



(12) **BREVET DE INVENȚIE**

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată
în termen de 6 luni de la data publicării

(21) Nr. cerere: 95-00160

(22) Data de depozit: 03.08.1993

(30) Prioritate: 03.08.1992 US 07/924.156;
03.08.1992 US 07/924.182;

(41) Data publicării cererii:
BOPI nr.

(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
30.10.2000 BOPI nr. 10/2000

(45) Data eliberării și publicării brevetului:
BOPI nr.

(61) Perfecționare la brevet:
Nr.

(62) Divizată din cererea:
Nr.

(86) Cerere internațională PCT:
Nr. US 93 / 07260 03.08.1993

(87) Publicare internațională:
Nr. WO 94/03170 17.02.1994

(56) Documente din stadiul tehnicii:
US 4254129

(71) Solicitant: SEPRACOR INC., MARLBOROUGH, US; GEORGETOWN UNIVERSITY, NEW YORK, US;

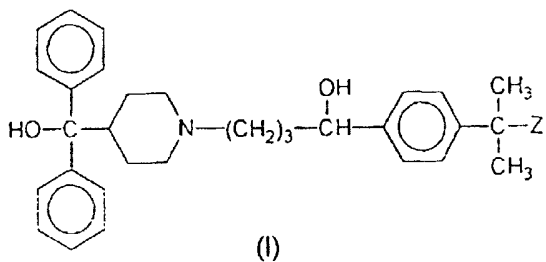
(73) Titular: SEPRACOR INC., MARLBOROUGH, US;

(72) Inventatori: YOUNG JAMES W, PALO ALTO, US; GRAY NANCY M, MARLBOROUGH, US;
WOOSLEY RAYMOND L, NEW YORK, US; CHEN YIWANG, SILVER SPRING, US;

(74) Mandatar: ROMINVENT S.A. (AGENȚIE PENTRU BREVETE, DESENE, MĂRCI ȘI TRANSFER
TEHNOLOGIE) BUCUREȘTI

(54) **COMPOZIȚIE FARMACEUTICĂ**

(57) **Rezumat:** Invenția se referă la o compoziție farmaceutică care cuprinde de la 1 la 500 mg compus cu formula (I):



în care Z este COOH sau o sare a acestuia, acceptabilă farmaceutic, și un compus ales dintre unul sau mai mulți compuși nesteroidali, antiinflamatori sau analgezici nenarcotici, într-o cantitate de la 25 la 600 mg, un decongestiv într-o cantitate de la 5 la 150 mg și un purtător sau excipient farmaceutic acceptabil.

Revendicări: 9

RO 116043 B1



RO 116043 B1

Invenția se referă la o compoziție farmaceutică care conține 4-[1-hidroxi-4-(4-hidroxidifenilmetil-1-piperidinil)butil]- α , α -dimetilbenzenacetat și 1-[*p*-(2-hidroxi-2-prop-2-il)-fenil]-4-[4-(α -hidroxi- α -fenilbenzil)piperidin-1-il]butanol și derivații lor puri din punct de vedere farmaceutic. Aceste compoziții posedă o potențială activitate antihistaminică și sunt folosite în tratarea rinitei alergice, a astmului și a altor tulburări alergice, evitând în același timp efectele adverse asociate cu administrarea altor derivați de piperidinalcanol substituiți cu α -aril-4, cum ar fi terfenadină, incluzând dar nu limitându-se la aritmii cardiace, somnolență, greață, slăbiciune și dureri de cap. De asemenea, aceste compoziții, în combinație cu agenți antiinflamatori ne-steroidali sau alte analgezice fără narcotice, sunt folosite pentru tratamentul tusei, al răcelii și/sau al simptomelor de gripă și stărilor proaste, al durerilor de cap, durerii, febrei și indispoziției generale, asociate cu acestea. Combinațiile mai sus menționate pot conține în mod opțional unul sau mai multe componente active, care includ un decongestiv, un antitusiv/ceva pentru suprimarea tusei, sau expectorant.

În plus, aceste noi compoziții farmaceutice, care cuprind 4-[1-hidroxi-4-(4-hidroxidifenilmetil-1-piperidinil)butil]- α , α -dimetilbenzenacetat și 1-[*p*-(2-hidroxi-2-prop-2-il)fenil]-4-[4-(α -hidroxi- α -fenilbenzil)-1-piperidin-1-il]butanol și derivații lor puri din punct de vedere optic, sunt folosite în tratarea stării generale de rău, vertijului, notimpotiei diabetice, micilor complicații ale vaselor, datorate diabetului și a unor stări care pot fi puse în legătură cu activitatea acestor derivați ca antagoniști ai receptorului de histamină H-1, în același timp evitând diversele efecte adverse, asociate cu administrarea altor derivați de piperidinalcanol substituiți cu α -aril-4, cum ar fi terfenadină.

De asemenea, sunt descrise metode pentru tratarea stărilor mai sus descrise la o ființă umană, evitând în același timp efectele adverse care sunt asociate cu administrarea altor derivați de piperidinalcanol substituit cu α -aril-4, cum ar fi terfenadin, prin administrarea mai sus menționate compoziții farmaceutice care conțin 4-[1-hidroxi-4-(4-hidroxidifenilmetil-1-piperidinil)butil]- α , α -dimetilbenzenacetat și 1-[*p*-(2-hidroxi-2-prop-2-il)fenil]-4-[4-(α -hidroxi- α -fenilbenzil)piperidin-1-il]butanol sau izomerii lor puri din punct de vedere optic, la ființa umană.

Compușii activi din aceste compoziții și metode sunt derivați metabolici de terfenadin. Din punct de vedere chimic, acești derivați sunt 4-[1-hidroxi-4-(4-hidroxidifenilmetil-1-piperidinil)butil]- α , α -dimetilbenzenacetat, acid 4-[1-hidroxi-4-(4-hidroxidifenilmetil-1-piperidinil)butil]- α , α -dimetilbenzenacetic și 1-[*p*-(2-hidroxi-2-prop-2-il)fenil]-4-[4-(α -hidroxi- α -fenilbenzil)piperidin-1-il]butanol și izomerii optici ai compușilor. Acești compuși sunt descriși în Garteiz et al., *Arzueimittel-Forschuna/Drug Research*, 32: 1185-1190 (1982). Din punct de vedere optic chimic, izomerii optici ai compușilor sunt metil R-(+)-4-[1-hidroxi-4-(4-hidroxidifenilmetil-1-piperidinil)butil]- α , α -dimetilbenzenacetat, metil S-(-)-4-[1-hidroxi-4-(4-hidroxidifenilmetil-1-piperidinil)butil]- α , α -dimetilbenzenacetat, acid R-(+)-4-[1-hidroxi-4-(4-hidroxidifenilmetil-1-piperidinil)butil]- α , α -dimetilbenzenacetic, acid S-(-)-4-[1-hidroxi-4-(4-hidroxidifenilmetil-1-piperidinil)butil]- α , α -dimetilbenzenacetic, R-(+)-1-[*p*-(2-hidroxi-2-prop-2-il)fenil]-4-[4-(α -hidroxi- α -fenilbenzil)piperidin-1-il]butanol și S-(-)-1-[*p*-(2-hidroxi-2-prop-2-il)fenil]-4-[4-(α -hidroxi- α -fenilbenzil)piperidin-1-il]butanol.

