

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200510083202.8

[51] Int. Cl.

A61K 31/445 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 11/02 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 5 月 10 日

[11] 公开号 CN 1768749A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 29/00 (2006.01)

[22] 申请日 1999.4.13

[21] 申请号 200510083202.8

分案原申请号 99807374.1

[30] 优先权

[32] 1998.4.14 [33] US [31] 09/059570

[71] 申请人 塞普拉科有限公司

地址 美国马萨诸塞州

[72] 发明人 P·D·鲁宾

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 周慧敏 段晓玲

权利要求书 4 页 说明书 12 页

[54] 发明名称

采用与白三烯抑制剂结合的特非那定代谢产物的方法和组合物

[57] 摘要

本发明涉及采用特非那定代谢产物和白三烯抑制剂的用于治疗或预防炎症或变应性疾病如哮喘或其症状的方法和药物组合物。本发明还涉及应用特非那定代谢产物、白三烯抑制剂和减充血剂的用于预防炎症或变应性疾病如哮喘或其症状的方法和组合物。

1. 一种治疗或预防人体中哮喘或其症状的方法，包括给人体施用治疗有效量的特非那定代谢产物或其药学上可接受的盐和治疗有效量的白三烯抑制剂或其药学上可接受的盐。

5 2. 一种治疗或预防人体中哮喘或其症状的方法，包括给人体施用一种组合物，该组合物含有 (i) 治疗有效量的特非那定代谢产物或其药学上可接受盐；(ii) 治疗有效量的白三烯抑制剂或其药学上可接受的盐，选自 5-脂肪氧合酶抑制剂、5-脂肪氧合酶激活蛋白拮抗剂和白三烯受体拮抗剂及它们的混合物；和药学上可接受的载体或赋形剂。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的方法，其中还包括施用治疗有效量的减充血剂或其药学上可接受的盐。

4. 如权利要求 1 的方法，其中所述人体患有哮喘。

5. 一种治疗或预防人体中的皮炎的方法，包括给人体施用治疗有效量的特非那定代谢产物或其药学上可接受盐和治疗有效量的白三烯抑制剂或其药学上可接受的盐。

6. 一种治疗或预防人体中皮炎的方法，包括给人体施用治疗有效量的组合物，该组合物含有 (i) 治疗有效量的特非那定代谢产物或其药学上可接受盐；(ii) 治疗有效量的白三烯抑制剂或其药学上可接受的盐，选自 5-脂肪氧合酶抑制剂、5-脂肪氧合酶激活蛋白拮抗剂和白三烯受体拮抗剂及它们的混合物；和药学上可接受的载体或赋形剂。

7. 如权利要求 5 或 6 所述的方法，其中还包括施用治疗有效量的减充血剂或其药学上可接受的盐。

8. 一种治疗或预防人体中变应性鼻炎的方法，包括给人体施用治疗有效量的特非那定代谢产物或其药学上可接受盐和治疗有效量的白三烯抑制剂或其药学上可接受的盐。

9. 一种治疗或预防人体中变应性鼻炎的方法，包括给人体施用治疗有效量的组合物，该组合物含有 (i) 治疗有效量的特非那定代谢产物或其药学上可接受盐；(ii) 治疗有效量的白三烯抑制剂或其药学上可接受的盐，选自 5-脂肪氧合酶抑制剂、5-脂肪氧合酶激活蛋白拮抗剂和白三烯受体拮抗剂和它们的混合物；和药学上可接受的载体

或赋形剂。

10. 如权利要求 8 或 9 所述的方法，其中还包括施用治疗有效量的减充血剂或其药学上可接受的盐。

5 11. 一种治疗或预防人体中炎症的方法，包括给人体施用治疗有效量的特非那定代谢产物或其药学上可接受盐和治疗有效量的白三烯抑制剂或其药学上可接受的盐。

12. 一种治疗或预防人体中炎症的方法，包括给人体施用一种组合物，该组合物含有 (i) 治疗有效量的特非那定代谢产物或其药学上可接受盐；(ii) 治疗有效量的白三烯抑制剂或其药学上可接受的盐，
10 选自 5-脂肪氧合酶抑制剂、5-脂肪氧合酶激活蛋白拮抗剂和白三烯受体拮抗剂和它们的混合物；和药学上可接受的载体或赋形剂。

13. 如权利要求 11 或 12 所述的方法，其中还包括施用治疗有效量的减充血剂或其药学上可接受的盐。

14. 一种治疗或预防对抑制白三烯产生反应的病症的方法，该方法通过施用治疗有效量的特非那定代谢产物或其药学上可接受盐和治疗有效量的白三烯抑制剂或其药学上可接受的盐。
15

15. 一种治疗或预防人体中对抑制白三烯产生反应的病症的方法，包括给人体施用一种组合物，该组合物含有 (i) 治疗有效量的特非那定代谢产物或其药学上可接受盐；(ii) 治疗有效量的白三烯抑制剂或其药学上可接受的盐，选自 5-脂肪氧合酶抑制剂、5-脂肪氧合酶激活蛋白拮抗剂和白三烯受体拮抗剂和它们的混合物；和 (iii) 药学上可接受的载体或赋形剂。
20

