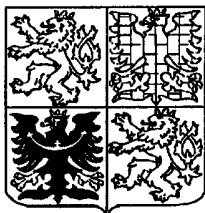


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 274-95

(13) A3

6(51)

A 61 K 31/445

(22) 03.02.95

(32) 03.08.92, 03.08.92

(31) 92/924156, 92/924182

(33) US, US

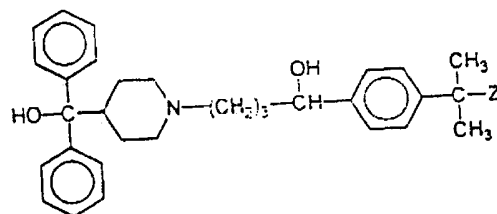
(40) 11.09.96

(71) SEPRACOR INC., Marlborough, MA, US;
GEORGETOWN UNIVERSITY OFFICE OF
SPONSORED PROGRAMS, Washington, NW, US;

(72) Young James W., Palo Alto, CA, US;
Gray Nancy M., Marlborough, MA, US;
Woosley Raymond L., Washington, NW, US;
Chen Yiwang, Silver Spring, MD, US;

(54) **Farmaceutický přípravek**

(57) Farmaceutický přípravek, obsahující sloučeninu vzorce I, kde Z znamená COOH, COOCH₃ nebo CH₂OH nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, pro použití při antihistaminickém léčení, zahrnujícím podání terapeuticky účinného množství sloučeniny vzorce I pacientovi, kterým je člověk. Ve výhodném provedení obsahuje farmaceutický přípravek dále nesteroidní protizánětlivé činidlo nebo nenarkotické analgetikum.



/I/

PŘÍL.	PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ	URAD	č.j.
			156201
			DOŠLO
			11. IX. 95

Farmaceutický přípravek

Oblast techniky

Předložený vynález se týká nových farmaceutických přípravků, obsahujících 4-[1-hydroxy-4-(4-hydroxydifenylmethyl-1-piperidiny)butyl]- α,α -dimethylbenzenacetáty a 1-[p-(2-hydroxymethylprop-2-yl)-fenyl]-4-[4-(α -hydroxy- α -fenylbenzyl)piperidin-1-yl]butanol a jejich opticky čisté deriváty. Tyto přípravky vykazují účinnou antihistaminickou aktivitu a jsou vhodné pro léčení alergické rýmy, astma a jiných alergických poruch, při vyloučení nežádoucích účinků spojených s podáním jiných α -aryl-4-substituovaných piperidinalkanolových derivátů jako je terfenadin, které zahrnují, ale nejsou na ně omezeny, srdeční arytmie, ospalost, nauseu, únavu, slabost a bolesti hlavy. Také jsou tyto přípravky v kombinaci s nesteroidními protizánětlivými činidly nebo jinými nenarkotickými analgetiky, použitelné pro léčbu kašle, nachlazení, symptomů podobných nachlazení a/nebo chřipce a nepohodlí, bolesti hlavy, horečky a obecné únavy s nimi spojenými. Výše uvedené přípravky mohou popřípadě zahrnovat jednu nebo více účinných složek, zahrnujících dekongestanty, kašel potlačující látky/antitusiva nebo expektoranty.

Dále jsou tyto nové farmaceutické přípravky, obsahující 4-[1-hydroxy-4-(4-hydroxydifenylmethyl-1-piperidiny)butyl]- α,α -dimethylbenzenacetáty a 1-[p-(2-hydroxymethylprop-2-yl)fenyl]-4-[4-(α -hydroxy- α -fenylbenzyl)-1-piperidin-1-yl]butanol a jejich opticky čisté deriváty použitelné při léčení nevolnosti z pohybu, vertiga, diabetické retinopatie, komplikací s malými cévami vyvolanými diabetem a podobnými stavy, jak je možno odvodit od účinnosti těchto derivátů jako

antagonistů H-1 histamin receptoru, přičemž jsou vyloučeny nežádoucí účinky spojené s podáním jiných α -aryl-4-substituovaných piperidinalkanolových derivátů, jako je terfenadin.

Jsou rovněž popsány metody léčení výše uvedených stavů u lidí za vyloučení nežádoucích vedlejších účinků spojených s podáním jiných α -aryl-4-substituovaných piperidinalkanolových derivátů, jako je terfenadin, podáním uvedených farmaceutických přípravků, obsahujících 4-[1-hydroxy-4-(4-hydroxydifenylmethyl-1-piperidiny)butyl]- α , α -dimethylbenzenacetát a 1-[p-(2-hydroxymethylprop-2-yl)fenyl]-4-[4-(α -hydroxy- α -fenylbenzyl)piperidin-1-yl]butanol nebo jejich opticky čisté isomery uvedenému člověku.

Dosavadní stav techniky

Účinné sloučeniny těchto přípravků a způsobů jsou metabolitové deriváty terfenadinu. Chemicky jsou těmito deriváty methyl-4-[1-hydroxy-4-(4-hydroxydifenylmethyl-1-piperidiny)butyl]- α , α -dimethylbenzenacetát, 4-[1-hydroxy-4-(4-hydroxydifenylmethyl-1-piperidiny)butyl]- α , α -dimethylbenzenoctová kyselina a 1-[p-(2-hydroxymethylprop-2-yl)fenyl]-4-[4-(α -hydroxy- α -fenylbenzyl)piperidin-1-yl]butal a optické isomery těchto sloučenin. Tyto sloučeniny jsou popsány v práci Garteize a spol., Arzneimittel-Forschung/Drud Research, 32: 1185-1190 /1982/. Chemicky jsou optické isomery těchto sloučenin methyl-R-(+)-4-[1-hydroxy-4-(4-hydroxydifenylmethyl-1-piperidiny)butyl]- α , α -dimethylbenzenacetát, methyl-S-(-)-4-[1-hydroxy-4-(4-hydroxydifenylmethyl-1-piperidiny)butyl]- α , α -dimethylbenzenacetát, R-(+)-4-[1-hydroxy-4-(4-hydroxydifenylmethyl-1-piperidiny)butyl]- α , α -dimethylbenzenoctová kyselina, S-(-)-4-[1-hydroxy-4-(4-hydroxydifenylmethyl-1-piperidiny)butyl]- α , α -dimethylbenzenoctová kyselina.

dimethylbenzenoctová kyselina , R-(+)-1-[p-(2-hydroxymethyl-2-prop-2-yl)fenyl]-4-[4-(α -hydroxy- α -fenylbenzyl)piperidin-1-yl]butanol a S-(-)-1-[p-(2-hydroxymethylprop-2-yl)fenyl]-4-[4- α -hydroxy- α -fenylbenzyl)piperidin-1-yl]butanol.

Vztah mezi stérickým uspořádáním a působením léčiva

Mnoho organických sloučenin existuje v opticky aktivních formách, tj. mají schopnost otáčet rovinu polarizovaného světla. V popise opticky aktivní sloučeniny prefixy D a L nebo R a S se používají pro označení absolutní konfigurace molekuly pokud jde o její chirální centrum /centra/. Prefixy d a l nebo (+) a (-) se používají pro označení otáčivosti v rovině polarizovaného světla sloučeninou a (-) nebo l znamená, že sloučenina je levotočivá. Sloučenina s prefixem (+) nebo d je pravotočivá. Pro uvedení chemické struktury jsou tyto sloučeniny, nazývané stereoisomery, shodné s tou výjimkou, že jsou vzájemnými zrcadlovými obrazy. Specifický stereoisomer může být také označován jako enantiomer a směs takových isomerů se často nazývají enantiomerní nebo racemická směs.

