

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 807 798**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4402 (2006.01)

A61P 27/16 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.02.2018 PCT/EP2018/052695**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.08.2018 WO18141922**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.02.2018 E 18703749 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2020 EP 3474850**

54 Título: **Composición intranasal que comprende betahistina**

30 Prioridad:

02.02.2017 US 201762453931 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

24.02.2021

73 Titular/es:

**OTOLANUM AG (100.0%)
Bahnhofstrasse 21
6300 Zug, CH**

72 Inventor/es:

**WRAIGHT, CHRISTOPHER JOHN y
MEYER, THOMAS**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 807 798 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición intranasal que comprende betahistina

Campo

5 La presente divulgación en general se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y métodos de uso de la misma, por ejemplo, en el tratamiento de trastornos otológicos o neurológicos.

Antecedentes

10 Se sabe que los agentes medicinales útiles en el tratamiento de trastornos vestibulares o para aliviar los síntomas de trastornos vestibulares, tales como la histamina, actúan a través del sistema histaminérgico. La histamina es una potente sustancia bioactiva que se ha estudiado durante casi un siglo, que actúa como neurotransmisor aminérgico en el sistema nervioso y como mediador local en el intestino, la piel y el sistema inmunitario periféricamente y en el cerebro. La betahistina es un análogo estructural de la histamina con propiedades farmacológicas similares, pero sin efectos secundarios potencialmente graves de la histamina, como las reacciones anafilácticas.

15 Se sabe que la betahistina tiene beneficios terapéuticos en el tratamiento del vértigo vestibular, por ejemplo, en vértigo posicional paroxístico benigno, neuritis vestibular o enfermedad de Meniere. Los efectos terapéuticos de la betahistina en la enfermedad de Meniere, una condición caracterizada por vértigo, tinnitus, pérdida de audición y la sensación de presión o dolor en el oído afectado, se han evaluado en una gran cantidad de ensayos clínicos. Sin embargo, los resultados de los ensayos son controvertidos y la opinión general de los revisores es que todavía no hay pruebas suficientes para decir si la betahistina tiene algún efecto sobre la enfermedad de Meniere o no. También se sabe que
20 la betahistina tiene beneficios terapéuticos en la rehabilitación vestibular, por ejemplo, un tiempo significativamente más corto para la recuperación de la estabilidad postural y la orientación subjetiva vertical, visual y de la cabeza en los pacientes de Meniere después de una neurectomía vestibular.

25 También se sabe que la betahistina tiene efectos terapéuticos en el tratamiento de trastornos neurológicos tales como obesidad, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, enfermedad cerebrovascular/demencia, narcolepsia/trastornos del sueño, Parkinson, adicción, esquizofrenia, síndrome de Gilles de la Tourette o enfermedad de Alzheimer.

30 En humanos, la betahistina generalmente se administra por vía oral en forma de tabletas o una solución, generalmente de dos a tres veces al día, hasta 6 veces al día. La betahistina es conocida por su corta vida media en plasma (3-4 h) que requiere una administración frecuente y puede conducir a un incumplimiento, especialmente en pacientes de edad avanzada. Además, tras la administración oral, la betahistina se absorbe fácilmente y casi por completo de todas las partes del tracto gastrointestinal. Tras la absorción, el fármaco se metaboliza rápida y casi completamente en ácido 2-piridilacético (2-PAA; que no tiene actividad farmacológica) por la monoamino oxidasa. Debido a su metabolismo de primer paso muy alto, la biodisponibilidad absoluta de betahistina administrada por vía oral se estima en alrededor del 1 % (SmPC). En consecuencia, los niveles plasmáticos de betahistina son muy bajos.

35 Por lo tanto, el fuerte efecto del primer paso tras la administración oral de betahistina limita la eficacia del compuesto en la práctica clínica, y de hecho pueden ser necesarias dosis sustancialmente más altas para lograr resultados más pronunciados. Por lo tanto, existe la necesidad de proporcionar composiciones farmacéuticas mejoradas que comprendan betahistina, y métodos de administración de las mismas para el tratamiento de trastornos otológicos o neurológicos, incluidas las disfunciones del oído interno, que proporciona una mayor eficacia y permite una frecuencia
40 reducida y/o dosis diaria, así como para lograr un efecto más rápido y prolongado.

El documento WO 2009/143572 A1 se refiere a métodos de tratamiento médico de mamíferos con composiciones de betahistina, en particular mamíferos con disfunciones de las trompas de Eustaquio.

Resumen de la divulgación

45 En un primer aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1.

En diversos ejemplos, la presente divulgación está dirigida a composiciones farmacéuticas para administración intranasal a un paciente humano, que comprenden una solución o suspensión de una cantidad terapéuticamente efectiva de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un agente potenciador de la viscosidad.

50 En realizaciones particulares, la presente divulgación está dirigida a composiciones farmacéuticas del primer aspecto de la invención, en las que después de una única administración intranasal a un humano, la C_{max} varía de 80-125 %

de: 640 pg/ml para un 5 mg de dosis de betahistina; 2000 pg/ml para una dosis de 10 mg de betahistina; 4000 pg/ml para una dosis de 20 mg de betahistina; o 10500 pg/ml para una dosis de 40 mg de betahistina.

5 En realizaciones particulares, la presente divulgación está dirigida a composiciones farmacéuticas del primer aspecto de la invención, en las que después de una única administración intranasal a un humano, el $AUC_{0-f\text{inal}}$ oscila entre 80 %-25 % de: 210 pg*hr/ml para una dosis de 5 mg de betahistina; 500 pg*h/ml para una dosis de 10 mg de betahistina; 1600 pg*hr/ml para una dosis de 20 mg de betahistina; o 3500 pg*hr/ml para una dosis de 40 mg de betahistina.

10 En realizaciones particulares, la presente divulgación está dirigida a composiciones farmacéuticas del primer aspecto de la invención, en las que después de una única administración intranasal a un humano, el AUC_{0-inf} varía de 80 %-125 % de: 275 pg*hr/ml para una dosis de 5 mg de betahistina; 700 pg*h/ml para una dosis de 10 mg de betahistina; 1630 pg*hr/ml para una dosis de 20 mg de betahistina; o 3940 pg*hr/ml para una dosis de 40 mg de betahistina.

En otro aspecto de la invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas del primer aspecto de la invención para su uso como medicamento.

15 La presente divulgación proporciona métodos para tratar una disfunción del oído interno o un trastorno del oído interno, o tratar o aliviar los síntomas de un trastorno del oído interno, o aumentar el flujo sanguíneo coclear o el flujo sanguíneo cerebral en un sujeto que comprende administrar intranasalmente cualquiera de las composiciones descritas en este documento a dicho sujeto.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra la concentración de betahistina en plasma de 6 perros beagle tras la administración intranasal de una dosis única de diclorhidrato de betahistina 4, 20 u 80 mg a lo largo del tiempo.

20 La Figura 2 muestra la concentración de ácido 2-piridilacético (2-PAA) en plasma de 6 perros beagle tras la administración intranasal de una dosis única de diclorhidrato de betahistina 4, 20 u 80 mg a lo largo del tiempo.

La Figura 3 muestra la concentración máxima C_{max} de betahistina en plasma de 24 voluntarios sanos tras la administración intranasal de una dosis única de diclorhidrato de betahistina 5, 10, 20 o 40 mg (bigotes = desviación estándar).

25 La Figura 4 muestra la concentración máxima C_{max} de ácido 2-piridilacético (2-PAA) en plasma 24 de voluntarios sanos tras la administración intranasal de una dosis única de diclorhidrato de betahistina 5, 10, 20 o 40 mg (bigotes = desviación estándar).

La Figura 5 muestra la concentración media de betahistina en plasma a lo largo del tiempo de 8 perros beagle tras la administración intranasal de una dosis única de diclorhidrato de betahistina a una dosis de 40, 80 o 120 mg.

30 La Figura 6 muestra la concentración media de betahistina en plasma a lo largo del tiempo de 8 perros beagle tras la administración intranasal de una dosis única de diclorhidrato de betahistina a una dosis de 40, 80 o 120 mg.

La Figura 7 muestra la concentración media de betahistina en plasma a lo largo del tiempo de 8 perros beagle tras la administración oral de betahistina.

35 La Figura 8 muestra la concentración media de betahistina en plasma a lo largo del tiempo de 8 perros beagle tras la administración oral de betahistina.

La Figura 9 muestra la concentración media de betahistina en plasma a lo largo del tiempo de 8 perros beagle tras la administración intravenosa de betahistina.

La Figura 10 muestra la concentración media de betahistina en plasma a lo largo del tiempo de 8 perros beagle tras la administración intravenosa de betahistina.

40 Descripción detallada

Aunque se cree que los siguientes términos son bien entendidos por un experto en la materia, se exponen las siguientes definiciones para facilitar la explicación del asunto aquí actualmente divulgado.

45 A lo largo de la presente especificación, los términos "alrededor de" y/o "aproximadamente" pueden usarse junto con valores y/o rangos numéricos. Se entiende que el término "aproximadamente" significa aquellos valores cercanos a un valor citado. Por ejemplo, "aproximadamente 40 [unidades]" puede significar dentro de $\pm 25\%$ de 40 (por ejemplo, de 30 a 50), dentro de $\pm 20\%$, $\pm 15\%$, $\pm 10\%$, $\pm 9\%$, $\pm 8\%$, $\pm 7\%$, $\pm 6\%$, $\pm 5\%$, $\pm 4\%$, $\pm 3\%$, $\pm 2\%$, $\pm 1\%$, menos de $\pm 1\%$, o cualquier otro valor o rango de valores contenido dentro o inferior al mismo. En otros contextos, el término

"aproximadamente" puede referirse a un valor intermedio entre valores adyacentes en una secuencia numérica. Además, las expresiones "menor que aproximadamente [un valor]" o "mayor que aproximadamente [un valor]" deben entenderse en vista de la definición del término "aproximadamente" que se proporciona aquí. Los términos "alrededor de" y "aproximadamente" pueden usarse indistintamente.

- 5 A lo largo de la presente especificación, se proporcionan intervalos numéricos para ciertas cantidades. Debe entenderse que estos intervalos comprenden todas las subintervalos. Por lo tanto, el rango "de 50 a 80" incluye todos los rangos posibles en el mismo (por ejemplo, 51-79, 52-78, 53-77, 54-76, 55-75, 60-70, etc.). Además, todos los valores dentro de un rango dado pueden ser un punto final para el rango que abarca (por ejemplo, el rango 50-80 incluye los rangos con puntos finales como 55-80, 50-75, etc.).
- 10 El término "un" o "una" se refiere a una o más de esa entidad; por ejemplo, "un inhibidor de quinasa" se refiere a uno o más inhibidores de quinasa o al menos un inhibidor de quinasa. Como tal, los términos "un" (o "una"), "uno o más" y "al menos uno" se usan indistintamente en el presente documento. Además, la referencia a "un inhibidor" por el artículo indefinido "un" o "una" no excluye la posibilidad de que esté presente más de uno de los inhibidores, a menos que el contexto requiera claramente que haya uno y solo uno de los inhibidores.
- 15 Como se usa en el presente documento, el verbo "comprender" como se usa en esta descripción y en las reivindicaciones y sus conjugaciones se usa en su sentido no limitativo para significar que se incluyen elementos que siguen a la palabra, pero no se excluyen elementos que no se mencionan específicamente. La presente invención puede adecuadamente "comprender", "consistir en" o "consistir esencialmente en", los pasos, elementos y/o reactivos descritos en las reivindicaciones.
- 20 Se observa además que las reivindicaciones pueden redactarse para excluir cualquier elemento opcional. Como tal, esta declaración tiene la intención de servir como base antecedente para el uso de una terminología exclusiva como "únicamente", "solo" y similares en relación con la recitación de elementos de reivindicación, o el uso de una limitación "negativa".
- 25 El término "tratar", "tratado", "que tratar" o "tratamiento" incluye la disminución o atenuación de al menos un síntoma asociado o causado por el estado, trastorno o enfermedad que se está tratando. El tratamiento puede ser la disminución de uno o varios síntomas de un trastorno o la erradicación completa de un trastorno o una enfermedad. De manera similar, el término "profilaxis" se refiere a la prevención parcial o total de los síntomas mediante la administración del agente activo antes del inicio esperado de tales síntomas.
- 30 Como se usa en el presente documento, el término "sujeto", "individuo" o "paciente" se usa indistintamente y se refiere a un vertebrado, preferiblemente un mamífero. Ejemplos no limitantes incluyen ratones, perros, conejos, animales de granja, animales deportivos, mascotas y humanos.
- 35 Como se usa en el presente documento, "cantidad terapéuticamente efectiva" o una "cantidad efectiva" indica una cantidad que da como resultado un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado para la afección. El efecto puede ser profiláctico en términos de prevenir total o parcialmente una afección o síntoma del mismo y/o puede ser terapéutico en términos de una cura parcial o completa de la afección y/o efecto adverso atribuible a la afección.
- 40 Como se usa en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable de betahistina" se refiere a sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de betahistina, especialmente aquellas que se conocen como no tóxicas y se usan comúnmente en la técnica de formulación farmacéutica. En un ejemplo, la sal de betahistina es una sal de adición ácida donde el ejemplo no limitante del ácido se selecciona de: ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido 2,2-dicloroacético, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido 2-oxoglutarico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido 4-aminosalicílico, ácido acético, ácido adípico, ácido ascórbico (L), ácido aspártico (L), ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido alcanforado (+), ácido alcanfor-10-sulfónico (+), ácido cáprico (ácido decanoico), ácido caproico (ácido hexanoico), ácido caprílico (ácido octanoico), ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactarico,
- 45 ácido gentísico, ácido glucoheptónico (D), ácido glucónico (D), ácido glucurónico (D), ácido glutámico, ácido glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido isobutírico, ácido láctico (DL), ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico (-L), ácido malónico, ácido mandélico (DL), ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido nicotínico, ácido nítrico,
- 50 ácido oleico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido propioínico, ácido piroglutámico (-L), ácido salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico (+L), ácido tiocianico, ácido toluenosulfónico (p) o ácido undecilénico. En otros ejemplos, las sales de betahistina adecuadas también incluyen, pero no se limitan a, clorhidrato, bromhidrato, yoduro, tartrato, mesilato, citrato, fosfato, acetato, pamoato/embonato, nitrato, lactato, sulfato, metilsulfato, fumarato, oxalato, ftalato, maleato y succinato. Además, las sales de betahistina pueden ser una sal mono o una sal bis. En un ejemplo, el clorhidrato de betahistina puede ser un
- 55 monoclorhidrato de betahistina o un bis-clorhidrato de betahistina.

En un ejemplo de la presente divulgación, la betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede formularse en cualquier forma adecuada para la administración por diversas vías, incluyendo nasal (por ejemplo, solución, pulverización, gotas, aerosol, geles, polvos secos), por vía oral (por ejemplo, tabletas, cápsulas, gránulos, jarabes, elíxires o polvos) por vía sublingual, bucal, parenteral (por ejemplo, inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intratecal o intracisternal), o técnicas de infusión (por ejemplo, como soluciones o suspensiones inyectables estériles acuosas o no acuosas)), tópicamente (por ejemplo, parche cutáneo, crema o ungüento liberador de fármacos), intravaginalmente, por empapamiento, transdérmico, intradérmico, pulmonar, intrauterino, mediante el uso de un aerosol, o rectal (por ejemplo, supositorios, en formulaciones de unidades de dosificación que contienen vehículos o diluyentes no tóxicos, farmacéuticamente aceptables). En las realizaciones, el diclorhidrato de betahistina se formula en cualquier forma adecuada para administración nasal o intranasal.

En un ejemplo de la presente divulgación, se proporciona una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de betahistina. En otro ejemplo, la composición farmacéutica se proporciona que comprende monoclóridato de betahistina. En las realizaciones, se proporciona la composición farmacéutica que comprende diclorhidrato de betahistina.

En un ejemplo, la composición farmacéutica comprende un polimorfo particular de una betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En un ejemplo, la composición farmacéutica comprende un polimorfo particular de una betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que se formula en cualquier forma adecuada para administración nasal o intranasal.

En un ejemplo de la presente divulgación, se proporciona una composición farmacéutica que comprende betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En ejemplos particulares, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación comprenden soluciones o suspensiones de betahistina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende diclorhidrato de betahistina y uno o más agentes de viscosidad o uno o más agentes potenciadores de la viscosidad farmacéuticamente aceptables. Ejemplos no limitativos de agentes de viscosidad adecuados o agentes potenciadores de la viscosidad incluyen polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, metilcelulosa, carboximetilcelulosa-Na, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de polietileno, carbopol, polietilenglicol, propilenglicol, glicerina, alginatos, carragenano, pectinas, maltodextrina, almidón glicolato de sodio, goma de tragacanto, goma arábiga, celulosa microcristalina y sus derivados. En una realización, el agente potenciador de la viscosidad es polivinilpirrolidona.

En otra realización, la presente divulgación está dirigida a una composición farmacéutica que comprende diclorhidrato de betahistina y uno o más agentes de viscosidad es una composición farmacéutica intranasal. En una realización, el uno o más agentes de viscosidad en la formulación para administración intranasal permite que la formulación se retenga en el sitio de aplicación el tiempo suficiente para que se absorba la betahistina. En otra realización, la presencia de uno o más agentes de viscosidad en la formulación para administración intranasal no impide que la formulación se pulverice en la cavidad nasal.

En una realización, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación tienen una viscosidad en el intervalo de aproximadamente 0.1 cps a aproximadamente 1000 cps o aproximadamente 1 cps a aproximadamente 100 cps. En una realización, la viscosidad de la composición farmacéutica de la presente divulgación es de aproximadamente 0.1 cps, aproximadamente 0.5 cps, aproximadamente 1 cps, aproximadamente 5 cps, aproximadamente 10 cps, aproximadamente 15 cps, aproximadamente 20 cps, aproximadamente 25 cps, aproximadamente 30 cps, aproximadamente 40 cps, aproximadamente 45 cps, aproximadamente 50 cps, aproximadamente 55 cps, aproximadamente 60 cps, aproximadamente 65 cps, aproximadamente 70 cps, aproximadamente 75 cps, aproximadamente 80 cps, aproximadamente 85 cps, aproximadamente 90 cps, aproximadamente 95 cps, aproximadamente 100 cps, aproximadamente 105 cps, aproximadamente 110 cps, aproximadamente 115 cps, aproximadamente 120 cps, aproximadamente 125 cps, aproximadamente 130 cps, aproximadamente 135 cps, aproximadamente 140 cps, aproximadamente 145 cps, aproximadamente 150 cps, aproximadamente 175 cps, aproximadamente 200 cps, aproximadamente 250 cps, aproximadamente 300 cps, aproximadamente 350 cps, aproximadamente 400 cps, aproximadamente 450 cps, aproximadamente 500 cps, aproximadamente 550 cps, aproximadamente 600 cps, aproximadamente 650 cps, aproximadamente 700 cps, aproximadamente 750 cps, aproximadamente 800 cps, aproximadamente 850 cps, aproximadamente 900 cps, aproximadamente 950 cps o aproximadamente 1000 cps. En una realización, la viscosidad de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento puede medirse mediante el método de viscosidad USP <911>.

En una realización, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación para administración nasal tienen una viscosidad de aproximadamente 0.5 cps a aproximadamente 10.5 cps, aproximadamente 1 cps a aproximadamente 10 cps, o aproximadamente 1 cps a aproximadamente 7 cps. En una realización, la composición farmacéutica de la presente divulgación para administración nasal tiene una viscosidad de aproximadamente 0.5 cps, aproximadamente

0.6 cps, aproximadamente 0.7 cps, aproximadamente 0.8 cps, aproximadamente 0.9 cps, aproximadamente 1.0 cps, aproximadamente 1.1 cps, aproximadamente 1.2 cps, aproximadamente 1.3 cps, aproximadamente 1.4 cps, aproximadamente 1.5 cps, aproximadamente 1.6 cps, aproximadamente 1.7 cps, aproximadamente 1.8 cps, aproximadamente 1.9 cps, aproximadamente 2.0 cps, aproximadamente 2.1 cps, aproximadamente 2.2 cps, aproximadamente 2.3 cps, aproximadamente 2.4 cps, aproximadamente 2.5 cps, aproximadamente 2.6 cps, aproximadamente 2.7 cps, aproximadamente 2.8 cps, aproximadamente 2.9 cps, aproximadamente 3.0 cps, aproximadamente 3.1 cps, aproximadamente 3.2 cps, aproximadamente 3.3 cps, aproximadamente 3.4 cps, aproximadamente 3.5 cps, aproximadamente 3.6 cps, aproximadamente 3.7 cps, aproximadamente 3.8 cps, aproximadamente 3.9 cps, aproximadamente 4.0 cps, aproximadamente 4.1 cps, aproximadamente 4.2 cps, aproximadamente 4.3 cps, aproximadamente 4.4 cps, aproximadamente 4.5 cps, aproximadamente 4.6 cps, aproximadamente 4.7 cps, aproximadamente 4.8 cps, aproximadamente 4.9 cps, aproximadamente 5.0 cps, aproximadamente 5.1 cps, aproximadamente 5.2 cps, aproximadamente 5.3 cps, aproximadamente 5.4 cps, aproximadamente 5.5 cps, aproximadamente 5.6 cps, aproximadamente 5.7 cps, aproximadamente 5.8 cps, aproximadamente 5.9 cps, aproximadamente 6.0 cps, aproximadamente 6.1 cps, aproximadamente 6.2 cps, aproximadamente 6.3 cps, aproximadamente 6.4 cps, aproximadamente 6.5 cps, aproximadamente 6.6 cps, aproximadamente 6.7 cps, aproximadamente 6.8 cps, aproximadamente 6.9 cps, aproximadamente 7.0 cps, aproximadamente 7.1 cps, aproximadamente 7.2 cps, aproximadamente 7.3 cps, aproximadamente 7.4 cps, aproximadamente 7.5 cps, aproximadamente 7.6 cps, aproximadamente 7.7 cps, aproximadamente 7.8 cps, aproximadamente 7.9 cps, aproximadamente 8.0 cps, aproximadamente 8.1 cps, aproximadamente 8.2 cps, aproximadamente 8.3 cps, aproximadamente 8.4 cps, aproximadamente 8.5 cps, aproximadamente 8.6 cps, aproximadamente 8.7 cps, aproximadamente 8.8 cps, aproximadamente 8.9 cps, aproximadamente 9.0 cps, aproximadamente 9.1 cps, aproximadamente 9.2 cps, aproximadamente 9.3 cps, aproximadamente 9.4 cps, aproximadamente 9.5 cps, aproximadamente 9.6 cps, aproximadamente 9.7 cps, aproximadamente 9.8 cps, aproximadamente 9.9 cps, aproximadamente 10.0 cps, aproximadamente 10.1 cps, aproximadamente 10.2 cps, aproximadamente 10.3 cps, aproximadamente 10.4 cps, aproximadamente 10.5 cps, o cualquier rango entre cualquiera de estos valores. En una realización, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación para administración nasal están en una composición intranasal. En una realización, la viscosidad de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento puede medirse mediante el método de viscosidad USP <911>.

En una realización, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación comprenden uno o más agentes hidratantes farmacéuticamente aceptables. Ejemplos no limitantes de tales agentes hidratantes incluyen glicerina, etilenglicol, propilenglicol, propilenglicol 400, hexalenoglicol, butilenglicol, dextrosa, triacetato de glicerilo, polidextrosa, glicerol, triacetato de glicerilo, sorbitol y manitol. En diversas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación pueden incluir mezclas de agentes hidratantes farmacéuticamente aceptables.

En una realización, el uno o más agentes humectantes se seleccionan de glicerina, polietilenglicol 400 y propilenglicol. En una realización, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación comprenden glicerina. En otra realización, la composición farmacéutica de la presente divulgación comprende polietilenglicol 400. En otras realizaciones, la composición farmacéutica de la presente divulgación comprende propilenglicol. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación comprenden glicerina, polietilenglicol 400 y propilenglicol.

En una realización, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación que comprenden uno o más agentes hidratantes farmacéuticamente aceptables son composiciones farmacéuticas intranasales. En una realización, uno o más agentes humectantes en la composición farmacéutica intranasal para administración intranasal humectan la mucosa nasal, los tejidos nasales y/o la membrana nasal. En una realización, uno o más agentes humectantes en la composición farmacéutica intranasal para administración intranasal reducen la irritación en la cavidad nasal tras la administración. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica intranasal de la presente divulgación comprende glicerina, polietilenglicol 400 y propilenglicol.

En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende diclorhidrato de betahistina, uno o más agentes de viscosidad y uno o más agentes humectantes. En una realización, la composición farmacéutica es una composición farmacéutica intranasal.

En una realización, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación comprenden uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y/o uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una realización, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación comprenden además uno o más aditivos, que incluyen, pero no se limitan a, conservantes, agentes que influyen en la osmolaridad, agentes complejantes (tales como, por ejemplo, edetato de sodio), tensioactivos, agentes que influyen en el pH y la tonicidad, y agentes de enmascaramiento sensorial. En una realización, la composición farmacéutica de la presente divulgación para administración intranasal comprende además uno o más aditivos, que incluyen, pero no se limitan a,

conservantes, agentes que influyen en la osmolaridad, agentes complejantes (tales como, por ejemplo, edetato de sodio), tensioactivos, agentes que influyen en el pH y la tonicidad, y agentes de enmascaramiento sensorial.

Ejemplos no limitantes de aditivos y/o excipientes incluyen alcohol bencílico, cloruro de benzalconio, carboximetilcelulosa sódica/celulosa microcristalina, propilparabeno, metilparabeno, alcohol fenetílico, clorobutanol, EDTA, etanol, ácido ascórbico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, hidróxido de sodio, fosfato de potasio, fosfato de sodio, citrato de sodio, cloruro de sodio, dextrosa anhidra, hidroxianisol butilado, butilado, hidroxitolueno, PEG 400, PEG 3500, estearato de polioxil 400, polisorbato 20, polisorbato 80, glicerina, propilenglicol, triacetato de glicerilo, glicerol, etilenglicol, sorbitol, manitol y alginatos, carragenano, pectinas, goma de tragacanto, goma arábiga.

Para los propósitos de esta divulgación, la composición farmacéutica que comprende betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, puede formularse para la administración por una variedad de medios que incluyen oral, parenteral, por inhalación, tópica o rectal en formulaciones que contienen adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables. El término parenteral, como se usa aquí, incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares e intraarteriales con una variedad de técnicas de infusión. Las inyecciones intraarteriales e intravenosas como se usan en este documento incluyen la administración a través de catéteres.

La composición farmacéutica descrita en el presente documento puede formularse de acuerdo con los procedimientos de rutina adaptados para la ruta de administración deseada. Por consiguiente, una composición farmacéutica en el presente documento puede tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y puede contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, la betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede estar en forma de polvo para constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua libre de pirógenos estéril, antes de su uso. Las formulaciones adecuadas para cada uno de estos métodos de administración se pueden encontrar, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, A. Gennaro, ed., 20th edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.

En una realización, los portadores farmacéuticamente aceptables son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, soluciones reguladoras, solución salina y agua. En una realización, un portador farmacéuticamente aceptable incluye aproximadamente 0.01 a aproximadamente 0.1 M de regulador fosfato o solución salina (por ejemplo, solución salina al 0.8 %). En una realización, la solución regulador comprende fosfato de sodio dibásico y fosfato de sodio monobásico. En tales realizaciones, el agente regulador ajusta el pH de la composición dentro de un intervalo adecuado para permitir la rápida absorción de betahistina a través de la mucosa nasal y minimizar la irritación. Por ejemplo, se puede controlar que el pH se encuentre dentro de un rango de aproximadamente 4 a aproximadamente 9, incluidos los valores de pH de aproximadamente 4, aproximadamente 4.2, aproximadamente 4.4, aproximadamente 4.8, aproximadamente 5, aproximadamente 5.2, aproximadamente 5.4, aproximadamente 5.6, aproximadamente 5.8, aproximadamente 6, aproximadamente 6.2, aproximadamente 6.4, aproximadamente 6.8, aproximadamente 7, aproximadamente 7.2, aproximadamente 7.4, aproximadamente 7.6, aproximadamente 7.8, aproximadamente 8, aproximadamente 8.2, aproximadamente 8.4, aproximadamente 8.6, aproximadamente 8.8 o aproximadamente 9, incluidos todos los rangos entre cualquiera de estos valores. En las realizaciones, la composición farmacéutica tiene un valor de pH de 4.4 a 6.4. En una realización, la composición farmacéutica de la presente divulgación tiene un valor de pH de aproximadamente 5. En otra realización, la composición farmacéutica de la presente divulgación que tiene un valor de pH de aproximadamente 5 demuestra una solubilidad y estabilidad mejoradas de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en comparación con una composición con mayor valor de pH.

