(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116963737 A
(43)申请公布日 2023.10.27

(21)申请号 202180074091.1
(22)申请日 2021.09.10
(30)优先权数据
202021047025 2020.10.28 IN
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.04.28
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IN2021/050886 2021.09.10
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/091118 EN 2022.05.05
(71)申请人 卡希夫生物科学有限公司
地址 美国新泽西州
(72)发明人 尼拉夫·维亚斯
(74)专利代理机构 北京信慧永光知识产权代理有限责任公司 11290
专利代理师 孙雪 杨国强
(51)Int.Cl.
*A61K 31/4985*(2006.01)

权利要求书3页 说明书15页

(54)发明名称

抗眩晕化合物及其药物组合物

(57)摘要

本发明涉及左旋氯哌斯汀用于治疗或预防眩晕、与眩晕相关的疾病或与其相关的症状的用途。此外，本发明还涉及包含左旋氯哌斯汀和一种或多种药用赋形剂的口服药物组合物及其制备方法。

CN 116963737 A

1.一种在人类受试者中治疗眩晕和/或预防眩晕的一种或多种症状或与眩晕相关的疾病的方法,其中,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的左旋氯哌斯汀或其药学上可接受的盐。

2.根据权利要求1所述的方法,其中,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的左旋氯哌斯汀或其药学上可接受的盐以用于治疗外周性眩晕、梅尼埃病、耳鸣、听力丧失、头晕、运动和体位的感觉异常、眼球震颤、失衡、头昏眼花、头部偏斜、恶心、呕吐、出汗、流涎和心动过速、站立困难和行走不稳、踉跄、旋转感、跌倒倾向、抬起感、暂时性昏厥、体位改变(平躺)、鞠躬、起身、驾驶、头部运动(倾斜、扭动)、眼球运动或与之相关的一种或多种症状或疾病。

3.根据权利要求1所述的方法,其中,左旋氯哌斯汀或其药学上可接受的盐以10-1000mg的日剂量施用。

4.根据权利要求1所述的方法,其中,左旋氯哌斯汀或其药学上可接受的盐以10-100mg的日剂量施用。

5.根据权利要求1所述的方法,其中,左旋氯哌斯汀或其药学上可接受的盐以约10-80mg的日剂量施用。

6.根据权利要求1所述的方法,其中,左旋氯哌斯汀或其药学上可接受的盐以约60-90mg每天一次、或约30-45mg每天两次、或约20-30mg每天三次施用。

7.根据权利要求1所述的方法,其中,左旋氯哌斯汀或其药学上可接受的盐以约70-120mg每天一次、或约35-60mg每天两次、或约25-40mg每天三次施用。

8.根据权利要求1所述的方法,其中,左旋氯哌斯汀或其药学上可接受的盐以约90-160mg每天一次、或约45-80mg每天两次、或约30-55mg每天三次施用。

9.根据权利要求1所述的方法,其中,每天3次施用约20-36mg的左旋氯哌斯汀或其药学上可接受的盐。

10.根据权利要求1所述的方法,其中,每天3次施用约30-55mg的左旋氯哌斯汀或其药学上可接受的盐。

11.根据权利要求1所述的方法,其中,与标准护理疗法相比,将左旋氯哌斯汀施用更短的治疗持续时间。

12.根据权利要求11所述的方法,其中,所述标准护理疗法选自如下的一种或多种:倍他司汀16mg片剂每日3次、或倍他司汀16mg片剂每日3次加乙酰唑胺125mg片剂每日2次、或桂利嗪25mg片剂每日3次。

13.根据权利要求1所述的方法,其中,左旋氯哌斯汀或药学上可接受的盐以药物组合物施用。

14.根据权利要求13所述的方法,其中,所述药物组合物为口服组合物。

15.根据权利要求14所述的方法,其中,所述口服组合物为片剂、胶囊、颗粒剂、散剂、溶液剂、糖浆、乳剂或混悬组合物。

16.一种在人类受试者中治疗眩晕和/或预防眩晕的一种或多种症状或与眩晕相关的疾病的方法,其中,所述方法包括在与所使用的标准护理疗法相比更短的持续时间内向受试者施用治疗有效量的左旋氯哌斯汀或其药学上可接受的盐。

17.根据权利要求16所述的方法,其中,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的左旋

氯哌斯汀或其药学上可接受的盐以用于治疗外周性眩晕、梅尼埃病、耳鸣、听力丧失、头晕、运动和体位的感觉异常、眼球震颤、失衡、头昏眼花、头部偏斜、恶心、呕吐、出汗、流涎和心动过速、站立困难和行走不稳、踉跄、旋转感、跌倒倾向、抬起感、暂时性昏厥、体位改变(平躺)、鞠躬、起身、驾驶、头部运动(倾斜、扭动)、眼球运动或与之相关的一种或多种症状或疾病。

18.一种用于在人类受试者中治疗眩晕和/或预防眩晕的一种或多种症状或与眩晕相关的疾病的药物组合物,所述组合物包含左旋氯哌斯汀或其药学上可接受的盐。

19.根据权利要求18所述的药物组合物,其中,所述组合物是口服组合物。

20.根据权利要求19所述的药物组合物,其中,所述口服组合物是片剂、胶囊、颗粒剂、散剂、溶液剂、糖浆、乳剂或混悬组合物。

21.根据权利要求18所述的药物组合物,其中,与用于治疗眩晕或与眩晕相关疾病的标准护理疗法相比,所述组合物在更短的持续时间内提供眩晕或与眩晕相关的疾病或植物性伴随症状的治疗。

22.根据权利要求18所述的药物组合物,其中,所述组合物用于治疗外周性眩晕、梅尼埃病、耳鸣、听力损失、头晕、运动和体位的感觉异常、眼球震颤、失衡、头昏眼花、头部偏斜、恶心、呕吐、出汗、流涎和心动过速、站立困难和行走不稳、踉跄、旋转感、跌倒倾向、抬起感、暂时性昏厥、体位改变(平躺)、鞠躬、起身、驾驶、头部运动(倾斜、扭动)、眼球运动或与之相关的一种或多种症状或疾病。

23.一种包含左旋氯哌斯汀或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中,所述组合物为片剂组合物,按所述片剂组合物的总重量计,所述片剂组合物包含左旋氯哌斯汀1%-5%、稀释剂20%-80%、崩解剂1%-10%、粘合剂0.5%-5%、润滑剂0.2%-2%、助流剂0%-2%和表面活性剂0%-5%。

24.一种包含左旋氯哌斯汀或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中,所述组合物是溶液组合物,按所述溶液组合物的总重量计,所述溶液组合物包含左旋氯哌斯汀1%-5%、抗氧化剂1%-10%和防腐剂0.01%-10%,并且所述溶液组合物进一步包含缓冲剂、以及任选的调味剂和甜味剂。

25.一种包含左旋氯哌斯汀或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中,所述组合物是硬凝胶胶囊组合物,所述硬凝胶胶囊组合物包含左旋氯哌斯汀、表面活性剂、粘合剂、聚合物、稀释剂和溶剂。

26.一种包含左旋氯哌斯汀或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中,所述组合物是软凝胶胶囊组合物,所述软凝胶胶囊组合物包含左旋氯哌斯汀、增溶剂、稳定剂、润滑剂和任选的其他赋形剂。

