

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580022752.7

[51] Int. Cl.

A61K 31/335 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

C07D 313/12 (2006.01)

[43] 公开日 2007年6月13日

[11] 公开号 CN 1980652A

[22] 申请日 2005.7.15

[21] 申请号 200580022752.7

[30] 优先权

[32] 2004.7.16 [33] JP [31] 209308/2004

[86] 国际申请 PCT/JP2005/013114 2005.7.15

[87] 国际公布 WO2006/009093 日 2006.1.26

[85] 进入国家阶段日期 2007.1.5

[71] 申请人 协和发酵工业株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 田中久夫 谷口公嗣

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商  
标事务所

代理人 陈 昕

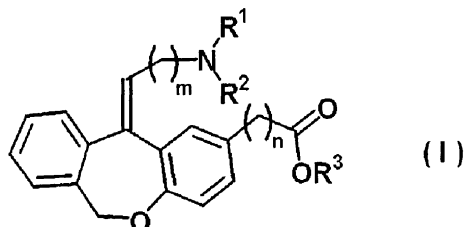
权利要求书4页 说明书15页

[54] 发明名称

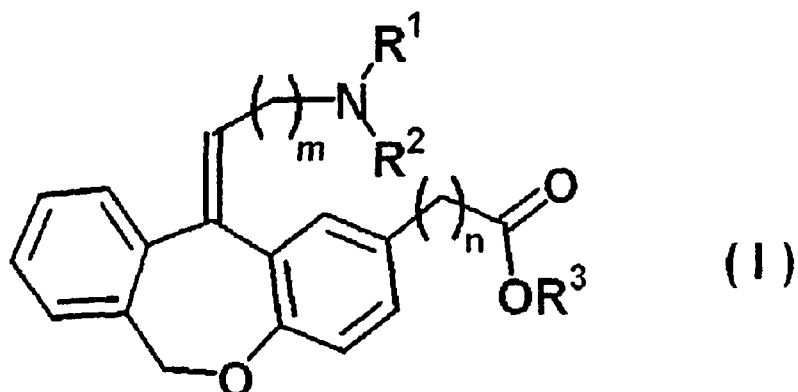
睡眠障碍的预防和/或治疗剂

[57] 摘要

本发明提供含有式(I) (式中,  $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  相同或不同, 表示氢原子或低级烷基,  $m$  和  $n$  相同或不同, 表示 1-4 的整数) 表示的二苯并 [b, e] 氧杂萘衍生物或其药理学可容许的盐作为有效成分的睡眠障碍的预防和/或治疗剂。

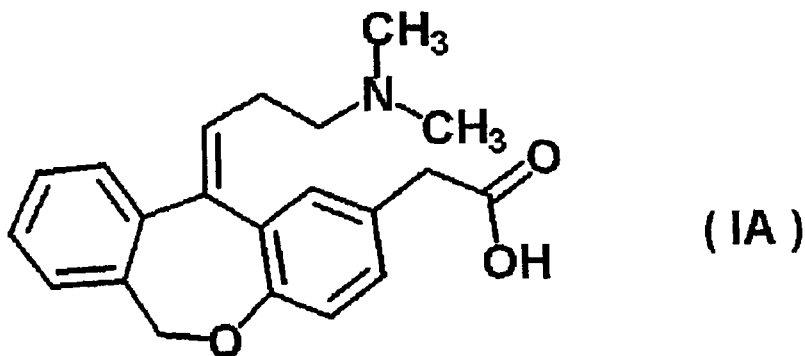


1. 睡眠障碍的预防和/或治疗剂，含有式(I)表示的二苯并[b, e]氧杂萘衍生物或其药理学可容许的盐作为有效成分，



(式中， $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 相同或不同，表示氢原子或低级烷基， $m$ 和 $n$ 相同或不同，表示1~4的整数)。

2. 睡眠障碍的预防和/或治疗剂，含有式(IA)表示的(Z)-11-(3-二甲基氨基亚丙基)-6,11-二氢二苯并[b, e]氧杂萘-2-乙酸或其药理学可容许的盐作为有效成分



3. 权利要求1或2所述的睡眠障碍的预防和/或治疗剂，其中，睡眠障碍选自入睡障碍、睡眠持续障碍和睡眠过度障碍。

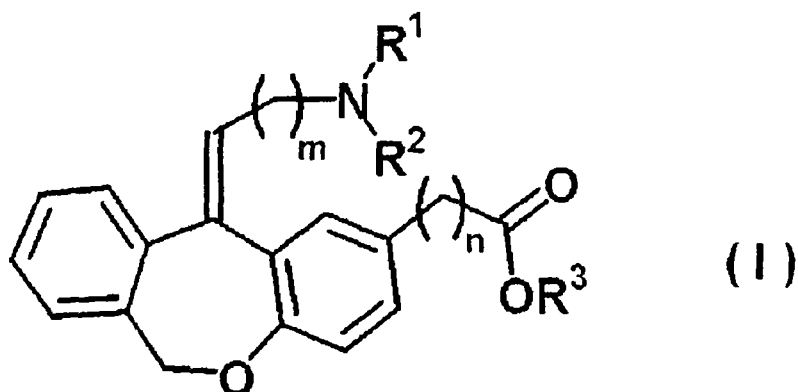
4. 权利要求1或2所述的睡眠障碍的预防和/或治疗剂，其中，睡眠障碍为睡眠时无呼吸综合症。