Tales vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser soluciones, suspensiones y emulsiones acuosas o no acuosas. Ejemplos de disolventes no acuosos adecuados para su uso en la presente aplicación incluyen, pero no se limitan a, propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales como el aceite de oliva y ésteres orgánicos inyectables como el oleato de etilo.

Los vehículos acuosos adecuados para su uso en la presente aplicación incluyen, pero no se limitan a, agua, soluciones alcohólicas/acuosas (tales como etanol/agua), glicerol y/o mezclas, emulsiones o suspensiones de glicerol/acuosas, incluyendo solución salina y medios regulados. Los portadores orales pueden ser elixires, jarabes, cápsulas, tabletas y similares.

Los vehículos líquidos adecuados para su uso en la presente aplicación se pueden usar en la preparación de soluciones, suspensiones o emulsiones. El ingrediente activo puede disolverse o suspenderse en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable como agua, un disolvente orgánico, una mezcla de ambos o aceites o grasas farmacéuticamente aceptables. El vehículo líquido puede contener otros aditivos farmacéuticos adecuados, tales como solubilizantes, emulsionantes, reguladores, conservantes, edulcorantes, agentes saborizante, agentes de suspensión, agentes espesantes, colorantes, reguladores de viscosidad, estabilizadores u osmorreguladores.

- Los vehículos líquidos adecuados para su uso en la presente solicitud incluyen, pero no se limitan a, agua (que contiene parcialmente aditivos como anteriormente, por ejemplo, derivados de celulosa, preferiblemente solución de carboximetilcelulosa de sodio), alcoholes (incluidos alcoholes monohidroxilados y alcoholes polihídricos, por ejemplo glicoles) y sus derivados, y aceites (por ejemplo, aceite de coco fraccionado y aceite de arachis). Si las composiciones de la presente invención se administran a partir de recipientes presurizados (por ejemplo, dispensadores de dosis medida a presión), el vehículo líquido para las composiciones presurizadas divulgadas en el presente documento puede ser un hidrocarburo halogenado, hidrocarburo, dióxido de carbono u otro propelente farmacéuticamente aceptable.
- Los vehículos sólidos adecuados para su uso en la presente solicitud (por ejemplo, cuando las composiciones se proporcionan como un polvo seco intranasal) incluyen, entre otros, sustancias inertes tales como lactosa, almidón, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, manitol y similares.
- Los agentes saborizantes y los potenciadores del sabor pueden hacer que la forma de dosificación sea más paladeable para el paciente, en el caso de que se ingiera parte de la composición administrada por vía intranasal. Los agentes saborizante y potenciadores del sabor comunes para productos farmacéuticos que pueden incluirse en la composición y/o combinación de la presente invención incluyen maltol, vainillina, etil vainillina, mentol, ácido cítrico, ácido fumárico, etil maltol y ácido tartárico.
- El agente de enmascaramiento sensorial puede usarse para enmascarar la sensación de sabor y/o la de olor en relación con la administración de la composición farmacéutica. En una realización, el agente de enmascaramiento del olor puede incluir un agente de enmascaramiento aromático perfumado. En una realización, puede considerarse cualquier agente de enmascaramiento sensorial conocido que sea conocido en la literatura farmacéutica.
- Las composiciones de la presente divulgación también pueden incluir un pigmento que usa cualquier colorante farmacéuticamente aceptable para mejorar su apariencia y/o facilitar la identificación del producto por parte del paciente y el nivel de dosis unitaria en composiciones farmacéuticas líquidas de la presente invención donde los componentes se disuelven o suspenden en un vehículo líquido como agua, aceite vegetal, alcohol, polietilenglicol, propilenglicol o glicerina.
- Por ejemplo, las formulaciones para administración parenteral pueden contener como excipientes comunes agua estéril o solución salina, polialquilenglicoles tales como polietilenglicol, aceites de origen vegetal, naftalenos hidrogenados y similares. En particular, el polímero de lactida biocompatible, biodegradable, el copolímero de lactida/glicólido o los copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno pueden ser excipientes útiles para controlar la liberación de compuestos activos. Las formulaciones para la administración por inhalación contienen como excipientes, por ejemplo, lactosa, o pueden ser soluciones acuosas que contienen, por ejemplo, polioxietileno-9-aúril éter, glicocolato y desoxicolato, o soluciones oleosas para administración en forma de gotas nasales, o como un gel para ser aplicado por vía intranasal. Las formulaciones para administración parenteral también pueden incluir glucocolato para administración bucal, metoxisalicilato para administración rectal o ácido cítrico para administración vaginal.
- Las composiciones y/o combinaciones farmacéuticas líquidas pueden contener agentes emulsionantes para dispersar uniformemente a través de la composición y/o combinación de un ingrediente activo u otro excipiente que no es soluble en el vehículo líquido. Los agentes emulsionantes que pueden ser útiles en composiciones líquidas y/o combinaciones de la presente invención incluyen, por ejemplo, gelatina, yema de huevo, caseína, colesterol, acacia, tragacanto, *chondrus*, pectina, metilcelulosa, carbómero, alcohol cetosteárico y alcohol cetílico.
- Se pueden agregar agentes edulcorantes tales como aspartamo, lactosa, sorbitol, sacarina, sacarina de sodio, sacarosa, aspartamo, fructosa, manitol y azúcar invertido para mejorar el sabor.
- Conservantes y agentes quelantes tales como alcohol, compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de bencetonio, cloruro de benzoxonio, bromuro de benzododecinio, bromuro de alquiltrimetilamonio, bromuro de cetrimonio, cloruro de benzalconio, feniletil alcohol, ácido benzoico y sus ésteres y sus sales, por ejemplo, ésteres de alquilo C₁-C₇ de ácido 4-hidroxibenzoico, tales como 4-hidroxibenzoato de metilo, 4-hidroxibenzoato de metilo de sodio o 4-hidroxibenzoato de propilo, hidroxiltolueno butilado, hidroxianisol butilado, cloruro de cetilpiridinio, cetrimida; parabenos y derivados tales como propilparabeno o metilparabeno; ácidos de alquilo, tales como sorbato de potasio, ácido sórbico, sorbato de calcio, sorbato de sodio; biguanidas, por ejemplo, clorhexidina o sus sales nasalmente aceptables, por ejemplo, digluconato de clorhexidina, acetato de clorhexidina o cloruro de clorhexidina, 2-fenoxietanol; ácidos bóricos; fenoles como 4-clorocresol, 4-cloroxilenol, diclorofeno o hexaclorofeno y quelantes como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) o ácido etilendiamina-N, N'-disuccínico (EDDS) pueden agregarse a niveles seguros para administración para mejorar la estabilidad en almacenamiento.
- Una composición líquida y/o combinación también puede contener aditivos o excipientes tales como ácido glucónico, ácido láctico, ácido cítrico o ácido acético, gluconato de sodio, lactato de sodio, citrato de sodio o acetato de sodio. El

científico de formulación puede determinar fácilmente la selección de excipientes y las cantidades utilizadas basándose en la experiencia y la consideración de procedimientos estándar y trabajos de referencia en el campo.

5 Las composiciones farmacéuticas y/o combinaciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosas. En una realización, la composición farmacéutica y/o combinaciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosas estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La solución o suspensión estéril puede disolverse o dispersarse en un diluyente o disolvente farmacéuticamente aceptable no tóxico, tal como una solución en 1,3-butanodiol o prepararse como un polvo liofilizado para su suministro como un polvo seco. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se pueden emplear convencionalmente como solvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos.

10 Las formas de dosificación incluyen polvos o líquidos capaces de administración por vaporización o un aerosol, o como un polvo seco. La dosificación puede controlarse mediante el uso de un dispositivo dispensador de bomba dosificadora, tal como se conoce en la técnica.

15 En un ejemplo de la presente divulgación, la betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede formularse de cualquier manera adecuada para administración nasal o intranasal. En un ejemplo de la presente divulgación, se proporciona una composición farmacéutica intranasal que comprende clorhidrato de betahistina. En otro ejemplo, se proporciona una composición farmacéutica intranasal que comprende monoclóridato de betahistina. 20 En las realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica intranasal que comprende diclorhidrato de betahistina.

25 En otro ejemplo, una composición farmacéutica intranasal comprende una base libre de betahistina. En otro ejemplo, una composición farmacéutica intranasal comprende sales farmacéuticamente aceptables de betahistina seleccionadas entre clorhidrato de betahistina, diclorhidrato de betahistina, fumarato de betahistina, maleato de betahistina, tartrato de betahistina, citrato de betahistina, succinato de betahistina, ftalato de betahistina y mesilato de betahistina, hidrobromuro de betahistina, mesohidrato de betahistina, hidrohistioldiolato de betahistina, fosfato de betahistina, acetato de betahistina, pamoato/embonato de betahistina, nitrato de betahistina, lactato de betahistina, sulfato de betahistina, metilsulfato de betahistina, oxalato de betahistina o cualquier otra sal de betahistina farmacéuticamente aceptable descrita en este documento o conocida en la técnica.

30 En un ejemplo, para mejorar el suministro y la retención nasal, la betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede encapsularse con ciclodextrinas o formularse con otros agentes que se espera mejoren el suministro y la retención en la mucosa nasal.

35 En una realización, la presente divulgación proporciona formulaciones de betahistina de liberación sostenida o controlada. Por ejemplo, los polímeros bioadhesivos han demostrado un buen potencial para las formulaciones nasales y pueden controlar la velocidad y el alcance de la liberación del fármaco. Además, el tiempo de contacto prolongado que proporcionan los polímeros bioadhesivos en el sitio de absorción puede mejorar la biodisponibilidad del fármaco. Por lo tanto, se contemplan en la presente divulgación formulaciones nasales que comprenden polímeros bioadhesivos, por ejemplo, microesferas de quitosano. Varios polímeros biocompatibles y biodegradables que pueden usarse para formular composiciones nasales de liberación sostenida incluyen alcohol polivinílico, quitosano, carbopol, 40 alginato, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, almidón y goma gellan. En algunas realizaciones, también pueden usarse formulaciones liposómicas para proporcionar una liberación sostenida. En otras realizaciones, se pueden usar micropartículas o microesferas nasales que comprenden albúmina, almidón, dextrano y/o quitosano para proporcionar una liberación sostenida. Estos y otros sistemas de administración de fármacos nasales sostenidos son revisados por Ghorri et al. (American Journal of Pharmacological Sciences, 2015, Vol. 3, No. 5, 110-119).

45 En algunas realizaciones, pueden usarse los sistemas de liberación nasal de liberación controlada descritos en la Patente de los Estados Unidos No. 8,574,622 para proporcionar una liberación sostenida del activo.

50 En algunas realizaciones, pueden usarse formulaciones que comprenden potenciadores de absorción para proporcionar una liberación sostenida. El propósito de mejorar la absorción en la administración intranasal de fármacos es facilitar o aumentar la absorción del fármaco. Esto puede lograrse prolongando el tiempo de residencia para obtener un marco de tiempo mayor para la absorción, o aumentando la permeabilidad del tejido mucoso. La mejora de la absorción se logra mediante mucoadhesión o gelificación in situ durante un tiempo de residencia prolongado, a veces una combinación de los mismos, o mejorando la permeación debilitando las uniones celulares o aumentando la fluidez de las bicapas de membrana. En consecuencia, pueden usarse formulaciones que comprenden excipientes mucoadhesivos y/o agentes gelificantes in situ para la administración intranasal de betahistina. Por ejemplo, en una

realización, las formulaciones de liberación sostenida que comprenden excipientes mucoadhesivos tales como carbómeros, derivados de celulosa, derivados de almidón o quitosanos pueden usarse en la presente invención.

5 En otra realización, las formulaciones de liberación sostenida están en forma de sistemas de gelificación nasal in situ que comprenden polímeros sensibles al estímulo. Los polímeros sensibles al estímulo incluyen polímeros que alteran las características reológicas de las formulaciones de gelificación in situ al entrar en contacto con la mucosa nasal debido a cambios en la temperatura, el pH o los iones. Ejemplos de polímeros sensibles al estímulo o agentes gelificantes in situ incluyen, entre otros, poloxámeros, pectina y polímeros a base de quitosano. En una realización, los sistemas de gelificación in situ pueden comprender además excipientes mucoadhesivos tales como carbopol 934P, 10 quitosano, carboximetilcelulosa de sodio (NaCMC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa y metilcelulosa. En algunas realizaciones, pueden usarse formulaciones nasales que comprenden polímeros sensibles al estímulo, que opcionalmente pueden comprender además excipientes mucoadhesivos, por ejemplo, los divulgados en Chonkar et al., Indian J Pharm Sci., 2015 julio-agosto; 77(4): 367-375 como formulaciones de liberación sostenida para llevar a cabo la presente invención. En otras realizaciones, pueden adaptarse microesferas mucoadhesivas que comprenden diclorhidrato de betahistina descritas en Pilicheva et al. (International Journal of Drug Delivery, 2013, 5(4): 15 389-401) para la administración intranasal de betahistina de acuerdo con la presente invención.

En algunas realizaciones, pueden usarse formulaciones que comprenden potenciadores de la absorción, tales como los alquilglucósidos descritos en las publicaciones de preconcesión de los Estados Unidos Nos. 2006/0045868, 2006/0045869, 2008/0299079 o formulaciones que comprenden mezclas de esteroglicósidos y esteroides derivados de la soja como potenciadores de la absorción (Ando et al., Biological and Pharmaceutical Bulletin, 21(8), 862-865) para 20 proporcionar una liberación sostenida. En algunas otras realizaciones, pueden usarse formulaciones que comprenden micelas de glucocolato de sodio o micelas de glucocolato de sodio mezcladas con ácido graso (por ejemplo, ácido linoleico) como potenciadores de la absorción como formulaciones de liberación sostenida. Otros ejemplos de potenciadores de la absorción incluyen ciclodextrinas, fosfolípidos y quitosanos.

Sharma et al. divulgan formulaciones nasales de ejemplo basadas en polímeros termogelificantes tales como poloxámeros. (Drug Dev Ind Pharm. 2014 julio; 40(7): 869-78); Cho et al. (J Pharm Sci. 2011 febrero; 100(2): 681-91); Choi et al. (Int Forum Allergy Rhinol. 2017 julio; 7(7): 705-711); y Balakrishnan et al. (Molecules. 4 de marzo de 2015; 20(3): 4124-35). Las formulaciones descritas en estas referencias pueden adaptarse para la administración intranasal de betahistina de acuerdo con la presente invención.

30 En una realización, la composición farmacéutica de la presente divulgación comprende ingredientes descritos en la Tabla 1. En otra realización, la composición farmacéutica de la presente divulgación es sustancialmente similar a la composición descrita en la Tabla 1. En una realización, la composición farmacéutica de la presente divulgación comprende ingredientes descritos en la Tabla 1 con cantidades variables de cada ingrediente.

Tabla 1 - Muestra de formulación de betahistina

Ingrediente	Cantidad	Concentraci{on (mg/ml)
Diclorhidrato de betahistina	5 g*	50.0
Cloruro de benzalconio	20 mg	0.2
Glicerina	100 mg	1.0
Edetato disódico	20 mg	0.2
Polivinil pirrolidona	1.25 g	12.5
Polietilen glicol 400	3.75 g	37.5
Fosfato de sodio dibásico	97.5 mg	0.975
Propilenglicol	2 g	20
Fosfato de sodio monobásico	552.5 mg	5.525
Hidróxido de sodio 1M	4.38 ml**	pH 5.0
Agua para inyección	a 100 ml	

Para la formulación de 200 mg/ml de diclorhidrato de betahistina, se pueden sustituir *20 g de diclorhidrato de betahistina y **9.3 ml de hidróxido de sodio 1M.

Farmacocinética

En una realización, la composición farmacéutica de la presente divulgación proporciona una C_{max} detectable de betahistina en la concentración plasmática humana tras la administración de una dosis única de la composición farmacéutica de la presente divulgación. En una realización, la C_{max} de betahistina en la concentración plasmática humana tras la administración de una dosis única de la composición farmacéutica de la presente divulgación es al menos aproximadamente 0.2 ng/ml o al menos aproximadamente 0.5 ng/ml. En un ejemplo, la C_{max} se mide después de una administración de dosis única de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 250 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En un ejemplo, la C_{max} se mide después de una administración de dosis única de aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg o aproximadamente 200 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En otras realizaciones, la C_{max} para una dosis de betahistina de 5 mg, administrada por vía intranasal, varía de aproximadamente 80 % a aproximadamente 125 % de aproximadamente 640 pg/ml; aproximadamente 80 % a aproximadamente 125 % de aproximadamente 2000 pg/ml para una dosis de 10 mg de betahistina, administrada por vía intranasal; aproximadamente 80 % a aproximadamente 125 % de aproximadamente 4000 pg/ml para una dosis de 20 mg de betahistina, administrada por vía intranasal; y aproximadamente 80 % a aproximadamente 125 % de aproximadamente 10500 pg/ml durante 40 días de betahistina administrados por vía intranasal. En otras realizaciones, la C_{max} para una dosis de betahistina de 5 mg, administrada por vía intranasal, varía de aproximadamente 80 % a aproximadamente 125 % de aproximadamente 230 a aproximadamente 1260 pg/ml; aproximadamente 80 % a aproximadamente 125 % de aproximadamente 790 a aproximadamente 3470 pg/ml para una dosis de 10 mg de betahistina, administrada por vía intranasal; aproximadamente 80 % a aproximadamente 125 % de aproximadamente 1900 a aproximadamente 8300 pg/ml para una dosis de 20 mg de betahistina, administrada por vía intranasal; y aproximadamente 80 % a aproximadamente 125 % de aproximadamente 8000 a aproximadamente 16000 pg/ml para una dosis de 40 mg de betahistina, administrada por vía intranasal.

En una realización, la C_{max} para una dosis de betahistina de 5 mg, administrada por vía intranasal, varía de aproximadamente 80 % a aproximadamente 125 % de aproximadamente 500 pg/ml, 550 pg/ml, 600 pg/ml, 650 pg/ml, 700 pg/ml, 750 pg/ml, 800 pg/ml, 850 pg/ml, 900 pg/ml, 950 pg/ml, 1000 pg/ml, 1050 pg/ml, 1100 pg/ml, 1150 pg/ml, 1200 pg/ml, 1250 pg/ml, 1300 pg/ml, 1350 pg/ml, 1400 pg/ml, 1450 pg/ml, 1500 pg/ml, 1550 pg/ml, 1600 pg/ml, 1650 pg/ml, 1700 pg/ml, 1750 pg/ml, 1800 pg/ml, 1850 pg/ml, 1900 pg/ml, 1950 pg/ml, 2000 pg/ml, 2050 pg/ml, 2100 pg/ml, 2150 pg/ml, 2200 pg/ml, 2250 pg/ml, 2300 pg/ml, 2350 pg/ml, 2400 pg/ml, 2450 pg/ml, 2500 pg/ml, 2550 pg/ml, 2600 pg/ml, 2650 pg/ml, 2700 pg/ml, 2750 pg/ml, 2800 pg/ml, 2850 pg/ml, 2900 pg/ml, 2950 pg/ml, o aproximadamente 3000 pg/ml.

En otras realizaciones, la C_{max} para una dosis de betahistina de 5 mg, administrada por vía intranasal, varía de aproximadamente 80 % a aproximadamente 125 % de aproximadamente 600 a aproximadamente 3000 pg/ml, aproximadamente 600 a aproximadamente 2800 pg/ml, aproximadamente 600 a aproximadamente 2600 pg/ml, aproximadamente 600 a aproximadamente 2400 pg/ml, aproximadamente 600 a aproximadamente 2200 pg/ml, aproximadamente 600 a aproximadamente 2000 pg/ml, aproximadamente 600 a aproximadamente 1800 pg/ml, aproximadamente 600 a aproximadamente 1600 pg/ml, aproximadamente 600 a aproximadamente 1400 pg/ml, aproximadamente 600 a aproximadamente 1200 pg/ml, aproximadamente 600 a aproximadamente 1000 pg/ml, aproximadamente 500 a aproximadamente 2500 pg/ml, aproximadamente 500 a aproximadamente 2300 pg/ml, aproximadamente 500 a aproximadamente 2100 pg/ml, aproximadamente 500 a aproximadamente 1900 pg/ml, aproximadamente 500 a aproximadamente 1700 pg/ml, aproximadamente 500 a aproximadamente 1500 pg/ml, o aproximadamente 500 a aproximadamente 1300 pg/ml, o aproximadamente 500 a aproximadamente 1100 pg/ml.

En una realización, la C_{max} para una dosis de 10 mg de betahistina, administrada por vía intranasal, varía de aproximadamente 80 % a aproximadamente 125 % de aproximadamente 1800 pg/ml, 2000 pg/ml, 2200 pg/ml, 2400 pg/ml, 2600 pg/ml, 2800 pg/ml, 3000 pg/ml, 3200 pg/ml, 3400 pg/ml, 3600 pg/ml, 3800 pg/ml, 4000 pg/ml, 4200 pg/ml, 4400 pg/ml, 4600 pg/ml, 4800 pg/ml, 5000 pg/ml, 5200 pg/ml, 5400 pg/ml, 5600 pg/ml, 5800 pg/ml, 6000 pg/ml, 6200 pg/ml, 6400 pg/ml, 6600 pg/ml, 6800 pg/ml, 7000 pg/ml, 7200 pg/ml, 7400 pg/ml, 7600, 7800 pg/ml, a aproximadamente 8000 pg/ml.

En otras realizaciones, la C_{max} para una dosis de betahistina de 10 mg, administrada por vía intranasal, varía de aproximadamente 80 % a aproximadamente 125 % de aproximadamente 1800 a aproximadamente 4500 pg/ml, aproximadamente 2000 a aproximadamente 5000 pg/ml, aproximadamente 2200 a aproximadamente 5500 pg/ml, aproximadamente 2500 a aproximadamente 5500 pg/ml, aproximadamente 1600 a aproximadamente 3000 pg/ml, aproximadamente 1600 a aproximadamente 3300 pg/ml, o aproximadamente 1600 a aproximadamente 3500 pg/ml. En una realización, la C_{max} para una dosis de 20 mg de betahistina, administrada por vía intranasal, varía de aproximadamente 80 % a aproximadamente 125 % de aproximadamente 3600 pg/ml, 3800 pg/ml, 4000 pg/ml, 4200

pg/ml, 4400 pg/ml, 4600 pg/ml, 4800 pg/ml, 5000 pg/ml, 5200 pg/ml, 5400 pg/ml, 5600 pg/ml, 5800 pg/ml, 6000 pg/ml, 6200 pg/ml, 6400 pg/ml, 6600 pg/ml, 6800 pg/ml, 7000 pg/ml, 7200 pg/ml, 7400 pg/ml, 7600 pg/ml, 7800 pg/ml, 8000 pg/ml, 8200 pg/ml, 8400 pg/ml, 8600 pg/ml, 8800 pg/ml, o 9000 pg/ml.

5 En otras realizaciones, la C_{max} para una dosis de 20 mg de betahistina, administrada por vía intranasal, varía de aproximadamente 80 % a aproximadamente 125 % de aproximadamente 3000 a aproximadamente 8000 pg/ml, de aproximadamente 3000 a aproximadamente 7700 pg/ml, de aproximadamente 3000 a aproximadamente 7500 pg/ml, aproximadamente 3000 a aproximadamente 7300 pg/ml, aproximadamente 3000 a aproximadamente 7100 pg/ml, aproximadamente 3000 a aproximadamente 6900 pg/ml, aproximadamente 3000 a aproximadamente 6700 pg/ml, aproximadamente 3000 a aproximadamente 6500 pg/ml, aproximadamente 3000 a aproximadamente 6300 pg/ml,

10 aproximadamente 3000 a aproximadamente 6100 pg/ml, aproximadamente 3000 a aproximadamente 5800 pg/ml, aproximadamente 3000 a aproximadamente 5600 pg/ml, aproximadamente 3000 a aproximadamente 5400 pg/ml, aproximadamente 3000 a aproximadamente 5200 pg/ml, aproximadamente 3000 a aproximadamente 5000 pg/ml, aproximadamente 3250 a aproximadamente 8000 pg/ml, aproximadamente 3250 a aproximadamente 7750 pg/ml, aproximadamente 3250 a aproximadamente 7500 pg/ml, aproximadamente 3250 a aproximadamente 7250 pg/ml,

15 aproximadamente 3250 a aproximadamente 7000 pg/ml, aproximadamente 3250 a aproximadamente 6800 pg/ml, aproximadamente 3250 a aproximadamente 6600 pg/ml, aproximadamente 3250 a aproximadamente 6400 pg/ml, aproximadamente 3250 a aproximadamente 6200 pg/ml, aproximadamente 3250 a aproximadamente 6000 pg/ml, aproximadamente 3250 a aproximadamente 5800 pg/ml, aproximadamente 3250 a aproximadamente 5600 pg/ml, aproximadamente 3250 a aproximadamente 5400 pg/ml, aproximadamente 3250 a aproximadamente 5200 pg/ml,

20 aproximadamente 3250 a aproximadamente 5000 pg/ml, aproximadamente 3250 a aproximadamente 4800 pg/ml, aproximadamente 3500 a aproximadamente 8000 pg/ml, aproximadamente 3500 a aproximadamente 7800 pg/ml, aproximadamente 3500 a aproximadamente 7600 pg/ml, aproximadamente 3500 a aproximadamente 7400 pg/ml, aproximadamente 3500 a aproximadamente 7200 pg/ml, aproximadamente 3500 a aproximadamente 7000 pg/ml, aproximadamente 3500 a aproximadamente 6800 pg/ml, aproximadamente 3500 a aproximadamente 6600 pg/ml,

25 aproximadamente 3500 a aproximadamente 6400 pg/ml, aproximadamente 3500 a aproximadamente 6200 pg/ml, aproximadamente 3500 a aproximadamente 6000 pg/ml, aproximadamente 3500 a aproximadamente 5800 pg/ml, aproximadamente 3500 a aproximadamente 5600 pg/ml, aproximadamente 3500 a aproximadamente 5300 pg/ml, aproximadamente 3500 a aproximadamente 5100 pg/ml, aproximadamente 3700 a aproximadamente 7500 pg/ml, aproximadamente 3700 a aproximadamente 7200 pg/ml, aproximadamente 3700 a aproximadamente 7000 pg/ml,

30 aproximadamente 3700 a aproximadamente 6800 pg/ml, aproximadamente 3700 a aproximadamente 6500 pg/ml, aproximadamente 3700 a aproximadamente 6300 pg/ml, aproximadamente 3700 a aproximadamente 6100 pg/ml, aproximadamente 3700 a aproximadamente 5900 pg/ml, aproximadamente 3700 a aproximadamente 5700 pg/ml, aproximadamente 3700 a aproximadamente 5500 pg/ml, aproximadamente 3700 a aproximadamente 5300 pg/ml, o aproximadamente 3700 a aproximadamente 5100 pg/ml.

35 En una realización, la C_{max} para una dosis de 40 mg de betahistina, administrada por vía intranasal, varía de aproximadamente 80 % a aproximadamente 125 % de aproximadamente 8000 pg/ml, 8500 pg/ml, 9000 pg/ml, 9500 pg/ml, 9800 pg/ml, 10000 pg/ml, 10300 pg/ml, 10500 pg/ml, 10750 pg/ml, 11000 pg/ml, 11250 pg/ml, 11500 pg/ml, 11750 pg/ml, 12000 pg/ml, 12250 pg/ml, 12500 pg/ml, 12750 pg/ml, 13000 pg/ml, 13250 pg/ml, 13500 pg/ml, 13750 pg/ml, 14000 pg/ml, 14250 pg/ml, 14500 pg/ml, 14750 pg/ml, 15000 pg/ml, 15250 pg/ml, 15500 pg/ml, 15750 pg/ml,

40 16000 pg/ml, 16500 pg/ml, 17000 pg/ml, 17500 pg/ml, 18000 pg/ml, 18500 pg/ml, 19000 pg/ml, 19500 pg/ml, o 20000 pg/ml.