Relația sterică și acțiunea medicamentului

Mulți compuși organici există în forme active din punct de vedere optic, adică au posibilitatea să rotească planul luminii polarizate în plan.

RO 116043 B1

În descrierea compusului activ din punct de vedere optic, prefixele D și L sau R și S se folosesc pentru a desemna configurația absolută a moleculei la centrul său chiral. Prefixele d și l sau (+) și (-) sunt folosite pentru a desemna semnul rotației luminii polarizate în plan de către compus, cu (-) sau l însemnând că, compusul este levorotator. Un compus cu prefixul (+) sau d este dextrorotator. Pentru o structură chimică dată, acești compuși, numiți izomeri, sunt identici, cu excepția faptului că fiecare din ei este imaginea celuilalt în oglindă. Un stereoizomer specific mai poate fi numit enantiomer, și un amestec de asemenea izomeri este adesea numit amestec enantiomeric sau racemic.

50

55

Puritatea stereochimică poate fi importantă în domeniul farmaceutic, unde 12 și 20 dintre cele mai descrise medicamente prezintă chiralitate. Un exemplu este dat de forma de L a agentului de blocare B-adrenergic, propranolol, care se știe că este de 100 de ori mai puternic decât D-enantiomerul.

Mai mult, puritatea optică poate fi importantă, deoarece anumiți izomeri pot fi mai degrabă vătămători decât pur și simplu inerti. De exemplu, s-a sugerat că D-enantiomerul de talidomid este un sedativ sigur și eficient atunci când este prescris pentru grețurile de dimineață în timpul gravidității, în timp ce se crede că enantiomerul L este un teratogen puternic.

60

Enantiomerii de acid 4-[1-hidroxi-4-(4-hidroxidifenilmetil-1-piperidinil)butil]- α , α -dimetilbenzenacetic sunt descriși în Zamani et al., *Chirality* 3: 467-470 (1991). Această referință demonstrează faptul că (R)-enantiomerul unui racemic de terfenadină administrat oral este, de preferință, koxidat la șobolani, pentru a forma un metabolit de acid carboxilic îmbogățit în (R)-enantiomer. Enantiomerii de acid 4-[1-hidroxi-4-(4-hidroxidifenilmetil-1-piperidinil)butil]- α , α -dimetilbenzenacetați sunt, de asemenea, descriși în Chan et al., *J. Chromatogr.* 571: 291-297(1991). Această referință demonstrează faptul că terfenadina nu suportă nici o interconversie izomerică selectivă, la om.

65

70

Terfenadina este un antagonist al proteinei receptor de H-1 histamină. Proteinele receptor de histamină apar în două forme bine identificate în țesuturi, sub formă de receptori H-1 și H-2. Receptorii H-1 sunt cei care mediază răspunsul antagonizat prin antihistamine convenționale. Receptorii de H-1 sunt prezenți în ileanul porcului de Guineea, în pielea maimuțelor Rhesus, și în mușchii bronhiali netezi ai porcului de Guineea. Terfenadina antagonizează efectul histaminei la ileamul izolat al porcului de Guineea, se îndepărtează pustulele induse cu histamină din pielea maimuțelor Rhesus și protejează împotriva letalității induse de histamină la porcul de Guineea.

75

80

Prin răspunsurile mediate de receptorul H-2, histamina stimulează secreția de acid gastric la porcul de Guineea și efectul cronotropic în atriumorile izolate ale porcului de Guineea. Terfenadina nu are efect asupra secreției de acid gastric indusă de histamină și nici nu alterează efectul cromatografic al histaminei asupra atriumorilor. Astfel, terfenadina nu are aparent nici un efect asupra receptorului de histamină H-2. Vezi Cheng et al., *Drug Development-Research*, 2: 181-196(1982).

85

Terfenadina este bine absorbită dar este metabolizată în mod excesiv. Vezi Cherholm et al., *Biopharmaceutics and Drug Distribution*, 2: 185-190(1981). Au fost identificați doi metaboliti principali și s-a sugerat că unul dintre metaboliti, acidul 4-[1-hidroxi-4-(4-hidroxidimetilfenil-1-piperidinil)butil]- α , α -dimetilbenzenacetic, poate prezenta activitate antihistaminică, în vid; nu a fost publicat nimic în această privință.

90

RO 116043 B1

Vezi Garteiz et al., *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, 32:1185-1190 (1982).

95 Pe baza activității sale antihistaminice, cercetătorii au evaluat efectul terfenadinei în tratamentul rinitei alergice. Cercetările clinice ale eficacității indică faptul că terfenadina este un pic mai puțin eficientă decât clorfeniraminul, un alt antagonist de H-1 [Vezi Connell, *Pharmacotherapy*, 5: 201-208 (1985)].

100 S-a sugerat, de asemenea, că terfenadina este folositoare pentru tratarea astmei. La porcii de Guineea, creșterea rezistenței la aer cauzată de LTD₄ (leucotrien D₄) este înfrântă cu terfenadină. (Vezi Akagi și alții, *Oys Yakuri*, 35: 361-371 (1988)).

105 Terfenadina poate fi, de asemenea, folositoare pentru tratamentul răului de mișcare și al vertijului. S-a descoperit că unele antihistamine sunt eficiente în profilaxia și tratamentul răului de mișcare. [Vezi Wood, *Drugs*, 17: 471-479 (1979)]. Unele antihistamine s-au dovedit a fi folositoare în tratarea dereglărilor vestibulare, cum ar fi boala lui Moniere, și în alte tipuri de vertijuri. [Vezi Cohen et al., *Archives of Neurology*, 27:129-135 (1972)].

110 În plus, terfenadina poate fi folositoare în tratamentul retinopatiei diabetice și al altor mici probleme ale vaselor, asociate cu diabet mellitus. În testele pe șobolani, la un diabet provocat de streptozocin, tratamentul cu antihistamine previne activarea receptorilor de histamină care au fost implicați în dezvoltarea retinopatiei diabetice. Folosirea antihistaminelor în tratarea retinopatiei și a micilor dereglări ale vaselor, asociate cu diabet mellitus, este descrisă în brevetul **US 5019591**.

115 S-a sugerat, de asemenea, că terfenadina, în combinație cu agenți anti-inflamatori ne-steroidală sau cu alte analgezice non-narcotice, ar fi folositoare în tratarea tusei, a răcelii și/sau a simptomelor de gripă și a greții, a diareei, a durerii de cap, a febrei și a slăbiciunii generale asociate cu acestea. Folosirea compozițiilor farmaceutice care conțin terfenadină și analgezice non-narcotice sau agenți anti-inflamatori ne-steroidală cum ar fi aspirină, acetaminofen și ibuprofen este descrisă în brevetele **US 4783465** și **4829064**. Aceste compoziții pentru tratamentul simptomelor mai sus descrise pot include în mod opțional unul sau mai multe componente active, care includ un decongestiv (cum ar fi pseudofedrină), un antitusiv (cum ar fi destrometorfan sau un expectorant (cum ar fi guaifenosin).

120 Multe antihistamine provoacă oarecum efecte adverse similare. Aceste efecte adverse includ, dar nu se limitează la sedative, dereglări gastrointestinale, gură uscată și constipație sau diaree. S-a descoperit că terfenadina provoacă relativ mai puțină sedative, dereglări gastrointestinale, uscăciunea gurii și constipație sau diaree, în comparație cu alte antihistamine.