5. 权利要求4所述的睡眠障碍的预防和/或治疗剂，其中，睡眠时

无呼吸综合症是并发有过敏性鼻炎的睡眠时无呼吸综合症。

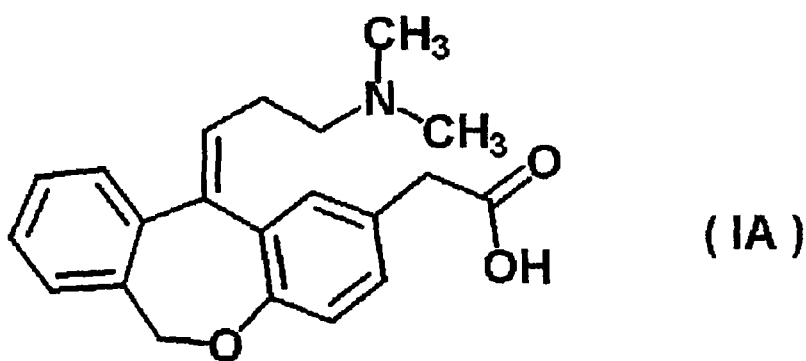
6. 权利要求 4 所述的睡眠障碍的预防和/或治疗剂, 其中, 睡眠时无呼吸综合症是无并发过敏性鼻炎的睡眠时无呼吸综合症。

7. 睡眠障碍的预防和/或治疗方法, 其特征在于, 给予有效剂量的如式 (I) 表示的二苯并[b, e]氧杂萘衍生物或其药理学可容许的盐,



(式中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $m$  和  $n$  分别与前述定义相同)。

8. 睡眠障碍的预防和/或治疗方法, 其特征在于, 给予有效剂量的如式 (IA) 表示的 (Z)-11-(3-二甲基氨基亚丙基)-6,11-二氢二苯并[b, e]氧杂萘-2-乙酸或其药理学可容许的盐



9. 权利要求 7 或 8 所述的睡眠障碍的预防和/或治疗方法, 其中, 睡眠障碍选自入睡障碍、睡眠持续障碍和睡眠过度障碍。

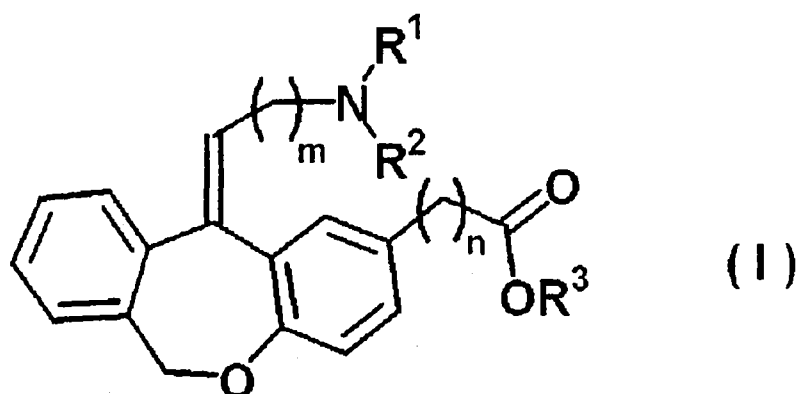
10. 权利要求 7 或 8 所述的睡眠障碍的预防和/或治疗方法, 其中, 睡眠障碍为睡眠时无呼吸综合症。

11. 权利要求 10 所述的睡眠障碍的预防和/或治疗方法, 其中, 睡

眠时无呼吸综合症是并发有过敏性鼻炎的睡眠时无呼吸综合症。

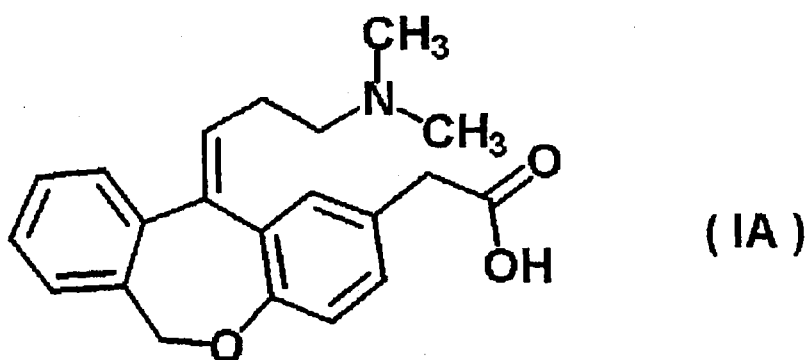
12. 权利要求 10 所述的睡眠障碍的预防和/或治疗方法, 其中, 睡眠时无呼吸综合症是无并发过敏性鼻炎的睡眠时无呼吸综合症。

13. 式 (I) 表示的二苯并[b, e]氧杂萘衍生物或其药理学可容许的盐在制备睡眠障碍的预防和/或治疗剂中的应用



(式中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $m$  和  $n$  分别与前述定义相同)。

14. 式 (IA) 表示的 (Z)-11-(3-二甲基氨基亚丙基)-6,11-二氢二苯并[b, e]氧杂萘-2-乙酸或其药理学可容许的盐在制备睡眠障碍的预防和/或治疗剂中的应用