16. 如权利要求 14 或 15 所述的方法，其中还包括施用治疗有效量的减充血剂或其药学上可接受的盐。

25 17. 权利要求 14 所述的方法，其中所述对抑制白三烯具有反应的病症包括哮喘或其症状。

18. 权利要求 14 所述的方法，其中所述对抑制白三烯具有反应的病症包括变应性病症。

19. 权利要求 14 所述的方法，其中对抑制白三烯具有反应的病症包括炎症。
30

20. 权利要求 1、2、5、6、8、9、11、12、14 或 15 所述的方法，其中所述特非那定代谢产物是外消旋非索非那定 (fexofenadine) 或

其药学上可接受的盐。

21. 权利要求 1、2、5、6、8、9、11、12、14 或 15 所述的方法，其中所述特非那定代谢产物是基本不含有 (S) - 非索非那定的 (R) - 非索非那定或其药学上可接受的盐。

5 22. 权利要求 1、2、5、6、8、9、11、12、14 或 15 所述的方法，其中所述特非那定代谢产物是基本不含有 (R) - 非索非那定的 (S) - 非索非那定或其药学上可接受的盐。

23. 权利要求 17、18 或 19 所述的方法，其中特非那定代谢产物的给药量是约 0.01mg 至约 500mg/天。

10 24. 权利要求 23 所述的方法，其中特非那定代谢产物的给药量是约 20mg 至约 200mg/天。

25. 权利要求 1、2、5、6、8、9、11、12、14 或 15 所述的方法，其中所述白三烯抑制剂是 5 - 脂肪氧合酶抑制剂。

15 26. 权利要求 25 所述的方法，其中所述 5 - 脂肪氧合酶抑制剂选自白三烯、多西苯醌、吡前列素和 ICI - D2318 和它们的混合物。

27. 权利要求 1、2、5、6、8、9、11、12、14 或 15 所述的方法，其中所述白三烯抑制剂是 5 - 脂肪氧合酶激活蛋白。

28. 权利要求 27 所述的方法，其中所述 5 - 脂肪氧合酶激活蛋白选自 MK - 591、MK - 886 和它们的混合物。

20 29. 权利要求 1、2、5、6、8、9、11、12、14 或 15 所述的方法，其中所述白三烯抑制剂是白三烯受体拮抗剂。

30. 权利要求 29 所述的方法，其中所述 5 - 脂肪氧合酶激活蛋白选自扎福司特、孟替司特、普仑司特、1 - (((R) - (3 - (2 - (6, 7 - 二氟 - 2 - 噻啉基) 乙炔基) 苯基) - 3 - (2 - (2 - 羟基 - 2 - 丙基) - 苯基) 硫代) 甲基) 环丙烷乙酸钠; 1 - (((1(R) - (3 - (2 - (2, 3 - 二氯噻吩并[3, 2-b]吡啶 - 5 - 基) - (E) - 乙烯基) 苯基 - 3 - (2 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) 苯基) 丙基) 硫代) 甲基) 环丙烷乙酸，和它们的盐和混合物。

25

31. 权利要求 1、2、5、6、8、9、11、12、14 或 15 所述的方法，其中所述组合物作为经鼻或口腔喷雾剂给药。

30

32. 权利要求 1、2、5、6、8、9、11、12、14 或 15 所述的方法，其中至少一种特非那定代谢产物和白三烯抑制剂作为经鼻或口腔喷雾

剂给药。

33. 权利要求 1、2、5、6、8、9、11、12、14 或 15 所述的方法，其中至少一种特非那定代谢产物和白三烯抑制剂是以口服固体剂型给药。

5 34. 一种药物组合物，其中含有治疗有效量的特非那定代谢产物或其药学上可接受的盐和治疗有效量的白三烯抑制剂或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体或赋形剂。

35. 权利要求 34 所述的药物组合物，其中进一步含有治疗有效量的减充血剂或其药学上可接受的盐。

10 36. 一种药物组合物，其中含有约 0.01mg 至约 500mg 的特非那定代谢产物或其药学上可接受的盐和约 20mg 至约 2500mg 的 5-脂肪氧合酶抑制剂或其药学上可接受的盐。

37. 一种药物组合物，其中含有约 0.01mg 至约 500mg 的特非那定代谢产物或其药学上可接受的盐和约 2mg 至约 200mg 的白三烯受体拮抗剂或其药学上可接受的盐。

15 38. 一种药物组合物，其中含有约 0.01mg 至约 500mg 的特非那定代谢产物或其药学上可接受的盐和约 20mg 至约 2500mg 的 5-脂肪氧合酶激活蛋白拮抗剂或其药学上可接受的盐。

39. 权利要求 34、35、36、37 或 38 所述的组合物，其中特非那定代谢产物是外消旋非索非那定或其药学上可接受的盐。

40. 权利要求 34、35、36、37 或 38 所述的组合物，其中特非那定代谢产物包括基本不含有 (R) - 非索非那定的 (S) - 非索非那定或其药学上可接受的盐。

41. 权利要求 34、35、36、37 或 38 所述的组合物，其中特非那定代谢产物包括基本不含有 (S) - 非索非那定的 (R) - 非索非那定或其药学上可接受的盐。