En otras realizaciones, la C_{max} para una dosis de 40 mg de betahistina, administrada por vía intranasal, varía de aproximadamente 80 % a aproximadamente 125 % de aproximadamente 8000 a aproximadamente 20000 pg/ml, de aproximadamente 8000 a aproximadamente 19000 pg/ml, de aproximadamente 8000 a aproximadamente 18500

45 pg/ml, aproximadamente 8000 a aproximadamente 18000 pg/ml, aproximadamente 8000 a aproximadamente 17500 pg/ml, aproximadamente 8000 a aproximadamente 17000 pg/ml, aproximadamente 8000 a aproximadamente 16500 pg/ml, aproximadamente 8000 a aproximadamente 16000 pg/ml, aproximadamente 8000 a aproximadamente 15500 pg/ml, aproximadamente 8000 a aproximadamente 15000 pg/ml, aproximadamente 8000 a aproximadamente 14500 pg/ml, aproximadamente 8000 a aproximadamente 14000 pg/ml, aproximadamente 8000 a aproximadamente 13500

50 pg/ml, aproximadamente 8000 a aproximadamente 13000 pg/ml, aproximadamente 8000 a aproximadamente 12500 pg/ml, aproximadamente 9000 a aproximadamente 19500 pg/ml, aproximadamente 9000 a aproximadamente 19000 pg/ml, aproximadamente 9000 a aproximadamente 18500 pg/ml, aproximadamente 9000 a aproximadamente 18000 pg/ml, aproximadamente 9000 a aproximadamente 17500 pg/ml, aproximadamente 9000 a aproximadamente 17000 pg/ml, aproximadamente 9000 a aproximadamente 16500 pg/ml, aproximadamente 9000 a aproximadamente 16000

55 pg/ml, aproximadamente 9000 a aproximadamente 15500 pg/ml, aproximadamente 9000 a aproximadamente 15000 pg/ml, aproximadamente 9000 a aproximadamente 14500 pg/ml, aproximadamente 9000 a aproximadamente 14000 pg/ml, aproximadamente 9000 a aproximadamente 13500 pg/ml, aproximadamente 9000 a aproximadamente 13000 pg/ml, aproximadamente 10000 a aproximadamente 18500 pg/ml, aproximadamente 10000 a aproximadamente 18000 pg/ml, aproximadamente 10000 a aproximadamente

17500 pg/ml, aproximadamente 10000 a aproximadamente 17000 pg/ml, aproximadamente 10000 a aproximadamente 16500 pg/ml, aproximadamente 10000 a aproximadamente 16000 pg/ml, aproximadamente 10000 a aproximadamente 15500 pg/ml, aproximadamente 10000 a aproximadamente 15000 pg/ml, aproximadamente 10000 a aproximadamente 14500 pg/ml, o aproximadamente 10000 a aproximadamente 14000 pg/ml.

5 En una realización, la C_{max} para una dosis de 60 mg de betahistina, administrada por vía intranasal, varía de aproximadamente 80 % a aproximadamente 125 % de aproximadamente 14000 pg/ml, 14250 pg/ml, 14500 pg/ml, 14750 pg/ml, 15000 pg/ml, 15250 pg/ml, 15500 pg/ml, 15750 pg/ml, 16000 pg/ml, 16250 pg/ml, 16500 pg/ml, 16750 pg/ml, 17000 pg/ml, 17250 pg/ml, 17500 pg/ml, 17750 pg/ml, 18000 pg/ml, 18250 pg/ml, 18500 pg/ml, o 19000 pg/ml.

10 En otras realizaciones, la C_{max} para una dosis de 60 mg de betahistina, administrada por vía intranasal, varía de aproximadamente 80 % a aproximadamente 125 % de aproximadamente 13500 a aproximadamente 19000 pg/ml, aproximadamente 13500 a aproximadamente 18500 pg/ml, aproximadamente 13500 a aproximadamente 18250 pg/ml, aproximadamente 13500 a aproximadamente 18000 pg/ml, aproximadamente 13500 a aproximadamente 17750 pg/ml, aproximadamente 13500 a aproximadamente 17500 pg/ml, aproximadamente 13500 a aproximadamente 17250 pg/ml, aproximadamente 13500 a aproximadamente 17000 pg/ml, aproximadamente 13500 a aproximadamente 16500 pg/ml, aproximadamente 13500 a aproximadamente 16000 pg/ml, aproximadamente 14000 a aproximadamente 19000 pg/ml, aproximadamente 14000 a aproximadamente 18500 pg/ml, aproximadamente 14000 a aproximadamente 18250 pg/ml, aproximadamente 14000 a aproximadamente 18000 pg/ml, aproximadamente 14000 a aproximadamente 17750 pg/ml, aproximadamente 14000 a aproximadamente 17500 pg/ml, aproximadamente 14000 a aproximadamente 17250 pg/ml, aproximadamente 14000 a aproximadamente 17000 pg/ml, aproximadamente 14000 a aproximadamente 16500 pg/ml, aproximadamente 14000 a aproximadamente 16000 pg/ml, aproximadamente 14500 a aproximadamente 18500 pg/ml, aproximadamente 14500 a aproximadamente 18250 pg/ml, aproximadamente 14500 a aproximadamente 18000 pg/ml, aproximadamente 14500 a aproximadamente 17750 pg/ml, aproximadamente 14500 a aproximadamente 17500 pg/ml, aproximadamente 14500 a un aproximadamente 17250 pg/ml, aproximadamente 14500 a aproximadamente 17000 pg/ml, o aproximadamente 14500 a aproximadamente 16500 pg/ml.

25 En una realización, la C_{max} para una dosis de betahistina de 80 mg, administrada por vía intranasal, varía de aproximadamente 80 % a aproximadamente 125 % de aproximadamente 18000 pg/ml, 18500 pg/ml, 19000 pg/ml, 19250 pg/ml, 19500 pg/ml, 19750 pg/ml, 20000 pg/ml, 20250 pg/ml, 20500 pg/ml, 20750 pg/ml, 21000 pg/ml, 21250 pg/ml, 21500 pg/ml, 21750 pg/ml, 22000 pg/ml, 22250 pg/ml, 22500 pg/ml, 22750 pg/ml, 23000 pg/ml, 23250 pg/ml, 23500 pg/ml, 23750 pg/ml, o 24000 pg/ml.

30 En otras realizaciones, la C_{max} para una dosis de betahistina de 80 mg, administrada intranasalmente, varía de aproximadamente 80 % a aproximadamente 125 % de aproximadamente 18000 a aproximadamente 25000 pg/ml, aproximadamente 18000 a aproximadamente 24500 pg/ml, aproximadamente 18000 a aproximadamente 24000 pg/ml, aproximadamente 18000 a aproximadamente 23750 pg/ml, aproximadamente 18000 a aproximadamente 23500 pg/ml, aproximadamente 18000 a aproximadamente 23250 pg/ml, aproximadamente 18000 a aproximadamente 23000 pg/ml, aproximadamente 18000 a aproximadamente 22750 pg/ml, aproximadamente 18000 a aproximadamente 22500 pg/ml, aproximadamente 18000 a aproximadamente 22250 pg/ml, aproximadamente 18000 a aproximadamente 22000 pg/ml, aproximadamente 18500 a aproximadamente 25000 pg/ml, aproximadamente 18500 a aproximadamente 24500 pg/ml, aproximadamente 18500 a aproximadamente 24000 pg/ml, aproximadamente 18500 a aproximadamente 23750 pg/ml, aproximadamente 18500 a aproximadamente 23500 pg/ml, aproximadamente 18500 a aproximadamente 23250 pg/ml, aproximadamente 18500 a aproximadamente 23000 pg/ml, aproximadamente 18500 a aproximadamente 22750 pg/ml, aproximadamente 18500 a aproximadamente 22500 pg/ml, aproximadamente 18500 a aproximadamente 22250 pg/ml, aproximadamente 18500 a aproximadamente 22000 pg/ml, aproximadamente 19000 a aproximadamente 25000 pg/ml, aproximadamente 19000 a aproximadamente 24500 pg/ml, aproximadamente 19000 a aproximadamente 24250 pg/ml, aproximadamente 19000 a aproximadamente 24000 pg/ml, aproximadamente 19000 a aproximadamente 23750 pg/ml, aproximadamente 19000 a aproximadamente 23500 pg/ml, aproximadamente 19000 a aproximadamente 23250 pg/ml, aproximadamente 19000 a aproximadamente 23000 pg/ml, aproximadamente 19000 a aproximadamente 22750 pg/ml, aproximadamente 19000 a aproximadamente 22500 pg/ml, aproximadamente 19000 a aproximadamente 22250 pg/ml, aproximadamente 19000 a aproximadamente 22000 pg/ml, aproximadamente 19500 a aproximadamente 24500 pg/ml, aproximadamente 19500 a aproximadamente 24250 pg/ml, aproximadamente 19500 a aproximadamente 24000 pg/ml, aproximadamente 19500 a aproximadamente 23750 pg/ml, aproximadamente 19500 a aproximadamente 23500 pg/ml, aproximadamente 19500 a aproximadamente 23250 pg/ml, aproximadamente 19500 a aproximadamente 23000 pg/ml, aproximadamente 19500 a aproximadamente 22750 pg/ml, aproximadamente 19500 a aproximadamente 22500 pg/ml, aproximadamente 19500 a aproximadamente 22250 pg/ml, o aproximadamente 19500 a aproximadamente 22000 pg/ml.

En una realización, la C_{max} de betahistina en la concentración plasmática humana tras la administración de una dosis única de la composición farmacéutica intranasal de la presente divulgación es al menos aproximadamente 0.2 ng/ml o al menos aproximadamente 0.5 ng/ml. En una realización, la C_{max} de betahistina en la concentración plasmática humana tras la administración de una dosis única de la composición farmacéutica intranasal de la presente divulgación es al menos aproximadamente 0.2 ng/ml, al menos aproximadamente 0.3 ng/ml, al menos aproximadamente 0.4 ng/ml, al menos aproximadamente 0.5 ng/ml, al menos aproximadamente 0.6 ng/ml, al menos aproximadamente 0.7 ng/ml, al menos aproximadamente 0.8 ng/ml, al menos aproximadamente 0.9 ng/ml, al menos aproximadamente 1 ng/ml, al menos aproximadamente 1.5 ng/ml, al menos aproximadamente 2 ng/ml, al menos aproximadamente 2.5 ng/ml, al menos aproximadamente 3 ng/ml, al menos aproximadamente 3.5 ng/ml, al menos aproximadamente 4 ng/ml, al menos aproximadamente 4.5 ng/ml, al menos aproximadamente 5 ng/ml, al menos aproximadamente 5.5 ng/ml, al menos aproximadamente 6 ng/ml, al menos aproximadamente 7.5 ng/ml, al menos aproximadamente 8 ng/ml, al menos aproximadamente 8.5 ng/ml, al menos aproximadamente 9 ng/ml, al menos aproximadamente 9.5 ng/ml, o al menos aproximadamente 10 ng/ml.

En una realización, la C_{max} de betahistina en la concentración plasmática humana tras la administración de una dosis única de la composición farmacéutica intranasal de la presente divulgación es al menos aproximadamente 10 ng/ml, al menos aproximadamente 11 ng/ml, al menos aproximadamente 12 ng/ml, al menos aproximadamente 13 ng/ml, al menos aproximadamente 14 ng/ml, al menos aproximadamente 15 ng/ml, al menos aproximadamente 16 ng/ml, al menos aproximadamente 17 ng/ml, al menos aproximadamente 18 ng/ml, al menos aproximadamente 19 ng/ml, al menos aproximadamente 20 ng/ml, al menos aproximadamente 21 ng/ml, al menos aproximadamente 22 ng/ml, al menos aproximadamente 23 ng/ml, al menos aproximadamente 24 ng/ml, al menos aproximadamente 25 ng/ml, al menos aproximadamente 26 ng/ml, al menos aproximadamente 27 ng/ml, al menos aproximadamente 28 ng/ml, al menos aproximadamente 29 ng/ml o al menos aproximadamente 30 ng/ml.

En una realización, la C_{max} de betahistina en la concentración plasmática humana tras la administración de una dosis única de la composición farmacéutica intranasal de la presente divulgación es al menos aproximadamente 3.5 ng/ml. En un ejemplo, la C_{max} de betahistina en la concentración plasmática humana se mide tras la administración de una dosis única de la composición farmacéutica intranasal que comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En un ejemplo, la C_{max} se mide después de una administración de dosis intranasal única de aproximadamente 5 mg, 6 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 9 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 11 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 13 mg, aproximadamente 14 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 16 mg, aproximadamente 17 mg, aproximadamente 18 mg, aproximadamente 19 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 21 mg, aproximadamente 22 mg, aproximadamente 23 mg, aproximadamente 24 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 26 mg, aproximadamente 27 mg, aproximadamente 28 mg, aproximadamente 29 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 31 mg, aproximadamente 32 mg, aproximadamente 33 mg, aproximadamente 34 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 36 mg, aproximadamente 37 mg, aproximadamente 38 mg, aproximadamente 39 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 41 mg, aproximadamente 42 mg, aproximadamente 43 mg, aproximadamente 44 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 46 mg, aproximadamente 47 mg, aproximadamente 48 mg, aproximadamente 49 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 51 mg, aproximadamente 52 mg, aproximadamente 53 mg, aproximadamente 54 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 56 mg, aproximadamente 57 mg, aproximadamente 58 mg, aproximadamente 59 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 61 mg, aproximadamente 62 mg, aproximadamente 63 mg, aproximadamente 64 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 66 mg, aproximadamente 67 mg, aproximadamente 68 mg, aproximadamente 69 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 71 mg, aproximadamente 72 mg, aproximadamente 73 mg, aproximadamente 74 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 76 mg, aproximadamente 77 mg, aproximadamente 78 mg, aproximadamente 79 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 81 mg, aproximadamente 82 mg, aproximadamente 83 mg, aproximadamente 84 mg, aproximadamente 85 mg, aproximadamente 86 mg, aproximadamente 87 mg, aproximadamente 88 mg, aproximadamente 89 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 91 mg, aproximadamente 92 mg, aproximadamente 93 mg, aproximadamente 94 mg, aproximadamente 95 mg, aproximadamente 96 mg, aproximadamente 97 mg, aproximadamente 98 mg, aproximadamente 99 mg o aproximadamente 100 mg, de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable.

En un ejemplo, la C_{max} se mide después de una administración de dosis intranasal única de aproximadamente 20 mg o aproximadamente 40 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En otro ejemplo, la C_{max} se mide después de una administración de dosis intranasal única de aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg o aproximadamente 200 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable.

En una realización, la composición farmacéutica intranasal de la presente divulgación demuestra una buena tolerancia y un aumento dependiente de la dosis en las concentraciones plasmáticas de betahistina, superiores a lo que puede detectarse tras la administración oral de betahistina.

5 En una realización, la composición farmacéutica de la presente divulgación proporciona un t_{max} de betahistina en la concentración plasmática humana tras la administración de una dosis única de la composición farmacéutica de la presente divulgación. En una realización, el t_{max} de betahistina en la concentración plasmática humana tras la administración de una dosis única de la composición farmacéutica de la presente divulgación es aproximadamente 0.05 h o mayor, 0.06 h o mayor, 0.07 h o mayor, aproximadamente 0.08 h o mayor, aproximadamente 0.09 h o mayor, aproximadamente 0.1 h o mayor, aproximadamente 0.11 h o mayor, aproximadamente 0.12 h o mayor, aproximadamente 0.13 h o mayor, aproximadamente 0.14 h o mayor, aproximadamente 0.15 h o mayor, aproximadamente 0.16 h o mayor, aproximadamente 0.17 h o mayor, aproximadamente 0.18 h o mayor, aproximadamente 0.19 h o mayor, aproximadamente 0.2 h o mayor, aproximadamente 0.25 h o mayor, o aproximadamente 0.3 h o mayor. En un ejemplo, el t_{max} se mide después de una administración de dosis única de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 250 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En un ejemplo, el t_{max} se mide después de una dosis única de aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg o aproximadamente 200 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable.

20 En una realización, el t_{max} de betahistina en la concentración plasmática humana tras la administración de una dosis única de la composición farmacéutica intranasal de la presente divulgación es aproximadamente 0.05 h o mayor, 0.06 h o mayor, 0.07 h o mayor, aproximadamente 0.08 h o mayor, aproximadamente 0.09 h o mayor, aproximadamente 0.1 h o mayor, aproximadamente 0.11 h o mayor, aproximadamente 0.12 h o mayor, aproximadamente 0.13 h o mayor, aproximadamente 0.14 h o mayor, aproximadamente 0.15 h o mayor, aproximadamente 0.16 h o mayor, aproximadamente 0.17 h o mayor, aproximadamente 0.18 h o mayor, aproximadamente 0.19 h o mayor, aproximadamente 0.2 h o mayor, aproximadamente 0.25 h o mayor, o aproximadamente 0.3 h o mayor. En una realización, el t_{max} de betahistina en la concentración plasmática humana tras la administración de una dosis única de la composición farmacéutica intranasal de la presente divulgación es aproximadamente 0.09 h o mayor, aproximadamente 0.1 h o mayor, aproximadamente 0.11 h o mayor o aproximadamente 0.12 h o mayor. En un ejemplo, el t_{max} de betahistina en la concentración plasmática humana se determina tras la administración de una dosis única de la composición farmacéutica intranasal que comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En un ejemplo, el t_{max} se determina después de una administración de dosis intranasal única de aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 9 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 11 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 13 mg, aproximadamente 14 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 16 mg, aproximadamente 17 mg, aproximadamente 18 mg, aproximadamente 19 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 21 mg, aproximadamente 22 mg, aproximadamente 23 mg, aproximadamente 24 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 26 mg, aproximadamente 27 mg, aproximadamente 28 mg, aproximadamente 29 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 31 mg, aproximadamente 32 mg, aproximadamente 33 mg, aproximadamente 34 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 36 mg, aproximadamente 37 mg, aproximadamente 38 mg, aproximadamente 39 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 41 mg, aproximadamente 42 mg, aproximadamente 43 mg, aproximadamente 44 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 46 mg, aproximadamente 47 mg, aproximadamente 48 mg, aproximadamente 49 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 51 mg, aproximadamente 52 mg, aproximadamente 53 mg, aproximadamente 54 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 56 mg, aproximadamente 57 mg, aproximadamente 58 mg, aproximadamente 59 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 61 mg, aproximadamente 62 mg, aproximadamente 63 mg, aproximadamente 64 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 66 mg, aproximadamente 67 mg, aproximadamente 68 mg, aproximadamente 69 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 71 mg, aproximadamente 72 mg, aproximadamente 73 mg, aproximadamente 74 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 76 mg, aproximadamente 77 mg, aproximadamente 78 mg, aproximadamente 79 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 81 mg, aproximadamente 82 mg, aproximadamente 83 mg, aproximadamente 84 mg, aproximadamente 85 mg, aproximadamente 86 mg, aproximadamente 87 mg, aproximadamente 88 mg, aproximadamente 89 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 91 mg, aproximadamente 92 mg, aproximadamente 93 mg, aproximadamente 94 mg, aproximadamente 95 mg, aproximadamente 96 mg, aproximadamente 97 mg, aproximadamente 98 mg, aproximadamente 99 mg o aproximadamente 100 mg, de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable.

En un ejemplo, el t_{max} se determina después de una administración de dosis intranasal única de aproximadamente 20 mg o aproximadamente 40 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En otro ejemplo, el t_{max} se

determina después de una administración de dosis intranasal única de aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg o aproximadamente 200 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable.

5 En una realización, la composición farmacéutica de la presente divulgación proporciona un $AUC_{0-f\text{inal}}$ de betahistina en concentración plasmática humana tras la administración de una dosis única de la composición farmacéutica de la presente divulgación de al menos aproximadamente 50 h*pg/ml, al menos aproximadamente 100 h*pg/ml, al menos aproximadamente 200 h*pg/ml, al menos aproximadamente 250 h*pg/ml, al menos aproximadamente 300 h*pg/ml, al menos aproximadamente 400 h*pg/ml, al menos aproximadamente 500 h*pg/ml, al menos aproximadamente 600 h*pg/ml, al menos aproximadamente 700 h*pg/ml, al menos aproximadamente 800 h*pg/ml, al menos aproximadamente 900 h*pg/ml, al menos aproximadamente 1000 h*pg/ml, al menos aproximadamente 1100 h*pg/ml, al menos aproximadamente 1200 h*pg/ml, al menos aproximadamente 1300 h*pg/ml, al menos aproximadamente 1400 h*pg/ml, al menos aproximadamente 1500 h*pg/ml, al menos aproximadamente 1600 h*pg/ml, al menos aproximadamente 1700 h*pg/ml, al menos aproximadamente 1800 h*pg/ml, al menos aproximadamente 1900 h*pg/ml, al menos aproximadamente 2000 h*pg/ml, al menos aproximadamente 2100 h*pg/ml, al menos aproximadamente 2200 h*pg/ml, al menos aproximadamente 2300 h*pg/ml, al menos aproximadamente 2400 h*pg/ml, al menos aproximadamente 2500 h*pg/ml, al menos aproximadamente 2600 h*pg/ml, al menos aproximadamente 2700 h*pg/ml, al menos aproximadamente 2800 h*pg/ml, al menos aproximadamente 2900 h*pg/ml, al menos aproximadamente 3000 h*pg/ml, al menos aproximadamente 3100 h*pg/ml, al menos aproximadamente 3200 h*pg/ml, al menos aproximadamente 3300 h*pg/ml, al menos aproximadamente 3400 h*pg/ml, o al menos aproximadamente 3500 h*pg/ml. En un ejemplo, el o $AUC_{0-f\text{inal}}$ se mide después de una administración de dosis única de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 250 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable.

25 En una realización, el $AUC_{0-f\text{inal}}$ de betahistina en la concentración plasmática humana tras la administración de una dosis única de la composición farmacéutica intranasal de la presente divulgación es al menos aproximadamente 0.05 h*ng/ml, al menos aproximadamente 0.1 h*ng/ml, al menos aproximadamente 0.2 h*ng/ml, al menos aproximadamente 0.25 h*ng/ml, al menos aproximadamente 0.3 h*ng/ml, al menos aproximadamente 0.4 h*ng/ml, al menos aproximadamente 0.5 h*ng/ml, al menos aproximadamente 0.6 h*ng/ml, al menos aproximadamente 0.7 h*ng/ml, al menos aproximadamente 0.8 h*ng/ml, al menos aproximadamente 0.9 h*ng/ml, al menos aproximadamente 1.0 h*ng/ml, al menos aproximadamente 1.1 h*ng/ml, al menos aproximadamente 1.2 h*ng/ml, al menos aproximadamente 1.3 h*ng/ml, al menos aproximadamente 1.4 h*ng/ml, al menos aproximadamente 1.5 h*ng/ml, al menos aproximadamente 1.6 h*ng/ml, al menos aproximadamente 1.7 h*ng/ml, al menos aproximadamente 1.8 h*ng/ml, al menos aproximadamente 1.9 h*ng/ml, al menos aproximadamente 2.0 h*ng/ml, al menos aproximadamente 2.1 h*ng/ml, al menos aproximadamente 2.2 h*ng/ml, al menos aproximadamente 2.3 h*ng/ml, al menos aproximadamente 2.4 h*ng/ml, al menos aproximadamente 2.5 h*ng/ml, al menos aproximadamente 2.6 h*ng/ml, al menos aproximadamente 2.7 h*ng/ml, al menos aproximadamente 2.8 h*ng/ml, al menos aproximadamente 2.9 h*ng/ml, al menos aproximadamente 3.0 h*ng/ml, al menos aproximadamente 3.1 h*ng/ml, al menos aproximadamente 3.2 h*ng/ml, al menos aproximadamente 3.3 h*ng/ml, al menos aproximadamente 3.4 h*ng/ml, al menos aproximadamente 3.5 h*ng/ml, al menos aproximadamente 3.6 h*ng/ml, al menos aproximadamente 3.7 h*ng/ml, al menos aproximadamente 3.8 h*ng/ml, al menos aproximadamente 3.9 h*ng/ml, al menos aproximadamente 4.0 h*ng/ml. En una realización, el $AUC_{0-f\text{inal}}$ de betahistina en la concentración plasmática humana tras la administración de una dosis única de la composición farmacéutica intranasal de la presente divulgación es al menos aproximadamente 1.5 h*ng/ml o al menos aproximadamente 3,0 h*ng/ml.