27.左旋氯哌斯汀在人类受试者中治疗眩晕和/或预防眩晕的一种或多种症状或与眩晕相关的疾病中的用途。

28.根据权利要求27所述的左旋氯哌斯汀的用途,用于治疗外周性眩晕、梅尼埃病、耳鸣、听力损失、头晕、运动和体位的感觉异常、眼球震颤、失衡、头昏眼花、头部偏斜、恶心、呕吐、出汗、流涎和心动过速、站立困难和行走不稳、踉跄、旋转感、跌倒倾向、抬起感、暂时性昏厥、体位改变(平躺)、鞠躬、起身、驾驶、头部运动(倾斜、扭动)、眼球运动或一种或多种相关的症状或疾病。

29.根据权利要求27所述的左旋氯哌斯汀的用途,其中,与标准护理疗法相比,左旋氯哌斯汀被使用更短的治疗持续时间。

30.左旋氯哌斯汀在制备用于在人类受试者中治疗眩晕和/或预防眩晕的一种或多种症状或与眩晕相关的疾病的药物组合物中的用途。

# 抗眩晕化合物及其药物组合物

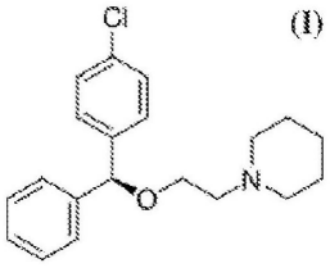
## 技术领域

[0001] 本发明涉及使用左旋氯哌斯汀治疗眩晕和/或眩晕的一种或多种症状或与眩晕相关的疾病的方法。本发明还涉及包含左旋氯哌斯汀的组合物及其用于治疗或预防眩晕的一种或多种症状或与眩晕相关的疾病的用途。

## 背景技术

[0002] 左旋氯哌斯汀(I)是DL-氯哌斯汀的左旋异构体。左旋氯哌斯汀用于减轻咳嗽的强度和频率。左旋氯哌斯汀的抗组胺、抗血清素能和肌肉松弛性质有助于其在治疗咳嗽、支气管痉挛和相关症状中的整体疗效。

[0003] 图1

[0004] 


[0005] 外周性眩晕是中枢神经系统中的信息整合机制的异常，由发生于前庭神经系统的平衡神经系统的快速的功能障碍引起，并伴随着各种症状，如运动和体位的感觉异常(Dysesthesia of motion and position)、眼球震颤、失衡、头部偏斜、恶心、呕吐、出汗、流涎和心动过速。患有外周性眩晕的人的百分比正在增加。

[0006] 外周性眩晕最常见的诱因是内耳感染或耳疾病，如良性阵发性位置性外周性眩晕(BPPV)、前庭神经炎和梅尼埃病。BPPV可能发生在钙于内耳道中积聚时，引起持续20秒到一分钟的短暂的眩晕。它通常是由头部创伤或以特定位置移动头部引起的。前庭神经炎是由内耳感染引起的，导致帮助身体感知平衡的神经周围的发炎。它导致可持续一天或更长的严重的外周性眩晕，有时还包括听力丧失。梅尼埃病(MD)是其特征在于如下的发作的内耳紊乱:感觉世界在旋转(外周性眩晕)、耳内鸣响(耳鸣)、听力丧失和耳朵胀满。

[0007] 美克洛嗪、苯海拉明、东莨菪碱、地西泮、劳拉西泮、倍他司汀和桂利嗪是用于外周性眩晕的常用药物，并且目前的抗外周性眩晕药物会引起嗜睡。此外，更快地起效对于外周性眩晕患者来说也更优选。

[0008] 存在对眩晕或与眩晕相关的疾病的有效治疗的需要，该治疗将避免嗜睡，并在较短的时间段内缓解植物性症状，并提供更快速的起效。患有外周性眩晕的大多患者需要有效的治疗，该治疗可提供外周性眩晕和植物性伴随症状(如恶心、呕吐、出汗和心动过速)的缓解。本发明通过对患者在较短的持续时间内提供快速缓解而无镇静作用，从而提供最佳的患者依从性。

[0009] 发明目的

[0010] 本发明的首要目的是提供使用左旋氯哌斯汀治疗眩晕和/或预防眩晕的一种或多

种症状或与眩晕相关的疾病。

[0011] 本发明的另一个目的是提供使用左旋氯哌斯汀的外周性眩晕的一种或多种症状的治疗和快速缓解。

[0012] 本发明的另一个目的是使用左旋氯哌斯汀治疗眩晕或与眩晕相关的临床体征和症状。

[0013] 本发明的另一个目的是在与所使用的标准护理疗法相比更短的持续时间内，使用左旋氯哌斯汀治疗眩晕或与眩晕相关的临床体征和症状或植物性伴随症状或与眩晕相关的疾病。

[0014] 本发明的另一个目的是提供药物组合物，该组合物用于在与标准护理疗法相比更短的持续时间内治疗眩晕或与其相关的临床体征和症状或植物性伴随症状。

[0015] 本发明的另一个目的是提供用于治疗或预防眩晕的一种或多种症状的左旋氯哌斯汀的药物组合物及其用途。

[0016] 发明概述

[0017] 本发明的一个实施方案是使用左旋氯哌斯汀治疗眩晕和/或预防眩晕的一种或多种症状。

[0018] 本发明的另一个实施方案是使用左旋氯哌斯汀治疗外周性眩晕和外周性眩晕的临床体征和症状。

[0019] 本发明的另一个实施方案是施用治疗有效剂量的左旋氯哌斯汀以治疗眩晕和/或眩晕的一种或多种症状。

[0020] 本发明的另一个实施方案是施用治疗有效剂量的左旋氯哌斯汀以治疗外周性眩晕。

[0021] 本发明的另一个实施方案是与现有的标准护理相比，使用左旋氯哌斯汀以更快地缓解眩晕症状，并且还促进缓解相关的植物性伴随症状，并转而在很大程度上有助于治疗患有眩晕的患者并提高这些患者的依从性。

[0022] 本发明的另一个实施方案是包含左旋氯哌斯汀的新的药物组合物，该组合物用于治疗眩晕或与眩晕相关的一种或多种症状。

[0023] 本发明的另一个实施方案是在比起所使用的标准护理疗法更短的持续时间内，使用左旋氯哌斯汀治疗眩晕或与眩晕相关的一种或多种症状或植物性伴随症状或与其相关的疾病。

[0024] 本发明的另一个实施方案是在人类受试者中治疗眩晕和/或预防眩晕的一种或多种症状或与眩晕相关的疾病的方法，其中，该方法包括在比起所使用的标准护理疗法更短的持续时间内向受试者施用治疗有效量的左旋氯哌斯汀或其药学上可接受的盐。

[0025] 本发明的另一个实施方案是药物组合物，所述组合物用于在比起用于治疗眩晕或与眩晕相关的疾病的标准护理疗法更短的持续时间内治疗眩晕或与眩晕相关的疾病或植物性伴随症状。

[0026] 发明详述

[0027] 本发明的上述一般性和进一步的具体实施方式(包括下文描述的实施例)仅为示例，并不以任何方式将本发明的范围仅限制至明确或具体公开的实施方式；并且对于本领域技术人员来说，明显且显而易见的是其变化和/或修改也包括在发明的范围内。

[0028] 除非另有定义，本文中使用的所有技术和科学术语应具有本发明的领域的技术人员通常理解的含义。

[0029] 为简洁起见，未详细描述在本发明的领域中常用和常规实践的和/或本领域技术人员容易理解的过程、方法和技术。

[0030] 在整个申请文件中使用的术语“左旋氯哌斯汀”包括其游离碱形式和其药学上可接受的盐；其无水形式、溶剂化物、水合物和共晶形式；以及其结晶和无定形多晶型。

[0031] 术语“患者或受试者”意指处于某种疾病状态的人类。

[0032] 为了本发明的目的，术语“药物组合物”意指处于片剂、胶囊、溶液剂和混悬剂形式的组合物。所述药物组合物包含左旋氯哌斯汀和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0033] 本发明的一个实施方案是左旋氯哌斯汀或其药学上可接受的盐用于治疗眩晕和/或预防眩晕的一种或多种症状的用途。