42. 权利要求 34、35、36、37 或 38 所述的组合物，该组合物作为经鼻或口腔喷雾剂给药。

43. 权利要求 34、35、36、37 或 38 所述的组合物，其中至少一种特非那定代谢产物和白三烯抑制剂作为经鼻或口腔喷雾剂给药。

44. 权利要求 34、35、36、37 或 38 所述的组合物，其中至少一种特非那定代谢产物和白三烯抑制剂作为口服固体剂型给药。

采用与白三烯抑制剂结合的
特非那定代谢产物的方法和组合物

- 5 本申请是基于申请日为 1999 年 4 月 13 日、申请号为 99807374.1 的申请所提交的分案申请。

技术领域

- 10 本发明涉及治疗哮喘、变应性症状和炎症的方法。另一方面，本发明涉及抗组胺药和白三烯抑制剂的用途以及含有它们的组合物。

背景技术

- 15 特非那定是 H-1 组胺受体蛋白的拮抗剂，它介导了常规抗组胺药所拮抗的反应。特非那定吸收良好但极易代谢。参见 Okerholm 等人的 (Biopharmaceutics and Drug Distribution), 2: 185-190 (1981)。
20 现已鉴定出两种主要代谢产物，其中之一是非索非那定 (fexofenadine)，其化学名称为 4-[1-羟基-4-[4-(羟基二苯基甲基-1-哌啶基)丁基]- α , α -二甲基苯乙酸，据报导它具有抗组胺活性。参见 Gartiez 等人的 Arzneimittel Forschung/ (Drug-Research); 32: 1185-1190 (1982)。

- 25 最近，FDA 批准了非索非那定 (fexofenadine) 作为适用于变应性鼻炎的处方抗组胺药 (ALLEGRA[®]) 的应用。据称，非索非那定在具有特非那定有益作用的同时，还具有较低的心脏毒性危险性。参见，例如，美国专利 5375683。

- 30 当前已提出，某些 H₁ 抗组胺药的适度功效归因于其抗白三烯，特别是抗 LTD₄ 的附加活性。在一个豚鼠研究中，特非那定抑制了由 LTD₄ (白三烯 D₄) 引起的呼吸道阻力增大。参见 Akagi 等人的 Oyo Yakuri, 35: 361-371 (1988)。另一个研究尝试开发 H₁-和 LTD₄-受体的双向拮抗剂。测试了 20 种不同结构的 H₁-抗组胺药在离体豚鼠回肠中抗 LTD₄ 诱发性收缩的活性及其对来自豚鼠肺膜蛋白的 [³H] LTD₄ 的取代作用 [M. Zhang 等人的 Inflamm. res., 46: Supp. I S93-S94 (1997)]。结果显示，这些药物在抑制豚鼠回肠的 LTD₄ 诱发性收缩中的活性较弱。该研究还揭示了一种氯雷他定和特非那定的可能性机理，但结论是该机

理对于药物开发似乎不能引起极大的关注。

同样, F. Baroody 等人报导了特非那定疗法用乙酰甲胆硷部分抑制对变应原刺激的早期鼻反应和对刺激的继发性反应, 但不影响嗜曙红细胞流入鼻分泌物内。该疗法倾向于降低类胰蛋白酶、前列腺素 D_2 和白三烯 C_4 的水平, 但和安慰剂比较差异性不具有统计学意义 [F. Baroody 等人, Arch. Otolaryngol. head Neck Surg., 122: 309 - 316 (3.1996)]。

现已知, 属于非镇静类抗组胺药的化合物在对人体给药时可以引起严重的电生理副作用。这些副作用与延长的 QT 间隔有关, 所述副作用包括但不限于心室纤维性颤动和心律失常, 例如心室性心博过速或尖端扭转型室性心动过速。Quercia 等人, (Hosp. Formul.) 28: 137, 142 (1993); Knowles, (Canadian Journal Hosp. Pharm.), 45: 33, 37 (1992); Craft, British Medical Journal, 292: 660 (1986); Simons 等人, Lancet, 2: 624 (1988); 和 Unknown, Side Effects of Drugs Annual, 12: 142 和 14: 235。最近, 临床医师注意到, 当特非那定和其它药物如酮康唑和红霉素联合给药时或当特非那定过剂量时, 心律失常的发生率有所增高。Quercia 等人, Hosp. Formul., 28: 137, 142 (1993)。

白三烯增加嗜中性白细胞和嗜曙红细胞的迁移、嗜中性白细胞和单核细胞的聚集、白细胞的粘连, 提高毛细管的渗透性和平滑肌的收缩性, 这些都引起炎症、浮肿、粘液分泌和支气管收缩。例如, 弃白通 (市售产品为 ZYFLO[®]) 是 5-脂肪氧合酶的特异抑制剂, 其化学名称为 (±) - 1 - (1-苯并[b]噻吩-2-基乙基) - 1-羟基脲。已知弃白通可以抑制体外白三烯 (LTH_4 、 LTC_4 、 LTD_4 和 LTE_4) 的形成。弃白通在若干物种中是来自体内的 LTB_4 形成抑制剂, 并且在豚鼠和人体呼吸道中抑制体外白三烯依赖性平滑肌收缩。对 373 名患者的研究显示, 需要 600mg 弃白通每天给药 4 次才能产生疗效, 而 400mg 弃白通无效。有报导说, 在一些患者中, 弃白通可以引起头痛、疼痛、虚弱、消化不良、恶心和肌痛。[(Physician's Desk Reference), 52 版, (Medical Economics) 有限公司, 474 - 76 (1998)]。