45 En un ejemplo, el $AUC_{0-f\text{inal}}$ de betahistina en la concentración plasmática humana se determina tras la administración de una dosis única de la composición farmacéutica intranasal que comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En un ejemplo, el $AUC_{0-f\text{inal}}$ se determina después de una dosis intranasal única de aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 9 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 11 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 13 mg, aproximadamente 14 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 16 mg, aproximadamente 17 mg, aproximadamente 18 mg, aproximadamente 19 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 21 mg, aproximadamente 22 mg, aproximadamente 23 mg, aproximadamente 24 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 26 mg, aproximadamente 27 mg, aproximadamente 28 mg, aproximadamente 29 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 31 mg, aproximadamente 32 mg, aproximadamente 33 mg, aproximadamente 34 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 36 mg, aproximadamente 37 mg, aproximadamente 38 mg, aproximadamente 39 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 41 mg, aproximadamente 42 mg, aproximadamente 43 mg, aproximadamente 44 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 46 mg, aproximadamente 47 mg, aproximadamente 48 mg, aproximadamente 49 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 51 mg, aproximadamente 52 mg, aproximadamente 53 mg, aproximadamente 54 mg, aproximadamente 55 mg,

- aproximadamente 56 mg, aproximadamente 57 mg, aproximadamente 58 mg, aproximadamente 59 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 61 mg, aproximadamente 62 mg, aproximadamente 63 mg, aproximadamente 64 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 66 mg, aproximadamente 67 mg, aproximadamente 68 mg, aproximadamente 69 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 71 mg, aproximadamente 72 mg, aproximadamente 73 mg, aproximadamente 74 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 76 mg, aproximadamente 77 mg, aproximadamente 78 mg, aproximadamente 79 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 81 mg, aproximadamente 82 mg, aproximadamente 83 mg, aproximadamente 84 mg, aproximadamente 85 mg, aproximadamente 86 mg, aproximadamente 87 mg, aproximadamente 88 mg, aproximadamente 89 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 91 mg, aproximadamente 92 mg, aproximadamente 93 mg, aproximadamente 94 mg, aproximadamente 95 mg, aproximadamente 96 mg, aproximadamente 97 mg, aproximadamente 98 mg, aproximadamente 99 mg o aproximadamente 100 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En un ejemplo, el $AUC_{0-f\text{inal}}$ se determina después de una administración de dosis intranasal única de aproximadamente 20 mg o aproximadamente 40 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En otro ejemplo, el $AUC_{0-f\text{inal}}$ se determina después de una administración de dosis intranasal única de aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg o aproximadamente 200 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable.
- En diversas realizaciones, el $AUC_{0-f\text{inal}}$ varía de aproximadamente 80 % a 125 % de aproximadamente 210 pg*h/ml para una dosis de 5 mg de betahistina administrada por vía intranasal; aproximadamente 80 %-25 % de aproximadamente 500 pg*h/ml para una dosis de 10 mg de betahistina administrada por vía intranasal; aproximadamente 80 %-125 % de aproximadamente 1600 pg*h/ml para una dosis de 20 mg de betahistina administrada por vía intranasal; y aproximadamente 80 %-125 % de aproximadamente 3500 pg*h/ml para una dosis de 40 mg de betahistina administrada por vía intranasal.
- En algunas realizaciones, el $AUC_{0-f\text{inal}}$ para una dosis de betahistina de 5 mg, administrada por vía intranasal, varía de aproximadamente 80 % a aproximadamente 125 % de aproximadamente 200 pg*h/ml, 300 pg*h/ml, 400 pg*h/ml, 500 pg*h/ml, 600 pg*h/ml, 700 pg*h/ml, 800 pg*h/ml, 900 pg*h/ml, 1000 pg*h/ml, 1100 pg*h/ml, 1200 pg*h/ml, 1300 pg*h/ml, 1400 pg*h/ml, o 1500 pg*h/ml.
- En algunas otras realizaciones, el $AUC_{0-f\text{inal}}$ para una dosis de betahistina de 5 mg, administrada por vía intranasal, varía de aproximadamente 80 % a aproximadamente 125 % de aproximadamente 200 a aproximadamente 500 pg*h/ml, aproximadamente 200 a aproximadamente 600 pg*h/ml, aproximadamente 300 a aproximadamente 700 pg*h/ml, aproximadamente 400 a aproximadamente 800 pg*h/ml, aproximadamente 500 a aproximadamente 1000 pg*h/ml, aproximadamente 600 a aproximadamente 1100 pg*h/ml, aproximadamente 750 a aproximadamente 1250 pg*h/ml, o aproximadamente 800 a aproximadamente 1400 pg*h/ml.
- En algunas realizaciones, el $AUC_{0-f\text{inal}}$ para una dosis de 10 mg de betahistina, administrada por vía intranasal, varía de aproximadamente 80 % a aproximadamente 125 % de aproximadamente 500 pg*h/ml, 600 pg*h/ml, 700 pg*h/ml, 800 pg*h/ml, 900 pg*h/ml, 1000 pg*h/ml, 1100 pg*h/ml, 1200 pg*h/ml, 1300 pg*h/ml, 1400 pg*h/ml, o 1500 pg*h/ml.
- En algunas otras realizaciones, el $AUC_{0-f\text{inal}}$ para una dosis de 10 mg de betahistina, administrada por vía intranasal, varía de aproximadamente 80 % a aproximadamente 125 % de aproximadamente 400 a aproximadamente 800 pg*h/ml, aproximadamente 500 a aproximadamente 800 pg*h/ml, aproximadamente 500 a aproximadamente 900 pg*h/ml, aproximadamente 500 a aproximadamente 1000 pg*h/ml, aproximadamente 500 a aproximadamente 1200 pg*h/ml, aproximadamente 600 a aproximadamente 1000 pg*h/ml, aproximadamente 600 hasta aproximadamente 1100 pg*h/ml, aproximadamente 600 hasta aproximadamente 1200 pg*h/ml, aproximadamente 700 hasta aproximadamente 1100 pg*h/ml, aproximadamente 700 hasta aproximadamente 1200 pg*h/ml, aproximadamente 800 hasta aproximadamente 1300 pg*h/ml, aproximadamente 800 a aproximadamente 1200 pg*h/ml, o aproximadamente 900 a aproximadamente 1200 pg*h/ml.
- En algunas realizaciones, el $AUC_{0-f\text{inal}}$ para una dosis de 20 mg de betahistina, administrada por vía intranasal, varía de aproximadamente 80 % a aproximadamente 125 % de aproximadamente 1500 pg*h/ml, 1600 pg*h/ml, 1700 pg*h/ml, 1800 pg*h/ml, 1900 pg*h/ml, 2000 pg*h/ml, 2100 pg*h/ml, 2200 pg*h/ml, 2300 pg*h/ml, 2400 pg*h/ml, 2500 pg*h/ml, 2600 pg*h/ml, 2700 pg*h/ml, 2800 pg*h/ml, 2900 pg*h/ml, o 3000 pg*h/ml.
- En algunas otras realizaciones, el $AUC_{0-f\text{inal}}$ para una dosis de 20 mg de betahistina, administrado por vía intranasal, varía de aproximadamente 80 % a aproximadamente 125 % de aproximadamente 1500 a aproximadamente 2000 pg*h/ml, aproximadamente 1500 a aproximadamente 2200 pg*h/ml, aproximadamente 1600 a aproximadamente 2100 pg*h/ml, aproximadamente 1700 a aproximadamente 2200 pg*h/ml, aproximadamente 1700 a aproximadamente 2400 pg*h/ml, aproximadamente 1800 a aproximadamente 2400 pg*h/ml, aproximadamente 1900 a aproximadamente 2500

pg*h/ml, aproximadamente 2000 a aproximadamente 2500 pg*h/ml, aproximadamente 2100 a aproximadamente 2700 pg*h/ml, o aproximadamente 2200 a aproximadamente 2900 pg*h/ml.

5 En algunas realizaciones, el $AUC_{0-f\text{inal}}$ para una dosis de betahistina de 40 mg, administrada por vía intranasal, varía de aproximadamente 80 % a aproximadamente 125 % de aproximadamente 3300 pg*h/ml, 3400 pg*h/ml, 3500 pg*h/ml, 3600 pg*h/ml, 3700 pg*h/ml, 3800 pg*h/ml, 3900 pg*h/ml, 4000 pg*h/ml, 4100 pg*h/ml, 4250 pg*h/ml, 4500 pg*h/ml, 4750 pg*h/ml, 5000 pg*h/ml, 5250 pg*h/ml, 5500 pg*h/ml, 5750 pg*h/ml, 6000 pg*h/ml, 6250 pg*h/ml, 6500 pg*h/ml, o 7000 pg*h/ml.

10 En algunas otras realizaciones, el $AUC_{0-f\text{inal}}$ para una dosis de betahistina de 40 mg, administrada por vía intranasal, varía de aproximadamente 80 % a aproximadamente 125 % de aproximadamente 3300 a aproximadamente 3800 pg*h/ml, aproximadamente 3300 a aproximadamente 4000 pg*h/ml, aproximadamente 3300 a aproximadamente 4200 pg*h/ml, aproximadamente 3300 a aproximadamente 4500 pg*h/ml, aproximadamente 3500 a aproximadamente 4000 pg*h/ml, aproximadamente 3500 a aproximadamente 4200 pg*h/ml, aproximadamente 3500 hasta aproximadamente 4500 pg*h/ml, aproximadamente 3750 hasta aproximadamente 4250 pg*h/ml, aproximadamente 3750 hasta aproximadamente 4500 pg*h/ml, aproximadamente 3750 hasta aproximadamente 4750 pg*h/ml, aproximadamente 4000 hasta aproximadamente 5000 pg*h/ml, o aproximadamente 4000 a aproximadamente 5500 pg*h/ml.

En algunas realizaciones, el $AUC_{0-f\text{inal}}$ para una dosis de betahistina de 60 mg, administrada por vía intranasal, varía de aproximadamente 80 % a aproximadamente 125 % de aproximadamente 5300 pg*h/ml, 5400 pg*h/ml, 5500 pg*h/ml, aproximadamente 5750 pg*h/ml, 6000 pg*h/ml, 6250 pg*h/ml, 6500 pg*h/ml, 6750 pg*h/ml, 7000 pg*h/ml, 7250 pg*h/ml, 7500 pg*h/ml, 7750 pg*h/ml, o aproximadamente 8000 pg*h/ml.

20 En algunas otras realizaciones, el $AUC_{0-f\text{inal}}$ para una dosis de betahistina de 60 mg, administrada por vía intranasal, varía de aproximadamente 80 % a aproximadamente 125 % de aproximadamente 5300 a aproximadamente 5800 pg*h/ml, aproximadamente 5400 a aproximadamente 5900 pg*h/ml, aproximadamente 5500 a aproximadamente 6000 pg*h/ml, aproximadamente 5400 a aproximadamente 6200 pg*h/ml, aproximadamente 5500 a aproximadamente 6400 pg*h/ml, aproximadamente 5500 a aproximadamente 6700 pg*h/ml, aproximadamente 5500 hasta aproximadamente 6900 pg*h/ml, aproximadamente 5700 hasta aproximadamente 6300 pg*h/ml, aproximadamente 5700 hasta aproximadamente 6500 pg*h/ml, aproximadamente 5700 hasta aproximadamente 6700 pg*h/ml, aproximadamente 5900 hasta aproximadamente 6500 pg*h/ml, aproximadamente 5900 a aproximadamente 6700 pg*h/ml, aproximadamente 6000 a aproximadamente 7250 pg*h/ml, aproximadamente 6000 a aproximadamente 7000 pg*h/ml, aproximadamente 6000 a aproximadamente 7500 pg*h/ml.

30 En algunas realizaciones, el $AUC_{0-f\text{inal}}$ para una dosis de betahistina de 80 mg, administrada por vía intranasal, varía de aproximadamente 80 % a aproximadamente 125 % de aproximadamente 7500 pg*h/ml, 7750 pg*h/ml, 8000 pg*h/ml, 8250 pg*h/ml, 8500 pg*h/ml, 8750 pg*h/ml, 9000 pg*h/ml, 9250 pg*h/ml, 9500 pg*h/ml, 9750 pg*h/ml, o 10000 pg*h/ml.

35 En algunas otras realizaciones, el $AUC_{0-f\text{inal}}$ para una dosis de betahistina de 80 mg, administrada por vía intranasal, varía de aproximadamente 80 % a aproximadamente 125 % de aproximadamente 7300 a aproximadamente 8000 pg*h/ml, aproximadamente 7500 a aproximadamente 8200 pg*h/ml, aproximadamente 7500 a aproximadamente 8000 pg*h/ml, aproximadamente 7500 a aproximadamente 8500 pg*h/ml, aproximadamente 7750 a aproximadamente 8500 pg*h/ml, aproximadamente 7750 a aproximadamente 8750 pg*h/ml, aproximadamente 8000 a aproximadamente 8500 pg*h/ml, aproximadamente 8000 a aproximadamente 8750 pg*h/ml, aproximadamente 8000 a aproximadamente 9000 pg*h/ml, aproximadamente 8250 a aproximadamente 9000 pg*h/ml, aproximadamente 8250 a aproximadamente 8750 pg*h/ml, aproximadamente 8250 a aproximadamente 9250 pg*h/ml, aproximadamente 8500 a aproximadamente 9500 pg*h/ml, o aproximadamente 8500 a aproximadamente 9000 pg*h/ml.

45 En una realización, la composición farmacéutica de la presente divulgación proporciona un AUC_{0-inf} de betahistina en la concentración plasmática humana tras la administración de una dosis única de la composición farmacéutica de la presente divulgación de al menos aproximadamente 100 h*pg/ml, al menos aproximadamente 200 h*pg/ml, al menos aproximadamente 250 h*pg/ml, al menos aproximadamente 300 h*pg/ml, al menos aproximadamente 400 h*pg/ml, al menos aproximadamente 500 h*pg/ml, al menos aproximadamente 600 h*pg/ml, al menos aproximadamente 700 h*pg/ml, al menos aproximadamente 800 h*pg/ml, al menos aproximadamente 900 h*pg/ml, al menos aproximadamente 1000 h*pg/ml, al menos aproximadamente 1100 h*pg/ml, al menos aproximadamente 1200 h*pg/ml, al menos aproximadamente 1300 h*pg/ml, al menos aproximadamente 1400 h*pg/ml, al menos aproximadamente 1500 h*pg/ml, al menos aproximadamente 1600 h*pg/ml, al menos aproximadamente 1700 h*pg/ml, al menos aproximadamente 1800 h*pg/ml, al menos aproximadamente 1900 h*pg/ml, al menos aproximadamente 2000 h*pg/ml, al menos aproximadamente 2100 h*pg/ml, al menos aproximadamente 2200 h*pg/ml, al menos aproximadamente 2300 h*pg/ml, al menos aproximadamente 2400 h*pg/ml, al menos aproximadamente 2500 h*pg/ml, al menos aproximadamente 2600 h*pg/ml, al menos aproximadamente 2700 h*pg/ml, al menos aproximadamente 2800 h*pg/ml, al menos aproximadamente 2900 h*pg/ml, al menos aproximadamente 3000 h*pg/ml, al menos aproximadamente

3100 h*pg/ml, al menos aproximadamente 3200 h*pg/ml, al menos aproximadamente 3300 h*pg/ml, al menos aproximadamente 3400 h*pg/ml, o al menos aproximadamente 3500 h*pg/ml. En un ejemplo, el AUC_{0-inf} se mide después de una administración de dosis única de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 250 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable.

- 5 En una realización, el AUC_{0-inf} de betahistina en la concentración plasmática humana tras la administración de una dosis única de la composición farmacéutica intranasal de la presente divulgación es de al menos aproximadamente 0.1 h*ng/ml, al menos aproximadamente 0.2 h*ng/ml, al menos aproximadamente 0.25 h*ng/ml, al menos aproximadamente 0.3 h*ng/ml, al menos aproximadamente 0.4 h*ng/ml, al menos aproximadamente 0.5 h*ng/ml, al menos aproximadamente 0.6 h*ng/ml, al menos aproximadamente 0.7 h*ng/ml, al menos aproximadamente 0.8
- 10 h*ng/ml, al menos aproximadamente 0.9 h*ng/ml, al menos aproximadamente 1.0 h*ng/ml, al menos aproximadamente 1.1 h*ng/ml, al menos aproximadamente 1.2 h*ng/ml, al menos aproximadamente 1.3 h*ng/ml, al menos aproximadamente 1.4 h*ng/ml, al menos aproximadamente 1.5 h*ng/ml, al menos aproximadamente 1.6 h*ng/ml, al menos aproximadamente 1.7 h*ng/ml, al menos aproximadamente 1.8 h*ng/ml, al menos aproximadamente 1.9
- 15 h*ng/ml, al menos aproximadamente 2.0 h*ng/ml, al menos aproximadamente 2.1 h*ng/ml, al menos aproximadamente 2.2 h*ng/ml, al menos aproximadamente 2.3 h*ng/ml, al menos aproximadamente 2.4 h*ng/ml, al menos aproximadamente 2.5 h*ng/ml, al menos aproximadamente 2.6 h*ng/ml, al menos aproximadamente 2.7 h*ng/ml, al menos aproximadamente 2.8 h*ng/ml, al menos aproximadamente 2.9 h*ng/ml, al menos aproximadamente 3.0
- 20 h*ng/ml, al menos aproximadamente 3.1 h*ng/ml, al menos aproximadamente 3.2 h*ng/ml, al menos aproximadamente 3.3 h*ng/ml, al menos aproximadamente 3.4 h*ng/ml, al menos aproximadamente 3.5 h*ng/ml, al menos aproximadamente 3.6 h*ng/ml, al menos aproximadamente 3.7 h*ng/ml, al menos aproximadamente 3.8 h*ng/ml, al menos aproximadamente 3.9 h*ng/ml, al menos aproximadamente 4.0 h*ng/ml. En una realización, el AUC_{0-inf} de betahistina en la concentración plasmática humana tras la administración de una dosis única de la composición farmacéutica intranasal de la presente divulgación es al menos aproximadamente 1.5 h*ng/ml o al menos aproximadamente 3.0 h*ng/ml.
- 25 En un ejemplo, el AUC_{0-inf} de betahistina en la concentración plasmática humana se determina tras la administración de una dosis única de la composición farmacéutica intranasal que comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En un ejemplo, el AUC_{0-inf} se determina después de una dosis intranasal única de aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 9 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente
- 30 aproximadamente 11 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 13 mg, aproximadamente 14 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 16 mg, aproximadamente 17 mg, aproximadamente 18 mg, aproximadamente 19 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 21 mg, aproximadamente 22 mg, aproximadamente 23 mg, aproximadamente 24 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 26 mg, aproximadamente 27 mg, aproximadamente 28 mg, aproximadamente 29 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 31 mg,
- 35 aproximadamente 32 mg, aproximadamente 33 mg, aproximadamente 34 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 36 mg, aproximadamente 37 mg, aproximadamente 38 mg, aproximadamente 39 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 41 mg, aproximadamente 42 mg, aproximadamente 43 mg, aproximadamente 44 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 46 mg, aproximadamente 47 mg,
- 40 aproximadamente 48 mg, aproximadamente 49 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 51 mg, aproximadamente 52 mg, aproximadamente 53 mg, aproximadamente 54 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 56 mg, aproximadamente 57 mg, aproximadamente 58 mg, aproximadamente 59 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 61 mg, aproximadamente 62 mg, aproximadamente 63 mg, aproximadamente 64 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 66 mg, aproximadamente 67 mg,
- 45 aproximadamente 68 mg, aproximadamente 69 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 71 mg, aproximadamente 72 mg, aproximadamente 73 mg, aproximadamente 74 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 76 mg, aproximadamente 77 mg, aproximadamente 78 mg, aproximadamente 79 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 81 mg, aproximadamente 82 mg, aproximadamente 83 mg, aproximadamente 84 mg, aproximadamente 85 mg, aproximadamente 86 mg, aproximadamente 87 mg,
- 50 aproximadamente 88 mg, aproximadamente 89 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 91 mg, aproximadamente 92 mg, aproximadamente 93 mg, aproximadamente 94 mg, aproximadamente 95 mg, aproximadamente 96 mg, aproximadamente 97 mg, aproximadamente 98 mg, aproximadamente 99 mg o aproximadamente 100 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En un ejemplo, AUC_{0-inf} se determina después de una administración de dosis intranasal única de aproximadamente 20 mg o aproximadamente 40 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En otro ejemplo, el AUC_{0-inf} se determina después de una
- 55 administración de dosis intranasal única de aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg o aproximadamente 200 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable.

- 5 En diversas realizaciones, el AUC_{0-inf} de betahistina varía de aproximadamente 80 %-125 % de aproximadamente 275 pg*h/ml para una dosis de 5 mg de betahistina administrada por vía intranasal; aproximadamente 80 %-125 % de aproximadamente 700 pg*h/ml para una dosis de 10 mg de betahistina administrada por vía intranasal; aproximadamente 80 %-125 % de aproximadamente 1630 pg*h/ml para una dosis de 20 mg de betahistina administrada por vía intranasal; y aproximadamente 80 %-125 % de aproximadamente 2940 pg*h/ml para una dosis de 40 mg de betahistina administrada por vía intranasal.
- 10 En algunas realizaciones, el AUC_{0-inf} para una dosis de betahistina de 5 mg, administrada por vía intranasal, varía de aproximadamente 80 % a aproximadamente 125 % de aproximadamente 250 pg*h/ml, 275 pg*h/ml, 300 pg*h/ml, 350 pg*h/ml, 400 pg*h/ml, 450 pg*h/ml, 500 pg*h/ml, 600 pg*h/ml, 700 pg*h/ml, 800 pg*h/ml, 900 pg*h/ml, o 1000 pg*h/ml.
- 15 En algunas otras realizaciones, el AUC_{0-inf} para una dosis de betahistina de 5 mg, administrada por vía intranasal, varía de aproximadamente 80 % a aproximadamente 125 % de aproximadamente 250 a aproximadamente 350 pg*h/ml, aproximadamente 250 a aproximadamente 500 pg*h/ml, aproximadamente 275 a aproximadamente 375 pg*h/ml, aproximadamente 275 a aproximadamente 475 pg*h/ml, aproximadamente 275 a aproximadamente 575 pg*h/ml, aproximadamente 250 a 850 pg*h/ml, aproximadamente 300 a aproximadamente 800 pg*h/ml, aproximadamente 300 a aproximadamente 700 pg*h/ml, aproximadamente 400 a aproximadamente 800 pg*h/ml, aproximadamente 500 a aproximadamente 1000 pg*h/ml, aproximadamente 750 a aproximadamente 1250 pg*h/ml, o aproximadamente 750 a aproximadamente 1500 pg*h/ml.
- 20 En algunas realizaciones, el AUC_{0-inf} para una dosis de 10 mg de betahistina, administrada por vía intranasal, varía de aproximadamente 80 % a aproximadamente 125 % de aproximadamente 650 pg*h/ml, aproximadamente 700 pg*h/ml, aproximadamente 800 pg*h/ml, aproximadamente 900 pg*h/ml, aproximadamente 1000 pg*h/ml, aproximadamente 1250 pg*h/ml, aproximadamente 1500 pg*h/ml, aproximadamente 1750 pg*h/ml, o aproximadamente 2000 pg*h/ml.
- 25 En algunas otras realizaciones, el AUC_{0-inf} para una dosis de betahistina de 10 mg, administrada por vía intranasal, varía de aproximadamente 80 % a aproximadamente 125 % de aproximadamente 650 a aproximadamente 1000 pg*h/ml, aproximadamente 650 a aproximadamente 1250 pg*h/ml, aproximadamente 700 a aproximadamente 1400 pg*h/ml, aproximadamente 700 a aproximadamente 1200 pg*h/ml, aproximadamente 700 a 1000 pg*h/ml, aproximadamente 800 a aproximadamente 1200 pg*h/ml, aproximadamente 800 a aproximadamente 1400 pg*h/ml, aproximadamente 800 a aproximadamente 1600 pg*h/ml, aproximadamente 1000 a aproximadamente 1500 pg*h/ml, o aproximadamente 1000 a aproximadamente 2000 pg*h/ml.
- 30 En algunas realizaciones, el AUC_{0-inf} para una dosis de 20 mg de betahistina, administrada por vía intranasal, varía de aproximadamente 80 % a aproximadamente 125 % de aproximadamente 1600 pg*h/ml, aproximadamente 1700 pg*h/ml, aproximadamente 1800 pg*h/ml, aproximadamente 1900 pg*h/ml, aproximadamente 2000 pg*h/ml, aproximadamente 2250 pg*h/ml, aproximadamente 2500 pg*h/ml, aproximadamente 2750 pg*h/ml, aproximadamente 3000 pg*h/ml, o aproximadamente 3500 pg*h/ml.
- 35 En algunas otras realizaciones, el AUC_{0-inf} para una dosis de betahistina de 20 mg, administrada por vía intranasal, varía de aproximadamente 80 % a aproximadamente 125 % de aproximadamente 1600 a aproximadamente 2000 pg*h/ml, aproximadamente 1600 a aproximadamente 2200 pg*h/ml, aproximadamente 1600 a aproximadamente 2400 pg*h/ml, aproximadamente 1600 a aproximadamente 2600 pg*h/ml, aproximadamente 1800 a aproximadamente 2400 pg*h/ml, aproximadamente 1800 a aproximadamente 2600 pg*h/ml, aproximadamente 1800 a aproximadamente 2800 pg*h/ml, aproximadamente 2000 a aproximadamente 3000 pg*h/ml, aproximadamente 2000 a aproximadamente 2500 pg*h/ml, aproximadamente 2000 a aproximadamente 2800 pg*h/ml, aproximadamente 2250 a aproximadamente 3250 pg*h/ml, aproximadamente 2250 a aproximadamente 3000 pg*h/ml, aproximadamente 2500 a aproximadamente 3500 pg*h/ml, o aproximadamente 2500 a aproximadamente 3000 pg*h/ml.
- 40 En algunas realizaciones, el AUC_{0-inf} para una dosis de 40 mg de betahistina, administrada por vía intranasal, varía de aproximadamente 80 % a aproximadamente 125 % de aproximadamente 2800 pg*h/ml, aproximadamente 2900 pg*h/ml, aproximadamente 2950 pg*h/ml, aproximadamente 3000 pg*h/ml, aproximadamente 3100 pg*h/ml, aproximadamente 3200 pg*h/ml, aproximadamente 3300 pg*h/ml, aproximadamente 3400 pg*h/ml, aproximadamente 3500 pg*h/ml, aproximadamente 3600 pg*h/ml, aproximadamente 3700 pg*h/ml, aproximadamente 3800 pg*h/ml, aproximadamente 3900 pg*h/ml, aproximadamente 4000 pg*h/ml, aproximadamente 4250 pg*h/ml, aproximadamente 4500 pg*h/ml, aproximadamente 4750 pg*h/ml, aproximadamente 5000 pg*h/ml, aproximadamente 5250 pg*h/ml, aproximadamente 5500 pg*h/ml, aproximadamente 5750 pg*h/ml, o aproximadamente 6000 pg*h/ml.
- 45 En algunas otras realizaciones, el AUC_{0-inf} para una dosis de 40 mg de betahistina, administrada por vía intranasal, varía de aproximadamente 80 % a aproximadamente 125 % de aproximadamente 2800 a aproximadamente 3300 pg*h/ml, aproximadamente 2800 a aproximadamente 3500 pg*h/ml, aproximadamente 2800 a aproximadamente 3800 pg*h/ml, aproximadamente 3000 a aproximadamente 3500 pg*h/ml, aproximadamente 3500 a aproximadamente 3750 pg*h/ml, aproximadamente 3000 a aproximadamente 4000 pg*h/ml, aproximadamente 3250 hasta aproximadamente
- 55

4250 pg*h/ml, aproximadamente 3250 hasta aproximadamente 4500 pg*h/ml, aproximadamente 3500 hasta aproximadamente 4500 pg*h/ml, aproximadamente 3500 hasta aproximadamente 4000 pg*h/ml, aproximadamente 3750 hasta aproximadamente 4750 pg*h/ml, aproximadamente 3750 a aproximadamente 4500 pg*h/ml, aproximadamente 4000 a aproximadamente 5000 pg*h/ml, aproximadamente 4500 a aproximadamente 5500 pg*h/ml, o aproximadamente 5000 a aproximadamente 6000 pg*h/ml.

En algunas realizaciones, el AUC_{0-inf} para una dosis de betahistina de 60 mg, administrada por vía intranasal, varía de aproximadamente 80 % a aproximadamente 125 % de aproximadamente 5300 pg*h/ml, 5400 pg*h/ml, 5500 pg*h/ml, aproximadamente 5750 pg*h/ml, 6000 pg*h/ml, 6250 pg*h/ml, 6500 pg*h/ml, 6750 pg*h/ml, 7000 pg*h/ml, 7250 pg*h/ml, 7500 pg*h/ml, 7750 pg*h/ml, o aproximadamente 8000 pg*h/ml.

En algunas otras realizaciones, el AUC_{0-inf} para una dosis de betahistina de 60 mg, administrada por vía intranasal, varía de aproximadamente 80 % a aproximadamente 125 % de aproximadamente 5300 a aproximadamente 5800 pg*h/ml, aproximadamente 5400 a aproximadamente 5900 pg*h/ml, aproximadamente 5500 a aproximadamente 6000 pg*h/ml, aproximadamente 5400 a aproximadamente 6200 pg*h/ml, aproximadamente 5500 a aproximadamente 6400 pg*h/ml, aproximadamente 5500 a aproximadamente 6700 pg*h/ml, aproximadamente 5500 hasta aproximadamente 6900 pg*h/ml, aproximadamente 5700 hasta aproximadamente 6300 pg*h/ml, aproximadamente 5700 hasta aproximadamente 6500 pg*h/ml, aproximadamente 5700 hasta aproximadamente 6700 pg*h/ml, aproximadamente 5900 hasta aproximadamente 6500 pg*h/ml, aproximadamente 5900 a aproximadamente 6700 pg*h/ml, aproximadamente 6000 a aproximadamente 7250 pg*h/ml, aproximadamente 6000 a aproximadamente 7000 pg*h/ml, aproximadamente 6000 a aproximadamente 7500 pg*h/ml.

En algunas realizaciones, el AUC_{0-inf} para una dosis de betahistina de 80 mg, administrada por vía intranasal, varía de aproximadamente 80 % a aproximadamente 125 % de aproximadamente 7500 pg*h/ml, 7750 pg*h/ml, 8000 pg*h/ml, 8250 pg*h/ml, 8500 pg*h/ml, 8750 pg*h/ml, 9000 pg*h/ml, 9250 pg*h/ml, 9500 pg*h/ml, 9750 pg*h/ml, o 10000 pg*h/ml.

En algunas otras realizaciones, el AUC_{0-inf} para una dosis de betahistina de 80 mg, administrada por vía intranasal, varía de aproximadamente 80 % a aproximadamente 125 % de aproximadamente 7300 a aproximadamente 8000 pg*h/ml, aproximadamente 7500 a aproximadamente 8200 pg*h/ml, aproximadamente 7500 a aproximadamente 8000 pg*h/ml, aproximadamente 7500 a aproximadamente 8500 pg*h/ml, aproximadamente 7750 a aproximadamente 8500 pg*h/ml, aproximadamente 7750 a aproximadamente 8750 pg*h/ml, aproximadamente 8000 a aproximadamente 8500 pg*h/ml, aproximadamente 8000 a aproximadamente 8750 pg*h/ml, aproximadamente 8000 a aproximadamente 9000 pg*h/ml, aproximadamente 8250 a aproximadamente 9000 pg*h/ml, aproximadamente 8250 a aproximadamente 8750 pg*h/ml, aproximadamente 8250 a aproximadamente 9250 pg*h/ml, aproximadamente 8500 a aproximadamente 9500 pg*h/ml, o aproximadamente 8500 a aproximadamente 9000 pg*h/ml.