Stereochemická čistota může být důležitá v oblasti farmaceutik, kde 12 z 20 nejčastěji předepisovaných léčiv vykazuje chiralitu. Takovým případem je L-forma β -adrenergního blokátorového činidla, propranololu, o které je známo, že je 100 krát účinnější než D-enantiomer.

Navíc může být optická čistota důležitá, protože určité isomery mohou být aktuálně škodlivé spíše než inertní. Například bylo potvrzeno, že D-enantiomer thalidomidu byl bezpečným a účinným sedativem, jestliže byl předepisován pro kontrolu ranní nevolnosti během těhotenství, zatímco odpovídající L-enantiomer byl považován za účinný teratogen.

Enantiomery 4-[1-hydroxy-4-(4-hydroxydifenylmethyl-1-piperidinyl)butyl]- α , α -dimethylbenzenoctové kyseliny jsou popsány v práci, jejímž autorem je Zamani a spol., *Chirality* 3:467-470 /1991/. Tato reference uvádí, že (R)-enantiomer orálně podávaný se přednostně oxiduje v kryších za vzniku metabolitu karboxylové kyseliny, obohaceného (R)-enantiomerem. Enantiomery kyseliny 4-[1-hydroxy-4-(4-hydroxydifenylmethyl-1-piperidinyl)butyl]- α , α -dimethylbenzenoctové jsou také popsány v práci Chana a spol., *J.Chromatog.* 571:291-297 /1991/. Tato práce uvádí, že terfenadin neprochází jakoukoliv stereoselektivní isomerní interkonverzí v člověku.

Terfenadin je antagonist H-1 histamin receptorového proteinu. Histamin receptorové proteiny se vyskytují ve dvou dobře identifikovatelných formách ve tkáních jako H-1 a H-2 receptory. H-1 receptory jsou ty, které zprostředkují odezvu antagonistovanou konvenčními antihistaminy. H-1 receptory jsou přítomny v ileu morčat, kůži Rhesus opic a bronchiálních hladkých svalech morčat. Terfenadin antagonizuje vliv histaminu na izolované ileum morčat, potlačuje histaminem indukované podlitiny na kůži opic Rhesus a chrání před histaminem indukovanou letalitou u morčat.

Přes H-2 receptor zprostředkující odezvy stimuluje histamin sekreci žaludeční šťávy u morčat a chronotropní účinek v izolovaném atriu morčete. Terfenadin nemá žádný vliv na histaminem indukovanou sekreci žaludeční šťávy, nepůsobí změnu ve chronotropním účinku histaminu na atrium. Terfenadin tak nemá žádný zjevný účinek na H-2 histamin receptor. Viz Cheng a spol., *Drug Development Research*, 2: 181-196 /1982/.

Terfenadin je dobře absorbován, ale je nadměrně metabolizován. Viz Okerholm a spol., *Biopharmaceutics and Drug Distribution*, 2: 185-190 /1981/. Byly identifikovány dva hlavní metabolity a bylo potvrzeno, že jeden z metabolitů, kyselina 4-[1-hydroxydifenylmethyl-1-piperidiny]butyl]- α , α -dimethylbenzenoctová, může vykazovat antihistaminickou aktivitu in vitro, ale nebyl publikován žádné aktuální údaje. Viz Garteiz a spol., *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, 32:1185-1190 /1982/.

Na základě jeho antihistaminické aktivity hodnotili výzkumníci vliv terfenadinu na léčbu alergické rýmy. Klinické zkoušky účinnosti naznačují, že terfenadin je mírně méně účinný než chlorfeniramin, další H-1 antagonist. Viz Connell, *Pharmacotherapy*, 5: 201-208 /1985/.

Bylo také potvrzeno, že terfenadin by mohl být použitelný pro léčbu astma. U morčat zvýšení v rezistenci vzduchových cest způsobené LTD₄ (leukotrien D₄) bylo potlačeno terfenadinem. Viz Akagi a spol., *Ovo Yakuri*, 35:361-371 /1988/.

Terfenadin může být také použitelný pro léčbu nevolností z pohybu a vertiga. některé antihistaminy byly shledány účinnými pro profylaxi a léčbu nevolností z pohybu. Viz Wood *Drugs*, 17:471-479 /1979/. Některé antihistaminy mohou být také použitelné pro léčbu vestibulárních poruch jako je Menierova choroba a u jiných typů vertiga. Viz Cohen a spol., *Archives of Neurology*, 27: 129-135 /1972/.

Dále může být terfenadin použitelný pro léčbu diabetické retinopatie a jiných poruch malých cév, spojených s diabetes mellitus. V testech na krysách s diabetem indukovaným streptozocinem, zabránilo léčení antihistaminy aktivaci

retinálních histamin-receptorů, které byly implikovány do vývoje diabetické retinopatie. Použití antihistaminů pro léčbu retinopatie a poruch malých cév spojených s diabetes mellitus je popsáno v US patentovém spise č. 5019591.

Bylo také naznačeno, že terfenadin, v kombinaci s nesteroidními protizánětlivými činidly nebo jinými nenarkotizujícími analgetiky, by mohl být použitelný pro léčbu kašle, nachlazení, symptomů podobných nachlazení a/nebo chřipce a nepohodlí, bolesti, bolesti hlavy, horečky a obecné únavy s nimi spojené. Použití farmaceutických přípravků, obsahujících terfenadin a nenarkotická analgetika nebo nesteroidní protizánětlivá činidla jako je aspirin, acetaminofen a ibuprofen je popsáno v US patentových spisech č. 4783465 a 4829064. Tyto přípravky pro léčbu výše popsaných symptomů mohou popřípadě obsahovat jednu nebo více dalších účinných složek, zahrnujících dekongestanty /jako je pseudoefedrin/, látky, potlačující kašel/antitusiva /jako je dextromethorpan/ nebo expektorant /jako je guaifenesin/.

Mnoho antihistaminů působí určité nežádoucí účinky. Tyto nežádoucí účinky zahrnují, ale nejsou na ně omezeny, útlum, zažívací obtíže, sucho v ústech a zácpu nebo diarrehu. Terfenadin byl zjištěn jako relativně méně útlumový, působící méně zažívacích obtíží, sucha v ústech a zácpy nebo diarrhey, ve srovnání s jinými antihistaminy.

Podání terfenadinu lidem však bylo shledáno jako mající další nežádoucí účinky. tyto nežádoucí účinky zahrnují, ale nejsou na ně omezeny, srdeční arytmie, zahrnující ventrikulární tachyarytmie, torsades de pointes a ventrikulární fibrilace. V poslední době zaznamenali kliničtí lékaři zvýšení ve výskytu těchto srdečních arytmií při současném podání terfenadinu s jinými léčivy jako je ketonozol a erythromycin

nebo při předávkování terfenadinem. Viz Brian P. Mohanan a spol., v JAMA, 5. prosinec 1990, sv.264, č. 21, str. 2788-90 a Sandra Knowles v Canadian Journal of Hospital Pharmacy - sv.45, č. 1, 1. února 1992, str.33.