[0034] 本发明的另一个实施方案是左旋氯哌斯汀或其药学上可接受的盐用于治疗和/或预防眩晕的一种或多种症状或与眩晕相关的疾病的用途。与眩晕相关的疾病包括但不限于梅尼埃病和头晕。

[0035] 本发明的另一个实施方案是使用左旋氯哌斯汀治疗外周性眩晕。

[0036] 本发明的另一个实施方案是左旋氯哌斯汀或其药学上可接受的盐在制备用于治疗眩晕和/或预防眩晕的一种或多种症状的药学上可接受的组合物中的用途。

[0037] 本发明的另一个实施方案是以治疗有效剂量施用左旋氯哌斯汀或其药学上可接受的盐来治疗眩晕和/或预防眩晕的一种或多种症状。

[0038] 本发明的另一个实施方案是在人类受试者中治疗眩晕和/或预防眩晕的一种或多种症状或与眩晕相关的疾病的方法，其中，所述方法包括向受试者施用有效治疗量的左旋氯哌斯汀或其药学上可接受的盐。

[0039] 本发明的另一个实施方案是在人类受试者中治疗如下的方法，其中，所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的左旋氯哌斯汀或其药学上可接受的盐：外周性眩晕、梅尼埃病、耳鸣、听力丧失、头晕、运动和体位的感觉异常、眼球震颤、失衡、头昏眼花、头部偏斜、恶心、呕吐、出汗、流涎和心动过速、站立困难和行走不稳、踉跄、旋转感、跌倒倾向、抬起感(Lift sensation)、暂时性昏厥、体位改变(平躺)、鞠躬、起身、驾驶、头部运动(倾斜、扭动)、眼球运动或与之相关的一种或多种症状或疾病。

[0040] 本发明的另一个实施方案是在人类受试者中使用左旋氯哌斯汀治疗眩晕和/或预防眩晕的一种或多种症状或与眩晕相关的疾病。

[0041] 本发明的另一个实施方案是使用左旋氯哌斯汀制备药物组合物，该组合物用于在人类受试者中治疗眩晕和/或预防眩晕的一种或多种症状或与眩晕相关的疾病。

[0042] 左旋氯哌斯汀可以以5mg-1000mg的日剂量使用，优选以约5mg-500mg的日剂量使用，更优选以约5mg-200mg的日剂量使用或更优选以约5mg-160mg的日剂量使用，以治疗或预防眩晕或与眩晕有关的疾病。

[0043] 左旋氯哌斯汀的日剂量可以作为单剂量施用或作为多个分剂量施用。

[0044] 左旋氯哌斯汀的日剂量可以以约5mg-80mg每天一次、或约5mg-40mg每天两次、或约3mg-30mg每天三次施用。

[0045] 左旋氯哌斯汀的日剂量可以以约60mg-90mg每天一次、或约30mg-45mg每天两次、

或约20mg-30mg每天三次施用。

[0046] 左旋氯哌斯汀的日剂量可以以约70mg-120mg每天一次、或约35mg-60mg每天两次、或约25-40mg每天三次施用。

[0047] 左旋氯哌斯汀的日剂量可以以约90-160mg每天一次、或约45-80mg每天两次、或约30-55mg每天三次施用。

[0048] 左旋氯哌斯汀的实际剂量可以根据所使用的其药学上可接受盐进行计算和调整，例如，35.4mg芬地柞酸左旋氯哌斯汀相当于20mg盐酸左旋氯哌斯汀。

[0049] 本发明的另一个实施方案是每天三次使用约20mg-36mg左旋氯哌斯汀或其药学上可接受的盐，以治疗眩晕和/或预防眩晕的一种或多种症状。

[0050] 本发明的另一个实施方案是每天两次使用约30mg-55mg左旋氯哌斯汀或其药学上可接受的盐，以治疗眩晕和/或预防眩晕的一种或多种症状。

[0051] 本发明的另一个实施方案是每天一次使用约60mg-110mg左旋氯哌斯汀或其药学上可接受的盐，以治疗眩晕和/或预防眩晕的一种或多种症状。

[0052] 本发明的另一个实施方案是每天三次使用约30mg-55mg左旋氯哌斯汀或其药学上可接受的盐，以治疗眩晕和/或预防眩晕的一种或多种症状。

[0053] 本发明的另一个实施方案是每天两次使用约45mg-85mg左旋氯哌斯汀或其药学上可接受的盐，以治疗眩晕和/或预防眩晕的一种或多种症状。

[0054] 本发明的另一个实施方案是每天一次使用约90mg-160mg左旋氯哌斯汀或其药学上可接受的盐，以治疗眩晕和/或预防眩晕的一种或多种症状。

[0055] 本发明的另一个实施方案是使用左旋氯哌斯汀以治疗或预防眩晕或与眩晕相关的疾病，其中，患者的眩晕症状量表为0到5。

[0056] 左旋氯哌斯汀在治疗或预防眩晕或与眩晕相关的疾病方面的有效性已被评估为：作为主要疗效终点的基于MVS评分的眩晕症状的改善；基于NVI和IGA评分而评估的外周性眩晕相关的生活质量(QoL)改善，所述评分采用5分语言评定量表(非常大改善，大幅改善，稍微改善，未改善，恶化)由调查员评定；基于分类3分量表(是/否/有时)通过THI主观评估评估耳鸣的严重程度的改善；以及基于其强度的四种植物性伴随症状(恶心、呕吐、出汗和心动过速)的改善，所述强度采用主观的5分VAS进行评估(0：不存在；1：一般；2：中等；3：强烈；4：非常强烈)。

[0057] MVS评分是用于测量眩晕症状的严重程度的12项综合评分，其定义为6种非诱发性眩晕症状(站立困难和行走不稳、踉跄、旋转感、跌倒倾向、抬起感、暂时性昏厥)和6种诱发因素(体位改变(平躺)、鞠躬、起身、开车/驾乘火车、头部运动(倾斜，扭动)、眼球运动)引起的眩晕的平均强度。12种单独症状的每一种的强度由患者通过5分VAS评分(0＝不存在，1＝一般，2＝中等，3＝强烈，4＝非常强烈)进行评估。通过将所有12种眩晕症状的评分相加并除以12，计算出充当眩晕强度的度量的平均MVS。该量表由患者直接评分。

[0058] NVI是28项问卷调查，每个问题都有五分的李克特量表(1：从不；2：很少；3：有时；4：经常；5：总是)，总评分范围为28分到140分。评分越高表明功能障碍越大。它评估了七个认知领域：空间感知、注意力、时间感知、记忆、情感、视觉/眼动和运动。该量表由患者评分。

[0059] 测量耳鸣严重程度的方法将是基于分类3分量表(是/否/有时)通过THI的25项问题的主观评估。总分反映了所有应答的总和，最大分数为100，表示对日常功能的最大影响。

[0060] 左旋氯哌斯汀的CNS活性是高度选择性的，因此它避免了如镇静作用等中枢不良反应。在高达比治疗剂量高450倍的剂量下，左旋氯哌斯汀未引起任何临床相关的镇静作用。左旋氯哌斯汀提供了更快的起效，并且还避免了如镇静作用和兴奋等不良事件。由于左旋氯哌斯汀的治疗不与任何镇静作用相关，因此不会掩盖与眩晕有关的任何症状，并且令人惊讶的是，即使没有任何镇静作用，左旋氯哌斯汀也显示出具有在眩晕以及与眩晕相关的植物性伴随症状方面的改善作用。