En una realización, la biodisponibilidad absoluta (%F) de betahistina administrada por vía intranasal es de aproximadamente 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 % o 90 %. En una realización, la biodisponibilidad absoluta (%F) de betahistina administrada por vía intranasal es de aproximadamente 30-80 %, aproximadamente 25-75 %, aproximadamente 20-60 %, aproximadamente 10-50 %, aproximadamente 30-60 %, aproximadamente 40-60 %, aproximadamente 40-70 %, aproximadamente 40-80 %, o aproximadamente 50-80 %.

En una realización, la biodisponibilidad relativa (F_{rel}) para 5 mg de betahistina administrada por vía intranasal es de aproximadamente 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, o 25 veces la biodisponibilidad oral. En una realización, la biodisponibilidad relativa para 10 mg de betahistina administrada por vía intranasal es aproximadamente 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 o 29 veces la biodisponibilidad oral. En una realización, la biodisponibilidad relativa para 20 mg de betahistina administrada por vía intranasal es aproximadamente 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41 o 42 veces la biodisponibilidad oral. En una realización, la biodisponibilidad relativa para 40 mg de betahistina administrada por vía intranasal es aproximadamente 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45 o 46 veces la biodisponibilidad oral. En una realización, la biodisponibilidad relativa para 60 mg de betahistina administrada por vía intranasal es de aproximadamente 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69 o 70 veces la biodisponibilidad oral. En una realización, la biodisponibilidad relativa para 80 mg de betahistina administrada por vía intranasal es de aproximadamente 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 u 80 veces la biodisponibilidad oral. En una realización, la biodisponibilidad relativa para 100 mg de betahistina administrada por vía intranasal es de aproximadamente 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 o 90 veces la biodisponibilidad oral.

En una realización, la biodisponibilidad relativa para betahistina administrada por vía intranasal es de hasta aproximadamente 10-25, aproximadamente 15-30, aproximadamente 20-40, aproximadamente 20-30, aproximadamente 20-50, aproximadamente 25-40, aproximadamente 25-45, aproximadamente 25-50, aproximadamente 15-45, aproximadamente 30-60 veces la biodisponibilidad oral.

En una realización, la $t_{1/2}$ (vida media aparente) de betahistina determinada con base en una administración de dosis única de la composición farmacéutica de la presente divulgación es aproximadamente 0.07 h o mayor, aproximadamente 0.08 h o mayor, aproximadamente 0.09 h o mayor, aproximadamente 0.1 h o mayor, aproximadamente 0.2 h o mayor, aproximadamente 0.3 h o mayor, aproximadamente 0.4 h o mayor, aproximadamente 0.5 h o mayor, aproximadamente 0.6 h o mayor, aproximadamente 0.6 h o mayor, aproximadamente 0.8 h o mayor, aproximadamente 0.9 h o más, o aproximadamente 1.0 h o más. En un ejemplo, el $t_{1/2}$ se determina con base en una administración de dosis única de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 250 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En un ejemplo, el $t_{1/2}$ se determina con base en una administración de dosis única de aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg o aproximadamente 200 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable.

En una realización, la $t_{1/2}$ (vida media aparente) de betahistina determinada con base en una administración de dosis única de la composición farmacéutica intranasal de la presente divulgación es aproximadamente 0.07 h o mayor, aproximadamente 0.08 h o mayor, aproximadamente 0.09 h o mayor, aproximadamente 0.1 h o mayor, aproximadamente 0.2 h o mayor, aproximadamente 0.3 h o mayor, aproximadamente 0.4 h o mayor, aproximadamente 0.5 h o mayor, aproximadamente 0.6 h o mayor, aproximadamente 0.6 h o mayor, aproximadamente 0.8 h o mayor, aproximadamente 0.9 h o mayor, o aproximadamente 1.0 h o mayor. En una realización, el $t_{1/2}$ de betahistina determinado con base en una administración de dosis única de la composición farmacéutica intranasal de la presente divulgación es de aproximadamente 0.4 h o más o aproximadamente 0.8 h o más. En una realización, la $t_{1/2}$ de betahistina determinada con base en una dosis única de la composición farmacéutica intranasal de la presente divulgación es aproximadamente 0.5 h o aproximadamente 0.9 h.

En un ejemplo, el $t_{1/2}$ se determina con base en una administración de dosis intranasal única de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En un ejemplo, el $t_{1/2}$ se determina con base en una administración de dosis intranasal única de aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 9 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 11 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 13 mg, aproximadamente 14 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 16 mg, aproximadamente 17 mg, aproximadamente 18 mg, aproximadamente 19 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 21 mg, aproximadamente 22 mg, aproximadamente 23 mg, aproximadamente 24 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 26 mg, aproximadamente 27 mg, aproximadamente 28 mg, aproximadamente 29 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 31 mg, aproximadamente 32 mg, aproximadamente 33 mg, aproximadamente 34 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 36 mg, aproximadamente 37 mg, aproximadamente 38 mg, aproximadamente 39 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 41 mg, aproximadamente 42 mg, aproximadamente 43 mg, aproximadamente 44 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 46 mg, aproximadamente 47 mg, aproximadamente 48 mg, aproximadamente 49 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 51 mg, aproximadamente 52 mg, aproximadamente 53 mg, aproximadamente 54 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 56 mg, aproximadamente 57 mg, aproximadamente 58 mg, aproximadamente 59 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 61 mg, aproximadamente 62 mg, aproximadamente 63 mg, aproximadamente 64 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 66 mg, aproximadamente 67 mg, aproximadamente 68 mg, aproximadamente 69 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 71 mg, aproximadamente 72 mg, aproximadamente 73 mg, aproximadamente 74 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 76 mg, aproximadamente 77 mg, aproximadamente 78 mg, aproximadamente 79 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 81 mg, aproximadamente 82 mg, aproximadamente 83 mg, aproximadamente 84 mg, aproximadamente 85 mg, aproximadamente 86 mg, aproximadamente 87 mg, aproximadamente 88 mg, aproximadamente 89 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 91 mg, aproximadamente 92 mg, aproximadamente 93 mg, aproximadamente 94 mg, aproximadamente 95 mg, aproximadamente 96 mg, aproximadamente 97 mg, aproximadamente 98 mg, aproximadamente 99 mg o aproximadamente 100 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En un ejemplo, el $t_{1/2}$ se determina con base en una administración de dosis intranasal única de aproximadamente 20 mg o aproximadamente 40 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En otro ejemplo, el $t_{1/2}$ se determina con base en una administración de dosis intranasal única de aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg o aproximadamente 200 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable.

En una realización, la composición farmacéutica de la presente divulgación proporciona una C_{max} detectable de 2-PAA (ácido 2-piridilacético) en la concentración plasmática humana tras la administración de una dosis única de la composición farmacéutica de la presente divulgación. En una realización, la C_{max} de 2-PAA en la concentración

plasmática humana tras la administración de una dosis única de la composición farmacéutica de la presente divulgación es al menos aproximadamente 15 ng/ml o al menos aproximadamente 50 ng/ml. En un ejemplo, la C_{max} de 2-PAA se mide después de una administración de dosis única de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 250 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En un ejemplo, la C_{max} de 2-PAA se mide después de una administración de dosis única de aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg o aproximadamente 200 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En otras realizaciones, la C_{max} de 2-PAA para una dosis de betahistina de 5 mg, administrada por vía intranasal, varía de aproximadamente 80 % a aproximadamente 125 % de aproximadamente 65 ng/ml; aproximadamente 80 % a aproximadamente 125 % de aproximadamente 150 ng/ml para una dosis de 10 mg de betahistina, administrada por vía intranasal; aproximadamente 80 % a aproximadamente 125 % de aproximadamente 370 ng/ml para una dosis de betahistina de 20 mg, administrada por vía intranasal; y aproximadamente 80 % a aproximadamente 125 % de aproximadamente 520 ng/ml durante 40 días de betahistina administrados por vía intranasal. En otras realizaciones, la C_{max} de 2-PAA para una dosis de betahistina de 5 mg, administrada por vía intranasal, varía de aproximadamente 80 % a aproximadamente 125 % de aproximadamente 16 a aproximadamente 95 ng/ml; aproximadamente 80 % a aproximadamente 125 % de aproximadamente 115 ng/ml a aproximadamente 175 ng/ml para una dosis de 10 mg de betahistina, administrada por vía intranasal; aproximadamente 80 % a aproximadamente 125 % de aproximadamente 250 a aproximadamente 430 g / ml para una dosis de 20 mg de betahistina, administrada por vía intranasal; y aproximadamente 80 % a aproximadamente 125 % de aproximadamente 290 a aproximadamente 690 ng/ml durante 40 días de betahistina administrados por vía intranasal.

En una realización, la C_{max} de 2-PAA en la concentración plasmática humana tras la administración de una dosis única de la composición farmacéutica intranasal de la presente divulgación es de al menos aproximadamente 15 ng/ml o al menos aproximadamente 50 ng/ml. En una realización, la C_{max} de 2-PAA en la concentración plasmática humana tras la administración de una dosis única de la composición farmacéutica intranasal de la presente divulgación es al menos aproximadamente 10 ng/ml, al menos aproximadamente 15 ng/ml, al menos aproximadamente 20 ng/ml, al menos aproximadamente 25 ng/ml, al menos aproximadamente 30 ng/ml, al menos aproximadamente 35 ng/ml, al menos aproximadamente 40 ng/ml, al menos aproximadamente 45 ng/ml, al menos aproximadamente 50 ng/ml, al menos aproximadamente 55 ng/ml, al menos aproximadamente 60 ng/ml, al menos aproximadamente 65 ng/ml, al menos aproximadamente 70 ng/ml, al menos aproximadamente 75 ng/ml, al menos aproximadamente 80 ng/ml, al menos aproximadamente 85 ng/ml, al menos aproximadamente 90 ng/ml, al menos aproximadamente 95 ng/ml, al menos aproximadamente 100 ng/ml, al menos aproximadamente 150 ng/ml, al menos aproximadamente 200 ng/ml, al menos aproximadamente 250 ng/ml, al menos aproximadamente 300 ng/ml, al menos aproximadamente 400 ng/ml, al menos aproximadamente 450 ng/ml, al menos aproximadamente 500 ng/ml o al menos aproximadamente 550 ng/ml.

En una realización, la C_{max} de 2-PAA en la concentración plasmática humana tras la administración de una dosis única de la composición farmacéutica intranasal de la presente divulgación es al menos aproximadamente 60 ng/ml. En un ejemplo, la C_{max} de 2-PAA en la concentración plasmática humana se mide tras la administración de una dosis única de la composición farmacéutica intranasal que comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En un ejemplo, la C_{max} de 2-PAA se mide después de una administración de dosis intranasal única de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 100 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En un ejemplo, la C_{max} de 2-PAA se mide después de una administración de dosis intranasal única de aproximadamente 20 mg o aproximadamente 40 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En otro ejemplo, la C_{max} de 2-PAA se mide después de una administración de dosis intranasal única de aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg o aproximadamente 200 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable.

En una realización, la composición farmacéutica de la presente divulgación proporciona un t_{max} de 2-PAA en la concentración plasmática humana tras la administración de una dosis única de la composición farmacéutica de la presente divulgación. En una realización, el t_{max} de 2-PAA en la concentración plasmática humana tras la administración de una dosis única de la composición farmacéutica de la presente divulgación es aproximadamente 0.6 h o mayor, aproximadamente 0.7 h o mayor, aproximadamente 0.8 h o mayor, aproximadamente 0.9 h o mayor, aproximadamente 1 h o mayor, aproximadamente 1.1 h o mayor, aproximadamente 1.2 h o mayor, aproximadamente 1.25 h o mayor, aproximadamente 1.3 h o mayor, aproximadamente 1.4 h o mayor, o aproximadamente 1.5 h o mayor. En un ejemplo, el t_{max} se mide después de una administración de dosis única de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 250 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En un ejemplo, el t_{max} se mide después de una dosis única de aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg,

aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg o aproximadamente 200 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable.

En una realización, el t_{max} de 2-PAA en la concentración plasmática humana tras la administración de una dosis única de la composición farmacéutica intranasal de la presente divulgación es de aproximadamente 1.0 h. En una
5 realización, el t_{max} de 2-PAA en la concentración plasmática humana tras la administración de una dosis única de la composición farmacéutica intranasal de la presente divulgación es aproximadamente 0.9 h o más, aproximadamente 1,0 h o más, aproximadamente 1,1 h o más, o aproximadamente 1,2 h o mayor. En un ejemplo, el t_{max} de 2-PAA en la concentración plasmática humana se determina tras la administración de una dosis única de la composición farmacéutica intranasal que comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En un ejemplo, el t_{max} de 2-PAA se determina después de una administración de dosis intranasal única de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 100 mg, de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En un ejemplo, el t_{max} de 2-PAA se determina después de una administración de dosis intranasal única de aproximadamente 20 mg o aproximadamente 40 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En otro ejemplo, el t_{max} de 2-PAA se determina después de una administración de dosis intranasal única de aproximadamente
10 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg o aproximadamente 200 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable.

En una realización, la composición farmacéutica de la presente divulgación proporciona un $AUC_{0-final}$ de 2-PAA en la concentración plasmática humana tras la administración de una dosis única de la composición farmacéutica de la presente divulgación de al menos aproximadamente 100 h*ng/ml, al menos aproximadamente 200 h*ng/ml, al menos aproximadamente 250 h*ng/ml, al menos aproximadamente 300 h*ng/ml, al menos aproximadamente 400 h*ng/ml, al menos aproximadamente 500 h*ng/ml, al menos aproximadamente 600 h*ng/ml, al menos aproximadamente 700 h*ng/ml, al menos aproximadamente 800 h*ng/ml, al menos aproximadamente 900 h*ng/ml, al menos aproximadamente 1000 h*ng/ml, al menos aproximadamente 1100 h*ng/ml, al menos aproximadamente 1200 h*ng/ml, al menos aproximadamente 1300 h*ng/ml, al menos aproximadamente 1400 h*ng/ml, al menos aproximadamente 1500 h*ng/ml, al menos aproximadamente 1600 h*ng/ml, al menos aproximadamente 1700 h*ng/ml, al menos aproximadamente 1800 h*ng/ml, al menos aproximadamente 1900 h*ng/ml, al menos aproximadamente 2000 h*ng/ml, al menos aproximadamente 2100 h*ng/ml, al menos aproximadamente 2200 h*ng/ml, al menos aproximadamente 2300 h*ng/ml, al menos aproximadamente 2400 h*ng/ml, al menos aproximadamente 2500 h*ng/ml, al menos aproximadamente 2600 h*ng/ml, al menos aproximadamente 2700 h*ng/ml, al menos aproximadamente 2800 h*ng/ml, al menos aproximadamente 2900 h*ng/ml, o al menos aproximadamente 3000 h*ng/ml, al menos aproximadamente 3100 h*ng/ml, al menos aproximadamente 3200 h*ng/ml, al menos aproximadamente 3300 h*ng/ml, al menos aproximadamente 3400 h*ng/ml, o al menos aproximadamente 3500 h*ng/ml. En un ejemplo, el $AUC_{0-final}$ de 2-PAA se mide después de una administración de dosis única de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable.
20 25 30 35

En un ejemplo, el $AUC_{0-final}$ del 2-PAA en la concentración plasmática humana se determina tras la administración de una dosis única de la composición farmacéutica intranasal que comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En un ejemplo, el $AUC_{0-final}$ de 2-PAA se determina después de una dosis intranasal única de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 100 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En un ejemplo, el $AUC_{0-final}$ de 2-PAA se determina después de una administración de dosis intranasal única de aproximadamente 20 mg o aproximadamente 40 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En otro ejemplo, el $AUC_{0-final}$ de 2-PAA se determina después de una administración de dosis intranasal única de aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg o aproximadamente 200 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable.
40 45

En diversas realizaciones, el $AUC_{0-final}$ de 2-PAA varía de aproximadamente 80 % a 125 % de aproximadamente 390 ng*h/ml para una dosis de 5 mg de betahistina administrada por vía intranasal; aproximadamente 80 %-125 % de aproximadamente 730 ng*h/ml para una dosis de 10 mg de betahistina administrada por vía intranasal; aproximadamente 80 %-125 % de aproximadamente 2000 ng*h/ml para una dosis de 20 mg de betahistina administrada por vía intranasal; y aproximadamente 80 %-125 % de aproximadamente 2800 ng*h/ml para una dosis de 40 mg de betahistina administrada por vía intranasal.
50

En una realización, la composición farmacéutica de la presente divulgación proporciona un AUC_{0-inf} de 2-PAA en concentración plasmática humana tras la administración de una dosis única de la composición farmacéutica de la presente divulgación de al menos aproximadamente 100 h*ng/ml, al menos aproximadamente 200 h*ng/ml, al menos
55

aproximadamente 250 h*ng/ml, al menos aproximadamente 300 h*ng/ml, al menos aproximadamente 400 h*ng/ml, al menos aproximadamente 500 h*ng/ml, al menos aproximadamente 600 h*ng/ml, al menos aproximadamente 700 h*ng/ml, al menos aproximadamente 800 h*ng/ml, al menos aproximadamente 900 h*ng/ml, al menos aproximadamente 1000 h*ng/ml, al menos aproximadamente 1100 h*ng/ml, al menos aproximadamente 1200 h*ng/ml, al menos aproximadamente 1300 h*ng/ml, al menos aproximadamente 1400 h*ng/ml, al menos aproximadamente 1500 h*ng/ml, al menos aproximadamente 1600 h*ng/ml, al menos aproximadamente 1700 h*ng/ml, al menos aproximadamente 1800 h*ng/ml, al menos aproximadamente 1900 h*ng/ml, al menos aproximadamente 2000 h*ng/ml, al menos aproximadamente 2100 h*ng/ml, al menos aproximadamente 2200 h*ng/ml, al menos aproximadamente 2300 h*ng/ml, al menos aproximadamente 2400 h*ng/ml, al menos aproximadamente 2500 h*ng/ml, al menos aproximadamente 2600 h*ng/ml, al menos aproximadamente 2700 h*ng/ml, al menos aproximadamente 2800 h*ng/ml, al menos aproximadamente 2900 h*ng/ml, al menos aproximadamente 3000 h*ng/ml, al menos aproximadamente 3100 h*ng/ml, al menos aproximadamente 3200 h*ng/ml, al menos aproximadamente 3300 h*ng/ml, al menos aproximadamente 3400 h*ng/ml, o al menos aproximadamente 3500 h*ng/ml. En un ejemplo, el AUC_{0-inf} de 2-PAA se mide después de una administración de dosis única de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable.

En un ejemplo, el AUC_{0-inf} de 2-PAA en la concentración plasmática humana se determina tras la administración de una dosis única de la composición farmacéutica intranasal que comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En un ejemplo, el AUC_{0-inf} de 2-PAA se determina después de una dosis intranasal única de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 100 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En un ejemplo, el AUC_{0-inf} de 2-PAA se determina después de una administración de dosis intranasal única de aproximadamente 20 mg o aproximadamente 40 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En otro ejemplo, el AUC_{0-inf} de 2-PAA se determina después de una administración de dosis intranasal única de aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg o aproximadamente 200 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable.

En diversas realizaciones, el AUC_{0-inf} de 2-PAA varía de aproximadamente 80 %-125 % de aproximadamente 430 ng•h/ml para una dosis de 5 mg de betahistina administrada por vía intranasal; aproximadamente 80 %-125 % de aproximadamente 760 ng•h/ml para una dosis de 10 mg de betahistina administrada por vía intranasal; aproximadamente 80 %-125 % de aproximadamente 2000 ng•h/ml para una dosis de 20 mg de betahistina administrada por vía intranasal; y aproximadamente 80 %-125 % de aproximadamente 2900 ng•h/ml para una dosis de 40 mg de betahistina administrada por vía intranasal.

En una realización, la t_{1/2} (vida media aparente) de 2-PAA determinada con base en una administración de dosis única de la composición farmacéutica de la presente divulgación es aproximadamente 2.5 h o más, aproximadamente 2.6 h o más, aproximadamente 2.7 h o más, aproximadamente 2.8 h o más, aproximadamente 2.9 h o más, aproximadamente 3.0 h o más, aproximadamente 3.1 h o más, aproximadamente 3.2 h o más, aproximadamente 3.3 h o más, aproximadamente 3.4 h o más, aproximadamente 3.5 h o mayor, aproximadamente 3.6 h o mayor, aproximadamente 3.7 h o mayor, aproximadamente 3.8 h o mayor, aproximadamente 3.9 h o mayor, aproximadamente 4.0 h o mayor, aproximadamente 4.1 h o mayor, aproximadamente 4.2 h o mayor, aproximadamente 4.3 h o mayor, aproximadamente 4.4 h o más, o aproximadamente 4.5 h o más. En un ejemplo, el t_{1/2} de 2-PAA se determina con base en una administración de dosis única de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En un ejemplo, el t_{1/2} es de 2-PAA determinado con base en una administración de dosis única de aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg o aproximadamente 200 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable.

En una realización, la composición farmacéutica de la presente divulgación puede ser útil en métodos para uso en el tratamiento o profilaxis de trastornos vestibulares. En otra realización, la composición farmacéutica de la presente divulgación puede ser útil en métodos para su uso en el tratamiento o la profilaxis de trastornos neurootológicos. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de la presente divulgación puede ser útil en métodos para su uso en el tratamiento o la profilaxis de trastornos otológicos y/o neurológicos.

En una realización, la composición farmacéutica de la presente divulgación puede ser útil en métodos para uso en el tratamiento o profilaxis de la disfunción del oído interno o trastorno del oído interno. En una realización, los trastornos del oído interno incluyen tinnitus, vértigo vestibular, enfermedad de Meniere, inflamación o infección del oído interno, trastorno del oído autoinmune o pérdida de audición. En una realización, la composición farmacéutica de la presente divulgación puede ser útil en métodos para uso en el tratamiento o la profilaxis de tinnitus, vértigo vestibular,

enfermedad de Meniere y pérdida auditiva. En una realización, la composición farmacéutica de la presente divulgación puede ser útil para tratar el vértigo vestibular. En otra realización, la composición farmacéutica de la presente divulgación puede ser útil para tratar la enfermedad de Meniere. En una realización, el vértigo vestibular puede incluir vértigo posicional paroxístico benigno, neuritis vestibular y otros vértigos vestibulares periféricos.

5 En una realización, la composición farmacéutica de la presente divulgación puede ser útil en métodos para uso en el tratamiento o profilaxis o prevención de vértigo, vértigo vestibular y/o ataques de vértigo. En otra realización, la composición farmacéutica de la presente divulgación puede ser útil para reducir o reducir los síntomas de vértigo, vértigo vestibular y/o ataques de vértigo.

10 En una realización, la composición farmacéutica de la presente divulgación puede ser útil en métodos para uso en el tratamiento o profilaxis de la disfunción de la trompa de Eustaquio.

En una realización, la composición farmacéutica de la presente divulgación puede ser útil para tratar o aliviar los síntomas del trastorno del oído interno. En una realización, la disfunción del oído interno y/o los síntomas del trastorno del oído interno incluyen pérdida auditiva (incluida la pérdida auditiva aguda), tinnitus, náuseas y mareos. En una realización, la composición farmacéutica de la presente divulgación puede ser útil para tratar la pérdida auditiva. En otra realización, la composición farmacéutica de la presente divulgación puede ser útil para tratar la pérdida auditiva aguda.

15 En una realización, la composición farmacéutica de la presente divulgación puede ser útil como parte de una terapia vestibular. En algunas realizaciones, la terapia vestibular es la rehabilitación vestibular.

20 En una realización, la composición farmacéutica de la presente divulgación puede ser útil para la rehabilitación vestibular. En una realización, la composición farmacéutica de la presente divulgación puede ser útil para tratar el trastorno del oído interno o los síntomas del mismo con o además de la rehabilitación vestibular. En una realización, la composición farmacéutica de la presente divulgación puede ser útil para tratar el trastorno del oído interno o los síntomas del mismo para facilitar la rehabilitación vestibular.

25 Sin limitarse a ninguna teoría, se cree que la betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma actúa como un agonista parcial del receptor H1 (H1R) y/o un antagonista inverso del receptor H3 (H3R). H1R y H3R junto con el receptor H2 (H2R) y el receptor H4 (H4R) son subtipos de receptores acoplados a la proteína G de los receptores de histamina, es decir, receptores que se unen a la histamina.

30 Sin limitarse a ninguna teoría, la composición farmacéutica de la presente divulgación puede contribuir a aumentar el flujo sanguíneo del oído interno, tal como el flujo sanguíneo coclear y vestibular, y/o el flujo sanguíneo cerebral. En otra realización, la composición farmacéutica de la presente divulgación se puede usar para aumentar el recambio de histamina y mejorar la liberación de histamina en el sistema nervioso central (SNC), lo que puede reequilibrar la actividad neuronal de los complejos del núcleo vestibular en ambos lados del sistema vestibular. En una realización, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación se pueden usar para inhibir la activación neuronal en los núcleos vestibulares. En otra realización, la composición farmacéutica de la presente divulgación puede usarse para contribuir a la regulación positiva de la histamina, que induce la excitación cerebral general que favorece la actividad sensoriomotora. En una realización, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación pueden usarse para facilitar la compensación vestibular y/o la compensación vestibular central.

35 En una realización, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones moduladas con histamina. En otra realización, la composición farmacéutica de la presente divulgación puede ser útil en el tratamiento de enfermedades o afecciones moduladas con H1R. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones moduladas con H3R.

40 En una realización, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación pueden ser útiles en el tratamiento de la obesidad, trastornos alimentarios, trastornos cognitivos, trastornos por déficit de atención, procesos de memoria, demencia y trastornos cognitivos tales como la enfermedad de Alzheimer y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad, trastorno bipolar, mejora cognitiva, déficits cognitivos en trastornos psiquiátricos, déficits de memoria, déficit de aprendizaje, demencia, deterioro cognitivo leve, migraña, alteración del estado de ánimo y atención, cinetosis, narcolepsia, inflamación neurogénica, trastorno obsesivo compulsivo, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, depresión, epilepsia y ataques o convulsiones; trastornos del sueño como la narcolepsia, disfunción vestibular como la enfermedad de Meniere, migraña, cinetosis, dolor, abuso de drogas, depresión, epilepsia, desfase horario, vigilia, síndrome de Tourette, vértigo y similares, así como trastornos cardiovasculares como el infarto agudo de miocardio, cáncer tal como carcinoma cutáneo, carcinoma medular de tiroides y melanoma; trastornos respiratorios tales como asma, trastornos gastrointestinales, inflamación y shock séptico, diabetes, diabetes tipo II, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, síndrome de ovario poliquístico, síndrome X y similares.

En una realización, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación pueden ser útiles en el tratamiento de la obesidad, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, enfermedad cerebrovascular, demencia, narcolepsia, trastornos del sueño, Parkinson, adicción, esquizofrenia, síndrome de Gilles de la Tourette y/o la enfermedad de Alzheimer.

- 5 En una realización, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación pueden ser útiles para tratar o reducir el aumento de peso. En algunas realizaciones, el aumento de peso no deseado puede desencadenarse mediante la administración de ciertos fármacos. Por ejemplo, los medicamentos antipsicóticos que actúan sobre los receptores de histamina, como la olanzapina, pueden desencadenar un aumento de peso (Barak et al. *Journal of Psychopharmacology*, 2016, Vol. 30(3) 237-241). Por consiguiente, la presente divulgación proporciona un método
10 para reducir el aumento de peso inducido por fármacos antipsicóticos que actúan sobre los receptores de histamina, que comprende administrar intranasalmente la composición farmacéutica de la presente divulgación.

- En un ejemplo, la betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se puede administrar a un sujeto que la necesite por vías que incluyen nasal (por ejemplo, solución, pulverización, gotas, aerosol, geles), por vía oral (por ejemplo, tabletas, cápsulas, gránulos, jarabes, elixires o polvos) por vía sublingual, bucal, parenteral (por ejemplo,
15 inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intratecal o intracisternal), o técnicas de infusión (por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estériles) (por ejemplo, parche para la piel, crema o pomada que libera fármacos), intravaginalmente, por vía húmeda, transdérmica, intradérmica, pulmonar, intrauterina, mediante el uso de un aerosol o rectal (por ejemplo, supositorios, en formulaciones de unidades de dosificación que contienen sustancias no tóxicas, vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables). En un ejemplo, la betahistina
20 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra por vía nasal. En un ejemplo, la betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra por administración intranasal.

