrolidone sont mélangées ensemble, le mélange est tamisé et travaillé avec l'amidon de maïs restant et de l'eau pour former un granulat qui est séché et tamisé. L'amidon carboxyméthyle de sodium et le stéarate de magnésium sont ajoutés et mélangés et le mélange est compressé pour former des comprimés d'une taille appropriée.

15 C) Comprimés enrobés par comprimé enrobé

	chlorhydrate de flibansérine	5 mg
	amidon de maïs	41,5 mg
	lactose	30 mg
20	polyvinylpyrrolidone	3 mg
	stéarate de magnésium	<u>0,5 mg</u>
		80 mg

La substance active, l'amidon de maïs, le lactose et la polyvinylpyrrolidone sont minutieusement mélangés et humidifiés avec de l'eau. La masse humide est poussée à travers un tamis avec une ouverture de maille de 1 mm, séchée à environ 45° C et les granules sont alors passés à travers le même tamis. Après que le stéarate de magnésium a été ajouté et mélangé, des noyaux de comprimé convexes avec un diamètre de 6 mm sont compressés dans une machine à fabriquer des comprimés. Les noyaux de comprimé ainsi produits sont enrobés de manière connue avec un enrobage consistant essentiellement en sucre et talc. Les comprimés enrobés finis sont polis avec de la cire.

9

D) Capsules par capsule

	chlorhydrate de flibansérine	150 mg
	Amidon de maïs	268,5 mg
5	Stéarate de magnésium	<u>1,5 mg</u>
		420 mg

La substance et l'amidon de maïs sont mélangés et humidifiés avec de l'eau. La masse humide est tamisée et séchée. Les granules secs sont tamisés et mélangés avec le stéarate de magnésium. Le mélange fini est conditionné dans des capsules de gélatine dure de taille 1.

E) Solution en ampoule

	chlorhydrate de flibansérine	50 mg
15	chlorure de sodium	50 mg
	eau pour inj.	5 ml

La substance active est dissoute dans l'eau à son propre pH ou optionnellement à un pH de 5,5 à 6,5 et le chlorure de sodium est ajouté pour la rendre isotonique. La solution obtenue est filtrée pour éliminer les pyrogènes et le filtrat est transféré dans des conditions aseptiques dans des ampoules qui sont alors stérilisées et scellées par fusion.

F) Suppositoires

25	chlorhydrate de flibansérine	50 mg
	graisse solide	<u>1650 mg</u>
		1700 mg

La graisse solide est fondue. A 40° C, la substance active broyée est dispersée de manière homogène. Elle est refroidie à 38° C et versée dans des moules à suppositoires légèrement refroidis.

Dans un mode de réalisation particulièrement préféré de la présente invention, la flibansérine est administrée sous forme de comprimés enrobés d'un film spécifique (pelliculés). Des exemples de ces formulations préférées sont repris ci-dessous. Les comprimés pelliculés repris ci-dessous peuvent être fabriqués selon des procédures connues dans la technique (voir à cet effet WO 03/097058).

### G) Comprimé pelliculé

#### Noyau

<u>Constituants</u>	<u>mg/comprimé</u>
Flibansérine	25,000
Monohydrate de lactose	71,720
Cellulose microcristalline	23,905
HPMC (Methocel E5)	1,250
Carboxyméthylcellulose sodique	2,500
Stéarate de magnésium	0,625

#### Enrobage

<u>Constituants</u>	<u>mg/ comprimé</u>
HPMC (Methocel E5)	1,440
Polyéthylène glycol 6000	0,420
Dioxyde de titane	0,600
Talc	0,514
Rouge d'oxyde de fer	0,026

<b>Total du comprimé pelliculé</b>	<b>128,000</b>
------------------------------------	----------------

### H) Comprimé pelliculé

#### Noyau

<u>Constituants</u>	<u>mg/comprimé</u>
Flibansérine	50,000
Monohydrate de lactose	143,440
Cellulose microcristalline	47,810

HPMC (par exemple Pharmacoat 606)	2,500
Carboxyméthylcellulose sodique	5,000
Stéarate de magnésium	1,250

Enrobage

<u>Constituants</u>	<u>mg/ comprimé</u>
HPMC (par exemple Pharmacoat 606)	2,400
Polyéthylène glycol 6000	0,700
Dioxyde de titane	1,000
Talc	0,857
Rouge d'oxyde de fer	0,043

<b>Total du comprimé pelliculé</b>	<b>255,000</b>
------------------------------------	----------------

5

D) Comprimé pelliculéNoyau

<u>Constituants</u>	<u>mg/comprimé</u>
Flibansérine	100,000
Monohydrate de lactose	171,080
Cellulose microcristalline	57,020
HPMC (par exemple Methocel E5)	3,400
Carboxyméthylcellulose sodique	6,800
Stéarate de magnésium	1,700