Bylo by tedy žádoucí nalézt sloučeninu s výhodami terfenadinu, která by nevykazovala zmíněné nevýhody.

Podstata vynálezu

Nyní bylo objeveno, že methyl-4-[1-hydroxy-4-(4-hydroxydifenylmethyl-1-piperidiny)butyl]-dimethylbenzenacetát, 4-[1-hydroxy-4-(4-hydroxydifenylmethyl-1-piperidiny)butyl]- α , α -dimethylbenzenoctová kyselina a 1-[p-(2-hydroxymethylprop-2-yl)fenyl]-4-[4-(α -hydroxy- α -fenylbenzyl)piperidin-1-yl]butanol a jejich opticky čisté isomery /zde také nazývané jako "metabolické deriváty terfenadinu" a "opticky čisté isomery metabolických derivátů terfenadinu"/ jsou účinnými antihistaminy. Bylo také objeveno, že farmaceutické přípravky, obsahující metabolické deriváty terfenadinu nebo jejich opticky čisté isomery jsou použitelné při léčbě alergických stavů a takových stavů, což je možno přičíst aktivitě přípravků jako antihistaminu, zahrnujících, ale neomezujících se na, alergickou rýmu, sluneční kopřivku a symptomatický dermatografismus.

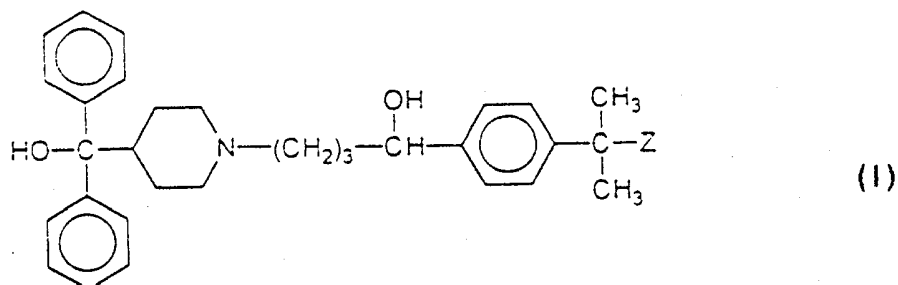
Dále bylo nyní objeveno, že metabolické deriváty terfenadinu nebo jejich opticky čisté isomery jsou použitelné pro léčbu astma. Také jsou tyto sloučeniny použitelné pro léčbu nevolnosti z pohybu a vertiga a pro léčbu takových poruch jako je retinopatie a choroby malých cév, spojené s diabetes mellitus. Předložený vynález také zahrnuje metody léčení výše popsaných stavů u lidí, při vyloučení nežádoucích účinků, které jsou spojeny s terfenadinem a zahrnují, ale

nejdou tak omezeny, srdeční arytmie, útlum, zažívací obtíže, sucho v ústech a zácpa nebo diarrehu, při podání metabolických derivátů terfenadinu nebo jejich opticky čistých isomerů uvedenému člověku.

Nyní bylo dále objeveno, že metabolické deriváty terfenadinu a jejich opticky čisté isomery, v kombinaci s nesteroidními protizánětlivými činidly nebo jinými nenarkotickými analgetiky, jsou použitelné pro léčení kašle, nachlazení, symptomů podobných nachlazení a chřípce a nepohodlí, bolesti, bolesti hlavy, horečky a obecné únavy s nimi spojené. Použití farmaceutických přípravků podle vynálezu, obsahujících (1) metabolický derivát terfenadinu nebo jeho opticky čisté isomery a (2) nenarkotická analgetika nebo nesteroidní protizánětlivá činidla jako je aspirin, acetaminofen nebo ibuprofen, mohou popřípadě obsahovat jednu nebo více dalších aktivních složek, zahrnujících dekongestant /jako je pseudoefedrin/, látku, potlačující kašel /antitusivum /jako je dextromethorphan / nebo expektorant /jako je guaifenesin/.

Předložený vynález zahrnuje metodu léčení lidí postižených nebo náchylných k alergické poruše, za vyloučení současného sklonu k nežádoucím účinkům spojeným s podáním terfenadinu, která zahrnuje podání uvedenému člověku, postiženému nebo náchylnému k alergické poruše, množství sloučeniny vybrané ze skupiny metabolických derivátů terfenadinu, opticky čisté isomery metabolických derivátů terfenadinu a jejich farmaceuticky přijatelné soli, kde toto množství je dostačující k léčbě uvedené alergické poruchy, ale nedostačující k vyvolání nežádoucích účinků spojených s terfenadinem.

Podle prvního aspektu poskytuje předložený vynález farmaceutický přípravek, obsahující sloučeninu obecného vzorce I



kde Z je COOH , COOCH_3 nebo CH_2OH , nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, pro použití při anti-histaminovém léčení, které nevyvolává žádné významné srdeční arytmie, a zahrnuje podání terapeuticky účinného množství sloučeniny vzorce I lidskému pacientovi. Sloučeniny vzorce I zahrnují metabolické deriváty terfenadinu a opticky čisté isomery metabolických derivátů terfenadinu, jak je uvedeno výše.

V době před předloženým vynálezem odborníci v oboru považovali sloučeniny obecného vzorce I za vyvolávající formu srdeční arytmie známou jako Torsades de Pointes /jak uvádí Brian P. Monahan a spol., v JAMA, 5.prosinec 1990, sv. 264,č. 21, str. 2788-90 a Sandra Knowles v The Canadian Journal of Hospital Pharmacy, sv.45,č.1,1.únor 1992, str.33/, protože tato potenciálně letální arytmie byla považována za "třídní účinek! nesedativních antihistaminů, v tom smyslu, že arytmogenicita byla považována za spojenou s antihistaminickým účinkem takových sloučenin. V souladu s tím, skutečnost, že přípravky, v souladu s předloženým

vynálezem, nevyvolávají jakékoliv takové srdeční arytmie, je novým, vysoce využitelným a překvapujícím technickým účinkem, který umožňuje, aby přípravky podle vynálezu byly podávány jednotlivcům, kteří jsou citliví na srdeční arytmie a v potenciálně větších dávkách, než jsou dávky v současnosti běžně používané pro nesesedativní antihistaminy, jako je terfenadin.

Antihistaminické léčení může být metoda léčení člověka postiženého nebo náchylného k: alergické poruše, nevolnosti z pohybu, vertigu, retinopatii, nebo jiným chorobám malých cév, spojeným s diabetes mellitus, kašlí, nachlazení, symptomům podobným nachlazení nebo chřipce, nebo nepohodlí, bolesti, horečce nebo obecné únavě s tím spojené. Ve svých provedeních se může vynálet týkat jakékoliv jednoho provedení, všech kombinací nebo všech výše uvedených metod léčení.

Výhodně se vynález týká léčení alergických poruch, kterými výhodně jsou astma nebo alergická rýma.