- En una realización, el suministro intranasal de la composición farmacéutica de la presente divulgación es ventajoso para permitir el suministro sistémico no invasivo. En otra realización, el suministro intranasal de la composición farmacéutica de la presente divulgación evita o reduce el metabolismo de primer paso de betahistina (en comparación
25 con la betahistina oral). En una realización, el suministro intranasal de la composición farmacéutica de la presente divulgación evita o reduce los efectos secundarios gástricos (en comparación con la betahistina oral). En otra realización, el suministro intranasal de la composición farmacéutica de la presente divulgación es ventajoso para lograr un inicio rápido de la acción de betahistina.

- En un ejemplo, la composición farmacéutica de la presente divulgación se administra por vía nasal en gotas,
30 pulverización, gel, pomada, crema, polvo o suspensión. En un ejemplo, la composición farmacéutica de la presente divulgación se administra por vía nasal usando un dispensador o un dispositivo (por ejemplo, una ampolla de dosis única, pulverización dosificada, un atomizador, un nebulizador, una bomba, una almohadilla nasal, una esponja nasal o un cápsula de gelatina dura) o cualquier otro método de administración nasal que se conozca en la literatura farmacéutica.

- 35 En un ejemplo, los dispositivos para la administración nasal de composiciones farmacéuticas líquidas de la presente divulgación incluyen una pipeta (por ejemplo, pipetas de dosis unitarias); un gotero que incluye goteros multidosis; catéter de Rhinyle; un inhalador de vapor; bombas de pulverización mecánicas, que incluyen botellas exprimidoras, bombas de pulverización de dosis medida multidosis, bombas de pulverización de dosis única o doble, bombas de pulverización multidosis bidireccionales; sistemas de pulverización/atomizadores impulsados por gas y
40 nebulizadores/atomizadores alimentados eléctricamente. En un ejemplo, los dispositivos para la administración nasal de composiciones farmacéuticas en polvo de la presente divulgación incluyen pulverizadores mecánicos de polvo, inhaladores accionados por la respiración e insufladores, que incluyen dispositivos de suministro bidireccional accionados por la respiración. Djupesland (*Drug Deliv. and Transl. Res.* (2013) 3: 42-62) resume brevemente estos dispositivos en una revisión.

- 45 En un ejemplo, la composición farmacéutica de la presente divulgación se administra a la cavidad nasal en dosis medidas. En un ejemplo, se puede usar un aerosol nasal de dosis medida para administrar la composición farmacéutica de la presente divulgación. En otro ejemplo, se puede usar un aerosol de bomba nasal medida para administrar la composición farmacéutica de la presente divulgación en dosis medidas. En un ejemplo, se puede usar una bomba de pulverización atomizadora dosificada para administrar la composición farmacéutica de la presente
50 divulgación en dosis medidas.

- En un ejemplo, se puede usar un inhalador nasal de dosis medida presurizada (pMDI) para administrar la composición farmacéutica de la presente divulgación en dosis medidas. En una realización, la formulación nasal presurizada de la presente divulgación puede ser una formulación en aerosol. Dicha formulación en aerosol, en un ejemplo, incluye betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en un paquete presurizado con un propulsor
55 adecuado, tal como hidrofluoroalcanos (HFA), dióxido de carbono u otro propulsor adecuado conocido en la técnica.

La lata de aerosol, en una realización, también contiene un tensioactivo tal como lecitina. La dosis de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede controlarse mediante la provisión de una válvula dosificadora.

En otro ejemplo, la composición farmacéutica de la presente divulgación se administra a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo, con un gotero, una pipeta o un aerosol.

5 En un ejemplo, se puede proporcionar una composición farmacéutica tópica de la presente divulgación en forma de un polvo seco, por ejemplo, una mezcla en polvo del compuesto en una base de polvo adecuada tal como lactosa, almidón, derivados de almidón tales como hidroxipropilmetil celulosa y polivinilpirrolidona (PVP). En un ejemplo, el vehículo en polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo se puede presentar en forma de dosis unitarias, por ejemplo, en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina, o paquetes de ampollas desde los cuales se
10 puede administrar el polvo por medio de un inhalador.

En las formulaciones destinadas a la administración al tracto respiratorio, incluidas las formulaciones intranasales, el tamaño de partícula de la composición farmacéutica, cuando se aplica, debe ser inferior a 100 micras, inferior a 50 micras, inferior a 25 micras, inferior a 20 micras, inferior de menos de 15 micras, o menos de 10 micras. En una
15 realización, el tamaño de partícula de la composición farmacéutica nasal es inferior a 10 micras cuando se aplica. En una realización, el D_{50} del tamaño de partícula de la composición farmacéutica nasal es inferior a 10 micras cuando se aplica. En una realización, el D_{90} del tamaño de partícula de la composición farmacéutica nasal es inferior a 10 micras cuando se aplica.

En una realización, las composiciones farmacéuticas intranasales de la presente divulgación en forma de pulverización proporcionan una distribución de tamaño de gota $Dv(50)$ de aproximadamente 150 μm a aproximadamente 300 μm ,
20 que incluye aproximadamente 160 μm , aproximadamente 170 μm , aproximadamente 180 μm , aproximadamente 190 μm , aproximadamente 200 μm , aproximadamente 210 μm , aproximadamente 220 μm , aproximadamente 230 μm , aproximadamente 240 μm , aproximadamente 250 μm , aproximadamente 260 μm , aproximadamente 270 μm , aproximadamente 280 μm , aproximadamente 290 μm o aproximadamente 300 μm , inclusive de todos los rangos entre cualquiera de estos valores, cuando se prueban a una distancia de disparo de aproximadamente 20 mm a
25 aproximadamente 50 mm a una fuerza de disparo de aproximadamente 5 kg, aproximadamente 6 kg o aproximadamente 7 kg.

En una realización, las composiciones farmacéuticas intranasales de la presente divulgación en forma de pulverización proporcionan una distribución de tamaño de gota $Dv(90)$ de aproximadamente 380 μm a aproximadamente 650 μm ,
30 que incluye aproximadamente 380 μm , aproximadamente 390 μm , aproximadamente 400 μm , aproximadamente 410 μm , aproximadamente 420 μm , aproximadamente 430 μm , aproximadamente 440 μm , aproximadamente 450 μm , aproximadamente 460 μm , aproximadamente 470 μm , aproximadamente 480 μm , aproximadamente 490 μm , aproximadamente 500 μm , aproximadamente 510 μm , aproximadamente 520 μm , aproximadamente 530 μm , aproximadamente 540 μm , aproximadamente 550 μm , aproximadamente 560 μm , aproximadamente 570 μm , aproximadamente 580 μm , aproximadamente 590 μm , aproximadamente 600 μm , aproximadamente 610 μm ,
35 aproximadamente 620 μm , aproximadamente 630 μm , aproximadamente 640 μm , aproximadamente 650 μm , inclusive de todos los rangos entre cualquiera de estos valores, cuando se prueban a una distancia de disparo de aproximadamente 20 mm a aproximadamente 50 mm a una fuerza de disparo de aproximadamente 5 kg, aproximadamente 6 kg o aproximadamente 7 kg.

En un ejemplo, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación se administran 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10
40 veces al día. En un ejemplo, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación se administran una o más veces al día, donde cada dosis administra una cantidad controlada, medida o establecida de la betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En un ejemplo, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación se administran a la cavidad nasal en una
45 dosis unitaria que contiene aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 o 50 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Por ejemplo, si se usa un aerosol nasal medido, una dosis de aerosol contiene aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22,
50 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 o 50 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En otro ejemplo, la presente divulgación se administra a la cavidad nasal en una dosis unitaria que contiene aproximadamente 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 o 50 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En un ejemplo, la presente divulgación se administra a la cavidad nasal en una dosis unitaria que contiene aproximadamente 20 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En un ejemplo, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación se administran a la cavidad nasal en una
55 dosis unitaria que contiene aproximadamente 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125,

130,135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195 o 200 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 En un ejemplo, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación se administran a la cavidad nasal en una dosis unitaria o una dosis medida que proporciona uniformidad del contenido de la dosis con una desviación estándar relativa de menos del 5.0 %, menos del 4.5 %, menos del 4.0 %, menos del 3.5 %, menos del 2.0 %, menos del 1.5 %, menos del 1.0 % o menos del 0.5 %.

10 En un ejemplo, las composiciones farmacéuticas intranasales de la presente divulgación se administran 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 veces al día. En un ejemplo, las composiciones farmacéuticas intranasales de la presente divulgación se administran una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, cinco veces al día, o seis veces al día donde cada dosis administra una dosis controlada, medida, o en una cantidad fijada de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunos ejemplos, la composición farmacéutica intranasal de la presente divulgación se administra tres veces al día. En algunos ejemplos, las composiciones farmacéuticas intranasales de la presente divulgación se administran hasta seis veces al día.

15 En un ejemplo, la composición farmacéutica intranasal de la presente divulgación se administra para proporcionar una dosis diaria de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal de un paciente humano, que incluye aproximadamente 0.01 mg/kg, aproximadamente 0.02 mg/kg, aproximadamente 0.03 mg/kg, aproximadamente 0.04 mg/kg, aproximadamente 0.05 mg/kg, aproximadamente 0.06 mg/kg, aproximadamente 0.07 mg/kg, aproximadamente 0.08 mg/kg, aproximadamente 0.09 mg/kg, aproximadamente 0.1 mg/kg, aproximadamente 0.12 mg/kg, aproximadamente 0.14 mg/kg, aproximadamente 0.16 mg/kg, aproximadamente 0.18 mg/kg, aproximadamente 0.2 mg/kg, aproximadamente 0.22 mg/kg, aproximadamente 0.24 mg/kg, aproximadamente 0.26 mg/kg, aproximadamente 0.28 mg/kg, aproximadamente 0.3 mg/kg, aproximadamente 0.32 mg/kg, aproximadamente 0.34 mg/kg, aproximadamente 0.36 mg/kg, aproximadamente 0.38 mg/kg, aproximadamente 0.4 mg/kg, aproximadamente 0.42 mg/kg, aproximadamente 0.44 mg/kg, aproximadamente 0.46 mg/kg, aproximadamente 0.48 mg/kg, aproximadamente 0.5 mg/kg, aproximadamente 0.52 mg/kg, aproximadamente 0.54 mg/kg, aproximadamente 0.56 mg/kg, aproximadamente 0.58 mg/kg, aproximadamente 0.6 mg/kg, aproximadamente 0.62 mg/kg, aproximadamente 0.64 mg/kg, aproximadamente 0.66 mg/kg, aproximadamente 0.68 mg/kg, aproximadamente 0.7 mg/kg, aproximadamente 0.72 mg/kg, aproximadamente 0.74 mg/kg, aproximadamente 0.76 mg/kg, aproximadamente 0.78 mg/kg, aproximadamente 0.8 mg/kg, aproximadamente 0.82 mg/kg, aproximadamente 0.84 mg/kg, aproximadamente 0.86 mg/kg, aproximadamente 0.88 mg/kg, aproximadamente 0.9 mg/kg, aproximadamente 0.92 mg/kg, aproximadamente 0.94 mg/kg, aproximadamente 0.96 mg/kg, aproximadamente 0.98 mg/kg, aproximadamente 1.0 mg/kg, aproximadamente 1.1 mg/kg, aproximadamente 1.2 mg/kg, aproximadamente 1.3 mg/kg, aproximadamente 1.4 mg/kg, aproximadamente 1.5 mg/kg, aproximadamente 1.6 mg/kg, aproximadamente 1.7 mg/kg, aproximadamente 1.8 mg/kg, aproximadamente 1.9 mg/kg, aproximadamente 2 mg/kg, aproximadamente 2.1 mg/kg, aproximadamente 2.2 mg/kg, aproximadamente 2.3 mg/kg, aproximadamente 2.4 mg/kg, aproximadamente 2.5 mg/kg, aproximadamente 2.6 mg/kg, aproximadamente 2.7 mg/kg, aproximadamente 2.8 mg/kg, aproximadamente 2.9 mg/kg, aproximadamente 3 mg/kg, aproximadamente 3.1 mg/kg, aproximadamente 3.2 mg/kg, aproximadamente 3.3 mg/kg, aproximadamente 3.4 mg/kg, aproximadamente 3.5 mg/kg, aproximadamente 3.6 mg/kg, aproximadamente 3.7 mg/kg, aproximadamente 3.8 mg/kg, aproximadamente 3.9 mg/kg, aproximadamente 4 mg/kg, aproximadamente 4.1 mg/kg, aproximadamente 4.2 mg/kg, aproximadamente 4.3 mg/kg, aproximadamente 4.4 mg/kg, aproximadamente 4.5 mg/kg, aproximadamente 4.6 mg/kg, aproximadamente 4.7 mg/kg, aproximadamente 4.8 mg/kg, aproximadamente 4.9 mg/kg, aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 5.1 mg/kg, aproximadamente 5.2 mg/kg, aproximadamente 5.3 mg/kg, aproximadamente 5.4 mg/kg, aproximadamente 5.5 mg/kg, aproximadamente 5.6 mg/kg, aproximadamente 5.7 mg/kg, aproximadamente 5.8 mg/kg, aproximadamente 5.9 mg/kg, aproximadamente 6 mg/kg, aproximadamente 6.1 mg/kg, aproximadamente 6.2 mg/kg, aproximadamente 6.3 mg/kg, aproximadamente 6.4 mg/kg, aproximadamente 6.5 mg/kg, aproximadamente 6.6 mg/kg, aproximadamente 6.7 mg/kg, aproximadamente 6.8 mg/kg, aproximadamente 6.9 mg/kg, aproximadamente 7 mg/kg, aproximadamente 7.1 mg/kg, aproximadamente 7.2 mg/kg, aproximadamente 7.3 mg/kg, aproximadamente 7.4 mg/kg, aproximadamente 7.5 mg/kg, aproximadamente 7.6 mg/kg, aproximadamente 7.7 mg/kg, aproximadamente 7.8 mg/kg, aproximadamente 7.9 mg/kg, aproximadamente 8 mg/kg, aproximadamente 8.1 mg/kg, aproximadamente 8.2 mg/kg, aproximadamente 8.3 mg/kg, aproximadamente 8.4 mg/kg, aproximadamente 8.5 mg/kg, aproximadamente 8.6 mg/kg, aproximadamente 8.7 mg/kg, aproximadamente 8.8 mg/kg, aproximadamente 8.9 mg/kg, aproximadamente 9 mg/kg, aproximadamente 9.1 mg/kg, aproximadamente 9.2 mg/kg, aproximadamente 9.3 mg/kg, aproximadamente 9.4 mg/kg, aproximadamente 9.5 mg/kg, aproximadamente 9.6 mg/kg, aproximadamente 9.7 mg/kg, aproximadamente 9.8 mg/kg, aproximadamente 9.9 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 11.1 mg/kg, aproximadamente 11.2 mg/kg, aproximadamente 11.3 mg/kg, aproximadamente 11.4 mg/kg, aproximadamente 11.5 mg/kg, aproximadamente 11.6 mg/kg, aproximadamente 11.7 mg/kg, aproximadamente 11.8 mg/kg, aproximadamente 11.9 mg/kg, aproximadamente 12 mg/kg, aproximadamente 12.1 mg/kg, aproximadamente 12.2 mg/kg, aproximadamente 12.3 mg/kg, aproximadamente 12 mg/kg, aproximadamente 12.4 mg/kg, aproximadamente 12.5 mg/kg, aproximadamente 12.6 mg/kg, aproximadamente 12.7 mg/kg, aproximadamente 12.8 mg/kg, aproximadamente 12.9 mg/kg, aproximadamente 13

5 mg/kg, aproximadamente 13.1 mg/kg, aproximadamente 13.2 mg/kg, aproximadamente 13.3 mg/kg, aproximadamente 13.4 mg/kg, aproximadamente 13.5 mg/kg, aproximadamente 13.6 mg/kg, aproximadamente 13.7 mg/kg, aproximadamente 13.8 mg/kg, aproximadamente 13.9 mg/kg, aproximadamente 14 mg/kg, aproximadamente 14.1 mg/kg, aproximadamente 14.2 mg/kg, aproximadamente 14.3 mg/kg, aproximadamente 14.4 mg/kg, aproximadamente 14.5 mg/kg, aproximadamente 14.6 mg/kg, aproximadamente 14.7 mg/kg, aproximadamente 14.8 mg/kg, aproximadamente 14.9 mg/kg, aproximadamente 15 mg/kg, aproximadamente 15.1 mg/kg, aproximadamente 15.2 mg/kg, aproximadamente 15.3 mg/kg, aproximadamente 15.4 mg/kg, aproximadamente 15.5 mg/kg, aproximadamente 15.6 mg/kg, aproximadamente 15.7 mg/kg, aproximadamente 15.8 mg/kg, aproximadamente 15.9 mg/kg, aproximadamente 16 mg/kg, aproximadamente 16.1 mg/kg, aproximadamente 16.2 mg/kg, aproximadamente 16.3 mg/kg, aproximadamente 16.4 mg/kg, aproximadamente 16.5 mg/kg, aproximadamente 16.6 mg/kg, aproximadamente 16.7 mg/kg, aproximadamente 16.8 mg/kg, aproximadamente 16.9 mg/kg, aproximadamente 17 mg/kg, aproximadamente 17.1 mg/kg, aproximadamente 17.2 mg/kg, aproximadamente 17.3 mg/kg, aproximadamente 17.4 mg/kg, aproximadamente 17.5 mg/kg, aproximadamente 17.6 mg/kg, aproximadamente 17.7 mg/kg, aproximadamente 17.8 mg/kg, aproximadamente 17.9 mg/kg, aproximadamente 18 mg/kg, aproximadamente 18.1 mg/kg, aproximadamente 18.2 mg/kg, aproximadamente 18.3 mg/kg, aproximadamente 18.4 mg/kg, aproximadamente 18.5 mg/kg, aproximadamente 18.6 mg/kg, aproximadamente 18.7 mg/kg, aproximadamente 18.8 mg/kg, aproximadamente 18.9 mg/kg, aproximadamente 19 mg/kg, aproximadamente 19.1 mg/kg, aproximadamente 19.2 mg/kg, aproximadamente 19.3 mg/kg, aproximadamente 19.4 mg/kg, aproximadamente 19.5 mg/kg, aproximadamente 19.6 mg/kg, aproximadamente 19.7 mg/kg, aproximadamente 19.8 mg/kg, aproximadamente 19.9 mg/kg o aproximadamente 20 mg/kg, incluidos todos los intervalos entre cualquiera de estos valores.

En un ejemplo, las composiciones farmacéuticas intranasales de la presente divulgación se administran para proporcionar una dosis diaria de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg por paciente. En otro ejemplo, se administra una composición farmacéutica intranasal de la presente divulgación para proporcionar una dosis diaria de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en aproximadamente 5 mg a aproximadamente 100 mg.

En un ejemplo, las composiciones farmacéuticas intranasales de la presente divulgación comprenden betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una concentración de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 1000 mg/ml. En otro ejemplo, la composición farmacéutica intranasal de la presente divulgación comprende betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 400 mg/ml, que incluye aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 15 mg/ml, aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 25 mg/ml, aproximadamente 30 mg/ml, aproximadamente 35 mg/ml, aproximadamente 40 mg/ml, aproximadamente 45 mg/ml, aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 55 mg/ml, aproximadamente 60 mg/ml, aproximadamente 65 mg/ml, aproximadamente 70 mg/ml, aproximadamente 75 mg/ml, aproximadamente 80 mg/ml, aproximadamente 85 mg/ml, aproximadamente 90 mg/ml, aproximadamente 95 mg/ml, aproximadamente 100 mg/ml, aproximadamente 105 mg/ml, aproximadamente 110 mg/ml, aproximadamente 115 mg/ml, aproximadamente 120 mg/ml, aproximadamente 125 mg/ml, aproximadamente 130 mg/ml, aproximadamente 135 mg/ml, aproximadamente 140 mg/ml, aproximadamente 145 mg/ml, aproximadamente 150 mg/ml, aproximadamente 155 mg/ml, aproximadamente 160 mg/ml, aproximadamente 165 mg/ml, aproximadamente 170 mg/ml, aproximadamente 175 mg/ml, aproximadamente 180 mg/ml, aproximadamente 185 mg/ml, aproximadamente 190 mg/ml, aproximadamente 195 mg/ml, aproximadamente 200 mg/ml, aproximadamente 205 mg/ml, aproximadamente 210 mg/ml, aproximadamente 215 mg/ml, aproximadamente 220 mg/ml, aproximadamente 225 mg/ml, aproximadamente 230 mg/ml, aproximadamente 235 mg/ml, aproximadamente 240 mg/ml, aproximadamente 245 mg/ml, aproximadamente 250 mg/ml, aproximadamente 255 mg/ml, aproximadamente 260 mg/ml, aproximadamente 265 mg/ml, aproximadamente 270 mg/ml, aproximadamente 275 mg/ml, aproximadamente 280 mg/ml, aproximadamente 285 mg/ml, aproximadamente 290 mg/ml, aproximadamente 295 mg/ml, aproximadamente 300 mg/ml, aproximadamente 305 mg/ml, aproximadamente 310 mg/ml, aproximadamente 315 mg/ml, aproximadamente 320 mg/ml, aproximadamente 325 mg/ml, aproximadamente 330 mg/ml, aproximadamente 335 mg/ml, aproximadamente 340 mg/ml, aproximadamente 345 mg/ml, aproximadamente 350 mg/ml, aproximadamente 355 mg/ml, aproximadamente 360 mg/ml, aproximadamente 365 mg/ml, aproximadamente 370 mg/ml, aproximadamente 375 mg/ml, aproximadamente 380 mg/ml, aproximadamente 385 mg/ml, aproximadamente 390 mg/ml, aproximadamente 395 mg/ml o aproximadamente 400 mg/ml, incluidos todos los rangos entre cualquiera de estos valores.

En un ejemplo, las composiciones farmacéuticas intranasales de la presente divulgación comprenden betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma administrada en una dosis unitaria o dosis medida de aproximadamente 1 μ l a aproximadamente 1000 μ l, que incluye aproximadamente 1 μ l, aproximadamente 10 μ l, aproximadamente 20 μ l, aproximadamente 30 μ l, aproximadamente 40 μ l, aproximadamente 50 μ l, aproximadamente 60 μ l, aproximadamente 70 μ l, aproximadamente 80 μ l, aproximadamente 90 μ l, aproximadamente 100 μ l, aproximadamente 110 μ l, aproximadamente 120 μ l, aproximadamente 130 μ l, aproximadamente 140 μ l, aproximadamente 150 μ l, aproximadamente 160 μ l, aproximadamente 170 μ l, aproximadamente 180 μ l,

aproximadamente 190 µl, aproximadamente 200 µl, aproximadamente 210 µl, aproximadamente 220 µl,
 aproximadamente 230 µl, aproximadamente 240 µl, aproximadamente 250 µl, aproximadamente 260 µl,
 aproximadamente 270 µl, aproximadamente 280 µl, aproximadamente 290 µl, aproximadamente 300 µl,
 aproximadamente 310 µl, aproximadamente 320 µl, aproximadamente 330 µl, aproximadamente 340 µl,
 5 aproximadamente 350 µl, aproximadamente 360 µl, aproximadamente 370 µl, aproximadamente 380 µl,
 aproximadamente 390 µl, aproximadamente 400 µl, aproximadamente 410 µl, aproximadamente 420 µl,
 aproximadamente 430 µl, aproximadamente 440 µl, aproximadamente 450 µl, aproximadamente 460 µl,
 aproximadamente 470 µl, aproximadamente 480 µl, aproximadamente 490 µl, aproximadamente 500 µl,
 aproximadamente 510 µl, aproximadamente 520 µl, aproximadamente 530 µl, aproximadamente 540 µl,
 10 aproximadamente 550 µl, aproximadamente 560 µl, aproximadamente 570 µl, aproximadamente 580 µl,
 aproximadamente 590 µl, aproximadamente 600 µl, aproximadamente 610 µl, aproximadamente 620 µl,
 aproximadamente 630 µl, aproximadamente 640 µl, aproximadamente 650 µl, aproximadamente 660 µl,
 aproximadamente 670 µl, aproximadamente 680 µl, aproximadamente 690 µl, aproximadamente 700 µl,
 aproximadamente 710 µl, aproximadamente 720 µl, aproximadamente 730 µl, aproximadamente 740 µl,
 15 aproximadamente 750 µl, aproximadamente 760 µl, aproximadamente 770 µl, aproximadamente 780 µl,
 aproximadamente 790 µl, aproximadamente 800 µl, aproximadamente 810 µl, aproximadamente 820 µl,
 aproximadamente 830 µl, aproximadamente 840 µl, aproximadamente 850 µl, aproximadamente 860 µl,
 aproximadamente 870 µl, aproximadamente 880 µl, aproximadamente 890 µl, aproximadamente 900 µl,
 20 aproximadamente 910 µl, aproximadamente 920 µl, aproximadamente 930 µl, aproximadamente 940 µl,
 aproximadamente 950 µl, aproximadamente 960 µl, aproximadamente 970 µl, aproximadamente 980 µl,
 aproximadamente 990 µl o aproximadamente 1000 µl, incluyendo todos los rangos entre cualquiera de estos valores.
 En algunos ejemplos, las composiciones farmacéuticas intranasales de la presente divulgación comprenden
 betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma administrada en una dosis unitaria o dosis medida de
 aproximadamente 10 µl a aproximadamente 200 µl. En otro ejemplo, la composición farmacéutica intranasal de la
 presente divulgación comprende betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma administrada en una
 25 dosis unitaria o dosis medida de aproximadamente 10 µl a aproximadamente 100 µL.

En un ejemplo, una dosis unitaria o una dosis medida de una composición farmacéutica intranasal de la presente
 divulgación que comprende betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable se puede administrar en una unidad o
 dosis medida a la vez, dos unidades o dosis medidas a la vez, tres dosis unitarias o medidas a la vez, o cuatro dosis
 30 unitarias o medidas a la vez.

En una realización, un ciclo de tratamiento con la composición farmacéutica de la presente divulgación puede ser de
 aproximadamente 1 día a aproximadamente 7 días, de aproximadamente 1 semana a aproximadamente 5 semanas,
 o de aproximadamente 1 mes a aproximadamente 12 meses. En una realización, un ciclo de tratamiento con la
 composición farmacéutica intranasal puede ser de aproximadamente 1 día a aproximadamente 7 días, de
 35 aproximadamente 1 semana a aproximadamente 5 semanas, o de aproximadamente 1 mes a aproximadamente 12
 meses. En una realización, un ciclo de tratamiento con la composición farmacéutica intranasal puede ser de
 aproximadamente 1 mes, aproximadamente 2 meses, aproximadamente 3 meses, aproximadamente 4 meses,
 aproximadamente 5 meses, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 7 meses, aproximadamente 8 meses,
 aproximadamente 9 meses, aproximadamente 10 meses, aproximadamente 11 meses o aproximadamente 12 meses.
 40 En una realización, un ciclo de tratamiento con la composición farmacéutica intranasal puede ser de aproximadamente
 3 meses o aproximadamente 6 meses. En una realización, un ciclo de tratamiento con una composición farmacéutica
 intranasal de la presente divulgación puede ser más de un año. En otra realización, el ciclo de tratamiento puede ser
 más de un año, más de 1.5 años, más de 2 años, más de 2.5 años, más de 3 años, más de 4 años o más de 5 años.
 La duración apropiada de un tratamiento con la composición farmacéutica de la presente divulgación puede ser
 45 determinada por el médico de un paciente y utilizada según las indicaciones.

En un ejemplo, una composición farmacéutica de la presente divulgación es una solución, suspensión, polvo o aerosol.
 En una realización, la composición farmacéutica de la presente divulgación es una solución acuosa.

En una realización, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación se pueden administrar en combinación
 con al menos uno de inhibidores enzimáticos o promotores de absorción. En una realización, se selecciona al menos
 50 un inhibidor enzimático entre betastatina, amastatina, boroleucina, borvovalina, aprotinina, inhibidores de tripsina,
 ácidos fusídicos y sales biliares. En otra realización, se selecciona al menos un promotor de absorción de β-
 ciclodextrina, derivados de ácido fusídico (taurodihidrofusidato de sodio), microesferas, liposomas, sales biliares,
 lauareth-9, saponinas, BL-9, glicolato, quitosano, dideanoil-L-fosfatidilcolina y lisofosfatidilcolina.