扎福司特 (zafirlukast) (市售产品为 ACCOLATE[®]) 是另一种白三烯抑制剂。该白三烯抑制剂是白三烯 D_4 和 E_4 的白三烯受体拮抗

剂 (LTRA), 其化学名称为 4 - (5 - 环戊基氧基 - 羰基氨基 - 1 - 甲基 - 咪唑 - 8 - 基甲基) - 3 - 甲氧基 - N - 邻甲苯磺酰基苯甲酰胺。半胱氨酰白三烯的产生和受体的占据与哮喘的病理生理学有关。体外研究显示, 扎福司特在试验动物和人体的传导呼吸道平滑肌中拮抗三种白三烯的收缩作用; 防止真皮内 LTD₄ 诱导的皮肤血管渗透性增高并抑制吸入的 LTD₄ 诱导嗜曙红细胞流入动物肺部。据报导, 在一些患者中, 扎福司特引起头痛、感染、恶心、腹泻、疼痛、虚弱、腹痛、头晕、肌痛、发热、呕吐、血清谷丙转氨酶升高和消化不良。[(Physician's Desk Reference), 52 版, (Medical Economics) 有限公司, 3148 - 49 (1998)]。

发明内容

本发明涉及对特非那定和特非那定代谢产物, 以及白三烯抑制剂和目前适用的工艺学的改进。

本发明涉及新的药物组合物, 该组合物含有: (a) 特非那定的代谢产物; (b) 白三烯抑制剂; 和任选的 (c) 减充血剂; 和药学上可接受的载体或赋形剂。在此所述的“特非那定的代谢产物”或“特非那定代谢产物”包括 4 - [1 - 羟基 - 4 - (4 - 羟基二苯基甲基 - 1 - 哌啶基) 丁基] - α , α - 二甲基苯乙酸酯类化合物、4 - [1 - 羟基 - 4 - (4 - 羟基二苯基甲基 - 1 - 哌啶基) 丁基] - α , α - 二甲基苯乙酸 (非索非那定) 和 1 - [对 - (2 - 羟甲基 - 2 - 丙基) 苯基] - 4 - [4 - (α - 羟基 - α - 苯基苄基) - 1 - 哌啶基] 丁醇, 或任何上述化合物的旋光纯立体异构体, 或任何上述化合物或其立体异构体的药学上可接受的盐 (参见, 例如, 美国专利 5375683)。

采用了特非那定代谢产物和白三烯抑制剂以及任选的减充血剂的本发明组合物具有有效的抗组胺活性, 并且适用于治疗、预防或控制哮喘、哮喘症状、变应性鼻炎、炎症和其他变应性疾病, 以及皮炎。优选采用特非那定代谢产物和白三烯抑制剂的组合物, 这些组合物提供了比特非那定或单用特非那定代谢产物改进了的总疗效。此外, 本发明的组合物降低或避免了与施用其他非镇静类抗组胺药或其衍生物 (如特非那定) 有关的副作用, 所述副作用包括但不限于: 心率失常、倦睡、恶心、疲劳、虚弱和头痛。特非那定代谢产物和白三烯抑制剂的组合物还适合与非甾类抗炎剂或其他非麻醉镇痛剂联合使用, 用于

治疗或预防咳嗽、感冒、感冒样和/或流感症状和不适、头痛、疼痛、发热和与其有关的全身不适。上述组合物（例如特非那定代谢产物和白三烯抑制剂）可以任选地含有一种或多种其他活性成分，包括减充血剂、止咳剂/镇咳药或祛痰剂。

- 5 此外，本发明的新药物组合物适用于治疗、预防或控制晕动病、眩晕、糖尿病性视网膜病、糖尿病所致小脉管并发症和其他此类病症，这可能与这些衍生物可以作为 H-1 组胺受体拮抗剂的活性有关。所述组合物可用于治疗或预防上述疾病，同时降低或避免了与施用其他非镇静类抗组胺药（包括 α -芳基-4-取代哌啶链烷醇衍生物，如特非那定）有关的副作用。

10 在一个实施方案中，本发明提供了一种在人体中预防或治疗哮喘或哮喘症状的方法，其中包括给人体施用治疗有效量的特非那定代谢产物和治疗有效量的白三烯抑制剂。

- 15 本发明还提供一种预防或治疗人体中的哮喘或哮喘症状的方法，其中包括给人体施用一种组合物，该组合物含有（i）治疗有效量的特非那定代谢产物或其药学上可接受的盐；（ii）白三烯抑制剂，选自 5-脂肪氧合酶抑制剂、5-脂肪氧合酶激活蛋白拮抗剂和白三烯受体拮抗剂；（iii）任选的治疗有效量的减充血剂；和药学上可接受的载体或赋形剂。

- 20 本发明还涉及一种预防或治疗人体中的哮喘或哮喘症状的方法，该方法包括给人体施用治疗有效量的特非那定代谢产物、白三烯抑制剂和减充血剂。

- 25 在第二个实施方案中，本发明还提供了一种预防或治疗人体中变应性鼻炎的方法，其中包括给人体施用治疗有效量的特非那定代谢产物或其药学上可接受盐、白三烯抑制剂，和任选的减充血剂，可以采用全部三种活性组分。