Ve výhodných provedeních zahrnuje antihistaminické léčení podání sloučeniny vzorce I v množství 1 až 50 mg/den, výhodně v množství 20 až 200 mg/den. Jestliže se přípravek podle vynálezu použije v metodě pro léčbu astma nebo retinopatie nebo jiné choroby malých cév spojené s diabetes mellitus, mělo by být podáno dostatečné množství přípravku podle předloženého vynálezu, poskytující sloučeninu vzorce I pacientovi v množství 0,01 až 500 mg/den a výhodně v množství 0,1 až 200 mg/den.

Ve výhodných provedeních obsahuje přípravek podle vynálezu dále farmaceuticky přijatelný nosič nebo přísadu.

Jestliže se antihistaminické léčení týká kašle, nachlazení, symptomů podobných nachlazení nebo chřipce nebo nepohodlí, bolesti, horečky nebo obecné únavy s nimi spojené, u člověka, může přípravek dále obsahovat terapeuticky účinné množství nesteroidního analgetika jako je kyselina acetylsalicylová, acetaminofen, ibuprofen, ketoprofen nebo naproxen, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli. Alternativně nebo navíc, může přípravek podle předloženého vynálezu dále obsahovat terapeuticky účinné množství dekongestantu, jako je pseudoefedrin, nebo jeho terapeuticky přijatelná sůl.

Ve výhodném provedení obsahuje přípravek podle vynálezu od 20 mg do 200 mg sloučeniny vzorce I a od 25 mg do 600 mg protizánětlivého činidla nebo analgetika. Jestliže přípravek podle vynálezu obsahuje terapeuticky účinné množství dekongestantu, obsahuje výhodně 20 mg až 200 mg sloučeniny vzorce I a od 50 mg do 150 mg dekongestantu.

Ve výhodných provedeních předloženého vynálezu je sloučenina vzorce I ve formě jediného optického isomeru a přípravek podle vynálezu je v podstatě prostý jiného takového isomeru. V takovém provedení je sloučenina vzorce I výhodně vybrána ze skupiny, zahrnující: methyl-R-(+)-4-[1-hydroxy-4-(4-hydroxydifenylmethyl-1-piperidiny)butyl]- α , α -dimethylbenzenacetát, R-(+)-4-[1-hydroxy-4-(4-hydroxydifenylmethyl-1-piperidiny)butyl]- α , α -dimethylbenzenoetovou kyselinu a R-(+)-1-[p-(2-hydroxymethylprop-2-yl)fenyl]-4-[4-(α -hydroxy- α -fenylbenzyl)piperidin-1-yl]butanol a jejich farmaceuticky přijatelné soli a přípravek je v podstatě prostý S stereoisomeru vybrané sloučeniny, nebo, je vybrána ze skupiny, zahrnující: methyl-S-(-)-4-[1-hydroxy-4-(4-hydroxydifenylmethyl-1-piperidiny)butyl]-

dimethylbenzenacetát, S-(-)-4-[1-hydroxy-4-(4-hydroxydifenylmethyl-1-piperidiny)butyl]-dimethylbenzenoctovou kyselinu a S-(-)-1-[p-(2-hydroxymethylprop-2-yl)fenyl]-4-[4-(α -hydroxy- α -fenylbenzyl)piperidin-1-yl]butanol a jejich farmaceuticky přijatelné soli a přípravek je v podstatě prostý R stereoisomeru vybrané sloučeniny.

Výhodně obsahuje sloučenina vzorce I 90 % nebo více vybraného R- nebo S-stereoisomeru.

V nejvýhodnějším provedení je Z ve vzorci I COOH a sloučeninou vzorce I je terfenadin-karboxylát.

Ve druhém aspektu se vynález týká způsobu antihistaminické léčby, který nevyvolává žádné významné srdeční arytmie, člověka, kde tento způsob zahrnuje podání terapeuticky účinného množství farmaceutického přípravku v souladu s prvním aspektem předloženého vynálezu, výhodně v jednom z jeho výhodných provedení, uvedenému lidskému pacientovi. Výhodně je způsobem podle vynálezu způsob léčení člověka postiženého nebo náchylného k alergickým onemocněním, nevolnosti z pohybu, vertigu, retinopatii nebo jiné chorobě malých cév, spojené s diabetes mellitus, kašli, nachlazení, symptomům podobným nachlazení nebo chřípce, nebo nepohodlí, bolesti, horečce nebo obecné únavě s tím spojené. Výhodně je způsobem způsob léčení člověka, postiženého nebo náchylného k alergickým poruchám a výhodněji alergické poruše, kterou je astma nebo alergická rýma.

Ve třetím aspektu se předložený vynález týká použití přípravku podle prvního aspektu předloženého vynálezu, nebo jakéhokoli jeho výhodných provedení, pro výrobu léčiva pro

použití při antihistaminickém léčení, které nevyvolává žádné významné srdeční arytmie, zahrnujícím podání terapeuticky účinného množství sloučeniny vzorce I člověku. Výhodně je uvedené použití pro výrobu léčiva pro použití při způsobu léčení člověka postiženého nebo náchylného k alergickým onemocněním, nevolnosti z pohybu, vertigu, retinopatii nebo jiné chorobě malých cév, spojené s diabetes mellitus, kašli, nachlazení, symptomům podobným nachlazení nebo chřipce, nebo nepohodlí, bolesti, horečce nebo obecné únavě s tím spojené. Výhodněji je způsobem způsob léčení člověka, postiženého nebo náchylného k alergickým onemocněním a výhodněji alergickému onemocnění, kterým je astma nebo alergická rýma.

Terfenadin má antihistaminickou účinnost a poskytuje terapii a redukci symptomů různých stavů a chorob spojených s alergickými onemocněními, diabetem mellitus a jinými stavy. Nicméně toto léčivo i když je účinné, působí nežádoucí účinky. Použití metabolických derivátů terfenadinu nebo jeho v podstatě čistých isomerů vede k jasnějším definicím účinnosti spojeným s dávkou, snížení nežádoucích účinků a v souladu s tím zlepšení terapeutického indexu. Je proto více žádoucí použití metabolických derivátů terfenadinu nebo jeho opticky čisté formy než použití samotného terfenadinu.

Výraz "nežádoucí účinek" zahrnuje, ale není omezen srdeční arytmie, útlum, zažívací poruchy, sucho v ústech, zácpu a diarrehu. Výraz "srdeční arytmie" zahrnuje, ale není tak omezen, ventrikulární tachyarytmie, torsades de pointes a ventrikulární fibrilace.

Výraz "v podstatě prostý S stereoisomeru" jak je zde použit, znamená, že metabolický derivát terfenadinu v přípravku obsahuje nejméně 90 % hmotnostních R isomeru

metabolického derivátu terfenadinu a 10 % hmotnostních nebo méně S derivátu. Ve výhodném provedení výraz "v podstatě prostý S stereoisomeru" znamená, že metabolický derivát terfenadinu v přípravku obsahuje alespoň 99 % hmotnostních R isomeru metabolického derivátu terfenadinu a 1 % nebo méně S isomeru. V jiném výhodném provedení výraz "v podstatě prostý S stereoisomeru" jak je zde použit, znamená, že metabolický derivát terfenadinu v přípravku obsahuje více než 99 % hmotnostních R isomeru metabolického derivátu terfenadinu a méně než 1 % hmotnostní S derivátu. Výrazy "v podstatě prostý R isomerů metabolických derivátů terfenadinu" a "opticky čistý R isomer metabolických derivátů terfenadinu" rovněž spadají do výše uvedených definic.