En una realización, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación pueden comprender además al menos
 55 un agente farmacéuticamente activo adicional. En algunas realizaciones, al menos un agente farmacéuticamente
 activo adicional es un fármaco que trata trastornos vestibulares, trastornos neurootológicos, trastornos otológicos y/o
 neurológicos. En algunas realizaciones, al menos un agente farmacéuticamente activo adicional es un fármaco que

trata las disfunciones o trastornos del oído interno y/o un fármaco que trata o alivia los síntomas de los trastornos y disfunciones del oído interno.

En una realización, el al menos un agente farmacéuticamente activo adicional se selecciona de un grupo de moduladores del receptor de glutamato. Ejemplos no limitantes de moduladores del receptor de glutamato incluyen antagonistas del receptor de glutamato, antagonistas del receptor AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico) y antagonistas del receptor NMDA (N-metil-D-aspartato). En una realización, un antagonista del receptor AMPA se selecciona de 6-ciano-7-nitroquinoxalina-2,3-diona, 2,3-dihidroxi-6-nitro-7-sulfamoilbenzo[*f*]quinoxalina-2,3-diona, 6,7-dinitroquinoxalina-2,3-diona, ácido quinurénico, 2,3-dihidroxi-6-nitro-7-sulfamoilbenzo-[*f*]quinoxalina, o una combinación de los mismos.

En una realización, un antagonista del receptor de glutamato, que incluye un antagonista del receptor NMDA, se selecciona de 1-aminoadamantano; dextrometorfano; dextrorfano; ibogaína; ifenprodil; (S)-cetamina; (R)-ketamina; memantina; dizocilpina; gaciclidina; traxoprodil; ácido D-2-amino-5-fosfonopentanoico; ácido 3-((\pm)-2-carboxipiperazin-4-il)-propil-1-fosfónico; conantokin; 7-cloroquinurenato; licostinel; óxido nitroso; fenciclidina; riluzol; tiletamina; aptiganel; remacimida; ácido 5,7-dicloroquinurénico; ácido quinurénico; ácido 1-aminociclopropanocarboxílico; ácido 2-amino-7-fosfonoheptanoico; R-2-amino-5-fosfonopentanoato; ácido 3-[(R)-2-carboxipiperazin-4-il]-prop-2-enil-1-fosfónico; (+)-(1S, 2S)-1-(4-hidroxi-fenil)-2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidino)-1-propanol; (1S,2S)-1-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidino)-1-propanol; (3R,4S)-3-(4-(4-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-croman-4,7-diol; (1R*,2R*)-1-(4-hidroxi-3-metilfenil)-2-(4-(4-fluoro-fenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-propan-1-ol-mesilato; o combinaciones de los mismos.

Ejemplos

Ejemplo 1: Formulación de muestra

Las formulaciones de administración intranasal de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente divulgación que comprende diclorhidrato de betahistina fueron suministradas por Otifex Therapeutics y almacenadas en un desecador en condiciones ambientales hasta que se requiera.

Las formulaciones con 10, 50 o 200 mg/ml de betahistina se prepararon como sigue:

Formulación de betahistina de 10 mg/ml. Se añadieron 20 mg de cloruro de benzalconio (calentado a aproximadamente 65°C para ayudar a la transferencia) y 20 mg de edetato disódico en el mismo vaso de precipitados y se disolvieron en aproximadamente 10 ml de agua para inyección usando un agitador. Se puso 1 g de diclorhidrato de betahistina en una botella de plástico estéril y se añadieron a la misma 97.5 mg de fosfato de sodio dibásico y 552.5 mg de fosfato de sodio monobásico. Se añadieron aproximadamente 25 ml de agua para inyección a la botella y la solución resultante se mezcló a fondo. Luego, se añadieron 100 mg de glicerina, 1.25 g de polivinilpirrolidona, 3.75 g de polietilenglicol 400 y 2 g de propilenglicol (utilizando pequeñas cantidades de agua para la transferencia). A la mezcla resultante, se añadió la solución preparada de cloruro de benzalconio y edetato disódico, usando aproximadamente 10 ml de agua para inyección.

El pH de la solución resultante se ajustó a pH 5.0 añadiendo 3.88 ml de hidróxido de sodio 1M. Se comprobó el pH de la solución antes de transferirla cuantitativamente a un flanco volumétrico de 100 ml usando una pequeña cantidad de agua para inyección.

Se añadió agua para inyección para obtener 100 ml de formulación. El pH fue revisado/ajustado a 5.0 y la formulación se almacenó a 2-8°C hasta que se requirió.

La formulación intranasal de 10 mg/ml de betahistina así preparada contenía los siguientes componentes (todas las concentraciones proporcionadas como peso/peso, a menos que se indique lo contrario): 1.0 % de diclorhidrato de betahistina como sustancia activa, 0.1 % de glicerina, 3.75 % de polietilenglicol 400 y 2 % de propilenglicol como agentes humectantes, 1.25 % de polivinilpirrolidona para aumentar la viscosidad y aumentar el aclaramiento ciliar nasal, 0.02 % de edetato disódico como conservante/estabilizador, 0.02 % de cloruro de benzalconio como conservante, 0.0975 % de fosfato de sodio dibásico y 0.5525 % de fosfato de sodio monobásico como regulador, 3.88 ml de hidróxido de sodio 1M para ajustar el pH a 5.0 y agua para inyección cs a 100 ml como solvente.

Formulación de betahistina de 50 y 200 mg/ml. La concentración de diclorhidrato de betahistina requerida fue de 5.0 y 20.0 %, respectivamente, y la cantidad de hidróxido de sodio 5M fue 4.38 ml y de hidróxido de sodio 10M fue 9.3 ml, respectivamente.

Tabla 2 - Formulación de muestra preparada por el Ejemplo 1

Constitución	Cantidad	Concentración (mg/ml)	Función
Diclorhidrato de betahistina	1 g	10.0	Substancia activa
	5g	50.0	
	20 g	200.0	
Cloruro de benzalconio	20 mg	0.2	Conservante
Glicerina	100 mg	1.0	Agente hidratante
Edetato Disódico	20 mg	0.2	Conservante/Estabilizador
Polivinil pirrolidona	1.25 g	12.5	Viscosidad/aclaramiento ciliar nasal
Polietilen glicol 400	3.75 g	37.5	Agente Hidratante
Propilen glicol	2 g	20	Agente Hidratante
Fosfato de sodio dibásico	97.5 mg	0.975	BufferRegulador
Fosfato de sodio monobásico	552.5 mg	5.525	Regulador
Hidróxido de sodio 1M	3.88 ml		Ajuste de pH a 5.0
	4.38 ml		
	9.3 ml		
Agua	a 100 ml		Solvente

Ejemplo 2: Evaluación de seguridad y perfil farmacocinético en perros

El perfil de seguridad y farmacocinético de la betahistina intranasal se evaluó por primera vez en un estudio toxicológico de dosis única en perros beagle machos y hembras (14-21 meses de edad, peso 8.2-11.8 kg). Tanto el vehículo como el artículo de prueba se administraron en una dosis única a través de una bomba de pulverización nasal (Aptar Classic Line) con un volumen de suministro de 100 µL en ambas fosas nasales a niveles de dosis totales de 0 (vehículo), 4, 20 u 80 mg de diclorhidrato de betahistina. Cada grupo de tratamiento estaba compuesto por 1 perro/sexo. Se observó a los animales durante 7 días, luego se les permitió un período de lavado de 3 días antes de ser utilizados para un estudio de dosis repetidas, donde recibieron durante 14 días consecutivos diariamente en tres dosis separadas por aproximadamente 4 horas 0 (vehículo), 12, 60 o 240 mg de diclorhidrato de betahistina.

Para las evaluaciones toxicocinéticas, se recogieron muestras de sangre de la siguiente manera: antes de la dosificación y aproximadamente 5, 15 y 30 minutos, 1, 2, 6, 24 y 168 horas tras la dosificación en la fase de dosis única y antes de la primera dosis en los días 1, 8 y 14 del estudio, así como 2 horas tras la tercera dosis del día en los días 1 y 14 del estudio, así como el día 15 del estudio, antes de la necropsia. Las concentraciones plasmáticas se midieron con espectrometría de masas en tándem de cromatografía líquida (LC-MS/MS; SCIEX API 5000 para betahistina y SCIEX API 4000 para ácido 2-piridilacético (2-PAA)) con un método validado. El diclorhidrato de betahistina-¹³CD₃ y el clorhidrato de 2-PAA-D₄ sirvieron como patrones internos. El rango de calibración estándar, usando un volumen de muestra de plasma de 0.05 ml, para betahistina fue de 0.05 a 50 ng/ml y para 2-PAA fue de 1 a 1000 ng/ml. El límite de cuantificación fue de 0.05 ng/ml para betahistina y 1.0 ng/ml para 2-PAA.

En el caso de betahistina, el método implicaba una extracción líquido-líquido; en el caso de 2-PAA implicaba precipitación de proteínas. Para la betahistina, se extrajeron muestras de plasma en condiciones básicas con un disolvente orgánico; la fase orgánica se secó y se reconstituyó en disolvente de reconstitución. Aproximadamente 0.1 ml de la capa acuosa se transfirieron a viales de polipropileno para análisis LC-MS/MS. Para 2-PAA, las muestras de plasma se precipitaron con una mezcla de disolventes orgánicos, el sobrenadante se diluyó y se transfirieron 0.12 ml a viales de polipropileno para análisis LC-MS/MS. El análisis de la muestra se realizó mediante cromatografía de fase reversa.

La betahistina intranasal fue bien tolerada. Se observaron signos clínicos relacionados con el artículo de prueba que consistían en salivación leve a moderada después del suministro intranasal de 80 mg del artículo de prueba tanto en la fase de dosis única como en la dosis repetida (240 mg/día) del estudio. La salivación después del tratamiento con

betahistina se reportó anteriormente en perros, fue de naturaleza transitoria en el presente estudio y se resolvió rápidamente. Los pesos corporales, la patología clínica y los hallazgos de la necropsia macroscópica fueron irrelevantes. No se observaron hallazgos microscópicos adversos relacionados con el tratamiento en el estudio.

5 La betahistina se absorbió rápidamente tras la administración intranasal de dosis única, observándose la concentración máxima en el punto de tiempo de 5 minutos (T_{max}) (Figura 1). Sin limitarse a ninguna teoría, la T_{max} de 5 minutos tras la dosis sugiere un inicio rápido de la actividad farmacológica de betahistina. El aumento en la C_{max} fue lineal a la dosis administrada, pero no proporcional: la C_{max} ascendió a 26, 81 y 248 ng/ml para los grupos de 4, 20 y 80 mg (promedio para animales machos y hembras). Las concentraciones disminuyeron rápidamente en más del 90 % en el punto de tiempo de 1 hora. Las concentraciones plasmáticas cuantificables ya no eran observables después de los puntos de tiempo de 2 o 6 horas en los grupos de dosis de 4 y 20 mg, pero se observaron hasta el punto de tiempo de 24 horas en el grupo de dosis de 80 mg. El metabolito 2-PAA, como su progenitor, apareció rápidamente en el punto de tiempo de 5 minutos, lo que indica una formación rápida a ratas similares en los niveles de dosis evaluados (Figura 2). El 2-PAA alcanzó concentraciones máximas de 606, 2195 y 4615 ng/ml para los grupos de 4, 20 y 80 mg (promedio para animales machos y hembras) en momentos que oscilan entre 15 minutos y 1 hora. Los aumentos en la C_{max} fueron aproximadamente proporcionales a la dosis entre los grupos de dosis de 4 y 20 mg y menos proporcionales entre los grupos de dosis de 20 y 80 mg, lo que indica una saturación del proceso de eliminación por encima del nivel de dosis de 20 mg. Después de los niveles máximos, 2-PAA disminuyó rápida y aproximadamente linealmente, en general con los últimos valores medibles a las 24 horas tras la dosis.

20 En la evaluación de dosis repetidas, hubo niveles medibles de betahistina y 2-PAA en todas las muestras recogidas en los grupos de dosis de 20 y 80 mg, y en la mayoría de las muestras del grupo de dosis de 4 mg. Los aumentos en la concentración de betahistina a través de los niveles de dosis fueron menos que proporcionales en tiempos de muestreo de plasma comparables. Aunque la betahistina general se eliminó rápidamente, todavía se pudieron observar pequeños niveles de concentración plasmática en muestras mínimas de los días 8 y 14 del estudio, lo que sugiere el mantenimiento de algunos, aunque un nivel basal bajo.

25 Los resultados del estudio de toxicología de dosis única y dosis repetidas muestran que la betahistina intranasal es factible y da como resultado una exposición sistémica rápida y significativa. El tratamiento fue bien tolerado en perros.

Ejemplo 3: Seguridad y evaluación del perfil farmacocinético en humanos

30 El perfil farmacocinético y de seguridad de la betahistina intranasal se evaluó adicionalmente en un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de dosis única ascendente que involucró a un total de 32 voluntarios sanos, hombres y mujeres. El criterio principal de inclusión fue que los sujetos tenían que tener entre 18 y 45 años y mostrar un índice de masa corporal dentro del rango de 18-30 kg/m². Los sujetos debían ayunar durante 8 horas antes de la administración del fármaco del estudio y 2 horas tras la dosis. El agua se retuvo 1 hora antes de la administración del fármaco del estudio y durante 1 hora tras la dosis.

35 El diclorhidrato de betahistina se probó en cuatro cohortes de dosis a 5, 10, 20 y 40 mg; En cada cohorte, 6 sujetos recibieron el fármaco activo y 2 sujetos recibieron un placebo equivalente. La betahistina se suministró como una solución de 50 y 200 mg/ml en una botella de HDPE y un paquete de bomba de pulverización (Aptar Classic Line) que proporciona una precisión de 100 µL por actuación. El fármaco del estudio se entregó en la fosa nasal derecha de los sujetos mientras estaban en posición supina. Para las dosis de 5 y 20 mg, se necesitaba una aplicación de 50 y 200 mg/ml respectivamente, mientras que para las dosis de 10 y 40 mg, se requerían dos aplicaciones de 50 y 200 mg/ml.

40 Se recogieron muestras de sangre en serie durante 24 horas, tras la dosificación el día 1, el día 4 y el día 7 para determinar las concentraciones de betahistina y su metabolito principal, 2-PAA en plasma. Las muestras de plasma se analizaron para determinar el contenido de BH utilizando procedimientos y métodos validados. Se recogieron muestras de sangre (6 ml) en tubos que contenían K₂EDTA y se centrifugaron a aproximadamente 2000 g durante 10 minutos a +4°C y el plasma resultante se transfirió a 2 crioviales de 2 ml marcados y limpios. Todas las muestras de plasma se almacenaron a -70°C o menos hasta que se recogieron todas las muestras y se enviaron como un solo lote para su análisis. Las alícuotas 1 y 2 se enviaron como envíos separados. Las concentraciones se determinaron usando espectrometría de masa en tándem cromatográfica líquida (LC-MS/MS; SCIEX API 5000 para betahistina y SCIEX API 4000 para 2-PAA) con un método validado. El diclorhidrato de betahistina-¹³CD₃ y el clorhidrato de 2-PAA-D4 sirvieron como patrones internos. El rango de calibración estándar, usando un volumen de muestra de plasma de 0.2 y 0.1 ml, respectivamente, para betahistina fue de 10 a 800 pg/ml y para 2-PAA fue de 2 a 2000 ng/ml. El límite de cuantificación fue de 10 pg/ml para betahistina y 2.0 ng/ml para 2-PAA.

55 En el caso de betahistina, el método implicaba una extracción líquido-líquido; en el caso de 2-PAA implicaba precipitación de proteínas. Para la betahistina, se extrajeron muestras de plasma en condiciones básicas con un disolvente orgánico; la fase orgánica se secó y se reconstituyó en disolvente de reconstitución. Aproximadamente 0.120 ml de la capa acuosa se transfirieron a viales de polipropileno para análisis LC-MS/MS. Para las muestras de

plasma de 2-PAA se precipitaron con una mezcla de disolventes orgánicos, el sobrenadante se diluyó y se transfirieron 0.120 ml a viales de polipropileno para análisis LC-MS/MS. El análisis de la muestra se realizó mediante cromatografía de fase reversa.

El tratamiento con betahistina a las dosis probadas de 5, 10, 20 y 40 mg fue bien tolerado. No hubo diferencias en hematología, bioquímica, análisis de orina, signos vitales y evaluaciones de electrocardiograma entre sujetos tratados con placebo y activos. La incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento también fue similar para ambos grupos de sujetos, y no hubo una tendencia aparente relacionada con la dosis en la incidencia de eventos adversos para los sujetos tratados activamente. Los parámetros farmacocinéticos de la exposición sistémica de betahistina y 2-PAA aumentaron con el nivel de dosis. Para la betahistina, las concentraciones máximas en plasma fueron de 4.1 y 10.5 ng/ml para las dos dosis más altas (Figura 3), que es notablemente más alta que la C_{max} de <0.5 ng/ml reportada por Chen et al. (Xenobiotica, 2003, 3(12) 3, 1261) tras la administración oral de betahistina 24 mg. El pico se alcanzó aproximadamente 10 minutos tras la dosis. Para el metabolito, las concentraciones máximas de 2-PAA fueron 370 y 519 ng/ml para las dos dosis más altas (Figura 4), que es similar al nivel reportado por Val et al. (Arzneimittelforschung, 2010, 60(7), 440) tras la administración oral de betahistina 16 mg (522 ng/ml). T_{max} se alcanzó después de 1.2 horas, que también es similar a los resultados de estudios con administración oral de betahistina 16 o 50 mg, informados por Chen et al. (2003) a 1 hora and Moorthy et al. (Biopharm. Drug Dispos., 2015, 36(12), 429) a las 1.5 horas.

Para cada sujeto que completó el estudio, se usaron datos de concentración plasmática-tiempo de betahistina y 2-PAA para el cálculo de los siguientes parámetros farmacocinéticos:

C_{max} Concentración plasmática máxima observada obtenida directamente de los datos.

t_{max} Tiempo hasta la concentración máxima observada, tomada directamente de los datos. Si la concentración plasmática máxima se produjo en más de un punto de tiempo, se eligió el primero.

$AUC_{0-final}$ Área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo, calculada usando la regla trapezoidal lineal desde el tiempo 0 hasta el tiempo t, donde t es el tiempo de la última concentración cuantificable.

λ_z Constante de rata de eliminación terminal obtenida de la pendiente de la línea, ajustada por regresión lineal de mínimos cuadrados a través de los puntos terminales de los perfiles logarítmicos de concentración-tiempo (a veces también denominados k_{el}).

AUC_{0-inf} Área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo de cero a infinito, calculada como $(AUC_{0-t} + C_t/\lambda_z)$, donde C_t es la última concentración cuantificable.

$t_{1/2}$ Vida media terminal aparente, calculada como $t_{1/2} = \ln(2)/\lambda_z$.

También se calcularon los parámetros de dosis normalizados $C_{max}/Dosis$ y $AUC/Dosis$.

En las Tablas 3-4 se proporciona un resumen de los parámetros farmacocinéticos determinados de betahistina por tratamiento.

Tabla 3 - Resumen de parámetros farmacocinéticos de betahistina

Cohorte*	Dosis (mg)	N	Media (CV %)				Mediana (rango)
			C_{max} (pg/ml)	$AUC_{0-final}$ (h*pg/ml)	AUC_{0-inf} (h*pg/ml)	$t_{1/2}$ (h)	t_{max} (h)
Cohorte 1 Lineal	5 mg	6	638 (67 %)	209 (75 %)	277 ^a (60 %)	0.208 ^a (83 %)	0.208 (0.08-0.33)
Cohorte 2 Lineal	10 mg	6	2112 (46 %)	533 (45 %)	697 ^a (39 %)	0.883 ^a (140 %)	0.167 (0.08-0.17)
Cohorte 3 Lineal	20 mg	6	4105 (53 %)	1608 (65 %)	1626 (65 %)	0.519 (116 %)	0.167 (0.08-0.33)
Cohorte 4 Lineal	40 mg	6	10490 (26 %)	3531 (31 %)	2941 ^b (2.3 %)	0.926 ^b (108 %)	0.125 (0.08-0.27)

Clave: ^a n=3; ^b n=2; NA = No aplicable (n=0)

* Lineal: realizado en investigación clínica lineal.

Tabla 4 - Parámetros farmacocinéticos adicionales de betahistina

Parámetro farmacocinético	Grupo	Dosis (mg)	N	Media	CV(%)
K_{el} (1/hr)	1L	5	3	5.09	68 %

K_{el} (1/hr)	2L	10	3	2.83	78 %
K_{el} (1/hr)	3L	20	6	2.27	48 %
K_{el} (1/hr)	4L	40	2	1.79	108 %

En las Tablas 5-6 se proporciona un resumen de los parámetros farmacocinéticos determinados de 2-PAA.

Tabla 5 - Resumen de parámetros farmacocinéticos de 2-PAA

Cohorte *	Dosis (mg)	N	Media (CV %)				Mediana (rango)
			C_{max} (ng/ml)	AUC _{0-final} (h*ng/ml)	AUC _{0-inf} (h*ng/ml)	$t_{1/2}$ (h)	t_{max} (h)
Cohorte 1 Lineal	5 mg	6	67.8 (61 %)	387 (57 %)	427 (54 %)	4.36 (41 %)	1.008 (1.00-1.50)
Cohorte 2 Lineal	10 mg	6	148 (19 %)	736 (13 %)	768 (13 %)	3.76 (29 %)	1.250 (0.55-2.00)
Cohorte 3 Lineal	20 mg	6	370 (18 %)	2000 (20 %)	2029 (19 %)	3.49 (15 %)	1.250 (0.50-1.50)
Cohorte 4 Lineal	40 mg	6	519 (29 %)	2828 (24 %)	2901 (24 %)	3.93 (23 %)	1.000 (1.00-1.50)

Clave: ^a n=3; ^b n=2, NA = No aplicable (n=0)
*Lineal - realizado en investigación clínica lineal.

5

Tabla 6 - Parámetros farmacocinéticos adicionales de 2-PAA

Parámetro farmacocinético	Grupo	Dosis (mg)	N	Media	CV(%)
K_{el} (1/hr)	1L	5	6	0.180	36 %
K_{el} (1/hr)	2L	10	6	0.199	30 %
K_{el} (1/hr)	3L	20	6	0.203	18 %
K_{el} (1/hr)	4L	40	6	0.187	32 %

10

Los datos anteriores en las Tablas 3-6 indican que los parámetros farmacocinéticos de exposición sistémica de betahistina y 2-PAA aumentaron con el nivel de dosis. La presentación gráfica de la respuesta a la dosis sugiere que la exposición de betahistina es proporcional a la dosis en todo el rango de dosis de betahistina en este estudio de 5 a 40 mg. Para la betahistina, las concentraciones máximas se alcanzan a los 5 a 20 minutos, y la vida media aparente es inferior a 1 hora. Para el metabolito 2-PAA, las concentraciones máximas se alcanzan aproximadamente 1-1.25 horas tras la dosis (rango de 20 minutos a 2 horas), y la vida media aparente es de aproximadamente 4 horas.

15

En resumen, los resultados de este estudio muestran que la betahistina intranasal es bien tolerada y, a diferencia de la administración oral, proporciona concentraciones plasmáticas cuantificables y significativas del compuesto original activo. La concentración máxima se alcanza aproximadamente 10 minutos tras la dosis y, sin limitarse a ninguna teoría, sugiere un inicio de acción rápido, que puede ser de particular utilidad terapéutica, por ejemplo, en caso de necesidad médica aguda. El experimento muestra por primera vez que la betahistina puede administrarse de manera efectiva y segura de forma no invasiva por vía intranasal.

Ejemplo 4: Dosis uniforme de contenido

20

Se prepararon formulaciones con 10 y 200 mg/ml de betahistina de acuerdo con el Ejemplo 1 y la Tabla 2 con la excepción del ajuste del valor de pH a 5.5.

Las formulaciones se introdujeron en pulverizadores de bomba Aptar Classic Line de 100 µl y luego se dispararon en un matraz volumétrico apropiado, a volumen con diluyente. Las Tablas 7-8 muestran la uniformidad del contenido de dosis.

25

Tabla 7 - Uniformidad del contenido de dosis de la formulación de 10 mg/ml

Prep	Ensayo µg	%Media
1	1.02443	103.2
2	1.00160	100.9
3	0.97018	97.8
4	0.99444	100.2
5	0.96749	97.5

6	1.02161	102.9
7	0.99941	100.7
8	0.94260	95.0
9	1.01197	102.0
10	0.99125	99.9
Promedio	0.99	
%RSD	2.60	

Tabla 8 - Uniformidad del contenido de dosis de formulación de 200 mg/ml

Prep	Ensayo µg	% Media
1	20.51926	99.3
2	20.45679	99.0
3	20.66933	100.0
4	20.87421	101.0
5	20.83816	100.6
6	20.32822	98.4
7	20.54321	99.4
8	20.43937	98.9
9	20.91649	101.2
10	21.05841	101.9
Promedio	20.66	
%RSD	1.18	

Ejemplo 5: Evaluación del perfil farmacocinético en perros

- 5 En este estudio, se evaluó el perfil farmacocinético de betahistina después de una administración de dosis única de betahistina en perros beagle machos y hembras (edad 5-7 meses; peso de 5-11 kg, dentro de un rango de 3 kg para cada sexo) para tres vías de administración: oral, intranasal e intravenosa.

10 El día 1 del estudio, la betahistina (BH) se administró por vía oral a una dosis de 12 mg/kg, 24 mg/kg o 48 mg/kg. Cada grupo de tratamiento comprendía 8 animales (4 machos y 4 hembras). Para la evaluación farmacocinética, se recogieron muestras de plasma antes de la dosificación, y luego a los 5, 10, 20 y 30 min, 1, 2, 3, 6, 24 horas tras la dosificación.

15 El día 8 del estudio, a los animales que recibieron BH oral a una dosis de 12 mg/kg se les administró la composición de betahistina de prueba por vía intranasal a una dosis de 40 mg de diclorhidrato de betahistina; a los animales que recibieron BH oral a una dosis de 24 mg/kg se les administró la composición de betahistina de prueba por vía intranasal a una dosis de 80 mg de diclorhidrato de betahistina; y a los animales que recibieron BH oral a una dosis de 48 mg/kg se les administró la composición de betahistina de prueba por vía intranasal a una dosis de 120 mg de diclorhidrato de betahistina. La composición de betahistina de prueba se administró por vía intranasal en una dosis única a través de un dispositivo de bomba de pulverización nasal Aptar a un nivel de dosis total de 40, 80 y 120 mg de diclorhidrato de betahistina. Se recogieron muestras de plasma antes de la dosificación, y luego a los 5, 10, 20 y 30 min, 1, 2, 3, 6, 24 horas tras la dosificación.

20 El día 15 del estudio, los animales que recibieron BH oral a una dosis de 12 mg/kg y la composición de betahistina de prueba intranasalmente a una dosis de 40 mg de diclorhidrato de betahistina recibieron una inyección intravenosa en bolo de betahistina a una dosis de 0.44 mg/kg. Se recogieron muestras de plasma antes de la dosificación, y luego a los 5, 10, 20 y 30 min, 1, 2, 3, 6, 24 horas tras la dosificación.

25 Las concentraciones plasmáticas se midieron con el método de espectrometría de masas con cromatografía líquida en tándem (LC-MS/MS; SCIEX API 5000 para betahistina, SCIEX API 4000 para ácido 2-piridilacético (2-PAA)) con métodos validados. El diclorhidrato de betahistina ¹³CD₃ y el ácido 2-piridilacético-D₄ clorhidrato se usaron como patrones internos respectivos. El rango de calibración para betahistina fue 0.05 - 250 ng/ml y para 2-PAA 2.00 - 3000 ng/ml usando un volumen de muestra de plasma de 0.50 ml.