15. 权利要求 13 或 14 所述的应用, 其中, 睡眠障碍选自入睡障碍、睡眠持续障碍和睡眠过度障碍。

16. 权利要求 13 或 14 所述的应用, 其中, 睡眠障碍为睡眠时无呼吸综合症。

17. 权利要求 16 所述的应用, 其中, 睡眠时无呼吸综合症是并发

---

过敏性鼻炎的睡眠时无呼吸综合症。

18. 权利要求 16 所述的应用，其中，睡眠时无呼吸综合症是无并发过敏性鼻炎的睡眠时无呼吸综合症。

## 睡眠障碍的预防和/或治疗剂

### 技术领域

本发明涉及例如睡眠障碍的预防和/或治疗剂等。

### 背景技术

作为例如入睡障碍、睡眠持续障碍、睡眠过度障碍、引起睡眠相关异常行为的障碍等的总称，定义为睡眠障碍。已知例如失眠、睡眠时无呼吸综合症、睡眠时无呼吸导致的白天睡眠过多症等（Merck manual，第14版，第173节，1999年）。

失眠以例如难以入睡，睡眠持续有困难、睡眠模式受损不能充分睡眠等状态为特征，除了心理压力、疼痛等之外，睡眠中的呼吸障碍也被认为是原因之一（Merck manual，第14版，第173节，1999年）。

睡眠时无呼吸综合症（SAS: Sleep Apnea Syndrome）以间断性地发生睡眠中无呼吸（呼吸停止10秒钟以上的状态）或者低呼吸（是常规呼吸一半以下的换气量的状态）为基本特征（Merck manual，第14版，第173节，1999年），伴随着无呼吸或者低呼吸产生的有：例如低氧血症、高二氧化碳血症、呼吸性酸毒症、清醒反应等原因产生的诸如高血压、脑血管阻碍、缺血性心脏病等的综合症、精神症状等各种各样症状的疾病。此外，白天表现为嗜睡（困倦）的疾病中出现的频率最高。据说睡眠时无呼吸综合症导致的困倦或者精神活动的功能状态降低，由此有可能引发交通事故或者劳动事故这种非常严重的事件发生，不仅从患者个人的健康方面考虑，而且从社会损失的角度考虑现在对睡眠时无呼吸综合症的关心也日益增多（“日本临床”，2000年，第58卷，p.107）。

目前睡眠时无呼吸综合症通常定义为具有下述症状的综合症：

在一晚（7个小时）的睡眠中确认无呼吸达到20次~30次以上；

(2) 睡眠每小时的无呼吸次数(无呼吸指数: AI (Apnea Index) 平均为 5 以上);

(3) 睡眠每小时的无呼吸和低呼吸次数(无呼吸低呼吸指数: AHI (Apnea Hypopnea Index) 平均为 10 以上)等。不过, 尽管不满足这些定义, 每小时的睡眠中断次数(Arousals Index)高的病例很多, 认为这些病例中鼻等气路的闭塞与睡眠障碍高度相关。

作为睡眠时无呼吸综合症的疾病类型, 呼吸中枢产生障碍, 在睡眠中发生迟钝麻木(中枢型睡眠时无呼吸综合症: CSAS: Central Sleep Apnea Syndrome)、睡眠时的上呼吸道松弛导致气路闭塞(闭塞型睡眠时无呼吸综合症: OSAS: Obstructive Sleep Apnea Syndrome)以及二者的混合型(混合型睡眠时无呼吸综合症: MSAS: Mixed Sleep Apnea Syndrome)。此外, 睡眠时无呼吸综合症的患者中有大约一半并发有过敏性鼻炎。

作为睡眠障碍的治疗方法, 已知鼻腔持续阳压呼吸(nasal-CPAP: nasal-Continuous Positive Airway Pressure)疗法表现出有效性, 是目前的首选治疗方法。此外位居其次的治疗方法可列举在口腔内安装装置(oral appliance: OA)、上呼吸道外科手术治疗法等。可是, 安装 CPAP 模具很多人会感到痛苦, 而且长期使用的适应性(compliance)只有 70%左右。即使安装 OA, 有效率有 60%~70%左右, 由于颞疼痛等导致脱落的病例很多。由此可知各种治疗方法各自都存在问题。一方面, 对于药物疗法, 目前尚不存在已经确立了高的有效性的方法。

另一方面, 已知二苯并[b, e]氧杂萘衍生物或其药理学可容许的盐, 可用作具有例如抗过敏作用、抗炎作用、抗哮喘作用等的化合物(参见专利文献 1, 专利文献 2, 专利文献 3, 专利文献 4, 专利文献 5, 专利文献 6, 非专利文献 1)。

其中, 已知(Z)-11-(3-二甲基氨基亚丙基)-6, 11-二氢二苯并[b, e]氧杂萘-2-乙酸(以下称为化合物 1)具有组胺拮抗作用(参见非专利文献 2, 非专利文献 3)、抑制化学传递物质游离的作用(参见

非专利文献 4)、抑制炎性细胞因子游离的作用(参见非专利文献 5)、抑制过速激肽游离的作用(参见非专利文献 6)等,并作为抗过敏剂应用于临床。而且,III期临床试验表明,化合物 1 对过敏性鼻炎的鼻塞症状有高度改善作用(参见非专利文献 7)。另外,在使用豚鼠进行的基础实验中,得知化合物 1 对实验性过敏性鼻炎模型的鼻塞反应具有抑制作用(参见非专利文献 8)。