Výraz "terapeuticky účinné množství" znamená množství jedné nebo více sloučenin podle vynálezu, které poskytuje terapeutický přínos v antihistaminickém léčení, zahrnujícím léčení nebo řízení alergického onemocnění, astma, retinopatie nebo jiné choroby malých krevních cév spojené s diabetes mellitus, nevolnosti z pohybu, vertiga nebo kašle, nachlazení, symptomy podobné nachlazení a/nebo chřipce a nepohodlí, bilest, horečku a obecně únavu s nimi spojenou. Příklady alergických onemocnění zahrnují, ale nejsou tak omezeny, alergickou rýmu, sluneční ekzém, a symptomatickou dermatografii. Symptomy spojené s těmito alergickými onemocněními a kašlem, nachlazením, symptomy podobnými kašli a/nebo nachlazení zahrnují, ale nejsou tak omezeny, kýchání, rinorrheu, slzení a dermální podráždění. Výraz "astma" je definován jako choroba, charakterizovaná zvýšeným odpovídáním trachey a bronchů na různé stimuly, které vedou k symptomům, které zahrnují sípání, kašel a dyspneu. Výraz "vertigo", jak je zde použit, zahrnuje nevolnost spojenou s, ale neomezenou na, pohyb, výšku a změny v poloze těla. Výraz "diabetická retinopatie" nebo "retinopatie spojená s diabetes

mellitus" je onemocnění způsobené zvýšenou permeabilitou kapilár v oku, která vede k hemorrhageím a edému v oku a může způsobit slepotu. Výraz "choroba malých cév spojená s diabetes mellitus" zahrnuje, ale není tak omezen, diabetickou retinopatii a periferní vaskulární chorobu.

Oddělení opticky čistých isomerů metabolických derivátů terfenadinu může být provedeno rozštěpením racemické směsi enantiomerů metabolických derivátů terfenadinu za použití běžných prostředků jako je opticky aktivní štěpící kyselina. Dále mohou být opticky čisté isomery metabolických derivátů terfenadinu připraveny z racemické směsi enzymatickým biokatalytickým rozštěpením viz například US patentové spisy č. 5057427 a 5077217, které zde jsou zahrnuty jako odkazy.

Rozsah profylaktické nebo terapeutické dávky metabolického derivátu terfenadinu nebo jeho opticky čistého isomeru, v akutním nebo chronickém řízení choroby, se bude měnit s obtížností stavu, který je léčen a podle způsobu podání. Dávka a dávková frekvence se také budou měnit v závislosti na věku, tělesné hmotnosti a odezvě jednotlivého pacienta. Obecně denní rozmezí celkové dávky, pro stavy zde popsané, je od asi 0,01 mg do asi 500 mg při podání v jednotlivé dávce nebo v rozdělených dávkách orálně, topicky, transdermálně nebo lokálně aerosolem. Například by preferovaná denní dávka měla být od asi 1 mg do asi 500 mg, zatímco nejvýhodnější orální denní dávka by měla být mezi asi 20 mg a asi 200 mg. Je nutno uvést, že děti, pacienti ve věku nad 65 let a pacienti s poškozenou funkcí ledvin a jater budou dostávat menší dávky a že je nutno sledovat jejich individuální odezvy nebo hladiny v krvi. Může být nezbytné použít v těchto případech dávky mimo toto rozmezí, což bude zřejmé odborníkům v oboru. Dále je nutno poznamenat, že klinickému nebo ošetřujícímu lékaři bude zřejmé, kdy a jak terapii

přerušit, upravit nebo ukončit podle odezvy jednotlivého pacienta.

Různé výrazy "množství dostačující pro zmírnění uvedeného alergického onemocnění, ale nedostačující pro vyvolání nežádoucích vedlejších účinků", "množství dostačující pro zmírnění uvedeného astma, ale nedostačující pro vyvolání nežádoucích vedlejších účinků", "množství dostačující pro zmírnění nevolnosti z pohybu, ale nedostačující pro vyvolání nežádoucích vedlejších účinků" a "množství dostačující pro zmírnění uvedené retinopatie nebo jiné choroby malých cév spojené s diabetes mellitus, ale nedostačující k vyvolání nežádoucích vedlejších účinků" jsou zahrnuty ve výše uvedených dávkových množstvích a časovém podání přípravku. Dále výraz "farmaceutický přípravek pro použití při léčení kašle, nachlazení, symptomů podobných chřipce nebo nachlazení a nepohodlí, bolesti, horečky a obecné únavy s nimi spojené, u člověka, kde tento přípravek obsahuje (i) terapeuticky účinné množství alespoň jednoho metabolického derivátu terfenadinu nebo jeho opticky čistého isomeru, s (ii) terapeuticky účinným množstvím alespoň jednoho nesteroidního protizánětlivého činidla, nebo nenarkotického analgetika" a "farmaceutický přípravek pro použití při léčení kašle, nachlazení, symptomů podobných chřipce nebo nachlazení a nepohodlí, bolesti, horečky a obecné únavy s nimi spojené, u člověka, kde tento přípravek obsahuje (i) terapeuticky účinné množství alespoň jednoho metabolického derivátu terfenadinu nebo jeho opticky čistého isomeru, s (ii) terapeuticky účinným množstvím alespoň jednoho dekongestantu" jakož i výraz "terapeuticky účinné množství alespoň jednoho α -aryl-4-substituovaného piperidinyalkanolového derivátu" jsou rovněž zahrnuty v rozsahu výše uváděných dávkových množství a v časovém podávání dávek.

Pro podání účinných dávek přípravku podle vynálezu pacientovi může být použita jakákoliv vhodná cesta podání. Například může být použito podání orální, rektální, parenterální, transdermální, subkutánní, intramuskulární a podobně. Dávkové formy zahrnují tablety, trocheje, disperze, suspenze, roztoky, kapsle, náplasti a podobně.

Farmaceutické přípravky podle předloženého vynálezu zahrnují metabolické deriváty terfenadinu, nebo jeho opticky čistý isomer jako aktivní složku, nebo jejich farmaceuticky přijatelnou sůl a mohou také obsahovat farmaceuticky přijatelný nosič a popřípadě jiné terapeutické složky.