Enrobage

<u>Constituants</u>	<u>mg/ comprimé</u>
HPMC (par exemple Methocel E5)	3,360
Polyéthylène glycol 6000	0,980
Dioxyde de titane	1,400
Talc	1,200
Rouge d'oxyde de fer	0,060

<b>Total du comprimé pelliculé</b>	<b>347,000</b>
------------------------------------	----------------

J) Comprimé pelliculé5 Noyau

<u>Constituants</u>	<u>mg/comprimé</u>
Flibansérine	2,000
Phosphate de calcium dibasique, anhydre	61,010
Cellulose microcristalline	61,010
HPMC (Methocel E5)	1,950
Carboxyméthylcellulose sodique	2,600
Dioxyde de silicium colloïdal	0,650
Stéarate de magnésium	0,780

Enrobage

<u>Constituants</u>	<u>mg/ comprimé</u>
HPMC (Methocel E5)	1,440
Polyéthylène glycol 6000	0,420
Dioxyde de titane	0,600
Talc	0,514
Rouge d'oxyde de fer	0,026

<b>Total du comprimé pelliculé</b>	<b>133,000</b>
------------------------------------	----------------

10

K) Comprimé pelliculéNoyau

<u>Constituants</u>	<u>mg/comprimé</u>
Flibansérine	100,000
Phosphate de calcium dibasique, anhydre	69,750

Cellulose microcristalline	69,750
HPMC (par exemple Methocel E5)	2,750
Carboxyméthylcellulose sodique	5,000
Dioxyde de silicium colloïdal	1,250
Stéarate de magnésium	1,500

Enrobage

<u>Constituants</u>	<u>mg/ comprimé</u>
HPMC (par exemple Methocel E5)	2,400
Polyéthylène glycol 6000	0,700
Dioxyde de titane	1,043
Talc	0,857

<b>Total du comprimé pelliculé</b>	<b>255,000</b>
------------------------------------	----------------

5

L) Comprimé pelliculéNoyau

<u>Constituants</u>	<u>mg/comprimé</u>
Flibansérine	20,000
Monohydrate de lactose	130,000
Cellulose microcristalline	43,100
Hydroxypropyl cellulose (par exemple Klucel LF)	1,900
Glycolate d'amidon sodique	4,000
Stéarate de magnésium	1,000

10

Enrobage

<u>Constituants</u>	<u>mg/ comprimé</u>
HPMC (par exemple Methocel E5)	2,400
Polyéthylène glycol 6000	0,700

Dioxyde de titane	1,043
Talc	0,857

<b>Total du comprimé pelliculé</b>	<b>205,000</b>
------------------------------------	----------------



**Revendications du brevet**

- 1) Procédé pour le traitement de symptômes vasomoteurs comprenant l'administration d'une quantité thérapeutiquement efficace de flibansérine, optionnellement sous la forme de la base libre, des sels d'addition d'acide pharmacologiquement acceptables et/ou optionnellement sous la forme de leurs hydrates et/ou solvates.  
5
- 2) Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que les symptômes vasomoteurs sont des symptômes vasomoteurs associés à la ménopause.  
10
- 3) Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que les symptômes vasomoteurs sont des symptômes vasomoteurs associés à la ménopause induite chirurgicalement.
- 4) Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que les symptômes vasomoteurs sont des symptômes vasomoteurs associés à la ménopause induite iatrogéniquement.  
15
- 5) Procédé selon la revendication 1 ou 4, caractérisé en ce que les symptômes vasomoteurs sont des symptômes vasomoteurs associés à l'utilisation de médicaments, de radiation ou d'agents chimiothérapeutiques.  
20
- 6) Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que les symptômes vasomoteurs sont choisis dans le groupe consistant en bouffées de chaleurs, sueurs nocturnes, changements d'humeur et irritabilité.
- 7) Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que les symptômes vasomoteurs sont choisis dans le groupe des symptômes vasomoteurs modérés à graves associés à un état hypogonadique naturel ou iatrogénique chez l'homme.  
25
- 8) Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que les symptômes vasomoteurs sont des symptômes vasomoteurs associés à l'utilisation de médicaments, de radiation ou d'agents chimiothérapeutiques.  
30

9) Procédé selon la revendication 7 ou 8, caractérisé en ce que les symptômes vasomoteurs sont des bouffées de chaleur chez l'homme.

5 10) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que la flibansérine est appliquée sous la forme d'un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable choisi parmi les sels formés par les acides choisis parmi l'acide succinique, l'acide bromhydrique, l'acide acétique, l'acide fumarique, l'acide maléique, l'acide méthanesulfonique, l'acide lactique, l'acide phosphorique, l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique, l'acide tartrique, l'acide citrique, et des mélanges de ceux-ci.

10

11) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que la flibansérine est appliquée sous la forme de polymorphe A de flibansérine.

15 12) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que la flibansérine est appliquée dans une fourchette de doses entre 0,1 et 400 mg par jour.