130 Totuși, s-a descoperit că administrarea terfenadinei la ființe umane provoacă alte efecte adverse. Aceste efecte adverse includ, dar nu se limitează la, aritmii cardiace, includ tahiaritmii ventriculare, torsades de pointes și fibrilație ventriculară. De curând, practicienii clinici au notat o creștere în apariția aritmiilor cardiace la coadministrarea de terfenadină cu alte medicamente cum ar fi chetoconazol și eritromicină, sau în cazul supradozei de terfenadină. [Vezi Brian P. Monahan și alții în *JAMA*, 5 Dec 1999, vol.264, Nr.21, p-p 2788-90 și Sandra Knowles în *Canadian Journal of Hospital Pharmacy* - vol.45, No.1, 1 Feb.1992, p.33].

135 Astfel, ar fi de dorit să se găsească un compus cu avantajele terfenadinei, care să nu aibă dezavantajele mai sus menționate.

RO 116043 B1

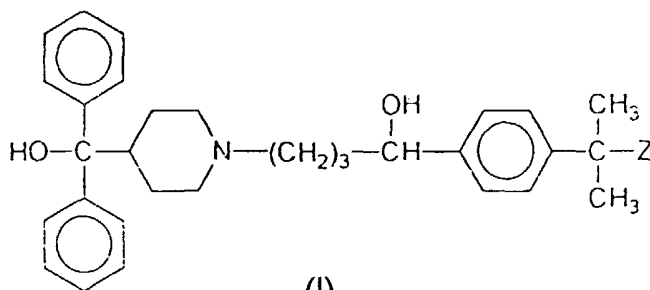
S-a descoperit că metil 4{1-hidroxi-4{4-hidroxidifenilmetil-1-piperidinil)butil}- α , α -dimetilbenzenacetic, acid 4{1-hidroxi-4{4-hidroxidifenilmetil-1-piperidinil)butil}- α , α -dimetilbenzenacetic și 1-{p-{2-hidroxi-2-propil}fenil}-4-{4-(α -hidroxi- α -fenilbenzil) piperidin-1-il]butanol și izomerii lor puri din punct de vedere optic (la care se va face referire ca la derivați metabolic de terfenadină și izomeri puri din punct de vedere optic ai derivaților metabolici și terfenadinei) sunt antihistamine eficiente. S-a descoperit, de asemenea, că, compozițiile farmaceutice care conțin derivați metabolici ai terfenadinei sau izomerii lor puri din punct de vedere optic sunt folositori în tratarea dereglărilor alergice și a unor astfel de alte stări care pot fi legate de activitatea compoziției ca la antihistamine, incluzând dar nelimitându-se la rinite alergice, urticarie solară și dermatografism simptomatic.

Mai mult, s-a descoperit că derivații metabolici ai terfenadinei sau izomerii lor puri din punct de vedere optic sunt folositori în tratarea astmului. De asemenea, acești compuși sunt folositori în tratarea răului de mișcare și a vertijului, și în tratarea unor dereglări cum ar fi retinopatia și micile dereglări ale vaselor, asociate cu diabet mellitus. Prezenta invenție include, de asemenea, metode pentru tratarea stărilor mai sus descrise la o ființă umană, evitând în același timp efectele adverse care sunt asociate cu terfenadină, incluzând dar nelimitându-se la aritmii cardiace, sedative, dereglări gastrointestinale, uscăciunea gurii și constipație sau diaree, administrând derivații metabolici de terfenadină sau izomerii lor puri din punct de vedere optic, la ființa umană.

S-a descoperit, de asemenea, că derivații metabolici de terfenadină și ai izomerilor lor puri din punct de vedere optic, în combinație cu agenți anti-inflamatori non-steroidali sau analgezice non-narcotice, sunt folositori pentru tratarea tusei, a răcelii și/sau a simptomelor de gripă și a greții, a durerii, a durerilor de cap, a febrei, și a stării generale de rău, asociată cu acestea, la folosirea compozițiilor farmaceutice din invenție, care conțin (1) derivați metabolici de terfenadină sau izomerii lor puri din punct de vedere optic și (2) analgezice non-narcotice sau agenți anti-inflamatori non-steroidali cum ar fi aspirină, acetaminofen sau ibuprofen, pot include în mod opțional unul sau mai mulți componenți activi care includ un decongestiv (cum ar fi pseudo-efedrină), un antitusiv (cum ar fi dextrometorfan) sau un expectorant (cum ar fi guaifenosin).

S-a descoperit o metodă pentru tratarea unei ființe umane, atinsă sau susceptibilă de o dereglare alergică, evitând în același timp intervenirea concomitentă a efectelor adverse, asociate cu administrarea de terfenadină, metodă care cuprinde administrarea, la numita ființă umană, atinsă sau susceptibilă de o dereglare alergică, a unei cantități din unul sau mai mulți compuși selectați din grupa derivaților metabolici de terfenadină, izomerii puri din punct de vedere optic ai derivaților metabolici de terfenadină, și sărurile acestora acceptabile din punct de vedere farmaceutic, respectiva cantitate fiind suficientă pentru a trata respectiva dereglare alergică, dar insuficientă pentru a provoca efectele adverse asociate cu terfenadina.

Prezenta invenție prevede o compoziție farmaceutică care cuprinde de la 1 mg...500 mg compus de formula I:



RO 116043 B1

190 în care Z este COOH sau o sare a acestuia acceptabilă farmaceutic și un compus ales
dintre unul sau mai mulți compuși nesteroidali, antiinflamatori sau analgezici
nenarcotici, într-o cantitate de la 25 mg la 600 mg, un decongestiv într-o cantitate
de la 5 mg la 150 mg și un purtător sau excipient farmaceutic acceptabil; în care Z
este COOH sau o sare a acestuia acceptabilă farmaceutic și un purtător sau excipient
195 farmaceutic acceptabil, compoziție care nu induce aritmie cardiacă semnificativă
atunci când este administrată la om; compusul cu formula (I) este sub forma unui
izomer optic; 4 compusul cu formula (I) este ales din grupa ce constă din acid R-(+)-4-
[1-hidroxi-4-(4-hidroxidifenilmetil-1-piperidinil)butil]- α , α -dimetilbenzenacetic și săruri ale
acestui acceptabile farmaceutic, iar compoziția este în esență lipsită de respectivul
S(-)stereoizomer; compusul cu formula (I) este ales din grupa constând din acid S(-)-4-
200 [1-hidroxi-4-(4-hidroxidifenilmetil-1-piperidinil)butil]- α , α -dimetilbenzenacetic și săruri ale
acestui acceptabile farmaceutic, iar compoziția este în esență lipsită de respectivul
R(+)-stereoizomer; compusul cu formula (I) cuprinde 90% sau mai mult, în greutate,
R(+)-stereoizomer; compusul cu formula (I) cuprinde 90% sau mai mult, în greutate,
S(-)-stereoizomer; pentru un tratament antihistaminic care nu induce aritmii cardiace
205 semnificative unui pacient uman, se administrează compoziția într-o cantitate de la 1
mg/zi până la 500 mg/zi, într-o singură doză sau în doze repetate; pentru tratarea
rinitelor alergice fără a induce aritmii cardiace semnificative unui pacient uman, se
administrează compoziția într-o cantitate de la 1 mg/zi până la 500 mg/zi, într-o
singură doză sau în doze repetate.