Výraz "farmaceuticky přijatelné soli" zahrnuje soli připravené z farmaceuticky přijatelných netoxických kyselin nebo bází, zahrnující anorganické kyseliny nebo báze nebo organické kyseliny nebo báze. Příklady takových anorganických kyselin jsou kyselina chlorovodíková, jodovodíková, bromovodíková, sírová a fosforečná. Vhodné organické kyseliny mohou být například vybrány z alifatických, aromatických, karboxylových a sulfonových typů organických kyselin, jejichž příklady jsou kyselina mravenčí, octová, propionová, jantarová, glykolová, glukuronová, maleinová, furoová, glutamová, benzoová, anthranilová, salicylová, fenylactová, mandlová, embonová /pamoová/, methansulfonová, ethansulfonová, pantothenová, benzensulfonová, stearová, sulfanilová, alginová a galakturonová. Příklady anorganických bází zahrnují soli kovů připravené z hliníku, vápníku, lithia, hořčíku, draslíku, sodíku a zinku. Vhodné organické báze mohou například být vybrány ze souboru, který zahrnuje N,N'-dibenzylethylendiamin, chlorprokain, cholin, diethanolamin, ethylendiamin, meglumain /N-methylglukamin/, lysin a prokain.

Přípravky podle předloženého vynálezu zahrnují přípravky jako jsou suspenze, roztoky a elixíry, aerosoly, nebo nosiče jako jsou škroby, cukry, mikrokryсталická cveluloza, ředidla, granulační činidla, lubrikanty, pojiva, desintegrační činidla a podobně, v případě orálních pevných přípravků /jako jsou prášky, kapsle a tablety/, s tím, že preferovány jsou orální pevné přípravky oproti orálním kapalným přípravkům. Nejvíce preferovanými orálními pevnými přípravky jsou tablety.

Pro snadný způsob podání představují tablety a kapsle nejvýhodnější dávkovou orální jednotkovou formu, a v tomto případě se používají pevné farmaceutické nosiče. Je-li to žádoucí mohou být tablety potaženy standardními vodnými nebo nevodnými technikami.

Navíc k běžným dávkovým formám uvedeným výše mohou být sloučeniny podle předloženého vynálezu také podávány prostředky s řízeným uvolňováním a/nebo pomocí doručovacích zařízení jako jsou ta, která jsou popsána v US patentech č. 3845770, 3916899, 3536809, 3598123 a 4008719.

Farmaceutické přípravky podle předloženého vynálezu vhodné pro orální podání mohou být ve formě oddělených jednotek jako jsou kapsle, sáčky nebo tablety, nebo aerosolových sprejů, kde každá obsahuje předem stanovené množství účinné složky, jako prášek nebo granule, nebo jako roztok nebo suspenze ve vodné kapalině, nevodné kapalině nebo emulzi typu olej-voda, nebo emulzi typu voda-olej. Takové přípravky mohou být připraveny jakoukoliv z metod známých ve farmacii, ale všechny metody zahrnují stupeň uvedení účinné látky do spojení s nosičem, který tvoří jedna nebo více nezbytných složek. Obecně se přípravky připraví

homogenním a důkladným smísením účinné složky s kapalnými nosiči nebo jemně dělenými pevnými nosiči nebo oběma a pak se, je-li to nezbytné, tvaruje produkt jak je to žádoucí.

Například může být tableta připravena slisováním nebo stlačením, popřípadě s jednou nebo více nezbytnými složkami. Stlačené tablety mohou být připraveny stlačením účinné složky ve volně tekoucí formě, jako je prášek nebo granule, popřípadě smísené s pojivem, lubrikantem, inertním ředidlem, povrchově aktivním nebo dispergačním činidlem na vhodném zařízení. Slisované tablety mohou být připraveny slisováním, ve vhodném zařízení, směsi práškované sloučeniny zvlhčené inertním kapalným ředidlem. Je žádoucí, aby každá tableta obsahovala od asi 10 mg do asi 150 mg účinné složky a každý sáček nebo kapsle od 10 mg do asi 150 mg účinné složky, tj. metabolického derivátu terfenadinu. Nejvýhodněji obsahuje tableta, sáček nebo kapsle některou ze tří dávek, 30 mg, 60 mg nebo 90 mg, účinné složky.

Předložený vynález je dále popsán v následujících příkladech, které podrobně popisují přípravu sloučeniny a přípravků podle předloženého vynálezu, jakož i jejich použití. Odborníkům v oboru bude zřejmé, že je možno provést jakékoliv modifikace jak pokud jde o materiály tak metody, aniž by byl narušen rozsah předloženého vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

A. Příprava methyl-R-4-[1-hydroxy-4-(4-hydroxydifenylmethyl-1-piperidiny)butyl]- α , α' -dimethylbenzenacetátu

4-(α -Hydroxy- α' -fenylbenzyl)piperidin /4,3 g/ se spojí s methyl-(4-chlor-1-oxobutyl)- α , α' -dimethylbenzenacetátem /4,5 g/, hydrogenuhličitanem draselným /2,9 g/, jodidem draselným /asi 50 mg/ a methylišobutylketonem /50 ml/ a zahřívá se na teplotu refluxu 48 hodin. Přidá se další 4-(α -hydroxy- α' -fenylbenzyl)piperidin /1,1 g/ a v zahřívání se pokračuje dalších 48 hodin. Po ochlazení směsi na teplotu místnosti se přidá voda a pH roztoku se upraví na asi 12 přidávkem vodného hydroxidu sodného. Směs se extrahuje ethylacetátem. Ethylacetátový roztok se promyje nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným a solankou a suší se nad síranem sodným. Ethylacetát se odpaří na rotační odparce a zbytek se zpracuje 25% ethylacetátem v hexanu. Výsledná sraženina se odfiltruje a suší se vzduchem. Získá se methyl-4-[1-oxo-4-(4-hydroxydifenylmethyl-1-piperidiny)butyl]- α , α' -dimethylbenzenacetát. Tento vysrážený meziprodukt (2,4 g) byl smísen s tetrahydrofuranem /10 ml/ a (+)- β -chlordiisopinokamfenylboranem /4,5 g/ a byl míchán 48 hodin. K reakčnímu roztoku byl přidán methanol /10 ml/ a hydrogenuhličitan sodný /1,5 g/ a směs byla míchána 12 hodin. Směs byla zředěna ethylacetátem /200 ml/ a promyta nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným za získání methyl-R-4-[1-hydroxy-4-(4-hydroxydifenylmethyl-1-piperidiny)butyl]- α , α' -dimethylbenzenacetátu.

B. R-(+)-4-[1-hydroxy-4-(4-hydroxydifenylmethyl-1-piperidiny)butyl]- α , α -dimethylbenzenoctová kyselina [r-(+)-terfenadinkarboxylát]

Methyl-R-4-[1-hydroxy-4-(4-hydroxydifenylmethyl-1-piperidiny)butyl]- α , α -dimethylbenzenacetát (1,2 g) se smíchá s hydroxidem draselným /0,4 g/ a ethanolom/5 ml/ a směs se zahřívá pod refluxem 7 hodin. Ethanol se odstraní na rotační odparce a zbytek se rozpustí ve vodě /2 ml/. Vodný roztok se okyslí ledovou kyselinou octovou a získá se pevná látka, která se rekrystaluje z methanolu/ethylacetátu 1:1. Získá se R-4-[1-hydroxy-4-(4-hydroxydifenylmethyl-1-piperidiny)butyl]- α , α -dimethylbenzenoctová kyselina (R-terfenadinkarboxylát)(t.t. 213 až 215 °C.