[0061] 与所使用的标准护理疗法相比，左旋氯哌斯汀可在更短的持续时间内提供对眩晕或外周性眩晕或与眩晕相关的疾病或植物性伴随症状的治疗。与标准护理疗法相比，左旋氯哌斯汀以更短的治疗持续时间实现了MVS评分的可比的改善。左旋氯哌斯汀仅在短至约7天的治疗持续时间内实现了与标准护理疗法在约28天治疗后实现的植物性伴随症状严重程度的可比量的改善，即治疗持续时间显著减少为标准护理疗法的约1/4。左旋氯哌斯汀产生了眩晕或其症状的快速缓解以及与之相关的植物性伴随症状的严重程度的改善。

[0062] 左旋氯哌斯汀具有更快的起效和更短的治疗持续时间，而不会引起临床上相关的镇静作用，有助于更好的患者依从性、更好的治疗遵从性以及受限的患者的运动/活动限制。

[0063] 本发明的另一个实施方案是在人类受试者中治疗眩晕和/或预防眩晕的一种或多种症状或植物性伴随症状或与眩晕相关的疾病的方法，其中，该方法包括在与所使用的标准护理疗法相比更短的持续时间内，向受试者给予治疗有效量的左旋氯哌斯汀或其药学上可接受的盐。

[0064] 本发明的另一个实施方案是在与所使用的标准护理疗法相比更短的持续时间内，使用治疗有效量的左旋氯哌斯汀或其药学上可接受的盐治疗外周性眩晕、梅尼埃病、耳鸣、听力丧失、头晕、运动和体位的感觉异常、眼球震颤、失衡、头昏眼花、头部偏斜、恶心、呕吐、出汗、流涎和心动过速、站立困难和行走不稳、踉跄、旋转感、跌倒倾向、抬起感、暂时性昏厥、体位改变(平躺)、鞠躬、起身、驾驶、头部运动(倾斜、扭动)、眼球运动或与之相关的一种或多种症状或疾病。

[0065] 本发明的另一个实施方案是在与用于治疗眩晕或与眩晕相关的疾病的标准护理疗法相比更短的持续时间内，用于治疗眩晕或与眩晕相关的疾病或植物性伴随症状的药物组合物。

[0066] 本发明的另一个实施方案是用于在人类受试者中治疗眩晕和/或预防眩晕的一种或多种症状或与眩晕相关的疾病的药物组合物，所述组合物包含左旋氯哌斯汀或其药学上可接受的盐。

[0067] 左旋氯哌斯汀的药学上可接受的组合物可适用于口服、颊内、舌下、经皮、静脉内、腹膜内、肌肉内或皮下施用。

[0068] 本发明的另一个实施方案是用于治疗或预防眩晕或与眩晕相关的疾病的口服药物组合物，该组合物包含左旋氯哌斯汀。

[0069] 本发明的另一个实施方案是用于治疗或预防外周性眩晕或与外周性眩晕相关的疾病的口服药物组合物，该组合物包含左旋氯哌斯汀。

[0070] 本发明的另一个实施方案是用于治疗眩晕和/或预防眩晕的一种或多种症状的药物组合物，该组合物包含左旋氯哌斯汀。

[0071] 用于治疗或预防眩晕或与眩晕相关的疾病的药物剂型可以是但不限于固体或液体口服剂型。固体口服剂型可以是但不限于片剂、胶囊、颗粒剂或散剂;且液体口服组合物可以是但不限于溶液剂、糖浆、混悬剂或乳剂。

[0072] 本发明的另一个实施方案是使用左旋氯哌斯汀来治疗或预防眩晕或与眩晕相关的疾病,其中,用于治疗或预防眩晕或与眩晕相关的疾病的药物组合物包含左旋氯哌斯汀和一种或多种药学上可接受的赋形剂,其中,所述组合物处于液体剂型的形式,其中,所述液体剂型用于向儿科和成人患者施用。

[0073] 本发明的另一个实施方案是以与常规的药学上可接受的载体或稀释剂的混合物使用、用于治疗眩晕或与眩晕相关的疾病的左旋氯哌斯汀,所述载体或稀释剂适用于口服或胃肠外施用。

[0074] 本发明的另一个实施方案是左旋氯哌斯汀和一种或多种药学上可接受的赋形剂的稳定的口服药物组合物,其中,所述组合物处于片剂、胶囊、溶液剂、糖浆或混悬剂剂型。

[0075] 本发明的另一个实施方案是左旋氯哌斯汀和一种或多种药学上可接受的赋形剂的稳定的口服药物组合物,所述药学上可接受的赋形剂包括但不限于稀释剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、抗粘剂、增塑剂、着色剂、遮光剂、螯合剂、助流剂、调味剂、甜味剂、包衣剂、润湿剂、缓冲剂、悬浮剂、防腐剂、表面活性剂、粘度调节剂、张力调节剂、防尘剂、吸附剂、抗氧化剂、保湿剂、溶剂、聚合物、软胶囊、硬胶囊或它们的混合物。

[0076] 稀释剂或填充剂可以选自包含但不限于如下的组:乳糖一水合物、玉米淀粉、甘露醇、无水二碱式磷酸钙、微晶纤维素、硅化MCC、玉米淀粉、蔗糖或其他糖或糖衍生物、低取代HPC、预胶化淀粉或其混合物,更优选甘露醇和微晶纤维素。填充剂或稀释剂可以以组合物总重量的约20重量%至约80重量%的浓度存在。

[0077] 粘合剂可以选自包含但不限于如下的组:预胶化淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、聚维酮、共聚维酮(copovidone)、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、玉米淀粉、微晶纤维素或其混合物。粘合剂可以以组合物总重量的约0.5重量%至约5重量%的浓度存在。

[0078] 崩解剂可以选自包含但不限于如下的组:交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、羧甲基淀粉钠、淀粉、玉米淀粉、预胶化淀粉或其混合物。崩解剂可以以组合物总重量的约1重量%至约10重量%的浓度存在。

[0079] 润滑剂可以选自包含如下的组:琼脂、硬脂酸钙、油酸乙酯、月桂酸乙酯、甘油、棕榈酸甘油酯、氢化植物油、氧化镁、硬脂酸镁、硬脂酸钠、山梨醇、硬脂酸、滑石粉和硬脂酸锌或其混合物。润滑剂可以以组合物总重量的约0.2重量%至约2重量%的浓度存在。

[0080] 增塑剂可以选自包含如下的组:乙酰柠檬酸三丁酯、乙酰柠檬酸三乙酯、苯甲酸苄酯、氯丁醇、相容的醋酸邻苯二甲酸纤维素、糊精、邻苯二甲酸二丁酯、癸二酸二丁酯、邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二甲酯、甘油、单硬脂酸甘油酯、相容的邻苯二甲酸羟丙甲纤维素酯、甘露醇、矿物油和羊毛脂醇、石蜡和羊毛脂醇、聚乙二醇、丙二醇、吡咯烷酮、山梨醇、三乙酸甘油酯、柠檬酸三丁酯、柠檬酸三乙酯、棕榈酸、相容的聚甲基丙烯酸酯、聚乙酸邻苯二甲酸乙烯酯、硬脂酸、三乙醇胺或其混合物。

[0081] 着色剂可以选自包含如下的组:红色3(赤藓红)、红色40(诱惑红)、黄色5(柠檬黄)、黄色6(日落黄)、蓝色1(亮蓝)、蓝色2(靛蓝)、绿色3(固绿)、铁氧化物或其混合物。