210 Înaintea prezentei invenției, specialiștii în domeniu s-ar fi așteptat ca, compușii
de formula I să provoace o formă de aritmie cardiacă cunoscută ca Torsades de
Pointes (după cum s-a arătat în Brian P. Monahan et al, in JAMA, 5 Dec 1990,
vol.264, Nr.21, p-p 2788-90 și Sandra Knowles în *Canadian Journal of Hospital
Pharmacy*, Vol.45, No.1, 1 Feb 1992, p.33), dacă această potențială aritmie legală
215 este considerată a fi un "efect de clasă" printre histaminele non sedative, în sensul că
aritmogenicitatea este considerată a fi cuplată cu puterea anti-histaminică a acestor
compuși. În consecință, faptul că, compozițiile conform prezentei invenției, nu produc
nici o astfel de aritmie cardiacă este un efect nou, deosebit de folositor surprinzător
din punct de vedere tehnic, care permite compozițiilor din invenție să fie administrate
220 la indivizi susceptibili de aritmie cardiacă și în doze potențial mai mari decât anti-
histaminele non-sedative, cum ar fi terfenadina, folosite în mod curent la ora actuală.

225 Tratamentul antihistaminic poate fi o metodă pentru tratarea unei ființe umane,
atinsă sau susceptibilă de o dereglare alergică, rău de mișcare; vertij, retinopatie, sau
altă mică boală a vaselor, asociată cu diabet mellitus, tuse, răceală, sau simptome
de gripă, sau greață, durere, febră sau rău general asociate cu acestea. În aspectele
sale, invenția se poate referi la oricare, la orice combinație sau oricare dintre meto-
dele de tratament mai sus-menționate.

De preferință, invenția descrie și tratamentul unei dereglări alergice care, de
preferință, este astmul sau rinita alergică.

230 În aspectele preferate, tratamentul anti-histaminic cuprinde administrarea unui
compus de formula I, într-o cantitate de 1...500 mg/zi și, de preferință, într-o
cantitate de 20...200 mg/zi. Când compoziția din invenție se folosește într-o metodă
pentru tratarea astmului, a retinopatiei sau a altei mici boli de vase, asociată cu diabet
mellitus, suficient din compoziția din invenție ar trebui administrată astfel, încât
235 compusul de formula I să fie administrat pacientului într-o cantitate de 0,01...500
mg/zi și, de preferință, într-o cantitate de 0,1...200 mg/zi.

RO 116043 B1

În exemplele preferate, compoziția din invenție mai cuprinde un purtător acceptabil din punct de vedere farmaceutic sau excipient.

În mod particular, atunci când tratamentul antihistaminic este acela pentru tuse, răceală sau simptome de gripă sau greață, durere, febră sau rău general, asociate cu acestea, la o ființă umană, compoziția mai poate cuprinde o cantitate eficientă din punct de vedere farmaceutic dintr-un agent anti-inflamator non-steroidal sau un analgezic non-narcotic, cum ar fi acid acetilsalicilic, acetaminofen, ibuprofen, chetaprofen, sau naproxen, sau o sare a acestora acceptabilă din punct de vedere farmaceutic. În mod alternativ sau în plus, o compoziție conform prezentei invenții mai poate cuprinde o cantitate eficientă din punct de vedere farmaceutic dintr-un decongestiv, cum ar fi pseudoefedrina sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia.

Într-un exemplu preferat, compoziția din invenție cuprinde de la 20 mg la 200 mg dintr-un compus de formula I și de la 25 mg la 600 mg dintr-un agent antiinflamator sau un analgezic. Când compoziția din invenție cuprinde o cantitate eficientă din punct de vedere farmaceutic dintr-un decongestiv, de preferință, cuprinde de la 20 mg la 200 mg dintr-un compus de formula I și de la 5 mg la 150 mg dintr-un decongestiv.

În exemplele preferate ale prezentei invenții, compusul de formula I este sub forma unui simplu izomer optic și compoziția din invenție nu are, în principiu, celălalt izomer de același fel. Într-o astfel de exemplificare, compusul de formula I este selectat, de preferință, din grupa care constă din: metil R-(+)-4-[1-hidroxi-4-(4-hidroxi-difenilmetil-1-piperidinil)butil]- α,α -dimetilbenzenacetat, acid R-(+)-4-[1-hidroxi-4-(4-hidroxi-difenilmetil-1-piperidinil)butil]- α,α -dimetilbenzenacetat și R-(+)-1-[p-(2-hidroximetilprop-2-il)fenil]-4-[4-(α -hidroxi- α -fenilbenzil)-piperidin-1-il]butanol și sărurile acestora acceptabile din punct de vedere farmaceutic și, în principal, compoziția nu prezintă S-stereoizomerul compusului selectat; sau, este selectat din grupa care constă din metil S-(-)-4-[1-hidroxi-4-(4-hidroxi-difenilmetil-1-piperidinil)butil]- α,α -dimetilbenzenacetat, acid S-(-)-4-[1-hidroxi-4-(4-hidroxi-difenilmetil-1-piperidinil)butil]- α,α -dimetilbenzenacetic și S-(-)-1-[p-(2-hidroximetilprop-2-il)fenil]-4-(α -hidroxi- α -fenilbenzil)piperidin-1-il]butanol și sărurile acestora acceptabile din punct de vedere farmaceutic, și compoziția, în principal, nu are R stereoisomerul compusului selectat.

De preferință, compusul de formula I cuprinde 90% sau mai mult din stereoizomerul selectat R- sau S.

Într-una dintre cele mai preferate exemplificări, Z în formula I, este COOH și compusul de formula I este carboxilat de terfenadină.

În invenție se descrie și o metodă pentru prevenirea unui tratament antihistaminic care nu provoacă nici o aritmie cardiacă semnificativă, la un pacient uman, metodă care cuprinde administrarea unei cantități eficiente din punct de vedere terapeutic, a unei compoziții farmaceutice conform primului aspect al invenției, de preferință, într-unul dintre exemplele sale preferate, la respectivul pacient uman. De preferință, se descrie o metodă pentru tratarea unei ființe umane atinse sau susceptibile de o dereglare alergică; rău de mișcare; vertij, retinopatie, sau alte mici dereglări ale vaselor, asociate cu diabet mellitus; tuse, răceală sau simptome de gripă; sau greață, durere, febră sau stare generală proastă, asociată cu acestea. De preferință, metoda este o metodă pentru tratarea unei ființe umane, atinsă sau susceptibilă de o dereglare alergică și, de preferință, dereglarea alergică este astm sau rinită alergică.

Într-un al treilea aspect, invenția se referă la folosirea unei compoziții, conform
285 primului aspect al invenției, sau oricăruia dintre aspectele sale preferate, pentru pro-
ducerea unui medicament pentru folosirea într-un tratament antihistaminic care nu
produce nici o aritmie cardiacă semnificativă, care cuprinde administrarea unei can-
tități eficiente din punct de vedere terapeutic a unui compus de formula I la un pacient
uman. De preferință, respectiva folosire este pentru producerea unui medicament
290 pentru folosirea într-o metodă pentru tratarea unei ființe umane, atinsă sau suscepti-
bilă de o dereglare alergică, rău de mișcare, vertij, retinopatie, sau alte mici dereglări
ale vaselor, asociate cu diabet mellitus, tuse, răceală sau simptome de gripă, sau
greață, durerea, febra sau starea generală proastă, asociată cu acestea. De pre-
ferință, respectiva metodă este o metodă pentru tratarea unei ființe umane, atinsă
295 sau susceptibilă de o dereglare alergică care este, de preferință, astmul sau rinita
alergică.