- 30 在第三个实施方案中，本发明提供一种预防或治疗人体皮炎的方法，其中包括给人体施用治疗有效量的特非那定代谢产物或其药学上可接受的盐、白三烯抑制剂，和任选的减充血剂，可以采用全部三种活性组分。

在第四个实施方案中，本发明提供一种预防或治疗人体中炎症的方法，其中包括给人体施用治疗有效量的特非那定代谢产物或其药学

上可接受的盐，白三烯抑制剂，和任选的减充血剂，可以采用全部三种活性组分。

在第五个实施方案中，本发明提供一种预防或治疗人体中对抑制白三烯产生反应的病症，其中包括给人体施用治疗有效量的特非那定代谢产物或其药学上可接受的盐，白三烯抑制剂，和任选的减充血剂，
5 可以采用全部三种活性组分。

应理解，所述组合物和方法包括使用特非那定的光学纯立体异构体，以及这些立体异构体的药学上可接受的盐。所以，本发明包括各种特非那定代谢产物的(R)-和(S)-对映异构体和外消旋混合物，
10 或其药学上可接受的盐。优选所述方法和组合物采用外消旋非索非那定，或光学纯的(R)-非索非那定或(S)-非索非那定，或其药学上可接受的盐；更优选基本不含有(S)-非索非那定的(R)-非索非那定或基本不含有(R)-非索非那定的(S)-非索非那定，或其药学上可接受的盐。

15 本发明涉及采用特非那定代谢产物(优选非索非那定)和白三烯抑制剂治疗、预防和/或控制哮喘、哮喘症状、皮炎、变应性鼻炎或炎症。本发明还涉及采用特非那定代谢产物、白三烯抑制剂和任选的减充血剂治疗、预防和/或控制上述疾病。本发明涉及采用含有特非那定代谢产物、白三烯抑制剂和任选的减充血剂的单剂量单位剂
20 型治疗、预防和/或控制上述疾病，所以可以使用特非那定和白三烯抑制剂或全部三种活性组分。然而，应懂得，也可以考虑通过各种活性组分分别给药的联合疗法。本发明的方法和组合物降低或避免了与施用非镇静类抗组胺药如特非那定有关的副作用。与涉及特非那定代谢产物但不存在白三烯抑制剂，或涉及白三烯抑制剂但不存在特非那定代谢产物的现有技术相比，本发明的方法和组合物提供了
25 优越或改进的疗效。不受任何理论的限制，特非那定代谢产物、白三烯抑制剂和任选的减充血剂的组合物提供了单独采用这些化合物所无法获得的优越的、改进的协同作用。

具体实施方式

30 在本发明所述方法中，特非那定代谢产物、白三烯抑制剂和任选的减充血剂的给药可以是并行的或顺序的，也就是，特非那定代谢产物、白三烯抑制剂和任选的减充血剂可以作为组合物(一个单位

剂型) 给药, 或并行但分开给药。它们也可以按照特非那定代谢产物、白三烯抑制剂和任选的减充血剂的顺序给药, 按照特非那定代谢产物、减充血剂和白三烯抑制剂的顺序给药, 按照白三烯抑制剂、特非那定代谢产物和减充血剂的顺序给药, 或按照任何其他可能的顺序给药, 例如, 减充血剂给药后并行施用特非那定代谢产物和白三烯抑制剂。上述各种方法中施用的组合物可以是并行的、顺序的, 或并行和/或顺序的任意组合。

通过本发明方法和组合物降低或避免的副作用包括但不限于: 心脏毒性, 如心率失常或心传导失调; 倦睡; 恶心; 疲劳; 虚弱和头痛。

特非那定代谢产物及其异构体和盐, 特别是非索非那定及其异构体和盐, 以及其他非镇静类抗组胺药具有抗组胺活性, 并且可以治疗和减轻多种病症和疾病的症状, 这些病症和疾病与变应性鼻炎和其他变应性疾病、糖尿病和其他病症有关; 然而, 这些药物在提供预期功效的同时, 可引起副作用。应用与白三烯抑制剂和任选的减充血剂相结合的特非那定代谢产物(优选非索非那定)可以产生更明确的剂量效应关系和低副作用, 获得由协同作用提供的优越治疗和由此改善的治疗指数。因此, 应用本发明的组合物和方法比单独应用特非那定或其代谢产物或白三烯抑制剂更理想。

所属技术领域的普通技术人员能够很容易地合成出用于本发明组合物和方法的非索非那定或特非那定的其他代谢产物以及它们的光学纯立体异构体及其盐, 例如, 按照美国专利 4254129、5578610、5581011、5589487 和 5663412 所述内容, 这些文献在此引入作为参考。

此处所用术语“副作用”包括但不限于: 心率失常、心传导失调、食欲刺激、体重增加、镇静、胃肠痛、头痛、口干、便秘和腹泻。术语“心率失常”包括但不限于心室性心动过速、尖端扭转型室性心动过速和心室纤维性颤动。

此处所用短语“治疗有效量”是指在治疗、预防或控制对组胺拮抗剂具有反应的病症中可以产生疗效的特非那定代谢产物用量, 所述病症例如是荨麻疹、变应性鼻炎、炎症、症状性划皮现象、皮炎、哮喘、变应性哮喘、视网膜病或其他与糖尿病有关的小脉管疾病和与哮喘或变应性鼻炎有关的症状, 如支气管缩小、咳嗽、感冒、感冒样、喘鸣、呼吸困难和/或流感症状, 包括但不限于喷嚏、流涕、