[0082] 遮光剂可以选自包含如下的组:单硬脂酸铝、碳酸钙、硅酸钙、地蜡、二氧化钛、醋酸锌、着色剂、硬脂酸棕榈酸乙二醇酯、辛基十二烷醇、硬脂酸锌或其混合物。

[0083] 螯合剂可以选自包含如下的组:醋酸钙、羟丙基β-环糊精、柠檬酸钾、柠檬酸、柠檬酸一水合物、依地酸二钠、依地酸、苹果酸、三胺五乙酸、磷酸、柠檬酸钠二水合物、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、酒石酸、柠檬酸钾、富马酸、麦芽醇、三胺五乙酸或其混合物。

[0084] 助流剂可以选自包含如下的组:胶体二氧化硅、硅酸镁、淀粉、滑石粉、碳酸三钙、硬脂酸、棕榈酸、聚乙二醇、巴西棕榈蜡或其混合物。助流剂可以以组合物总重量的约0重量%至约2重量%的浓度存在。

[0085] 调味剂可以选自包含如下的组:己二酸、乳酸正丁酯、糖粉、柠檬酸一水合物、癸二酸二丁酯、苯甲地那铵、乙酸乙酯、乳酸乙酯、乙基麦芽酚、乙基香兰素、乙基纤维素、果糖、富马酸、亮氨酸、苹果酸、麦芽酚、薄荷醇、蛋氨酸、谷氨酸一钠、新橙皮苷二氢查尔酮、纽甜、醋酸钠、乳酸钠、柠檬酸三乙酯、酒石酸、索马甜、百里酚、海藻糖、香草、磷酸、丙酸、丙酸钠或其混合物。

[0086] 甜味剂可以选自包含如下的组:安赛蜜钾、阿力甜、阿斯巴甜、右旋糖、赤藓糖醇、果糖、葡萄糖液、甘油、菊粉、异麦芽酮糖醇(Isomalt)、乳糖醇、麦芽糖醇、麦芽糖醇溶液、麦芽糖、甘露醇、新橙皮苷二氢查尔酮、纽甜、糖精、糖精钠、环糊精钠、山梨醇、三氯蔗糖、蔗糖、可压缩糖、糖粉、塔格糖(Tagatose)、索马甜、海藻糖、木糖醇或其混合物。

[0087] 抗粘剂可以选自包含如下的组:硬脂酸镁、硬脂酸钙、亮氨酸、胶体二氧化硅、滑石粉、淀粉、微晶纤维素、亮氨酸或其混合物。

[0088] 聚合物可以选自包含如下的组:羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇、羟丙基纤维素及其衍生物、聚山梨醇酯、Soluplus® (聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙烯)、羧甲基纤维素钠、滑石粉、二氧化钛、simethicon、Eudragit、纯净水和色素。聚合物可以用于薄膜包衣材料中或用作赋形剂,可以以组合物总重量的约1重量%至约5重量%的浓度存在。

[0089] 表面活性剂可以选自包含如下的组:阴离子表面活性剂(如十二烷基硫酸钠和多库酯钠)、阳离子表面活性剂(如溴化十六烷基三甲铵)、两性表面活性剂(如N-十二烷基-N,N-二甲基甜菜碱)、非离子表面活性剂(如山梨醇酐脂肪酸酯、聚山梨醇酯、聚氧乙烯烷基醚、泊洛沙姆、中链甘油三酯、聚氧化甘油酯、聚氧乙烯蓖麻油衍生物及其组合)。表面活性剂可以以组合物总重量的约0重量%至约5重量%的浓度存在。

[0090] 防尘剂是食用油。

[0091] 吸附剂可以选自包含骨明胶(B型)、皮肤明胶(A型)或其混合物的组。明胶也作为悬浮剂。

[0092] 增溶剂、乳化剂或分散剂可以选自包含如下的组:吐温80、辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯(Labrasol)、HPMC、DOSS、caproyl 909、labrafac、labrafil、peceol、transcutol、Capmul MCM、Capmul PG-12、Captex 355、gelucire、卵磷脂、维生素E TOPS或其他可接受的增溶剂、乳化剂或分散剂。

[0093] 溶剂可以选自包含如下的组:纯净水、注射用水、芳香水(Aromatic water)、乙醇、甘油、丙二醇USP、乙醚(二乙醚)、聚乙二醇及其衍生物、二甘醇单甲醚及其衍生物、二甲基乙酰胺、植物来源的固定油或其混合物。

[0094] 润湿剂可以选自包含如下的组:苯扎氯铵、苄索氯铵、氯化十六烷基吡啶鎓、多库

酯钠、甘氨酸、Glycofurol、羟丙甲纤维素、泊洛沙姆、磷脂、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯、聚氧乙烯硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠、山梨醇酯(山梨醇酐脂肪酸酯)、三辛酸甘油酯或其混合物。

[0095] 缓冲剂可以选自包含如下的组:己二酸、氨水、硼酸、碳酸钙、氢氧化钙、乳酸钙、磷酸钙(三碱的)、柠檬酸一水合物、磷酸氢二钠、二乙醇胺、甘氨酸、马来酸、苹果酸、蛋氨酸、谷氨酸一钠、单乙醇胺、谷氨酸一钠、柠檬酸钾、醋酸钠、硼酸钠、碳酸钠、柠檬酸钠二水合物、氢氧化钠、乳酸钠、磷酸钠(二碱的)、磷酸钠(一碱的)、丙酸、磷酸、碳酸氢钠、三乙醇胺或其混合物。

[0096] 悬浮剂可以选自包含如下的组:阿拉伯胶、琼脂、藻酸、膨润土、卡波姆、硬脂酸钙、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、卡拉胶、微晶纤维素、羧甲基纤维素钠、粉状纤维素、角豆胶、胶体二氧化硅、糊精、明胶、瓜尔胶、疏水性胶体二氧化硅、羟乙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素、高岭土、硅酸镁铝、麦芽糖醇溶液、中链甘油三酯、甲基纤维素、磷脂、聚卡波非、聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯、藻酸钾、聚维酮、藻酸丙二醇酯、藻酸钠、皂石、芝麻油、山梨酸酯(山梨醇酐脂肪酸酯)、蔗糖、黄蓍胶、维生素E聚乙二醇琥珀酸酯、黄原胶、角豆胶、锂蒙脱石或其混合物。

[0097] 粘度调节剂可以选自包含如下的组:阿拉伯胶、琼脂、藻酸、膨润土、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、卡拉胶、角豆胶、鲸蜡硬脂醇、壳聚糖、胶体二氧化硅、环聚二甲基硅氧烷、乙基纤维素、明胶、甘油、甘油山嵛酸酯、瓜尔胶、锂蒙脱石、疏水性胶体二氧化硅、羟乙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基淀粉、羟丙甲纤维素、硅酸镁铝、麦芽糊精、甲基纤维素、肉豆蔻醇、聚右旋糖、聚(甲基乙烯基醚/马来酸酐)、聚乙烯醇、丙二醇、藻酸丙二醇酯、皂石、藻酸钠、氯化钠、淀粉、磺丁基醚b-环糊精、黄蓍胶、黄原胶或其混合物。