Terfenadina are activitate antihistaminică și dă terapia și reducerea simpto-
melor pentru o varietate de stări și dereglări legate de dereglări alergice, diabet
mellitus și alte stări; totuși, acest medicament, deși este eficace, provoacă efecte
300 adverse. Utilizând derivații metabolici de terfenadină sau izomerii lor puri din punct de
vedere optic, rezultă o eficacitate mult mai bună, se diminuează efectele adverse și,
în consecință, un index terapeutic îmbunătățit. Este deci mai de dorit să se folosească
un derivat metabolic de terfenadină sau un izomer al acestuia pur din punct de vedere
optic, decât să se folosească însăși terfenadina.

305 Termenul "efecte adverse" include, dar nu se limitează la aritmii cardiace,
sedație, dereglare gastrointestinală, uscăciunea gurii, constipație, și diaree. Termenul
"aritmii cardiace" include, dar nu se limitează la tahiaritmii ventriculare, torsades de
pointer și fibrilație ventriculară.

Termenul "în principal fără S stereozomer", folosit aici, înseamnă că derivatul
310 metabolic de terfenadină, într-o compoziție, conține cel puțin 90% în greutate R
izomer al derivatului metabolic de terfenadină, și 10% în greutate sau mai puțin de
derivat S. Într-un aspect preferat, termenul "în principal fără S stereozomer"
înseamnă că derivatul metabolic de terfenadină într-o compoziție conține cel puțin
99% în greutate de R izomer de derivat metabolic de terfenadină și 1% sau mai puțin
315 de S izomer. Într-un alt aspect preferat, termenul "în principal fără S stereozomer",
folosit aici, înseamnă că derivatul metabolic de terfenadină, într-o compoziție, conține
mai mult de 99% în greutate sau R izomer al derivatului metabolic de terfenadină și
mai puțin de 1% în greutate de S derivat. Termenii "R izomeri ai derivaților metabolici
de terfenadină" în principal puri din punct de vedere optic" și "R izomeri ai derivaților
320 metabolici de terfenadină puri din punct de vedere optic" sunt, de asemenea, cuprinși
în definițiile descrise mai sus.

Termenul "în principal lipsit de R stereozomer", folosit aici, înseamnă că, com-
poziția conține cel puțin 90% în greutate de S izomer ai derivaților metabolici de
terfenadină, și 10% în greutate sau mai puțin de R derivați. Într-un aspect preferat,
325 termenul "în principal lipsit de R stereozomer" înseamnă că, compoziția conține cel
puțin 99% în greutate de S izomer ai derivaților metabolici de terfenadină și 1% sau
mai puțin de R izomer. Într-un alt aspect preferat, termenul "în principal lipsit de R
stereozomer", folosit aici, înseamnă că, compoziția conține mai mult de 99% în greu-
tate de S izomer ai derivaților metabolici de terfenadină și mai puțin de 1% în greutate

RO 116043 B1

de R derivați. Aceste procentaje se bazează pe cantitatea totală de derivați metabolici ai terfenadinei din compoziție. Termenii "S izomeri ai derivaților metabolici de terfenadină în principal puri din punct de vedere optic" și B izomeri ai derivaților metabolici de terfenadină puri din punct de vedere optic" sunt, de asemenea, cuprinși în definițiile mai sus descrise. 330

Fraza "cantitate eficientă din punct de vedere terapeutic" înseamnă că o cantitate din unul sau mai mulți compuși din invenție care au un beneficiu terapeutic într-un tratament antihistaminic, care include tratarea dereglărilor alergice, a astmului, a retinopatiei sau a altor mici dereglări ale vaselor, asociate cu diabet mellitus, rău de mișcare, vertij sau tuse, răceală, și/sau simptome de gripă și greață, durerea, febra și răul general asociat cu acestea. Exemple de dereglări alergice includ, dar nu se limitează la, rinită alergică, urticarie solară și dermatografism simptomatic. Simptomele asociate cu aceste dereglări alergice sunt tusea, răceala, și/sau simptomele de gripă care includ, dar nu se limitează la, strănut, rinoree, lăcrimare și iritare dermată. Termenul "astm" este definit ca o dereglare caracterizată printr-o reacție mărită a traheei și a bronhiilor la diferiți stimuli, rezultând simptome care includ tusea, horcăitul și dispneea. Termenul "vertij" folosit aici înseamnă amețeală asociată cu, dar nelimitându-se la, mișcare, înălțime și schimbări în poziția corpului. Termenul retinopatie diabetică sau "retinopatie asociată cu diabet mellitus" este acea dereglare provocată de permeabilitatea crescută a capilarelor ochiului care duce la hemoragii și edeme ale ochiului și poate duce la orbire. Termenul "mici dereglări ale vaselor, asociate cu diabet mellitus, include, dar nu se limitează la, retinopatie diabetică și boală vasculară periferică. 335
340
345
350

Separarea izomerilor puri din punct de vedere optic ai derivaților metabolici de terfenadină poate fi efectuată prin resorbția amestecului racemic de enantiomeri ai derivaților metabolici ai terfenadinei folosind metode convenționale cum ar fi acid de resorbție activ din punct de vedere optic. Mai mult, izomerii puri din punct de vedere optic ai derivaților metabolici de terfenadină pot fi preparați din amestecul racemic prin resorbția enzimatică biocatalitică, de exemplu, brevetele **US 5057427** și **5077217**. 355

Magnitudinea unei doze profilactice sau terapeutice a unui derivat metabolic de terfenadină, sau a unui izomer pur din punct de vedere optic al acestuia, la bolile acute sau cronice, variază în funcție de severitatea stării care trebuie tratată și a modului de administrare. Doza și poate frecvența dozei variază în funcție de vârstă, greutate corporală și răspunsul pacientului individual. În general, doza zilnică, pentru stările descrise aici, este de la 0,01 mg până la aproximativ 500 mg administrate într-o singură doză sau în doze divizate oral, topic, transdermal sau local, cu aerosoli. De exemplu, o doză orală preferată zilnică ar trebui să fie de la aproximativ 1 mg până la aproximativ 300 mg, în timp ce, cea mai preferată doză orală zilnică ar trebui să fie între aproximativ 20 mg până la aproximativ 200 mg. Se recomandă, de asemenea, ca, copiii, pacienții care au peste 65 de ani și cei cu probleme renale sau cu hepatită să primească la început doze mai mici și să fie tratați pe baza unor răspunsuri individuale și a analizelor de sânge. Poate fi necesară folosirea unor dozaje care să depășească aceste limite, așa cum vor și înțelege specialiștii în domeniu. Mai departe, se știe că medicul care administrează tratamentul va ști când să întrerupă, să micșoreze sau să sfârșească terapia, în funcție de răspunsul individual al pacientului. 360
365
370
375