流泪和皮肤刺激。

此处所用短语“治疗有效量”对于是指在治疗、预防或控制对白三烯抑制剂具有反应的病症中可以产生疗效的白三烯抑制剂用量，所述病症例如是荨麻疹、变应性鼻炎、症状性划皮现象、皮炎、哮喘、
5 炎症、视网膜病或其他与糖尿病有关的小脉管疾病和与哮喘或变应性鼻炎有关的症状，如支气管缩小、咳嗽、感冒、感冒样、喘鸣、呼吸困难和/或流感症状，包括但不限于喷嚏、流涕、流泪和皮肤刺激。

此处所用短语“治疗有效量”对于减充血剂来说是指在治疗、预防或控制对减充血剂具有反应的病症中可以产生治疗效果的减充血剂的单独用量或与其它药物相结合的用量，所述病症例如是呼吸道
10 和/或鼻窦充血和与充血有关的症状，例如咳嗽、感冒、感冒样、喘鸣、呼吸困难，和/或流感症状，其包括但不限于喷嚏、流涕、流泪和皮肤刺激。

在此所用的术语“哮喘”定义为其特征是气管和支气管对不同刺激具有高反应性的疾病，其所导致的症状包括但不限于：喷嚏、咳嗽、
15 呼吸急促、支气管缩小、呼吸困难等。哮喘包括例如变应性哮喘。

此处所用术语“皮炎”是指皮肤炎症引起的疾病，包括内源性皮炎和接触性皮炎，如但不限于：光化性皮炎（光感性皮炎）、特应性皮炎、化学性皮炎、化妆品皮炎、夏令皮炎和皮脂溢性皮炎。

此处所用术语“炎症”是指细胞学和化学反应的动态复杂的基本病理过程，所述反应发生在对由物理、化学或生物试剂引起的损伤或异常刺激产生反应的感染血管和邻近组织中，它包括：局部反应和由此导致的形态变化；破坏和除去有害物质；导致修复和愈合的反应。
20 炎症的典型表现是呈红色、发烧或发热、肿胀、疼痛和偶发性机能抑制或丧失。尽管任何具体表现并不一定总是存在，但在某些情况中可以观察到全部上述表现。

此处所用术语“白三烯抑制剂”包括任何抑制、阻止、延缓或其他作用于白三烯的作用或活性的试剂或化合物，例如但不限于 5-脂肪氧合酶（“5-L0”）抑制剂、5-脂肪氧合酶激活蛋白（“FLAP”）拮抗
30 剂和白三烯受体拮抗剂（“LTRA 类”），包括白三烯受体拮抗剂（“LTRA”）。LTRA 的一个实例是白三烯 D₄（“LTD₄”）受体拮抗剂。

此处所用术语“5-脂肪氧合酶抑制剂”或“5-L0 抑制剂”包

括任何抑制、阻碍、延缓或其他作用于 5-脂肪氧合酶的酶促作用的试剂或化合物，例如但不限于：弃白通、多西苯醌、吡前列素和 ICI-D2318。

- 此处所用术语“5-脂肪氧合酶激活蛋白拮抗剂”或“FLAP 拮抗剂”
- 5 包括任何抑制、阻碍、延缓或其他作用于 5-脂肪氧合酶激活蛋白的作用或活性的试剂或化合物，例如但不限于 MK-591 和 MK-886。

此处所用术语“白三烯受体拮抗剂”或“LTRA”包括任何抑制、阻碍、延缓或其他拮抗对白三烯具有反应（包括对白三烯 D₄ 产生反应）的受体的活性的试剂或化合物。LTRA 类化合物的实例包括但不限于：

10 - (((R) - (3 - (2 - (6, 7-二氟-2-喹啉基) 乙炔基) 苯基) - 3 - (2 - (2-羟基-2-丙基) 苯基) 硫代) 甲基) 环丙烷乙酸钠；

1 - (((1R) - (3 - (2 - (2, 3-二氯噻吩并[3, 2-b]吡啶-5-基) - (E) - 乙烯基) 苯基) - 3 - (2 - (1-羟基-1-甲基乙基) 苯基) 丙基) 硫代) 甲基) 环丙烷乙酸或其钠盐或其他盐；普仑司特；扎福

15 司特 (ICI-204219) 和孟替司特 (montelukast) (MK-476)，后者的市售名称为 SINGULAIR®。

特非那定代谢产物或白三烯抑制剂在控制急性或慢性疾病或病症中的预防或治疗性给药量将根据被治疗病症的严重性和给药途径而变化。剂量和给药频率也应根据患者个体的年龄、体重和反应而改

20 变。所属领域技术人员很容易测定出适当的全天剂量范围。通常，对于上述病症来说，特非那定代谢产物的全天剂量是约 0.01mg 至约 500mg，单剂量给药或分次给药。例如，优选的口服日剂量范围应是约 1mg 至约 500mg。更优选的口服剂量是约 20mg 至约 200mg。减充血剂，如伪麻黄碱的优选口服日剂量是约 50mg 至约 300mg，更优选