[0098] 防腐剂可选自包含如下的组:乙醇、苯扎氯铵、苄索氯铵、苯甲酸、苯甲醇、硼酸、溴硝醇、丁二醇、丁基羟基茴香醚、对羟基苯甲酸丁酯、乙酸钙、氯化钙、乳酸钙、溴化十六烷基三甲铵、氯化十六烷基吡啶鎓、氯己定、氯丁醇、氯甲酚、氯二甲苯酚、柠檬酸一水合物、甲酚、二甲醚、对羟基苯甲酸乙酯、甘油、氨己嘧啶、咪唑烷脲(Imidurea)、异丙醇、乳酸、对羟基苯甲酸甲酯、一硫代甘油、戊酸、苯酚、苯氧乙醇、苯乙醇、乙酸苯汞、硼酸苯汞、硝酸苯汞、苯甲酸钾、偏亚硫酸钾、山梨酸钾、丙酸、丙二醇、没食子酸丙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丙酯钠、乙酸钠、苯甲酸钠、硼酸钠、乳酸钠、偏亚硫酸钠、丙酸钠、亚硫酸钠、山梨酸、二氧化硫、硫柳汞、磺丁基醚b-环糊精、木糖醇、依地酸或其混合物。

[0099] 抗氧化剂可选自包含如下的组:α/β/δ/γ-生育酚、抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、丁基羟基茴香醚、丁基羟基甲苯、柠檬酸一水合物、异抗坏血酸、油酸乙酯、富马酸、苹果酸、蛋氨酸、偏亚硫酸钾、丙酸、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、甲醛次硫酸钠、偏亚硫酸钠、亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、硫代硫酸钠、二氧化硫、百里酚、维生素E聚乙二醇琥珀酸酯、单甘醇、磷酸或其混合物。

[0100] 张力调节剂可选自包含如下的组:右旋糖、甘油、羟丙基β-环糊精、甘露醇、氯化钾、氯化钠或其混合物。

[0101] 保湿剂可选自包含如下的组:藻酸铵、丁二醇、环聚二甲基硅氧烷、甘油、聚右旋糖、丙二醇、透明质酸钠、乳酸钠、山梨醇或其混合物。

[0102] Dicom DCSP®、F-Melt TypeC®等被用作赋形剂。

[0103] 在本发明的一个优选实施方案中，一种药物组合物包含左旋氯哌斯汀或其药学上可接受的盐，其中，该药物组合物是片剂组合物，按片剂组合物的总重量计，该片剂组合物包含左旋氯哌斯汀1%-5%、稀释剂20%-80%、崩解剂1%-10%、粘合剂0.5%-5%、润滑剂0.2%-2%、流动剂0%-2%和表面活性剂0%-5%。

[0104] 在本发明的一个优选实施方案中，一种药物组合物包含左旋氯哌斯汀或其药学上可接受的盐，其中，该药物组合物是溶液组合物，按溶液组合物的总重量计，该溶液组合物包含左旋氯哌斯汀1%-5%、抗氧化剂1%-10%和防腐剂0.01%-10%，并且该溶液组合物进一步包含缓冲剂、以及任选的调味剂和甜味剂。

[0105] 在本发明的其他实施方案中，一种药物组合物包含左旋氯哌斯汀或其药学上可接受的盐，其中，该药物组合物是硬凝胶胶囊组合物，该硬凝胶胶囊组合物包含左旋氯哌斯汀、表面活性剂、粘合剂、聚合物、稀释剂和溶剂。

[0106] 在本发明的其他实施方案中，一种药物组合物包含左旋氯哌斯汀或其药学上可接受的盐，其中该组合物是软凝胶胶囊组合物，该软凝胶胶囊组合物包含左旋氯哌斯汀、增溶剂、稳定剂、润滑剂和任选的其他赋形剂。

[0107] 本文所述的药物组合物可以通过本领域技术人员熟知的常规技术制备，例如湿法制粒、干法制粒和直接压制等。

[0108] 在一个优选的实施方案中，本发明提供了制备稳定的药物组合物的方法，该组合物包含左旋氯哌斯汀或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂，该方法包括以下步骤：

[0109] 1)将左旋氯哌斯汀或其盐与稀释剂和崩解剂混合以获得混合物。

[0110] 2)在搅拌下将粘合剂分散于溶剂中以获得粘合剂溶液。

[0111] 3)将步骤1中获得的混合物在制粒机中与粘合剂溶液制粒以获得湿颗粒。将湿颗粒干燥。

[0112] 4)将经干燥的颗粒进行分级，并添加期望量的润滑剂以获得润滑颗粒。

[0113] 5)将步骤6的润滑颗粒进行压制以获得压片。

[0114] 6)任选地，使用包衣溶液对压片进行包衣。

[0115] 在一个优选的实施方案中，本发明提供了制备稳定的药物组合物的方法，该组合物包含左旋氯哌斯汀或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂，该方法包括以下步骤：

[0116] 1)将左旋氯哌斯汀或其盐与稀释剂和崩解剂混合以获得混合物。

[0117] 2)在搅拌下将粘合剂分散于溶剂中以获得粘合剂溶液。

[0118] 3)将步骤1中获得的混合物在制粒机中与粘合剂溶液制粒以获得湿颗粒。将湿颗粒干燥。

[0119] 4)将经干燥的颗粒进行分级，并添加期望量的润滑剂以获得润滑颗粒。

[0120] 5)将润滑颗粒填充到适当大小的胶囊中。

[0121] 在一个优选的实施方案中，本发明提供制备稳定的药物组合物的方法，该组合物包含左旋氯哌斯汀或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂，该方法包括以下步骤：

[0122] 1)将左旋氯哌斯汀或其盐与稀释剂和崩解剂混合以获得混合物。

[0123] 2)将其余的赋形剂混合以获得混合物。

[0124] 3)将步骤1的混合物与步骤2的混合物混合。

[0125] 4)将干的混合物压制以获得片剂或填充到胶囊中。

[0126] 5)任选地对压片进行包衣。

[0127] 在一个优选的实施方案中,本发明提供了制备稳定的药物组合物的方法,该组合物包含左旋氯哌斯汀或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂,其中,将所述左旋氯哌斯汀与合适的药学上可接受的赋形剂混合,并装入软凝胶胶囊中。

[0128] 在一个优选的实施方案中,本发明提供了制备稳定的药物组合物的方法,该组合物包含左旋氯哌斯汀或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂,其中,所述左旋氯哌斯汀或其药学上可接受的盐经历了尺寸减少过程,并添加缓冲剂、悬浮剂、抗氧化剂、防腐剂、共溶剂、防腐剂、甜味剂或调味剂以获得混悬剂剂型。

[0129] 在一个优选的实施方案中,本发明提供了稳定的药物组合物,该组合物包含左旋氯哌斯汀或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂,其中,所述组合物的含量均匀度在95%至105%之间。

[0130] 在一个优选的实施方案中,本发明提供了稳定的药物组合物,包含左旋氯哌斯汀或其药学上可接受的盐及一种或多种药学上可接受的赋形剂,其中,当使药物组合物经受在50rpm的转速下在900mL纯化水中使用浆法进行溶出测试时,左旋氯哌斯汀的溶出率在45分钟时不低于90%。

[0131] 在又一种实施方案中,本发明提供了稳定的药物组合物,该组合物包含左旋氯哌斯汀和一种或多种药学上可接受的赋形剂,其中,所述组合物处于片剂、胶囊、溶液剂或混悬剂的形式,并且所述组合物可以用作成人和儿科患者的单剂量或多剂量施用制剂以治疗眩晕、外周性眩晕、梅尼埃病和头晕。

## 实施例

[0132] 在以下实施例中进一步详细描述了一个或多个一般或特定的实施方案,其并非旨在以任何方式将本发明的范围仅限于具体公开的实施方案。根据本发明的教导,对于本领域普通技术人员来说显而易见的是,在不脱离本发明的范围的情况下可以对其进行某些改变和修改。