专利文献 1: 特公平 5-86925 号公报

专利文献 2: 美国专利第 1282365 号说明书

专利文献 3: 特开昭 56-150082 号公报

专利文献 4: 特开昭 58-126883 号公报

专利文献 5: 特开昭 59-227879 号公报

专利文献 6: 特开昭 60-28972 号公报

非专利文献 1: *Journal of Medicinal Chemistry* (J. Med. Chem.), 1978 年, 第 21 卷, p. 633-639

非专利文献 2: *药理与临床*, 1995 年, 第 5 卷, p. 1817-1824

非专利文献 3: *药理与临床*, 1995 年, 第 5 卷, p. 1825-1835

非专利文献 4: *International Archives of Allergy and Immunology* (Int. Arch. Allergy Immunol.), 1996 年, 第 110 卷, p. 57-63

非专利文献 5: *Acta Ophthalmologica Scandinavia* (Acta Ophthalmol. Scand.), 1999 年, 第 228 卷, p. 33-37

非专利文献 6: *Japanese Journal of Pharmacology* (Jpn. J. Pharmacol.), 2001 年, 第 117 卷, p. 967-973

非专利文献 7: *耳鼻*, 1996 年, 第 42 卷, p. 633-658

非专利文献 8: 《アレルギーの臨床》(变态反应临床), 2003 年, 第 23 卷, p. 63-75

## 发明内容

### 发明要解决的课题

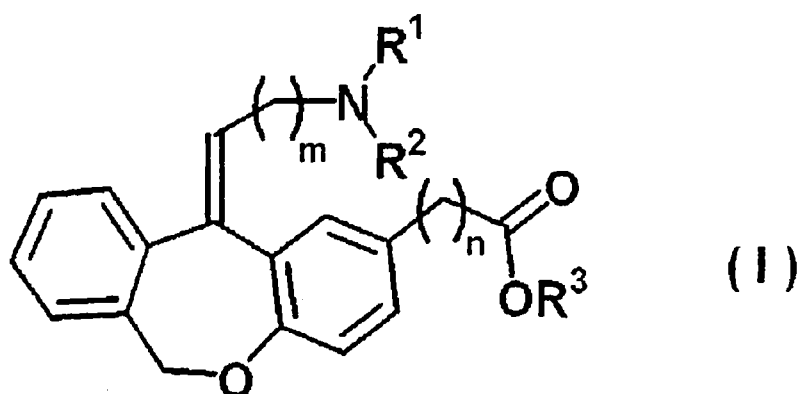


本发明的目的是提供含有以二苯并[b, e]氧杂萘衍生物或其药理学可容许盐作为有效成分的睡眠障碍的预防和/或治疗剂。

解决课题的方法

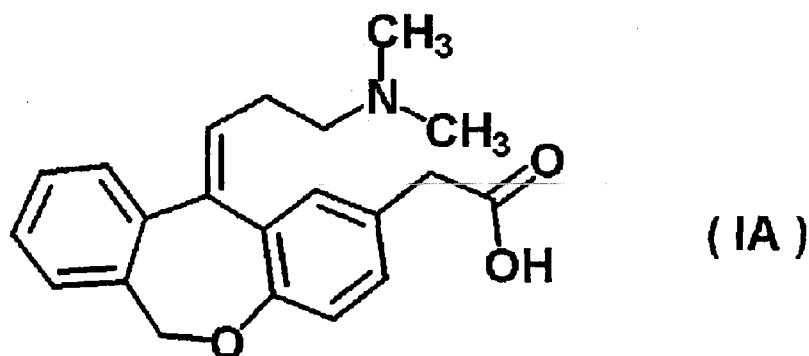
本发明涉及以下(1)~(18)。

(1) 含有式(I)表示的二苯并[b, e]氧杂萘衍生物(以下称为化合物(I))或其药理学可容许的盐作为有效成分的睡眠障碍的预防和/或治疗剂,



(式中,  $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 相同或不同, 表示氢原子或低级烷基,  $m$ 和 $n$ 相同或不同, 表示1~4的整数)。

(2) 含有式(IA)表示的(Z)-11-(3-二甲基氨基亚丙基)-6, 11-二氢二苯并[b, e]氧杂萘-2-乙酸或其药理学可容许的盐作为有效成分的睡眠障碍的预防和/或治疗剂



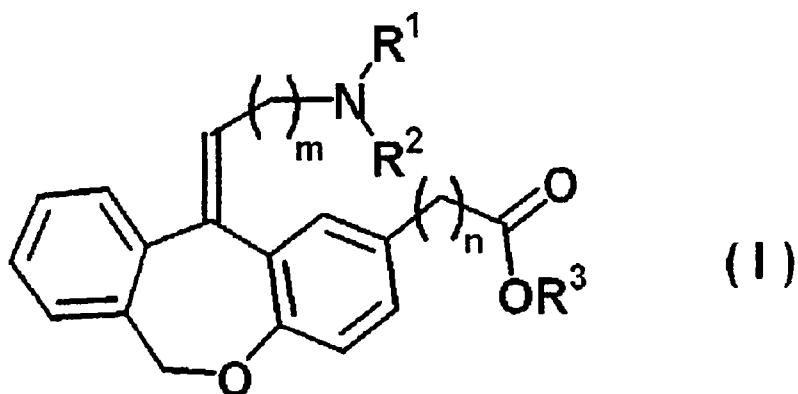
(3) 上述(1)或(2)所述的睡眠障碍的预防和/或治疗剂, 其中, 睡眠障碍选自入睡障碍、睡眠持续障碍和睡眠过度障碍。