25 约 150mg 至约 250mg。此外，所属领域技术人员很容易测定出白三烯抑制剂的适当口服日剂量。例如，参见医师手册® (Physician's Desk Reference®) 1998 中有关已知白三烯抑制剂目前的适用剂量。例如，对于 5-脂肪氧合酶抑制剂，口服日剂量应是约 20mg 至 2500mg，优选约 20mg 至 800mg。对于白三烯受体拮抗剂，口服日剂量应为约 2mg

30 至 100mg，优选约 5mg 至 20mg。

对儿童、65 岁以上患者和那些肾或肝功能受损的患者，推荐在开始给药时接受低剂量，随后基于个体反应或血药水平进行调整。对于

所属领域技术人员很显然的是，在某些情况中可能必须应用超出上述范围的剂量。此外，应注意，临床医师或主治医师应懂得如何和在何时根据患者个体反应调整、间断或停止治疗。

术语“治疗有效量的特非那定代谢产物或其药学上可接受的盐”包含在上述剂量内。此外，术语“该组合物含有 (i) 治疗有效量的特非那定代谢产物或药学上可接受盐；和 (ii) 治疗有效量的白三烯抑制剂”和“该组合物含有 (i) 治疗有效量的特非那定代谢产物或其药学上可接受盐；(ii) 治疗有效量的白三烯抑制剂；和 (iii) 治疗有效量的减充血剂”也包含在上述剂量和给药次数的时间表内。

按照本发明的方法，可以采用任何适用的给药途径为患者提供有效剂量的特非那定代谢物和白三烯抑制剂。例如，可以采用口服、口腔内、直肠、非肠道、表皮、透皮、皮下、肌内、鼻内、舌下、经颊、硬膜内、眼内、呼吸道内或经鼻吸入等给药形式。一般优选口服给药。但是，对于皮炎治疗方法，优选局部给药。

适用于本发明方法中的灭菌且稳定的药物组合物含有特非那定代谢产物、特非那定的代谢衍生物或其药学上可接受盐，白三烯抑制剂和任选的减充血剂作为活性组分。所述组合物还可以含有药学上可接受的载体或赋形剂和任选的其他治疗剂。

术语“药学上可接受的盐”是指由药学上可接受的无毒酸或碱制备得到的盐，其中包括无机酸或碱或有机酸或碱。无机酸实例是盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸和磷酸。适当的有机酸可以选自例如脂族、芳香族、羧酸和磺酸类的有机酸，如甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、葡萄糖醛酸、马来酸、糠酸、谷氨酸、苯甲酸、邻氨基苯甲酸、水杨酸、苯乙酸、苦杏仁酸、扑酸（双羧萆酸）、甲磺酸、乙磺酸、泛酸、苯磺酸、硬脂酸、磺胺酸、藻酸和半乳糖醛酸。无机碱的实例包括由铝、钙、锂、镁、钾、钠和锌制备的金属盐。适当的有机碱可以选自例如 N, N-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺（N-甲基葡萄糖胺）、赖氨酸和普鲁卡因。

适用于本发明方法的组合物可以含有适当的赋形剂或载体，例如淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、制粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。

剂型包括片剂、锭剂、分散体、混悬液、溶液、胶囊、贴剂、凝

胶盖、糖浆剂、酏剂、凝胶、粉末、乳浆剂、糖锭剂、软膏、霜剂、糊剂、硬膏剂、洗液、圆盘剂、栓剂、鼻或口腔喷雾剂、气雾剂等。

因为易于给药，片剂和胶囊是首选的口服剂型单位，其中采用固体药物载体。如果需要，利用标准水或非水技术可以将片剂包衣。

5 除了上述常规剂型，适用于本发明方法的化合物也可以通过控释方式和/或给药装置给药，例如，美国专利 3845770、3916899、3536809、3598123 和 4008719 所述，这些公开文献在此引入作为参考。

适用于本发明方法的药物组合物可以通过任何制药方法来制备，但所有方法包括将活性组分与载体结合的步骤，载体由一种或多种必要组分组成。通常，所述组合物可以通过将活性组分与液体载体或微粉化固体载体或与这两种载体一起均匀且紧密的混合在一起，随后根据10 需要，将产品成形为预期形状。

例如，任选与一种或多种辅助组分，通过压缩或模压可制备片剂。在适当的机器中将自由流动形式的活性组分如粉末或颗粒与任选混合的粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、表面活性剂或分散剂一起压缩可以15 制备压缩片剂。模压片剂可以通过在适当机器中模压用惰性液体稀释剂湿润的粉状化合物来制备。

本发明进一步通过下列详述的实施例限定组合物的制备方法和适用于本发明方法的组合物及其用途。对于所属领域技术人员很显然的是，在本发明的范围内可以对原料和方法进行许多改进。20

5. 实施例

5.1 实施例 1

A. R-4-[1-羟基-4-(4-羟基二苯基甲基-1-哌啶基)丁基]- α , α -二甲基苯乙酸甲酯的制备

25 将 4-(α -羟基- α -苯基苄基)哌啶 (4.3g) 与对-(4-氯-1-氧代丁基)- α , α -二甲基苯乙酸甲酯 (4.5g)、碳酸氢钾 (2.9g)、碘化钾 (约 50mg) 和甲基异丁基酮 (50ml) 混合并且加热回流 48 小时。另外加入 4-(α -羟基- α -苯基苄基)哌啶 (1.1g)，并且继续加热 48 小时。将该混合物冷却至室温，加入水，通过加入氢氧化钠水溶液30 将溶液的 pH 调至约 12。用乙酸乙酯萃取该混合物。乙酸乙酯溶液用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤，硫酸钠干燥。在旋转蒸发器上除去乙酸乙酯，残余物用含乙酸乙酯的 25% 己烷溶液处理。滤出沉淀物并且