[0133] 实施例1:左旋氯哌斯汀片

[0134]

| 序号 | 成分 | w/w% |
|---|---|---|
| 1 | 左旋氯哌斯汀 | 1-5 |
| 2 | 稀释剂 | 20-80 |
| 3 | 崩解剂 | 1-10 |
| 4 | 粘合剂 | 0.5-5 |
| 5 | 润滑剂 | 0.2-2 |
| 6 | 助流剂 | 0-2 |
| 7 | 表面活性剂 | 0-5 |
| 8 | 溶剂 | Qs |

| | | |
|---|---|---|
| 9 | 薄膜包衣材料 | 1-5 |

[0135] 制备片剂的过程：

[0136] 1.将左旋氯哌斯汀与稀释剂和崩解剂混合以获得混合物。

[0137] 2.在搅拌下将粘合剂分散于溶剂中以获得粘合剂溶液。

[0138] 3.将步骤1中获得的混合物在制粒机中与粘合剂溶液一起制粒。

[0139] 4.将湿颗粒在流化床干燥器中干燥，然后筛分经干燥的颗粒。

[0140] 5.将颗粒与润滑剂混合并压制成片剂，并用通过将薄膜包衣材料溶解在溶剂中制备的包衣溶液进行包衣。

[0141] 实施例2：左旋氯哌斯汀硬凝胶胶囊

[0142]

| 序号 | 成分 | w/w% |
|---|---|---|
| 1 | 芬地柞酸左旋氯哌斯汀 | 35 |
| 2 | 十二烷基硫酸钠 | 0.5-2.5 |
| 3 | 聚乙烯吡咯烷酮 | 0.5-25.0 |
| 4 | 乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物 | 0.5-5.0 |
| 5 | 聚山梨醇酯80 | 1-15 |
| 6 | 硅化MCC | 0-5.0 |
| 7 | 乳糖一水合物+玉米淀粉 | 0-2.0 |
| 8 | 乙醇 | Q.S. |

[0143] 制备胶囊的过程：

[0144] 1.将芬地柞酸左旋氯哌斯汀与乳糖一水合物、玉米淀粉、乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物和硅化MCC混合，得到混合物。

[0145] 2.在搅拌下将聚乙烯吡咯烷酮分散在溶剂中以得到粘合剂溶液。

[0146] 3.将步骤1中获得的混合物在制粒机中与粘合剂溶液一起制粒。

[0147] 4.将湿颗粒在流化床干燥器中干燥，然后筛分经干燥的颗粒。

[0148] 5.将颗粒与十二烷基硫酸钠和聚山梨醇酯80混合，并填充到胶囊中。

[0149] 实施例3：左旋氯哌斯汀软凝胶胶囊

[0150]

| 序号 | 成分 | 毫克/胶囊 |
|---|---|---|
| 1 | 芬地柞酸左旋氯哌斯汀 | 35 |
| 2 | Labrafac | 15 |
| 3 | 聚氧乙烯蓖麻油 | 15 |
| 4 | 卵磷脂 | 20 |
| 5 | 明胶 | 20 |

[0151] 将根据上表的芬地柞酸左旋氯哌斯汀和赋形剂混合并填充在软凝胶胶囊中。

[0152] 实施例4：左旋氯哌斯汀溶液

[0153]

| 序号 | 成分 | w/w% |
|---|---|---|
| 1 | 左旋氯哌斯汀 | 1-5 |
| 2 | 缓冲剂 | Q.S.以调节 pH 为 4.0 至 8.0 |
| 3 | 抗氧化剂 | 0-10 |
| 4 | 防腐剂 | 0.01-10 |
| 5 | 共溶剂 | 0.01-50 |

[0154]

| | | |
|---|---|---|
| 6 | 甜味剂 | 0.01-5.0 |
| 7 | 调味剂 | 0.01-5.0 |
| 8 | 水 | Q.S. |
| 溶液量 | | 100 |

[0155] 制备溶液的过程：

[0156] 1.在SS容器中加入纯化水。

[0157] 2.向其中加入防腐剂、缓冲剂、甜味剂和抗氧化剂，并搅拌至均匀混合。

[0158] 3.加入左旋氯哌斯汀、调味剂和共溶剂，并搅拌至均匀混合。

[0159] 4.通过纯净水补足最终体积。

[0160] 实施例5：左旋氯哌斯汀混悬剂

[0161]

| 序号 | 成分 | w/w% |
|---|---|---|
| 1 | 左旋氯哌斯汀 | 1-5 |
| 2 | 缓冲剂 | 使 pH 为 4.0 至 8.0 |
| 3 | 悬浮剂 | 0.01-10 |
| 4 | 絮凝剂 | 0.01-10 |
| 5 | 抗氧化剂 | 0-10 |
| 6 | 防腐剂 | 0.01-10 |
| 7 | 共溶剂 | 0.01-50 |
| 8 | 防腐剂 | 0.01-10 |
| 9 | 甜味剂 | 0.01-5.0 |
| 10 | 调味剂 | 0.01-5.0 |
| 11 | 水 | Q.S. |
| 溶液量 | | 100 |

[0162] 混悬剂的制备过程：

[0163] 1.在SS容器中加入60％的纯净水。

[0164] 2.加入防腐剂、缓冲剂、甜味剂、抗氧化剂、悬浮剂和絮凝剂，并搅拌至均匀混合。

[0165] 3.加入左旋氯哌斯汀并搅拌至均匀混合。

[0166] 4.加入调味剂和共溶剂，并搅拌至均匀混合。

[0167] 5.通过纯净水补足最终体积。

[0168] 实施例6：左旋氯哌斯汀胶囊

[0169]

| 序号 | 成分 | Qty./单位 |
|---|---|---|
| 01 | 芬地柞酸左旋氯哌斯汀 | 20.0-35.0 mg |
| 02 | Soluplus®（聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙烯） | 30-45 mg |

[0170]

| | | |
|---|---|---|
| 03 | 二甲基乙酰胺 | 0.1-0.3mL |
| 04 | Dicom DC SP® | 230-260 mg |
| 05 | 滑石粉 | 1-3 mg |
| 06 | 硬脂酸镁 | 1-3 mg |

[0171] 胶囊的制备过程:湿法制粒法

[0172] 1.将二甲基乙酰胺和Soluplus®在玻璃容器中搅拌。

[0173] 2.加入芬地柞酸左旋氯哌斯汀并搅拌至均匀混合。

[0174] 3.将Dicom DC SP®通过#40筛进行筛分并添加至上述混合物中并搅拌至均匀混合。

[0175] 4.将混合物在制粒机中进行制粒。

[0176] 5.将颗粒在50℃下于热风烘箱中干燥。

[0177] 6.将经干燥的颗粒通过#40筛进行筛分,并与通过#80筛筛分的滑石粉和通过#80筛筛分的硬脂酸镁混合。

[0178] 7.将得到的混合物填充到“0”号胶囊中。

[0179] 实施例7:左旋氯哌斯汀胶囊

[0180]

| 序号 | 成分 | Qty./单位 |
|---|---|---|
| 01 | 芬地柞酸左旋氯哌斯汀 | 20.0mg |
| 02 | Dicom DC SP | 227.0mg |
| 03 | 滑石粉 | 2.0mg |
| 04 | 硬脂酸镁 | 1.0mg |

[0181] 胶囊的制备过程:干混法

[0182] 将Dicom DC SP® (通过#40筛筛分)、芬地柞酸左旋氯哌斯汀(通过#40筛筛分)、滑石粉(通过#80筛筛分)和硬脂酸镁(通过#80筛筛分)在搅拌器中混调至均匀混合,并填充到“0”号胶囊中。