(4) 上述 (1) 或 (2) 所述的睡眠障碍的预防和/或治疗剂, 其中, 睡眠障碍为睡眠时无呼吸综合症。

(5) 上述 (4) 所述的睡眠障碍的预防和/或治疗剂, 其中, 睡眠时无呼吸综合症是并发有过敏性鼻炎的睡眠时无呼吸综合症。

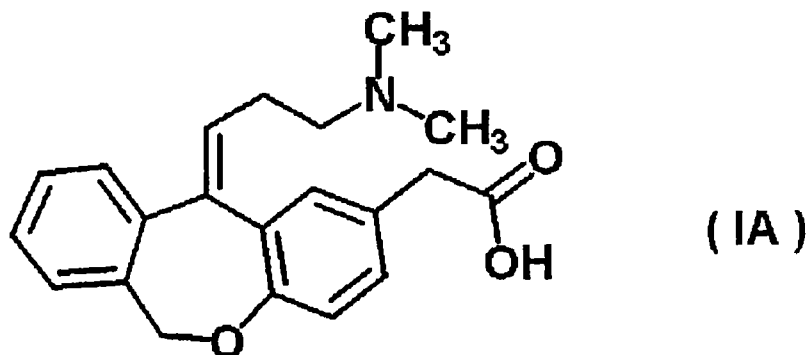
(6) 上述 (4) 所述的睡眠障碍的预防和/或治疗剂, 其中, 睡眠时无呼吸综合症是无并发过敏性鼻炎的睡眠时无呼吸综合症。

(7) 睡眠障碍的预防和/或治疗方法, 其特征在于, 给予有效剂量的如式 (I) 表示的二苯并[b, e]氧杂萘衍生物或其药理学可容许的盐



(式中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $m$  和  $n$  分别与前述定义相同)。

(8) 睡眠障碍的预防和/或治疗方法, 其特征在于, 给予有效剂量的如式 (IA) 表示的 (Z)-11-(3-二甲基氨基亚丙基)-6,11-二氢二苯并[b, e]氧杂萘-2-乙酸或其药理学可容许的盐



(9) 上述 (7) 或 (8) 所述的睡眠障碍的预防和/或治疗方法,

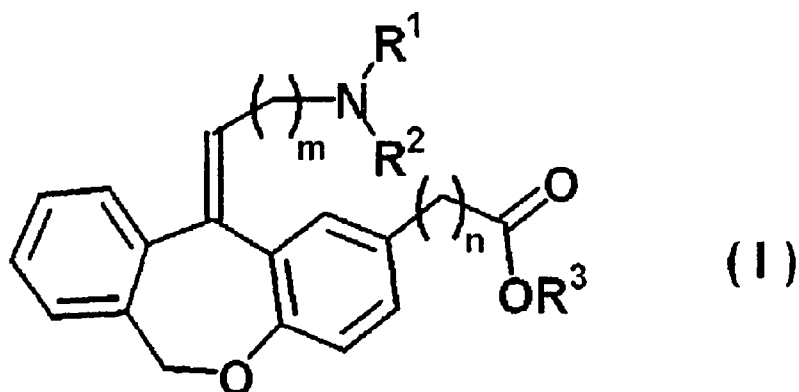
其中，睡眠障碍选自入睡障碍、睡眠持续障碍和睡眠过度障碍。

(10) 上述(7)或(8)所述的睡眠障碍的预防和/或治疗方法，其中，睡眠障碍为睡眠时无呼吸综合症。

(11) 上述(10)所述的睡眠障碍的预防和/或治疗方法，其中，睡眠时无呼吸综合症是并发有过敏性鼻炎的睡眠时无呼吸综合症。

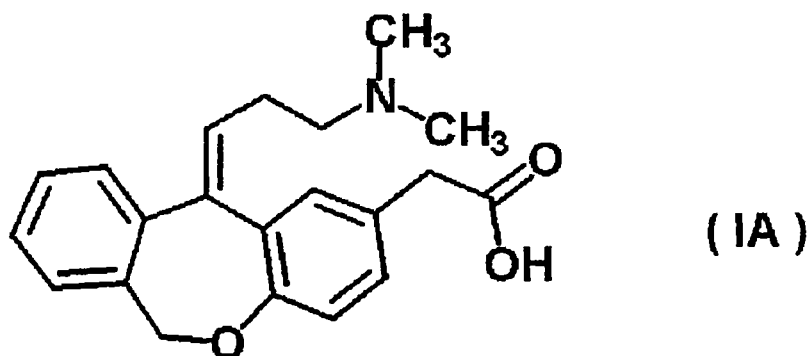
(12) 上述(10)所述的睡眠障碍的预防和/或治疗方法，其中，睡眠时无呼吸综合症是无并发过敏性鼻炎的睡眠时无呼吸综合症。

(13) 式(I)表示的二苯并[b, e]氧杂萘衍生物或其药理学可容许的盐在制备睡眠障碍的预防和/或治疗剂中的应用。



(式中， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $m$ 和 $n$ 分别与前述定义相同)。

(14) 式(IA)表示的(Z)-11-(3-二甲基氨基亚丙基)-6,11-二氢二苯并[b, e]氧杂萘-2-乙酸或其药理学可容许的盐在制备睡眠障碍的预防和/或治疗剂中的应用