380 Termenii variați "o cantitate suficientă pentru a atinge respectiva dereglare alergică, dar insuficientă pentru a cauza respectivelor efecte adverse", "cantitate suficientă pentru a atinge respectivul astm, dar insuficientă pentru a provoca respectivelor efecte adverse", "o cantitate suficientă pentru a atinge respectivul rău de mișcare, dar insuficientă pentru a provoca respectivelor efecte adverse", și "o cantitate suficientă pentru a atinge respectiva retinopatie sau alte mici boli ale oaselor asociate cu diabet mellitus, dar insuficientă pentru a provoca respectivelor efecte adverse" sunt cuprinși în cantitățile de dozaj descrise mai sus și în schema de frecvență a dozei. În plus, termenii, compoziție farmaceutică pentru folosirea în tratamentul tusei, a răcelii, și/sau a simptomelor de gripă și greață, durerea, febra și răul general asociat cu acestea, la o ființă umană, respectiva compoziție cuprinzând (i) o cantitate efectuată din punct de vedere terapeutic din cel puțin un derivat metabolic de terfenadină, sau un izomer pur din punct de vedere optic al acestuia, cu (ii) o cantitate eficientă din punct de vedere terapeutic din cel puțin un agent anti-inflamagor non-steroidal sau un analgezic non-narcotic, și "compoziție farmaceutică pentru folosirea în traterea tusei, a răcelii și/sau a simptomelor de gripă și greață, durerea, febra și răul general asociat cu aceasta, la o ființă umană, respectiva compoziție cuprinzând (i) o cantitate eficientă din punct de vedere terapeutic din cel puțin un derivat metabolic de terfenadină, sau un izomer pur din punct de vedere optic cu (ii) o cantitate eficientă din punct de vedere terapeutic dintr-un decongestiv", ca și termenul "cantitate eficientă din punct de vedere terapeutic din cel puțin un derivat de piperidinalcanol substituit cu α - aril - 4, sunt, de asemenea, cuprinși în cantitățile de dozaj, mai sus descrise și în schema de frecvență a dozei.

400 Poate fi folosită orice modalitate eficientă pentru a se administra pacientului o doză eficientă pentru compoziția din invenție. De exemplu, pot fi folosite diferite modalități de administrare cum ar fi orală, rectală, parenterală, transdermală, subcutanată, intramusculară și altele asemenea. Formele de dozaj includ tablete, comprimate, dispersii, suspensii, soluții, capsule, plasture și altele asemenea.

405 Compozițiile farmaceutice din prezenta invenție cuprind un derivat metabolic de terfenadină, sau un izomer al acestuia pur din punct de vedere optic ca ingredient activ, sau o sare a acestuia acceptabilă din punct de vedere farmaceutic, și pot, de asemenea, cuprinde un purtător acceptabil din punct de vedere farmaceutic și, în mod opțional, alte ingrediente terapeutice.

410 Termenul "săruri acceptabile din punct de vedere farmaceutic" include sărurile preparate din acizi sau baze netoxice acceptabile din punct de vedere farmaceutic incluzând acizi sau baze anorganice sau organice. Exemple de astfel de acizi anorganici sunt acid clorhidric, bromhidric, iodhidric, sulfuric și fosforic. Acizii organici corespunzători pot fi selectați, de exemplu din clasele de acizi organici alifatici, aromatici, carboxilici și sulfonici, exemple fiind acizii: formic, acetic, prepionic, succinic, glicelic, 415 glucarinic, maleic, furoic, glutamic, benzoic, antranilic, salicilic, fenilacetic, mandelic, embonic (pamoic), metansulfonic, etansulfonic, pantotenic, benzensulfonic, stearic, sulfanilic, algenic și galacturonic. Exemple de astfel de baze anorganice includ săruri metalice de aluminiu, calciu, litiu, magneziu, potasiu, sodiu și zinc. Bazele organice corespunzătoare pot fi selectate, de exemplu, dintre N,N'-dibenziletildiamină, 420 clorprocaină, colină, dietanolamină, etilendiamină, meglumaină (N-metilglucamină), lizină și procaină.

RO 116043 B1

Compozițiile din prezenta invenție includ compoziții cum ar fi suspensii, soluții și elixire, aerosoli, sau purtători cum ar fi amidon, zaharuri, celuloză microcristalină, diluanți, agenți de granulare, lubrifianți, agenți de legare, de dezintegrare și altele asemenea, în cazul unei preparări orale solide (cum ar fi pulberi, capsule și tablete, prepararea solidă orală fiind preferată preparării lichide orale. Cea mai preferată preparare orală solidă sunt tabletele. 425

Din cauza administrării lor ușoare, tabletele și capsulele reprezintă cea mai avantajoasă formă de dozaj oral, caz în care se folosesc purtătorii farmaceutici solizi. Dacă se dorește, tabletele pot fi învelite prin tehnici apoase sau non-apoase. 430

În plus, la formele obișnuite de dozaj stabilite mai sus, compușii din prezenta invenție pot fi administrate prin metode controlate de eliberare și/sau devize de eliberare cum ar fi cele descrise în brevetele **US 3845770**; **3916899**; **3536809**; **3598123**; și **4008719**.

Compozițiile farmaceutice din prezenta invenție, corespunzătoare pentru administrarea orală, pot fi prezentate sub forma unor unități discrete cum ar fi capsule, cașete, sau tablete, sau pulverizări de aerosoli fiecare conținând o cantitate predeterminată dintr-un ingredient activ, sub forma unei pulberi sau a unor granule, sau a unei soluții, sau a unei suspensii într-un lichid apos, un lichid neapos, o emulsie de ulei în apă, sau o emulsie lichidă de apă în ulei. Astfel de compoziții pot fi preparate prin oricare dintre metodele farmaceutice, dar toate metodele includ etapa de aducere în asociație a ingredientului activ cu purtătorul care constituie unul sau mai multe ingrediente necesare. În general, compozițiile sunt preparate prin amestecarea uniformă a ingredientului activ cu purtătorul lichid sau purtătorii solizi divizați în final sau amândouă, și apoi, dacă este cazul, formarea produsului în prezentarea dorită. 435 440 445

De exemplu, o tabletă poate fi preparată prin comprimare sau turnare în mod excepțional, cu unul sau mai multe ingrediente accesorii. Tabletele comprimate pot fi preparate prin comprimarea într-o mașină corespunzătoare a ingredientului activ într-o formă care curge liber cum ar fi pulbere sau granule, opțional amestecate cu un agent de legare, de lubrificare, un diluant inert, un agent de suprafață sau de dispersare. Tabletele turnate pot fi făcute prin turnarea, într-o mașină corespunzătoare, a unui amestec dintr-un compus pulbere umezit cu un diluant lichid inert. De preferință, fiecare tabletă conține de la 10 mg la 150 mg dintr-un ingredient activ și fiecare cașetă sau capsulă conține de la aproximativ 10 mg până la aproximativ 150 mg dintr-un ingredient activ, adică un derivat metabolic de terfenadină. De preferință, tableta, cașeta sau capsula conține una dintre cele trei dozaje, 30 mg, 60 mg sau 90 mg din ingredientul activ. 450 455

Invenția mai este definită prin referință la următoarele exemple descriind în detaliu prepararea compusului și compozițiilor din prezenta invenție, ca și utilitatea lor. Este clar pentru specialiștii în domeniu că multe modificări atât în ceea ce privește materialele, cât și metodele, pot avea loc în scopul acestei invenții. 460

A. *Prepararea de metil r-4-[1-hidroxi-4-(4-hidroxidifenilmetil-1-piperidinil)butil]- α , α -dimetilbenzenacetat*

4-(α -hidroxi- α -fenilbenzil)piperidină (4,3 mg) se combină cu metil p-(4-clor-1-oxobutil)- α , α -dimetilbenzenacetat (4,5 mg), bicarbonat de potasiu (2,9 mg), iodură de potasiu (cc.50 mg) și metil izobutil cetona (50 ml) și se încălzește la reflux timp de 48 de ore. 465