C. Příprava methyl-S-4-[1-hydroxy-4-(4-hydroxydifenylmethyl-1-piperidiny)butyl]- α , α -dimethylbenzenacetát

4-(α -Hydroxy- α -fenylbenzyl)piperidin /4,3 g/ se smísí s methyl-p-(4-chlor-1-oxobutyl)- α , α -dimethylbenzenacetátem /4,5 g/, hydrogenuhlíčitanem draselným /2,9g/, jodidem draselným /asi 50 mg/ a methylisobutylketonem /50 ml/ a zahřívá se pod refluxem 48 hodin. Po ochlazení směsi na teplotu místnosti se přidá voda a pH roztoku se upraví na asi 12 přidávkem vodného hydroxidu sodného. Směs se extrahuje ethylacetátem. Ethylacetátový roztok se promyje vodným hydrogenuhlíčitanem sodným a solankou a suší se nad síranem sodným. Ethylacetát se odstraní na rotační odparce a zbytek se zpracuje se 25% ethylacetátem v hexanu. Výsledná sraženina se odfiltruje a sušením na vzduchu se získá methyl-

[1-oxo-4-(4-hydroxydifenylmethyl-1-piperidiny)butyl]- α, α - dimethylbenzenacetát. Vysrážený meziprodukt (2,4 g) se smíchá s tetrahydrofuranem (10 ml) a (-)- β -chlordiisopinokamfenylboranem (4,5 g) a míchá se 48 hodin. K reakčnímu roztoku se přidá methanol (10 ml) a hydrogenuhlíčitan sodný (1,5 g) a směs se míchá 12 hodin. Směs se zředí ethylacetátem /200 ml/ a promyje se nasyceným vodným hydrogenuhlíčitanem sodným a získá se methyl-S-4-[1-hydroxy-4-(4-hydroxydifenylmethyl-1-piperidiny)butyl]- α, α -dimethylbenzenacetát. Jestliže by výše uvedená sraženina meziproduktu reagovala s racemickým β -chlordiisopinokamfenylboranem, bylo by možno získat racemickou směs methyl-4-[1-hydroxy-4-(4-hydroxydifenylmethyl-1-piperidiny)butyl]- α, α -dimethylbenzenacetátu.

D. S-(-)-4-[1-Hydroxy-4-(4-hydroxydifenylmethyl-1-piperidiny)butyl]- α, α -dimethylbenzenoctová kyselina /S-(-)-terfenadinkarboxylát/

Methyl-S-4-[1-hydroxy-4-(4-hydroxydifenylmethyl-1-piperidiny)butyl]- α, α -dimethylbenzenacetát /1,2 g/ se smísí s hydroxidem draselným /0,4 g/ a ethanolem /5 ml/ a směs se zahřívá pod refluxem 7 hodin. Ethanol se odstraní na rotační odparce a zbytek se rozpustí ve vodě /2 ml/. Vodný roztok se okyselí ledovou kyselinou octovou a získá se pevná látka, která se rekrystaluje z methanolu/ethylacetátu 1:1 a získá se S-(-)-4-[1-hydroxy-4-(4-hydroxydifenylmethyl-1-piperidiny)butyl]- α, α -dimethylbenzenoctová kyseliny /S-terfenadin-karboxylát/(t.t. 215 až 218 °C).

Příklad 2

Působení sloučenin podle vynálezu na histamin H_1 -receptorbyly hodnoceny za použití $[^1H]$ vazebné zkoušky jak je popsána Changem a spol., J.Neurochem. 32:1653-1663 /1978/. Stručně řečeno, membrány ze dvou hovězích cerebell se inkubují s $[^1H]$ pyrilaminem a různými koncentracemi testované sloučeniny. Reakce se provedou v 50 mM pufru fosfátu sodného (pH 7,5) při 25 °C po 30 minut. Reakce se ukončí rychlou vakuovou filtrací na filtrech ze skleněných vláken. Stanoví se radioaktivita zachycená na filtrech a porovnává se s kontrolní hodnotou pro vyhodnocení interakce testované sloučeniny s H_1 -receptorem. Výsledky jsou následující:

Sloučenina procenta inhibice/v různých koncentracích/

	10 ⁻⁹ M	10 ⁻⁷ M	10 ⁻⁵ M
R,S-terfenadin	11,0	28,7	86,9
R-(+)-terfenadin	11,4	19,4	90,3
R-(+)-terfenadin- karboxylát	12,4	45,2	87,3
S-(-)-terfenadin	3,2	24,4	92,8
S-(-)-terfenadin- karboxylát	8,1	54,1	88,7

Příklad 3

Jednotlivé ventrikulární myocyty byly získány z izolovaných srdcí koček obvyklými technikami. Tyčinkovitě tvarované jednotlivé buňky byly udržovány v HEPES pufru a byly "patch clamped" za použití sacích pipet. Patch -Clamp L/M-PEC 7 amplifikátor byl použit pro zaznamenání průběhů proudu a záznamové elektrody byly naplněny roztokem aspartátu draselného. Pulzy napětí na svorkách a hodnoty byly řízeny softwarem Sperry PC/IT Computer P Clamp. Minimálně 4 buňky byly studovány v každé testované koncentraci následujících léčiv: racemický terfenadin, racemický terfenadin-karboxylát a chinidin /jako referenční sloučenina/. Výsledky jsou následující:

	konc. / μ M/	blok opožděného usměrněného toku draslíku /%/
terfenadin	0,01	12 $\pm$ 9,3
	0,10	39,5 $\pm$ 9,8
	1,00	92,6 (92,5, 92,8)
terfenadin- karboxylát	0,01	0 $\pm$ 0
	0,10	0 $\pm$ 0
	1,00	0 $\pm$ 0

Tyto výsledky ukazují, že terfenadin-karboxylát překvapivě není schopen působit srdeční arytmií v dávkách, ve kterých je nebezpečí tohoto vedlejšího účinku vyvolávaného terfenadinem samotným.

Příklad 4

Orální přípravek - kapsle:

Složení	množství na kapsli v mg		
	A	B	C
účinná složka (S)-terfenadin-karboxylát	30,0	60,0	90,0
škrob 1500	69,0	39,0	9,0
stearát hořečnatý BP	1,0	1,0	1,0
lisovací hmotnost	100,0	100,0	100,0

Účinná složka, kterou může místo uvedené také být (R)-terfenadin-karboxylát nebo racemický terfenadin karboxylát, se prosije a smísí se s přísadami. Směs se rozplní do dvoudílných tvrdých želatinových kapslí vhodné velikosti za použití vhodného zařízení. Jiné dávky mohou být získány změnou hmotnosti náplně a je-li to potřebné změnou velikosti kapsle.