(15) 上述(13)或(14)所述的应用，其中，睡眠障碍选自入

睡眠障碍、睡眠持续障碍和睡眠过度障碍。

(16) 上述(13)或(14)所述的应用,其中,睡眠障碍为睡眠时无呼吸综合症。

(17) 上述(16)所述的应用,其中,睡眠时无呼吸综合症是并发有过敏性鼻炎的睡眠时无呼吸综合症。

(18) 上述(16)所述的应用,其中,睡眠时无呼吸综合症是无并发过敏性鼻炎的睡眠时无呼吸综合症。

### 发明效果

根据本发明,可提供含有以二苯并[b, e]氧杂萘衍生物或其药理学可容许的盐作为有效成分的睡眠障碍的预防和/或治疗剂。

### 具体实施方式

作为式(I)的各基团定义中的低级烷基,例如可举出直链状或支链状的碳原子数1~8的烷基,具体可举出甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基等。

作为化合物(I)或化合物1的药理学可容许的盐,例如可举出药理学可容许的酸加成盐、金属盐、铵盐、有机胺加成盐、氨基酸加成盐等。

作为化合物(I)或化合物1的药理学可容许的酸加成盐,例如可举出盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐等无机酸盐,乙酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、甲磺酸盐等有机酸盐;作为药理学可容许的金属盐,例如可举出钠盐、钾盐等碱金属盐,镁盐、钙盐等碱土类金属盐,铝盐、锌盐等;作为药理学可容许的铵盐,例如可举出铵、四甲基铵等盐;作为药理学可容许的有机胺加成盐,例如可举出吗啉、哌啶等加成盐;作为药理学可容许的氨基酸加成盐,例如可举出赖氨酸、甘氨酸、苯丙氨酸、天冬氨酸、谷氨酸等加成盐。其中,更优选单盐酸盐。

化合物(I)和化合物1的制造方法无特殊限定,化合物(I)

和化合物 1 可通过例如特公平 5-86925 号公报等所述的方法或参照其的方法得到。另外，中间体可以不经过特殊纯化而用于后续反应。

上述制造方法中的目标化合物，可使用有机合成化学常用的纯化方法，例如过滤、萃取、洗涤、干燥、浓缩、重结晶、附以各种色谱法等进行分离纯化。

要制得化合物 ( I ) 或化合物 1 的盐时，在以盐的形式制得化合物 ( I ) 或化合物 1 的情况下，可以直接纯化，另外，在以游离形式制得的情况下，可将化合物 ( I ) 或化合物 1 溶解或混悬于适当溶剂中，加入酸或碱形成盐。

另外，化合物 ( I )、化合物 1 及其药理学可容许的盐，亦可以与水或各种溶剂合物的形式存在，这些加合物也可以用作为本发明的睡眠障碍的预防和/或治疗剂。

本发明中作为被预防和/或治疗的睡眠障碍，可列举选自入睡障碍、睡眠持续障碍、睡眠过多障碍、引起的与睡眠相关的异常行为的障碍等中的 1 种或者多种障碍组成的睡眠障碍（例如：失眠症、睡眠时无呼吸综合症、睡眠时无呼吸综合症引发的白天过度睡眠症等）以及上述障碍导致的不适症状（例如：打鼾、鼻子等的气路系统的闭塞、无呼吸、低呼吸、睡眠间断、白天瞌睡等）等。作为睡眠时无呼吸综合症，可列举通常定义成睡眠时无呼吸综合症的中枢型、闭塞型和混合型的睡眠时无呼吸综合症等。在这些睡眠障碍中，优选治疗和/或者预防闭塞型或者混合型的睡眠时无呼吸综合症或者睡眠间断次数高的鼻子等的气道系统的闭塞导致的睡眠障碍这样的以气道系统闭塞为主要原因的睡眠障碍。此外，优选治疗和/或者预防在睡眠时无呼吸综合症中，并发过敏性鼻炎，认为是鼻腔闭塞的原因的睡眠时无呼吸综合症、不并发过敏性鼻炎，例如：非过敏性鼻炎、扁桃肥大等形态异常、肥胖、息肉、鼻粘膜肥厚等原因导致的睡眠过程中的上呼吸道肌肉松弛导致的气道系统闭塞的睡眠时无呼吸综合症等。

此外，本发明的睡眠障碍的预防和/或治疗剂，能够预防、改善或治疗睡眠障碍的相关的症状（例如产生的白天的想睡、智力下降、性

格变化、注意力下降、起床时头痛、幻觉、自动症、呼吸困难、脑血管障碍等继发性症状等)。

化合物(I)、化合物1或其药理学可容许的盐,可直接单独使用,但通常期望以各种医药制剂而提供。同时,这些医药制剂是可用于动物和人的。

本发明涉及的医药制剂,可以单独或作为与任意其他有效成分的混合物而含有作为活性成分的化合物1或其药理学可容许的盐。另外,这些医药制剂,可通过将活性成分与药理学可容许的一种或一种以上的载体混合在一起,使用制剂学技术领域内公知的任意方法来制造。

本发明涉及的作为混合的其他有效成分,例如类固醇点鼻药等。

给药途径期望使用实际中最有效的途径,可举出口服或例如皮下、静脉内、鼻腔内等非口服给药途径。

给药形式可举出片剂、散剂、颗粒剂、糖浆剂、注射剂等。

适合口服给药的例如糖浆剂之类的液体配制物,可使用水、蔗糖、山梨糖醇、果糖等糖类,聚乙二醇、丙二醇等二醇类、芝麻油、橄榄油、大豆油等油类、对羟基苯甲酸酯类等防腐剂、草莓香精、薄荷油等香料类物质等制造。另外,片剂、散剂、颗粒剂等可使用乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇等赋形剂、淀粉、海藻酸钠等崩解剂,硬脂酸镁、滑石等润滑剂,聚乙烯醇、羟丙基纤维素、明胶等粘合剂、脂肪酸酯等表面活性剂、甘油等增塑剂等进行制造。