RO 116043 B1

Se mai adaugă 4-(α -hidroxi- α -fenilbenzil)piperidină (1,1 mg), și încălzirea continuă încă 48 de ore. După răcirea amestecului la temperatura camerei, se adaugă apă și pH-ul soluției scade la circa 12 prin adăugarea de hidroxid de sodiu apos. Amestecul se extrage cu acetat de etil. Soluția de acetat de etil se spală cu bicarbonat de sodiu apos, saturat și saramură și se usucă pe sulfat de sodiu. Acetatul de etil este îndepărtat într-un evaporator rotativ și reziduul se tratează cu 25% acetat de etil în hexan. Precipitatul care rezultă se filtrează și se usucă cu aer pentru a da metil 4-[1-oxo-4-(4-hidroxidifenilmetil-1-piperidinil)butil]- α , α -dimetilbenzenacetat. Acest precipitat intermediar (2,4 mg) se combină cu tetrahidrofuran (10 ml) și (+)-B-clordiizopinocamfenilboran (4,5 mg) și se agită timp de 48 ore. La soluția de reacție se adaugă metanol (10 ml) și bicarbonat de sodiu (1,5 mg) și amestecul se agită timp de 12 ore. Amestecul de diluează cu acetat de etil (200 ml) și se spală cu bicarbonat de sodiu apos saturat pentru a da metil R-4-[1-hidroxi-4-(4-(4-hidroxidifenilmetil-1-piperidinil)butil]- α , α -dimetilbenzenacetat.

B. *Acid r-(+)-4-[1-hidroxi-4-(4-hidroxidifenilmetil-1-piperidinil)butil]- α , α -dimetilbenzenacetat [r-carboxilat de r-(+)-terfenadină]*

Metil R-4-[1-hidroxi-4-(4-hidroxidifenilmetil-1-piperidinil)butil]- α , α -dimetilbenzenacetat (1,2 mg) se combină cu hidroxid de potasiu (0,4 mg) și etanol (5 ml), și amestecul se încălzește la reflux timp de 7 ore. Etanolul este îndepărtat într-un evaporator rotativ și reziduul se dizolvă în apă (2 ml). Soluția apoasă se acidifică cu acid acetic glacial pentru a da un solid care este recristalizat din metanol/acetat de etil 1:1 pentru a da acid R-4-[1-hidroxi-4-(4-hidroxidifenilmetil-1-piperidinil)butil]- α , α -1-dimetilbenzenacetat]carboxilat de R-terfenadină (p.t. = 213 - 215°C).

C. *Prepararea de metil s-4-[1-hidroxi-4-(4-hidroxidifenilmetil-1-piperidinil)butil]- α , α -dimetilbenzenacetat*

4-(α -hidroxi- α -fenilbenzil)piperidină (4,3 mg) se combină cu metil p-(4-clor-1-oxobutil)- α , α -dimetilbenzenacetat (4,5 mg), bicarbonat de potasiu (2,9 mg), iodură de potasiu (co.50 mg), și metil izobutil cetonă (50 ml) și se încălzește la reflux timp de 48 ore. Se mai adaugă 4-(α -hidroxi- α -fenilbenzil)piperidină (1,1 mg), și încălzirea continuă timp de încă 48 de ore. Pentru răcirea amestecului la temperatura camerei, se adaugă apă și pH-ul soluției se ajustează la cc.12 prin adăugarea de hidroxid de sodiu apos. Amestecul se extrage cu acetat de etil. Soluția de acetat de etil se spală cu bicarbonat de sodiu apos, saturat și saramură și se usucă pe sulfat de sodiu. Acetatul de etil este îndepărtat într-un evaporator rotativ și reziduul se tratează cu 25% acetat de etil în hexan. Precipitatul care rezultă se filtrează și se usucă cu aer pentru a da metil 4-[1-oxo-4-(4-hidroxidifenilmetil-1-piperidinil)butil]- α , α -dimetilbenzenacetat. Acest precipitat intermediar (2,4 mg) se combină cu tetrahidrofuran (10 ml) și (-)-B-clordiizopinocamfenilboran (4,5 mg) și se agită timp de 48 de ore. La soluția de reacție se adaugă metanol (10 ml) și bicarbonat de sodiu (1,5 mg) și amestecul se agită timp de 12 ore. Amestecul se diluează cu acetat de etil (200 ml) și se spală cu bicarbonat de sodiu apos saturat pentru a da metil S-4-[1-hidroxi-4-(4-hidroxi-difenilmetil-1-piperidinil)butil]- α , α -dimetilbenzenacetat. Dacă precipitatul intermediar mai sus menționat trebuie reacționat cu B-clordiizopinocamfenilboran racemic, atunci s-ar produce un amestec racemic de metil 4-[1-hidroxi-4-(4-hidroxidifenilmetil-1-piperidinil)butil]- α , α -dimetilbenzenacetat.

RO 116043 B1

D. Acid *s-c(-)-4-[1-hidroxi-4-(4-hidroxidifenilmetil-1-piperidinil) butil]- α , α -dimetilbenzenacetic]carboxilat de *s(-)-terfenadină*] 515*

Metil S-4-[1-hidroxi-4-(4-dihidroxidifenilmetil-1-piperidinil)butil]- α , α -dimetilbenzenacetat (1,2 mg) se combină cu hidroxid de potasiu (0,4 mg) și etanol (5 ml) și amestecul se încălzește la reflux timp de 7 ore. Etanolul este îndepărtat într-un evaporator rotativ și reziduurile se dizolvă în apă (2 ml). Soluția se acidifică cu acid acetic glacial pentru a da un solid care se recrystalizează din metanol/acetat de etil 1;1 pentru a da acid S-(-)-4-[1-hidroxi-4-(4-hidroxidifenilmetil-1-piperidinil)butil]- α , α -dimetilbenzenacetat (carboxilat de S-terfenadină) (p.t. 215...218°C). 520

Activitățile compușilor din invenție la receptorul de histamină H₁ se stabilesc folosind testul de legare a [³H]-pirilaminei după cum este descris în Chang et al., *J.Neurochem.* 32: 1653-1663 (1979). Mai pe scurt, membranele cerebelului de toxină se incubează cu [³H]pirilamină și cu diferite concentrații din compusul din test. Reacțiile au loc într-un tampon de fosfat de sodiu de 50 mM (pH 7,5) la 25°C timp de 30 min. Reacția se termină prin filtrarea rapidă în vid pe filtre de fibră de sticlă. Radioactivitatea de pe filtre este determinată și comparată cu valorile de control pentru a asigura interacția compusului de test cu receptorul H, Rezultatele sunt următoarele: 525 530

Compus	Procentul de inhibare la diferite concentrații		
	10 ⁻⁹ M	10 ⁻⁷ M	10 ⁻⁵ M
R,S-terfenadină	11,0	28,7	86,9
R-(+)-terfenadină	11,4	19,4	90,3
Carboxilat de R(+)-terfenadină	12,4	45,2	87,3
S(-)-terfenadină	3,2	24,4	92,8
Carboxilat de S(-) terfenadină	8,1	54,1	88,7

Miocite ventriculare singure se obțin din inimi izolate de pisică prin tehnici convenționale. Celulele bară singure sunt menținute într-un tampon HEPES și sunt "lipite cu plasture" folosind pipete de aspirație. Un amplificator Patch-clamp L/M-PEC 7 se folosește pentru a înregistra urmărirea curentului și electrozii de înregistrare sunt umpluți cu o soluție de aspartat de potasiu. 540

Pulsurile voltajului și achiziționarea de date sunt controlate printr-un Computer Sperry PC/IT cu un Software P.Clamp. Un minimum de 4 celule se studiază la fiecare test de concentrație a următoarelor droguri: terfenadină racemică carboxilat de terfenadină racemică și chinidină (ca un compus de referință). Rezultatele sunt următoarele: 545

Terfenadină	Conc. (μ m)	Blocarea rectificatorului curent de potasiu cu eliberare întârziată
Terfenadină	0,01	12 \pm 9,3
	0,10	39,5 \pm 9,8
	1,00	92,6 (92,5; 92,8)
Carboxilat de terfenadină	0,01	0 \pm 0
	0,10	0 \pm 0
	1,00	0 \pm 0

RO 116043 B1

560 Aceste rezultate arată faptul că, carboxilatul de terfenadină, în mod surprinzător, nu poate provoca aritmie cardiacă, la niveluri de doze la care există un risc distinct a unui astfel de efect cauzat de terfenadină.