风干, 得到 4-[1-氧代-4-(4-羟基二苯基甲基-1-哌啶基)丁基]- α , α -二甲基苯乙酸甲酯。将该中间体沉淀物(2.4g)与四氢呋喃(10ml)和(+)- β -氯二异松蒎基(diisopinocampheyl)硼烷(4.5g)混合并且搅拌 48 小时。向该反应溶液中加入甲醇(10ml)和碳酸氢钠(1.5g), 将该混合物搅拌 12 小时。用乙酸乙酯(200ml)稀释该混合物并用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 得到 R-4-[1-羟基-4-(4-羟基二苯基甲基-1-哌啶基)丁基]- α , α -二甲基苯乙酸甲酯。

B. R-(+)-4-[1-羟基-4-(4-羟基二苯基甲基-1-哌啶基)丁基]- α , α -二甲基苯乙酸[R-(+)-特非那定羧酸酯]

10 将 R-4-[1-羟基-4-(4-羟基二苯基甲基-1-哌啶基)丁基]- α , α -二甲基苯乙酸甲酯(1.2g)与氢氧化钾(0.4g)和乙醇(5ml)混合, 并且将该混合物加热回流 7 小时。在旋转蒸发器上除去乙醇, 将残余物溶解在水(2ml)中。用冰醋酸酸化该水溶液, 得到固体, 将固体由 1:1 的甲醇/乙酸乙酯中重结晶 2 次, 得到 R-(+)-4-[1-羟基-4-(4-羟基二苯基甲基-1-哌啶基)丁基]- α , α -二甲基苯乙酸(R-(+)-特非那定羧酸酯)(mp = 213-215°C)。

C. S-4-[1-羟基-4-(4-羟基二苯基甲基-1-哌啶基)丁基]- α , α -二甲基苯乙酸甲酯的制备

20 将 4-(α -羟基- α -苯基苄基)哌啶(4.3g)与对-(4-氯-1-氧代丁基)- α , α -二甲基苯乙酸甲酯(4.5g)、碳酸氢钠(2.9g)、碘化钾(约 50mg)和甲基异丁基酮(50ml)混合, 加热回流 48 小时。再加入 4-(α -羟基- α -苯基苄基)哌啶(1.1g), 并且继续加热 48 小时。将该混合物冷却至室温, 加入水, 通过加入氢氧化钠水溶液将溶液的 pH 调至约 12。混合物用乙酸乙酯萃取。用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤乙酸乙酯溶液, 硫酸钠干燥。在旋转蒸发器上除去乙酸乙酯, 残余物用含乙酸乙酯的 25% 己烷溶液处理。滤出沉淀物并且风干, 得到 4-[1-氧代-4-(4-羟基二苯基甲基-1-哌啶基)丁基]- α , α -二甲基苯乙酸甲酯。将该中间体沉淀物(2.4g)与四氢呋喃(10ml)和(-)- β -氯二异松蒎基硼烷(4.5g)混合并且搅拌 48 小时。向该反应溶液中加入甲醇(10ml)和碳酸氢钠(1.5g), 将该混合物搅拌 12 小时。用乙酸乙酯(200ml)稀释该混合物并用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 得到 S-4-[1-羟基

-4-(4-羟基二苯基甲基-1-哌啶基)丁基]- α , α -二甲基苯乙酸甲酯。如果将上述中间体沉淀物与外消旋 β -氯二异松蒎基硼烷反应, 将产生 4-[1-羟基-4-(4-羟基二苯基甲基-1-哌啶基)丁基]- α , α -二甲基苯乙酸甲酯的外消旋混合物。

5 D. S-(+)-4-[1-羟基-4-(4-羟基二苯基甲基-1-哌啶基)丁基]- α , α -二甲基苯乙酸[S-(-)-特非那定羧酸酯]

将 S-4-[1-羟基-4-(4-羟基二苯基甲基-1-哌啶基)丁基]- α , α -二甲基苯乙酸甲酯 (1.2g) 与氢氧化钾 (0.4g) 和乙醇 (5ml) 混合, 并且将该混合物加热回流 7 小时。在旋转蒸发器上除去乙醇, 10 将残余物溶解在水 (2ml) 中。用冰醋酸酸化该水溶液, 得到固体, 将固体由 1:1 的甲醇/乙酸乙酯中重结晶 2 次, 得到 S-(-)-4-[1-羟基-4-(4-羟基二苯基甲基-1-哌啶基)丁基]- α , α -二甲基苯乙酸[(S)-特非那定羧酸酯] (mp = 215-218°C)。

除了在此所示的和所述的那些, 所属领域技术人员显然可以根据 15 上述描述作出多种改进。所述改进也属于所附权利要求书的范围。

上述公开内容包括所属领域技术人员实现请求保护的发明的全部必要信息。因为引用的专利或文献可以提供其他有用的信息, 这些引用的材料在此全文引入作为参考。