用于皮下或静脉内给药(也包括连续给药)的注射剂中,可制成例如溶液、混悬液、乳浊液、使用时溶解或混悬于溶剂后使用的固体注射剂等。溶液、混悬液和乳浊液可将化合物(I)或化合物1或其药理学可容许的盐在溶剂中溶解、混悬或乳化而来制备。作为溶剂,可使用例如注射用蒸馏水、生理盐水、缓冲液(磷酸缓冲液等)、植物油、丙二醇、聚乙二醇、乙醇等醇类等,以及它们的组合等。并且,这些注射剂中也可以含有稳定剂、助溶剂(谷氨酸、天冬氨酸、聚山梨酯80(注册商标)等)、助悬剂、乳化剂、无痛化剂、缓冲剂、防腐剂等。这些均可在最后工序中施加灭菌或无菌操作进行制备。另外,

也可制备无菌固体制剂，例如制成冻干品等，在给药前溶解或混悬于无菌注射用蒸馏水或其他溶剂后使用。

作为鼻腔内给药的外用剂，例如可举出外用液体制剂等，它们可配制成溶液、混悬液、乳浊液、用时溶解或混悬于溶剂后使用的固体制剂。溶液、混悬液和乳浊液可将化合物 1 或其药理学可容许的盐在溶剂中溶解、混悬或乳化后配制。作为溶剂，可使用例如生理盐水、缓冲液（磷酸缓冲液等）、丙二醇、聚乙二醇等以及它们的组合等。进而，这些外用液体制剂也可以含有稳定剂、助溶剂（谷氨酸、天冬氨酸等）、助悬剂（聚山梨酯 80（注册商标）、羧甲基纤维素或聚乙烯醇这样的赋予粘性的高分子等）、乳化剂、缓冲剂、防腐剂等。

化合物（I）或化合物 1 或其药理学可容许的盐的给予剂量和给予次数，随给药形式、患者的年龄、体重、应治疗症状的性质或严重程度等的不同而不同，通常口服给药时，成人每人 0.01mg~1g，优选 0.05~50mg，1 日 1 次至数次给药。静脉内给药等非口服给药场合，成人每人 0.001~100mg，优选 0.01~10mg，1 日 1 次至数次给药。不过，这些给药量和给药次数根据上述种种条件的不同而有所变动。

以下，使用试验例更具体地说明化合物（I）对睡眠障碍的效果。

#### 试验例 1: 盐酸奥洛他定对睡眠障碍的效果

让 3 例伴随过敏性鼻炎的睡眠时无呼吸综合症的患者（患者 No. 1~3）、和包含 4 例不伴随过敏性鼻炎的睡眠时无呼吸综合症的患者（患者 No. 4~6 以及 8）在内的患有不伴随过敏性鼻炎的睡眠时无呼吸综合症的 7 例患者（患者 No. 4~10）每日口服盐酸奥洛他定 10mg（Allelock（注册商标），5mg 片；协和发酵工业株式会社），1 次 1 片，1 日 2 次，每天服用）。用多导睡眠检测系统（PSG）对各患者在盐酸奥洛他定服用前和服用后的无呼吸低呼吸指数（AHI: Apnea-Hypopnea Index）、无呼吸指数（AI: Apnea-Index）以及每小时的睡眠中断次数（Arousals Index）分别进行测定。此外，根据下述内容，在盐酸奥洛他定给药前和给药后实施白天的睡眠指数（ESS: Epworth Sleepiness Scale）测定，

并且,针对有无过敏性鼻炎,对12种抗原(屋尘、壁虱、柳杉、扁柏、日本赤杨、猪草、蒿、一枝黄花、鸭茅、假丝酵母、霉菌、动物皮屑)实施 RAST(Radioallergosorbent Test)检查,进行确认。

另外,对于不伴随过敏性鼻炎的患者,导致非遗传性鼻炎导致的气道系统闭塞。

#### <ESS 检测>

在下述1~8种情况下,分别以下述4个阶段对想睡情况进行评价,通过统计分数(ESS),对白天想睡的严重程度进行评价。并且,将ESS在10分以下的情况作为正常。

#### (评价分数)

- 0分=不打瞌睡
- 1分=偶尔打瞌睡
- 2分=经常打瞌睡
- 3分=频繁地打瞌睡

#### (状况)

1. 坐着读书时
2. 看电视时
3. 在公共场所坐着不动时(例如剧场、会议等)
4. 无休息地作为乘客乘坐1小时车时
5. 在午后自由时间内,躺下休息时
6. 坐着同谁讲话时
7. 不饮酒的午饭后,静静地坐着时
8. 在车中、因交通阻滞而停下2、3分钟时

对于药物的效果以下述基准进行判断。

#### 判断基准:

将首次接受诊断时(也就是给予盐酸奥洛他定之前)患者或者来自家人的诉说而得知的症状(例如:打鼾、无呼吸、白天打瞌睡等)在给予盐酸奥洛他定之后全都消失的情况判断为“显著改善”,将改善一半的情况判断为“改善”。并且,作为客观性评价参考在AHI、AI、Arousals