Se dau mai jos două exemple de realizare ale invenției.

Exemplul 1. Formularea orală - capsule

Formula	Cantitatea pe capsulă în mg		
	A	B	C
565			
Ingredient activ: Carboxilat de (S) Terfenadină	30,0	60,0	90,0
Amidon 1500	69,0	39,0	9,0
570 Stearat de magneziu BP	1,0	1,0	1,0
Greutatea de compresie	100,0	100,0	100,0

575 Ingredientul activ, care poate fi carboxilat de (R) terfenadina sau carboxilatul de terfenadină racemică, este cernut și amestecat cu excipienții. Amestecul este turnat în capsule de gelatină dură, cu două piese corespunzător măsurate.

Alte doze pot fi preparate alternând greutatea de umplere și dacă este cazul schimbând mărimea capsulei, după cum este cazul.

Exemplul 2. Formularea orală - tablete

Formula	Cantitatea pe tabletă în mg.		
	A	B	C
580			
Ingredient activ: Carboxilat de (R) Terfenadină	30,0	60,0	90,0
585 Lactoză BP	123,0	93,5	63,5
Amidon BP	30,0	30,0	30,0
Amidon de porumb pregelatinizat BP	15,0	15,0	15,0
Stearat de magneziu	1,5	1,5	1,5
590 Greutatea de compresie	200,0	200,0	200,0

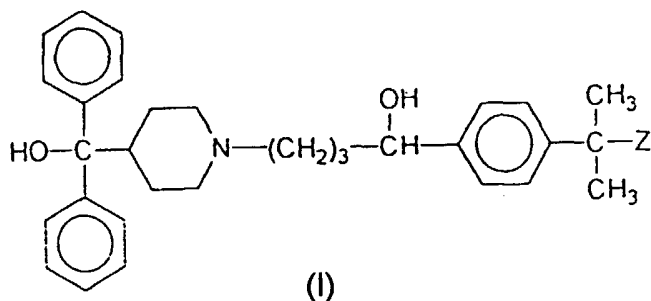
595 Ingredientul activ, care poate fi carboxilat de (S) terfenadină sau carboxilat de terfenadină racemică, este cernut printr-o sită corespunzătoare și amestecat cu lactoză până când se formează un amestec uniform. Se adaugă volume corespunzătoare de apă și pulberile se granulează. După uscare, granulele se ecranează și se amestecă cu stearat de magneziu. Granulele care rezultă sunt apoi comprimate în tablete de forma dorită. Tablete de alte puteri pot fi preparate alternând raportul de ingredient activ la excipient sau greutatea de compresie.

RO 116043 B1

Revendicări

1. Compoziție farmaceutică **caracterizată prin aceea că**, cuprinde de la 1 mg până la 500 mg compus cu formula I:

600



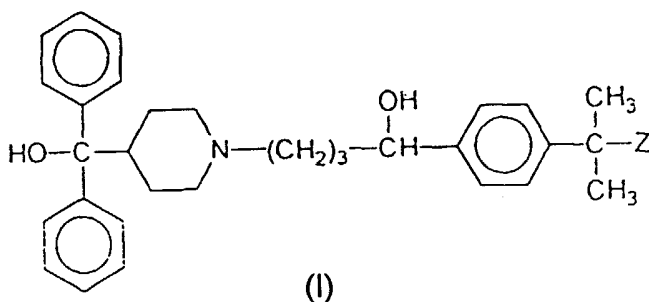
605

610

în care Z este COOH sau o sare a acestuia acceptabilă farmaceutic și un compus ales dintre unul sau mai mulți compuși nesteroidali, antiinflamatori sau analgezici nenarcotici, într-o cantitate de la 25 mg la 600 mg, un decongestiv într-o cantitate de la 5 mg la 150 mg și un purtător sau excipient farmaceutic acceptabil.

2. Compoziție farmaceutică pentru administrare orală, **caracterizată prin aceea că**, cuprinde de la 1 mg până la 500 mg compus cu formula I:

615



620

în care Z este COOH sau o sare a acestuia acceptabilă farmaceutic și un purtător sau excipient farmaceutic acceptabil, compoziție care nu induce aritmie cardiacă semnificativă atunci când este administrată la om.

625

3. Compoziție farmaceutică conform revendicărilor 1 sau 2, **caracterizată prin aceea că**, compusul cu formula (I) este sub forma unui izomer optic.

4. Compoziție farmaceutică conform revendicării 3, **caracterizată prin aceea că**, compusul cu formula (I) este ales din grupa ce constă din acid R-(+)-4-[1-hidroxi-4-(4-hidroxi-difenilmetil-1-piperidinil)butil]- α, α -dimetilbenzenetic și săruri ale acestuia acceptabile farmaceutic, iar compoziția este în esență lipsită de respectivul S(-)-stereoizomer.

630

5. Compoziție farmaceutică conform revendicării 3, **caracterizată prin aceea că**, compusul cu formula (I) este ales din grupa constând din acid S(-)-4-[1-hidroxi-4-(4-hidroxi-difenilmetil-1-piperidinil)butil]- α, α -dimetilbenzenetic și săruri ale acestuia acceptabile farmaceutic, iar compoziția este în esență lipsită de respectivul R(+)-stereoizomer.

635

6. Compoziție farmaceutică conform revendicării 4, **caracterizată prin aceea că**, compusul cu formula (I) cuprinde 90% sau mai mult, în greutate, R(+)-stereoizomer.

640

645 7. Compoziție farmaceutică conform revendicării 5, **caracterizată prin aceea că**, compusul cu formula (I) cuprinde 90% sau mai mult, în greutate, S(-) stereoisomer.

8. Compoziție farmaceutică conform revendicărilor 1 - 7, **caracterizată prin aceea că**, pentru un tratament antihistaminic care nu induce aritmii cardiace semnificative unui pacient uman, se administrează compoziția într-o cantitate de la 1 mg/zi până la 500 mg/zi, într-o singură doză sau în doze repetate.

650 9. Compoziție farmaceutică conform revendicărilor 1 - 7, **caracterizată prin aceea că**, pentru tratarea rinitelor alergice fără a induce aritmii cardiace semnificative unui pacient uman, se administrează compoziția într-o cantitate de la 1 mg/zi până la 500 mg/zi, într-o singură doză sau în doze repetate.

Președintele comisiei de examinare: **biolog Crețu Adina**

Examinator: **ing. Anghel Doina**