[0183] 实施例8:左旋氯哌斯汀片

[0184]

| 序号 | 成分 | Qty./单位 |
|---|---|---|
| 01 | 芬地柞酸左旋氯哌斯汀 | 20.0 mg |
| 02 | F-Melt Type C® | 94.6 mg |
| 03 | 交联羧甲基纤维素钠 | 10.0 mg |
| 04 | 硬脂酸镁 | 5.0 mg |

[0185] 片剂的制备过程:干混法

[0186] 将F-Melt Type C® (通过#40筛筛分)、芬地柞酸左旋氯哌斯汀(通过#40筛筛分)、交联羧甲基纤维素钠(通过#40筛筛分)和硬脂酸镁(通过#80筛筛分)在搅拌器中混调至均匀混合;并压制成8/32或9/32凹形压片。

[0187] 实施例9:盐酸左旋氯哌斯汀溶液(20mg/0.1mL)

[0188]

| 序号 | 成分 | mg/0.1mL |
|---|---|---|
| 01 | 盐酸左旋氯哌斯汀 | 20.0mg |
| 02 | 聚乙二醇300 | 30.0mg |

| | | |
|---|---|---|
| 03 | 聚丙二醇 | 10.0mg |
| 04 | 甘油 | 0.1mg |
| 05 | 羟丙基甲基纤维素E15 | 0.1mg |
| 06 | 纯净水 | Q.S至0.1mL |

[0189] 制备盐酸左旋氯哌斯汀溶液的过程：

[0190] 1.取总需求量的约20％的纯净水放入玻璃容器中，并加入聚乙二醇300、聚丙二醇且搅拌至均匀混合。

[0191] 2.加入盐酸左旋氯哌斯汀并搅拌至均匀混合。

[0192] 3.加入甘油和羟丙基甲基纤维素E15并搅拌至均匀混合。

[0193] 4.通过纯净水补足最终体积。

[0194] 实施例10：盐酸左旋氯哌斯汀溶液(20mg/0.1mL)

[0195]

| 序号 | 成分 | mg/0.1mL |
|---|---|---|
| 01 | 盐酸左旋氯哌斯汀 | 20.0mg |
| 02 | M-聚乙二醇350 | 30.0mg |
| 03 | 聚丙二醇 | 6.0mg |
| 04 | 聚乙二醇400 | 17.0mg |
| 05 | 无水乙醇 | 7.0mg |
| 06 | 纯净水 | Q.S至0.1mL |

[0196] 制备盐酸左旋氯哌斯汀溶液的过程：

[0197] 1.取总需求量的约10％的纯净水放入玻璃容器中，并加入聚乙二醇400、聚丙二醇、无水乙醇和M-聚乙二醇350且搅拌至均匀混合。

[0198] 2.加入盐酸左旋氯哌斯汀并搅拌至均匀混合。

[0199] 3.通过纯净水补足最终体积。

[0200] 4.将溶液过0.45μ尼龙过滤器进行过滤。

[0201] 实施例11：外周性眩晕的治疗：本研究被设计为开放标签、两个治疗臂、对照的活性比较物、针对外周性眩晕患者的临床试验。本研究涉及如下所述的筛选阶段、随机化和治疗阶段：

[0202] • 筛选阶段(访视1)：-14天至-1天

[0203] • 基线访视和随机化日期(访视2)：第0/1天

[0204] • 治疗阶段：第1天至第28天

[0205] • 治疗结束(访视4)：第29天±2天

[0206] 鉴别符合上述资格标准的外周性眩晕患者，并在随机化前14天内对入围患者进行筛查。共有16名患者按3:1的比例随机分配以接受测试产品和活性比较产品(12名患者接受测试产品，且4名患者接受活性比较产品)。测试产品为口服20毫克左旋氯哌斯汀，每天三次，持续28天。活性比较物(标准护理)由患者根据研究者自行决定和医学判断而使用。标准护理疗法包括向患者给予：倍他司汀16毫克片剂，每天三次；或倍他司汀16毫克片剂每天三次加乙酰唑胺125毫克片剂每天两次；或桂利嗪25毫克片剂，每天三次。

[0207] MVS评分：比较两个治疗臂之间的MVS评分相对于基线评分的平均变化。与基线数据相比的绝对数据和平均变化在表1中示出：

[0208] [表1]

[0209]

| MVS 评分 | 测试的治疗<br>平均值±SD (Min, Max) | 标准护理<br>平均值±SD (Min, Max) |
|---|---|---|
| 基线（第 0/1 天） | 2.2 ± 0.29 (1.7, 2.8) | 2.2 ± 1.4 (2.1, 2.4) |
| 期中访视[第 7+3 天] | 1.5 ± 0.49 (1.1, 2.8) | 1.7 ± 0.35 (1.3, 2.1) |
| 自基线起的变化 | -0.7 ± 0.33 (-1.1, 0.0) | -0.5 ± 0.33 (-0.9, -0.2) |
| 变化% | 31.81% | 22.72% |
| A/28 天[第 29±2 天] | 1.1 ± 0.58 (0.3, 2.2) | 1.1 ± 0.35 (0.7, 1.5) |
| 自基线起的变化 | -1.1 ± 0.45 (-1.8, -0.3) | -1.1 ± 0.35 (-1.5, -0.8) |
| 变化% | -50.00% | -50.00% |

[0210] 发现左旋氯哌斯汀与标准护理疗法相比关于主要疗效终点(即,MVS评分)同样有效,并在评估其他共同次要终点如NVI评分、THI严重程度和IGA方面呈现类似趋势。

[0211] 此外,还比较了两个治疗臂之间的植物性伴随症状综合评分相对于基线评分的平均变化。与基线数据相比的绝对数据和平均变化如下表2所示。

[0212] 植物性伴随症状评分

[0213] [表2]

[0214]

| 数据显示 | | 测试的治疗(N=12) | 标准护理(N=4) |
|---|---|---|---|
| 基线 | | | |
| 绝对数据 | 平均值±SD (Min, Max) | 1.3 ± 1.05 (0.0, 4.0) | 1.6±0.81 (0.0, 3.0) |
| 治疗开始后 7 天 [期中访视：第 7+3 天] | | | |
| 绝对数据 | 平均值± SD (Min, Max) | 0.6 ± 0.73 (0.0, 2.0) | 1.2 ± 0.91 (0.0, 3.0) |
| 自基线起的变化 | 平均值± SD (Min, Max) | -0.6 ± 0.81 (-3.0, 1.0) | -0.4 ± 0.50 (-1.0, 0.0) |
| | 变化% | -46.15 | -25.00 |
| 治疗开始后 28 天 [治疗终点：第 29±2 天] | | | |
| 绝对数据 | 平均值±SD (Min, Max) | 0.2 ± 0.47 (0.0, 2.0) | 0.6 ± 0.63 (0.0, 2.0) |
| 自基线起的变化 | 平均值± SD (Min, Max) | -1.1 ± 0.98 (-3.0, -1.0) | -1.0 ± 0.52 (-2.0, 0.0) |
| | 变化% | -84.62 | -62.50 |

[0215] 研究数据证实,与现有的标准护理疗法相比,左旋氯哌斯汀能够更快且更显著地控制植物性伴随症状。尽管两种治疗都显示出临床改善,但左旋氯哌斯汀在减轻植物性伴随症状方面比标准护理疗法在统计学上更好。

[0216] 此外,如表1和表2中的统计学上所示的,比起标准护理,在更短的持续时间内,该药物的作用更为优越。该研究在所有患者中均显示出有利的应答和良好的耐受性。与标准护理疗法相比,发现左旋氯哌斯汀的疗效相当。