Index 和 ESS 的各值的改善状况。

给予盐酸奥洛他定后的伴随过敏性鼻炎的患者的状况和向该患者给予盐酸奥洛他定的给药条件表示在表 1-1 中, 将给予盐酸奥洛他定后的无伴随过敏性鼻炎的患者的状况和向该患者给予盐酸奥洛他定的给药条件表示在表 2-1 中。此外, 将上述 PSG 测定和 ESS 检测的结果分别表示在表 1-2 和表 2-2 中。

表 1-1:

伴随过敏性鼻炎的患者的状况和盐酸奥洛他定的给药条件

患者 No.	年龄	性别	RAST 检查结果*	诉说	盐酸奥洛他定的服用方法	给药期间 (天)
1	72	女	+	打鼾、无呼吸	早晨、睡觉前	342
2	55	女	+	打鼾、无呼吸	早晨、睡觉前	160
3	38	男	+	打鼾、无呼吸 白天打瞌睡	晚上、睡觉前	177

\*+: 阳性

表 1-2: 盐酸奥洛他定对睡眠障碍的效果

患者 No.	AHI		AI		Arousals Index		ESS		效果判断
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
1	33.0	5.8	10.2	4.3	12.4	10.3	16	12	改善
2	29.6	2.7	22.7	1.5	27.9	4.4	19	11	改善
3	58.7	11.1	55.7	7.6	44.1	18.9	18	9	显著改善

从表 1-2 的结果可知, 盐酸奥洛他定改善了伴随过敏性鼻炎的睡眠时无呼吸综合症患者的打鼾、无呼吸、低呼吸、睡眠间断、白天打瞌睡等睡眠障碍的症状, 可判断对伴随过敏性鼻炎的睡眠时无呼吸综合症具有临床效果。

表 2-1:

无伴随过敏性鼻炎的患者的状况和盐酸奥洛他定的给药条件

患者 No.	年龄	性别	RAST 检查结果*	诉说	盐酸奥洛他定 的服用方法	给药期间 (天)
4	20	女	-	打鼾、白天打瞌睡、 起床时头痛	早晨、晚上	74
5	56	男	-	打鼾、无呼吸	早晨、晚上	125
6	66	男	-	打鼾、无呼吸	晚上、晚上	124
7	56	女	-	打鼾、无呼吸、 白天打瞌睡	晚上、睡觉前	106
8	63	男	-	打鼾、无呼吸	晚上、睡觉前	96
9	59	男	-	打鼾、白天打瞌睡	晚上、睡觉前	91
10	48	女	-	打鼾、白天打瞌睡	晚上、睡觉前	160

\* -: 阴性

表 2-2: 盐酸奥洛他定对睡眠障碍的效果

患者 No.	AHI		AI		Arousals Index		ESS		效果 判断
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
4	12.8	1.8	11.8	0.8	23.9	2.1	18	9	显著 改善
5	13.7	3.4	10.4	2.8	21.2	4.9	18	12	改善
6	16.5	4.2	12.8	3.4	23.6	5.9	20	11	改善
7	4.8	2.6	2.4	1.2	17.5	2.6	16	10	显著 改善
8	21.3	4.5	16.5	3.1	28.9	5.3	18	10	改善
9	3.8	1.3	3.2	0.8	15.6	2.3	17	8	显著 改善
10	4.9	0.9	4.1	0.4	13.6	1.8	19	9	显著 改善

从表 2-2 的结果可知，盐酸奥洛他定改善了不伴随过敏性鼻炎的睡眠时无呼吸综合症患者的打鼾、无呼吸、低呼吸、睡眠间断、白天打瞌睡、起床时头痛等睡眠障碍的症状，可判断对不伴随过敏性鼻炎的睡眠障碍具有临床效果。

从以上结果可知，盐酸奥洛他定改善了无论是否伴随过敏性鼻炎的患者的打鼾、无呼吸、低呼吸、睡眠间断、白天打瞌睡、起床时头痛等睡眠障碍的症状，可判断对睡眠时无呼吸综合症等的睡眠障碍具有临床效果。

以下通过实施例详述本发明，但本发明并不限于此。

#### 实施例 1

片剂：根据常规方法，按以下组成配制片剂。

##### 处方

化合物 1 的单盐酸盐	5mg
乳糖	61mg
马铃薯淀粉	30mg
聚乙烯醇	3mg
硬脂酸镁	1mg
	100mg

#### 实施例 2

散剂：根据常规方法，按以下组成配制散剂。

##### 处方

化合物 1	10mg
乳糖	190mg
	200mg

#### 实施例 3

注射剂：根据常规方法，按以下组成配制注射剂。

## 处方

化合物 1	2mg
纯化大豆油	200mg
纯化蛋黄卵磷脂	24mg
注射用甘油	50mg
注射用蒸馏水	1.72mL
	<hr/>
	2.00mL

## 实施例 4

糖浆剂：根据常规方法，按以下组成配制糖浆剂。

## 处方

化合物 1	300mg
精制白糖	40g
对羟基苯甲酸甲酯	40mg
对羟基苯甲酸乙酯	10mg
草莓香精	1mL
蒸馏水	适量
	<hr/>
	100.00mL

## 产业上的可应用性

根据本发明，可以提供例如含有以二苯并[b, e]氧杂萘衍生物或其药理学可容许的盐作为有效成分的睡眠障碍的预防和/或治疗剂。