Příklad 5

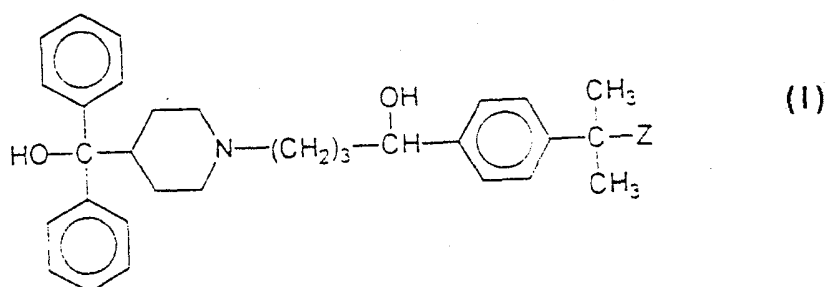
Orální přípravek - tablety

Složení	množství v mg na tabletu		
	A	B	C
účinná složka			
(R)-terfenadin-karboxylát	30,0	60,0	90,0
laktoza BP	123,5	93,5	63,5
škrob BP	30,0	30,0	30,0
předželatinovaný škrob	15,0	15,0	15,0
kukuřičný BP			
stearát hořečnatý	1,5	1,5	1,5
lisovací hmotnost	200,0	200,0	200,0

Účinná složka, kterou může být místo uvedené (S)-terfenadin-karboxylát nebo racemický terfenadin-karboxylát, se prosije vhodným sítem a mísí se s laktozou až do dosažení jednotné směsi. Přidá se vhodný objem vody a prášky se granulují. Po sušení se granule prosejí a smísí se se stearátem hořečnatým. Výsledné granule se pak slisují do tablet požadovaného tvaru. Tablety o jiném obsahu účinné složky mohou být připraveny změnou poměru účinné složky k přísadě/přísadám/ nebo lisované hmotnosti.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutický přípravek, vyznačující se tím, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I



kde Z je COOH , COOCH_3 nebo CH_2OH , nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, pro použití při antihistaminickém léčení, které nevyvolává žádnou významnou srdeční arytmiu, zahrnujícím podání terapeuticky účinného množství sloučeniny vzorce I lidskému pacientovi.

2. Farmaceutický přípravek podle nároku 1, vyznačující se tím, že antihistaminické léčení je metoda léčení lidí postižených nebo náchylných k alergickým poruchám, pohybovým nevolnostem, vertigu, retinopatii nebo jiným chorobám malých cév spojených s diabetes mellitus, nachlazení, kašli, symptomům podobným nachlazení a chřipce, nebo nepohodlí, bolesti, horečce nebo obecné malátnosti, s nimi spojené.

3. Farmaceutický přípravek podle nároku 2, *vyznačující se tím*, že alergickou poruchou je astma nebo alergická rýma.

4. Farmaceutický přípravek podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, *vyznačující se tím*, že antihistaminické léčení zahrnuje podání sloučeniny vzorce I v množství 1 až 500 mg/den a výhodně v množství 20 až 200 mg/den.

5. Farmaceutický přípravek podle nároku 2, *vyznačující se tím*, že léčením je metoda léčení astma nebo retinopatie nebo jiné choroby malých cév spojené s diabetes mellitus a sloučenina vzorce I je podávána, při uvedeném ošetření, v množství 0,01 až 500 mg/den a, výhodně, v množství 0,01 až 200 mg/den.

6. Farmaceutický přípravek podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, *vyznačující se tím*, že dále obsahuje farmaceuticky přijatelný nosič nebo přísadu.

7. Farmaceutický přípravek podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, *vyznačující se tím*, že dále obsahuje terapeuticky účinné množství nesteroidního protizánětlivého činidla nebo nenarkotického analgetika.

8. Farmaceutický přípravek podle nároku 7, *vyznačující se tím*, že obsahuje 20 mg až 200 mg sloučeniny vzorce I a 25 mg až 600 mg protizánětlivého činidla nebo analgetika.

9. Farmaceutický přípravek podle kteréhokoliv z nároků předcházejících, *vyznačující se tím*, že dále obsahuje terapeuticky účinné množství dekonjestantu.

10. Farmaceutický přípravek podle nároku 9, *vyznačující se tím*, že obsahuje od 20 mg do 200 mg sloučeniny vzorce I a od 5 mg do 150 mg dekonjestantu.

11. Farmaceutický přípravek podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, *vyznačující se tím*, že sloučenina vzorce I je ve formě jednotlivého optického isomeru a přípravek je v podstatě prostý jiného takového isomeru.

12. Farmaceutický přípravek podle nároku 11, *vyznačující se tím*, že sloučenina vzorce I je vybrána ze skupiny, zahrnující methyl-R-(+)-[1-hydroxy-4-(4-hydroxydifenylmethyl-1-piperidinyl)butyl]- α , α -dimethylbenzenacetát, R-(+)-4-[1-hydroxy-4-(4-hydroxydifenylmethyl-1-piperidinyl)butyl]- α , α -dimethylbenzenoctovou kyselinu a R-(+)-1-[p-(2-hydroxymethylprop-2-enyl)fenyl]-4-[4-(α -hydroxy- α -fenylbenzyl)piperidin-1-yl]butanol a jejich farmaceuticky přijatelné sole, a přípravek je v podstatě prostý S stereoisomeru vybrané sloučeniny.

13. Farmaceutický přípravek podle nároku 11, *vyznačující se tím*, že sloučenina vzorce I je vybrána ze skupiny, zahrnující methyl-S-(-)-[1-hydroxy-4-(4-hydroxydifenylmethyl-1-piperidinyl)butyl]- α , α -dimethylbenzenacetát, S-(-)-4-[1-hydroxy-4-(4-hydroxydifenylmethyl-1-piperidinyl)butyl]- α , α -dimethylbenzenoctovou kyselinu a S-(-)-1-[p-(2-hydroxymethylprop-2-enyl)fenyl]-4-[4-(α -hydroxy- α -fenylbenzyl)piperidin-1-yl]butanol a jejich farmaceuticky přijatelné sole, a přípravek je v podstatě prostý R stereoisomeru vybrané sloučeniny.

14. Farmaceutický přípravek podle nároku 12, *vyznačující se tím*, že sloučenina vzorce I obsahuje 90 % nebo více hmotnostních R-stereoisomeru.

15. Farmaceutický přípravek podle nároku 13, *vyznačující se tím*, že sloučenina vzorce I obsahuje 90 % nebo více hmotnostních S-stereoisomeru.

16. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, *vyznačující se tím*, že Z je COOH a sloučenina vzorce I je terfenadin-karboxylát.

17. Způsob poskytnutí antihistaminického léčení, které nevyvolává žádné významné srdeční arytmie, lidskému pacientovi, *vyznačující se tím*, že zahrnuje podání terapeuticky účinného množství farmaceutického přípravku podle kteréhokoliv z nároků 1 až 16 uvedenému lidskému pacientovi.

18. Způsob podle nároku 17, *vyznačující se tím*, že léčením je způsob léčení člověka postiženého nebo náchylného k alergické chorobě, pohybové nevolnosti, vertigu, retinopatii, nebo jiným chorobám malých krevních cév, spojených s diabetes mellitus, kašlí, nachlazení, symptomům podobným nachlazení nebo chřipce, nebo nepohodlí, bolesti, horečce nebo obecné únavě s nimi spojené.

19. Farmaceutický přípravek podle nároku 18, *vyznačující se tím*, že alergickou poruchou je astma nebo alergická rýma.

20. Použití přípravku podle kteréhokoliv z nároků 1 až 16, pro přípravu léčiva pro použití při antihistaminickém léčení, které nevyvolává žádnou významnou srdeční arytmii, zahrnujícím podání terapeuticky účinného množství sloučeniny vzorce I lidskému pacientovi.