30 Para la determinación de betahistina, el método implicó la extracción líquido-líquido, para 2-PAA, y el método implicó la precipitación de proteínas. Se prepararon muestras de plasma para betahistina mediante extracción en condiciones básicas con un disolvente orgánico, luego la fase orgánica se secó, se reconstituyó y se transfirió para análisis LC/MS-MS. Para 2-PAA, las muestras de plasma se precipitaron con una mezcla de disolventes orgánicos, el sobrenadante se secó, se reconstituyó y se transfirió para análisis LC/MS-MS. El análisis de la muestra se realizó mediante cromatografía de fase reversa.

35

La administración intranasal de betahistina fue bien tolerada en los perros. En la concentración más alta del grupo betahistina se observó salivación en la mayoría de los animales y se produjeron estornudos en 2/8 animales a ese nivel de dosis.

5 Los niveles plasmáticos de betahistina y 2-PAA en los animales de estudio fueron como se muestra en las Tablas 9-17.

Tabla 9: Niveles plasmáticos de betahistina tras la administración intranasal de la composición de betahistina de prueba a una dosis total de 40, 80 y 120 mg de diclorhidrato de betahistina (los valores para animales machos y hembras se muestran por separado)

Tiempo (h)	Concentración en plasma de betahistina (pg/ml)					
	Macho 40 mg	Hembra 40 mg	Macho 80 mg	Hembra 80 mg	Macho 120 mg	Hembra 120 mg
0	0	54.25	29.25	0	90	25.5
0.08333333	469250	733750	606500	1639750	661750	1144000
0.167	440300	457750	619750	1178000	515250	825250
0.333	333883	295950	179300	605000	295000	244750
0.5	52123	15475	14540	50450	27175	31200
1	9045	5088	12143	20975	13060	16510
2	2319	879	546	8680	3718	5010
3	453	850	252	2078	945	1894
6	244	361	340	712	266	1118
24	221	96	67	189	288	314

10 Tabla 10: Niveles plasmáticos de betahistina tras la administración intranasal de la composición de betahistina de prueba a una dosis total de 40, 80 y 120 mg de diclorhidrato de betahistina (valores agrupados para animales machos y hembras)

Tiempo (h)	Concentración en plasma de betahistina (pg/ml)		
	40 mg	80 mg	120 mg
0	27	15	58
0.08333333	601500	1123125	902875
0.167	449025	898875	670250
0.333	314916	392150	269875
0.5	33799	32495	29188
1	7066	16559	14785
2	1599	4613	4364
3	652	1165	1419
6	303	526	692
24	158	128	301

15 Tabla 11: Niveles plasmáticos de betahistina tras la administración oral de betahistina a una dosis de 12 mg/kg, 24 mg/kg y 48 mg/kg (los valores para animales machos y hembras se muestran por separado)

Tiempo (h)	Concentración en plasma de betahistina (pg/ml)					
	Macho 12 mg/kg	Hembra 12 mg/kg	Macho 24 mg/kg	Hembra 24 mg/kg	Macho 48 mg/kg	Hembra 48 mg/kg
0	0	0	0	0	0	0
0.08333333	1.35	2588	4690	5316	14328	9873
0.167	2728	6465	5055	5238	35703	9243
0.333	5800	10113	23903	7133	14330	11483
0.5	18915	7798	17840	11983	33700	19350
1	5653	14058	26880	36825	80150	32825
2	457	263	2079	3578	21680	21325
3	36	0	611	1710	2997	10138
6	16	0	78	342	238	640
24	21	0	0	0	0	0

ES 2 807 798 T3

Tabla 12: Niveles plasmáticos de betahistina tras la administración oral de betahistina a una dosis de 12 mg/kg, 24 mg/kg y 48 mg/kg (valores agrupados para animales machos y hembras)

Tiempo (h)	Concentración en plasma de betahistina (pg/ml)		
	12 mg/kg	24 mg/kg	48 mg/kg
0	0	0	0
0.08333333	1969	5002.875	12100
0.167	4596.25	5146.25	22472.5
0.333	7956.25	15517.5	12906.25
0.5	13356.25	14911.25	26525
1	9855	31852.5	56487.5
2	359.88	2828	21503
3	18.1	1160.6	6567.1
6	7.975	210.1	438.99
24	10.4625	0	0

5 Tabla 13: Niveles plasmáticos de betahistina tras la administración intravenosa de betahistina a una dosis de 0.44 mg/kg (los valores para animales machos y hembras se muestran por separado)

Tiempo (h)	Concentración en plasma de betahistina (pg/ml)	
	Macho 0.44 mg/kg	Hembra 0.44 mg/kg
0	110	55.05
0.08333333	58175	43700
0.167	29100	14825
0.333	8063	5995
0.5	5568	4063
1	349	268
2	993	274
3	81	95
6	1051	648
24	0	405

Tabla 14: Niveles plasmáticos de betahistina tras la administración intravenosa de betahistina a una dosis de 0.44 mg/kg (valores agrupados para animales machos y hembras)

Tiempo (h)	Concentración en plasma de betahistina (pg/ml)
	0.44 mg/kg
0	82.525
0.08333333	50937.5
0.167	21962.5
0.333	7028.75
0.5	4815
1	308.375
2	633.34
3	87.75
6	849.25
24	202.25

10 Tabla 15: Niveles plasmáticos de 2-PAA tras la administración intranasal de la composición de betahistina de prueba a una dosis total de 40, 80 y 120 mg de diclorhidrato de betahistina (valores agrupados para animales machos y hembras)

Tiempo (h)	Concentración en plasma 2-PAA (ng/ml)		
	40 mg	80 mg	120 mg
0	1	3	3
0.08333333	350	422	482
0.167	1436	1414	1356
0.333	3242	2996	2424
0.5	4231	3531	2715
1	4101	5163	3835
2	2937	3345	2494

3	1676	2073	1499
6	382	424	318
24	8	13	15

Tabla 16: Niveles plasmáticos de 2-PAA tras la administración oral de betahistina a una dosis de 12 mg/kg, 24 mg/kg y 48 mg/kg (valores agrupados para animales machos y hembras)

Tiempo (h)	Concentración en plasma 2-PAA (ng/ml)		
	12 mg/kg	24 mg/kg	48 mg/kg
0	0	0	0
0.08333333	186.31625	266.46	233.64875
0.167	720.45	528.7875	694.2125
0.333	2492.75	2619.25	2298.75
0.5	5722.5	5121.25	5175
1	13236.3	17751.3	25963.8
2	11664	21963	39113
3	6443.8	14701	33845
6	1611.5	3966.3	10266
24	7.73125	13.7863	35.675

5 Tabla 17: Niveles plasmáticos de 2-PAA tras la administración intravenosa a una dosis de 0.44 mg/kg (valores agrupados para animales machos y hembras)

Tiempo (h)	Concentración en plasma 2-PAA (ng/ml)
	0.44 mg/kg
0	0.6088
0.08333333	652.875
0.167	709.875
0.333	633.375
0.5	583.75
1	513
2	286.13
3	164.75
6	36.475
24	2.1475

10 Las Figuras 5 y 6 son gráficos que muestran la mediana (Figura 5) y la media (Figura 6) de las concentraciones plasmáticas de betahistina tras la administración intranasal de diclorhidrato de betahistina a una dosis total de 40, 80 y 120 mg a lo largo del tiempo, con valores para animales machos y hembras agrupados. El gráfico basado en los valores medios, la Figura 5, muestra un aumento dependiente de la dosis en la concentración plasmática de betahistina. En el gráfico basado en los valores medios (figura 6), la C_{max} media para la dosis de 80 mg parece ser más alta que la C_{max} media para la dosis de 120 mg. Esta discrepancia se debe a ciertos valores atípicos.

15 Las Figuras 7 y 8 son gráficos que muestran la mediana (Figura 7) y la media (Figura 8) de las concentraciones plasmáticas de betahistina, con valores para animales machos y hembras agrupados, tras la administración oral de betahistina a lo largo del tiempo.

Las Figuras 9 y 10 son gráficos que muestran la mediana (Figura 9) y la media (Figura 10) de las concentraciones plasmáticas de betahistina, con valores para animales machos y hembras agrupados, tras la administración intravenosa de betahistina a lo largo del tiempo.

20 Las Tablas 18-20 muestran un resumen de los parámetros farmacocinéticos para betahistina (BH) tras la administración oral, intranasal e intravenosa. Las Tablas 21-23 muestran un resumen de los parámetros farmacocinéticos para 2-PAA tras la administración oral, intranasal e intravenosa de betahistina.

Tabla 18: Resumen (media ± DE) Parámetros farmacocinéticos de BH en plasma de perro Beagle tras la administración oral de BH el día 1

Día	Análito	Ruta	Género	Dosis (mg/kg)	T _{max} ^a (h)	C _{max} (ng/ml)	C _{max} /D (ng/ml/(mg/kg))	AUC ₍₀₋₆₎ (h·ng/ml)	AUC ₍₀₋₄₎ (h·ng/ml)	AUC _(0-∞) /D (h·ng/ml/(mg/kg))	AUC _(0-∞) (h·ng/ml)	T _{1/2} (h)
1	BH	Oral	Macho	12	0.5 (0.5 - 0.5)	18.9 ± 9.99	1.58 ± 0.833	13.0 ± 2.23	12.5 ± 2.02	1.04 ± 0.168	13.3 ± ID	0.313 ± ID
				24	1 (0.33 - 1)	38.3 ± 28.1	1.60 ± 1.17	34.5 ± 17.2	34.5 ± 17.1	1.44 ± 0.714	34.6 ± 17.1	0.785 ± 0.388
				48	1 (1 - 1)	102 ± 30.2	2.13 ± 0.628	131 ± 28.3	131 ± 28.3	2.73 ± 0.590	133 ± ID	0.522 ± ID
			Hembra	12	1 (0.5 - 1)	14.7 ± 4.56	1.22 ± 0.380	NC	15.9 ± 5.80	1.33 ± 0.483	NC	NC
				24	1 (0.33 - 1)	38.0 ± 26.1	1.58 ± 1.09	26.2 ± ID	41.0 ± 17.9	1.71 ± 0.748	27.7 ± ID	1.41 ± ID
				48	1 (0.08-1)	33.5 ± 9.11	0.697 ± 0.190	77.5 ± 25.4	77.5 ± 25.4	1.61 ± 0.528	69.2 ± 23.3	0.599 ± 0.0351
			Sexo Combinado	12	0.5 (0.5 - 1)	16.8 ± 7.54	1.40 ± 0.628	13.0 ± 2.23	14.2 ± 4.41	1.18 ± 0.368	13.3 ± ID	0.313 ± ID
				24	1 (0.33 - 1)	38.2 ± 25.1	1.59 ± 1.05	31.7 ± 14.0	37.8 ± 16.6	1.57 ± 0.692	32.3 ± 13.8	0.995 ± 0.458
				48	1 (0.08 - 1)	62.9 ± 41.2	1.31 ± 0.857	100 ± 37.6	100 ± 37.6	2.09 ± 0.783	94.6 ± 43.4	0.568 ± 0.0565

^a Mediana de T_{max} (Min - Max); NC = no calculado; ID = Datos insuficientes.

Tabla 19: Resumen (media ± DE) de los parámetros farmacocinéticos de BH en plasma de perro Beagle tras la administración intranasal de BH (AM-125) el día 8

Día	Análito	Ruta	Género	Dosis nominal (mg)	Dosis (mg/kg)	T _{max} ^a (hr)	C _{max} (ng/ml)	C _{max} /D (ng/ml/(mg/kg))	AUC ₍₀₋₆₎ (h·ng/ml)	AUC ₍₀₋₄₎ (h·ng/ml)	AUC ₍₀₋₄₎ /D (h·ng/ml/(mg/kg))	AUC _(0-inf) (h·ng/ml)	T _{1/2} (h)
8	BH	Intranasal	Macho	40	5	0.17 (0.08-0.33)	598 ± 451	120 ± 90.1	178 ± 122	182 ± 122	36.4 ± 24.4	131 ± ID	NM
				80	9.8	0.13 (0.08-0.17)	735 ± 557	75.0 ± 56.9	168 ± 140	172 ± 140	17.5 ± 14.3	202 ± 156	NM
				120	15.8	0.13 (0.08-0.17)	765 ± 375	48.4 ± 23.7	194 ± 79.8	199 ± 78.5	12.6 ± 4.97	NC	NC
			Hembra	40	6	0.08 (0.08-0.17)	770 ± 253	128 ± 42.1	180 ± 57.3	181 ± 55.8	30.2 ± 9.31	NC	NC
				80	13	0.14 (0.08-0.33)	1790 ± 1320	138 ± 102	432 ± 281	440 ± 283	33.8 ± 21.8	480 ± 336	NM
				120	17.7	0.08 (0.08-0.17)	1330 ± 300	75.1 ± 17.0	277 ± 7.99	290 ± 8.47	16.4 ± 0.479	302 ± ID	NM

^a Mediana de T_{max} (Min - Max); NM = no significativo; NC = no calculado; ID = Datos insuficientes.

Tabla 20: Resumen (media ± DE) Parámetros farmacocinéticos de BH en plasma de perro Beagle tras la inyección intravenosa rápida de BH en el día 15

Día	Análito	Ruta	Género	Dosis (mg/kg)	T _{max} ^a (h)	C _{max} (ng/ml)	C _{max} /D (ng/ml/(mg/kg))	AUC ₍₀₋₆₎ (h·ng/ml)	AUC _(0-t) (h·ng/ml)	AUC _(0-t) /D ((h·ng/ml)/(mg/kg))	AUC _(0-∞) (h·ng/ml)	T _{1/2} (h)	CL (ml/h/kg)	Vd (ml/kg)
15	BH	IV Bolos	Macho	0.44	0.08 (0.08 - 0.08)	58.2 ± 7.93	132 ± 18.0	19.5 ± 5.05	19.5 ± 5.06	44.3 ± 11.5	18.4 ± ID	0.930 ± ID	23900 ± ID	32100 ± ID
			Hembra	0.44	0.09 (0.08 - 0.11)	43.7 ± 8.84	99.3 ± 20.1	16.3 ± 6.54	26.5 ± 17.6	60.3 ± 40.0	14.3 ± ID	0.238 ± ID	30800 ± ID	10600 ± ID
			Combinado	0.44	0.08 (0.08 - 0.11)	50.9 ± 11.0	116 ± 24.9	17.9 ± 5.67	23.0 ± 12.6	52.3 ± 28.5	16.3 ± ID	0.584 ± ID	27400 ± ID	21300 ± ID

^a Mediana de T_{max} (Min - Max); ID = Datos insuficientes.

Tabla 21: Resumen (media ± DE) Parámetros farmacocinéticos de 2-PAA en plasma de perro Beagle tras la administración oral de BH el día 1

Día	Analito	Ruta	Género	Dosis (mg/kg)	T _{max} ^a (h)	C _{max} (ng/ml)	C _{max} /D (ng/ml/(mg/kg))	AUC ₍₀₋₆₎ (h*ng/ml)	AUC _(0-t) (h*ng/ml)	AUC _{(0-t)/D} (h*ng/ml/(mg/kg))	AUC _(0-inf) (h*ng/ml)	T _{1/2} (h)
1	2-PAA	Oral	Macho	12	1.5 (1-2)	12700 ± 2420	1060 ± 202	37300 ± 10500	50500 ± 21100	4210 ± 1760	50500 ± 21100	2.21 ± 0.160
				24	1.5 (1-2)	26400 ± 7520	1100 ± 313	76400 ± 21100	107000 ± 28200	4460 ± 1180	107000 ± 28200	2.04 ± 0.107
				48	2 (2-2)	50900 ± 8840	1060 ± 184	178000 ± 24900	286000 ± 39200	5950 ± 817	286000 ± 39300	2.10 ± 0.181
			Hembra	12	1 (1-2)	14500 ± 1370	1210 ± 114	41300 ± 5020	57200 ± 11300	4760 ± 940	57200 ± 11300	2.12 ± 0.110
				24	2 (1-2)	21300 ± 3530	885 ± 147	69300 ± 7850	110000 ± 14300	4590 ± 594	110000 ± 14300	2.14 ± 0.176
				48	2 (2-3)	37500 ± 8560	781 ± 178	144000 ± 35400	237000 ± 63500	4930 ± 1320	208000 ± 35000	2.24 ± 0.170
			Sexo Combinado	12	1 (1-2)	13600 ± 2060	1130 ± 172	39300 ± 7930	53800 ± 16000	4490 ± 1340	53900 ± 16100	2.17 ± 0.135
				24	2 (1-2)	23800 ± 6090	992 ± 254	72900 ± 15200	109000 ± 20800	4530 ± 866	109000 ± 20800	2.09 ± 0.145
				48	2 (2-3)	43200 ± 10700	901 ± 222	158000 ± 34200	258000 ± 56700	5370 ± 1180	247000 ± 53900	2.17 ± 0.176

^a Mediana de T_{max} (Min - Max).

Tabla 22: Resumen (media ± DE) Parámetros farmacocinéticos de 2-PAA en plasma de perro Beagle tras la administración intranasal de BH el día 8

Día	Análito	Ruta	Género	Dosis nominal (mg)	Dosis (mg/kg)	T _{max} ^a (h)	C _{max} (ng/ml)	C _{max} /D (ng/ml/ (mg/kg))	AUC ₍₀₋₆₎ (h*ng/ml)	AUC _(0-t) (h*ng/ml)	AUC _{(0-t)/D} (h*ng/ml/ (mg/kg))	AUC _(0-inf) (h*ng/ml)	T _{1/2} (h)
8	2-PAA	Intranasal	Macho	40	5	0.5 (0.5 -1)	3480 ± 2270	695 ± 454	9440 ± 7580	12200 ± 10800	2440 ± 2160	12200 ± 10800	2.96 ±0.536
				80	9.8	1 (0.5 -1)	3320 ± 1070	339 ± 109	8450 ± 2870	10400 ± 3600	1060 ± 368	10400 ± 3610	2.86 ±0.186
				120	15.8	1 (0.33 -1)	3930 ± 987	249 ± 62.5	10200 ± 2640	12700 ± 3110	806 ± 197	12800 ± 3090	2.87 ± 0.434
			Hembra	40	6	0.75 (0.5 -1)	5570 ± 1290	928 ± 215	14800 ± 3710	19000 ± 4870	3170 ± 812	19000 ± 4860	2.66 ± 0.275
				80	13	1 (1 -1)	7030 ±3020	541 ± 232	19300 ± 7760	25200 ± 10900	1940 ± 838	25300 ± 10900	2.97 ± 0.348
				120	17.7	1 (1 -2)	3810 ± 765	215 ± 43.2	10600 ± 3470	14000 ± 5440	790 ± 307	14100 ± 5470	3.46 ±0.239

^a Mediana de T_{max} (Min - Max).

Tabla 23: Resumen (media \pm DE) Parámetros farmacocinéticos de 2-PAA en plasma de perro Beagle tras la inyección intravenosa de BH en bolo el día 15

Día	Analito	Ruta	Género	Dosis (mg/kg)	T _{max} ^a (h)	C _{max} (ng/ml)	C _{max} /D (ng/ml/ (mg/kg))	AUC ₍₀₋₆₎ (h*ng/ml)	AUC _(0-t) (h*ng/ml)	AUC _{(0- t)/D} (h*ng/ml/ (mg/kg))	AUC _(0-inf) (h*ng/ml)	T _{1/2} (h)
15	2-PAA	IV Bolos	Macho	0.44	0.13 (0.08 - 0.33)	736 \pm 53.5	1670 \pm 121	1450 \pm 388	1740 \pm 641	3960 \pm 1460	1760 \pm 642	2.59 \pm 1.07
			Hembra	0.44	0.18 (0.11 - 0.2)	722 \pm 75.3	1640 \pm 171	1540 \pm 101	1830 \pm 209	4160 \pm 475	1860 \pm 188	2.78 \pm 1.01
			Sexo Combinado	0.44	0.17 (0.08 - 0.33)	729 \pm 60.9	1660 \pm 138	1500 \pm 267	1790 \pm 444	4060 \pm 1010	1810 \pm 441	2.69 \pm 0.968

^a Mediana de T_{max} (Min - Max).

Las Tablas 24 y 25 muestran la biodisponibilidad absoluta (% F) de betahistina (BH) en perros tras la administración oral e intranasal.

Tabla 24: Biodisponibilidad absoluta (% F) de BH en plasma de perro Beagle tras la administración oral de BH

Comparación de ruta	Analito	Género	Dosis (mg/kg)	%F AUC _{(0-t)/D}
Oral/IV Bolos	BH	Macho	12/0.44	2.35
			24/0.44	3.24
			48/0.44	6.17
		Hembra	12/0.44	2.20
			24/0.44	2.84
			48/0.44	2.68
		Sexos Combinados	12/0.44	2.26
			24/0.44	3.01
			48/0.44	4.01

5 Tabla 25: Biodisponibilidad absoluta (%) de BH en plasma de perro Beagle tras la administración intranasal de BH

Comparación de ruta	Analito	Género	Dosis (mg/kg)	%F AUC _{(0-t)/D}
Intranasal/IV Bolos	BH	Macho	5/0.44	82.1
			9.8/0.44	39.5
			15.8/0.44	28.4
		Hembra	6/0.44	50.2
			13/0.44	56.1
			17.7/0.44	27.1

La Tabla 26 muestra la biodisponibilidad relativa (Frel) de betahistina (BH) administrada por vía intranasal en relación con la administración oral.

10 Tabla 26: Biodisponibilidad de betahistina en perros para administración intranasal en relación con la administración oral

Dosis (mg)	Intranasal		Oral		Relativa biodisponibilidad
	Dosis (mg/kg)	AUC/dosis (h.ng/ml)/(mg/kg)	mg/kg	AUC/dosis (h.ng/ml)/(mg/kg)	
	Perro, macho				
40	5	36.4	12	1.04	35.0
80	9.8	17.5	24	1.44	12.2
120	15.8	12.6	48	2.73	4.6
	Perro, hembra				
40	6	30.2	12	1.33	22.7
80	13	33.8	24	1.71	19.8
120	17.7	16.4	48	1.61	10.2

Ejemplo 6: biodisponibilidad relativa de betahistina mediante administración intranasal en relación con la administración oral en humanos

15 Para el cálculo de la biodisponibilidad relativa de betahistina intranasal en comparación con betahistina peroral, el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) determinada en el Ejemplo 3 se comparó con el AUC determinado en un estudio con betahistina oral en voluntarios sanos descritos en Barak et al. (Journal of Psychopharmacology, 2016, Vol. 30(3) 237-241). En resumen, en este estudio, cuarenta y ocho mujeres sanas fueron reclutadas y aleatorizadas para recibir *per os* (es decir, por vía oral) betahistina 144 mg/día (48 mg t.i.d.) o placebo equivalente durante 4 semanas. Su peso medio era de 60.2 kg en el grupo tratado con tratamiento activo (n=24) y 59.8 kg en el grupo placebo (n=24).
 20 La medicación del estudio (betahistina o placebo equivalente) se administró al menos 30 minutos antes de comer. El día 8, se recogieron muestras de sangre de 6 ml cada una a las 8 am, y 30, 60, 150 y 300 minutos después. Las concentraciones plasmáticas de betahistina y su metabolito 2-PAA se determinaron mediante cromatografía líquida de alta resolución. El AUC_(0-5 h) fue de 121 pg.h/ml a una dosis de aproximadamente 0.8 mg/kg.

Para una dosis intranasal de 40 mg (o 0.57 mg/kg) en el Ejemplo 3, resultó un AUC de 3531 pg.h/ml (véase Tabla 3).

Con base en los valores de AUC para administración oral en el estudio de Barak et al. y los valores de AUC para la administración intranasal del Ejemplo 3, una biodisponibilidad relativa de la administración oral versus intranasal (es decir, biodisponibilidad vía oral en relación con la intranasal) resulta ser aproximadamente del 2.4 %, mientras que la biodisponibilidad relativa de intranasal versus oral (biodisponibilidad por vía intranasal con respecto a oral) se resume en la siguiente tabla.

5

Tabla 27: Biodisponibilidad de betahistina mediante administración intranasal en relación con la administración oral

Barak et al. datos (oral)					
Dosis (mg)	Peso (kg)	Dosis (mg/kg)	AUC (h*ng/ml)	AUC/Dosis (h.ng/ml)/(mg/kg)	Relativa biodisponibilidad
48	60.2	0.8	0.121	0.15	
Datos del Ejemplo 3 (intranasal)					
5	71.9	0.07	0.209	3.01	19.9
10	68.8	0.15	0.533	3.67	24.2
20	69.6	0.29	1.608	5.60	37.0
40	70.4	0.57	3.531	6.21	41.1

La Tabla 27 muestra que la biodisponibilidad con la administración intranasal es 20-40 veces mayor que con la administración oral. Cuando se utiliza la biodisponibilidad relativa a dosis absolutas comparables (40 mg intranasales frente a 48 mg *per os*), el factor de multiplicidad es 41.1 x. Los 0.8 mg/kg en el estudio de Barak et al. representa la dosis diaria de 48 mg aprobada actualmente en una sola administración; aunque los pacientes recibieron 3 x 48 mg al día, cada dosis se considera por separado debido a la rápida eliminación.

10

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para administración intranasal a un paciente humano, que comprende una solución o suspensión de una cantidad terapéuticamente efectiva de diclorhidrato de betahistina, un agente potenciador de la viscosidad y un agente regulador, en donde el pH de la composición farmacéutica es de 4.4 a 6.4.
- 5 2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el pH de la composición farmacéutica es 4.4, 4.8, 5, 5.2, 5.4, 5.6, 5.8, 6, 6.2 o 6.4, o en donde el pH está entre cualquiera de dichos valores.
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde después de una única administración intranasal a un humano:
 - (i) la C_{max} de betahistina oscila entre 80-125 % de:
 - 10 640 pg/ml para una dosis de betahistina de 5 mg;
 - 2000 pg/ml para una dosis de 10 mg de betahistina;
 - 4000 pg/ml para una dosis de 20 mg de betahistina; o
 - 10500 pg/ml para una dosis de 40 mg de betahistina; o
 - (ii) el $AUC_{0-final}$ de betahistina oscila entre 80 % y 125 %:
 - 15 210 pg*h/ml para una dosis de betahistina de 5 mg;
 - 500 pg*h/ml para una dosis de 10 mg de betahistina;
 - 1600 pg*h/ml para una dosis de 20 mg de betahistina; o
 - 3500 pg*h/ml para una dosis de 40 mg de betahistina; o
 - (iii) el AUC_{0-inf} de betahistina varía de 80 % a 125 %:
 - 20 275 pg*h/ml para una dosis de betahistina de 5 mg;
 - 700 pg*h/ml para una dosis de 10 mg de betahistina;
 - 1630 pg*h/ml para una dosis de 20 mg de betahistina; o
 - 3940 pg*h/ml para una dosis de 40 mg de betahistina; o
 - (iv) el t_{max} de betahistina varía de 0.08 a 0.5 horas.
- 25 4. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el agente potenciador de la viscosidad se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, metilcelulosa, carboximetilcelulosa-Na, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de polietileno, Carbopol, polietilenglicol, propilenglicol, glicerina, alginatos, carragenano, pectinas, maltodextrina, almidón glicolato de sodio, goma de tragacanto, goma arábica, celulosa microcristalina y combinaciones de los mismos.
- 30 5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, en donde el agente potenciador de la viscosidad es polivinilpirrolidona.
6. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende además uno o más agentes humectantes; opcionalmente en donde el uno o más agentes humectantes se seleccionan del grupo que consiste en glicerina, etilenglicol, propilenglicol, propilenglicol 400, hexalenglicol, butilenglicol, dextrosa, triacetato de glicerilo, polidextrosa, glicerol, triacetato de glicerilo, sorbitol, manitol y combinaciones de los mismos.
- 35 7. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde:
 - (i) la composición comprende diclorhidrato de betahistina a una concentración de 1 mg/ml a 1000 mg/ml, o 10 mg/ml a 400 mg/ml; o
 - (ii) la composición está en forma de una dosis unitaria que comprende el diclorhidrato de betahistina en una cantidad de 5 mg a 100 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg u 80 mg; o
- 40

(iii) la composición está en forma de una dosis unitaria, que comprende de 1 µL a 1000 µL de la composición por dosis unitaria.

8. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la composición:

(i) se puede administrar como una pulverización o aerosol; o

5 (ii) es una solución acuosa; o

(iii) comprende un lípido; o

(iv) además comprende al menos un agente farmacéuticamente activo adicional; opcionalmente en donde el al menos un agente farmacéuticamente activo adicional es un antagonista del receptor de glutamato; o

(v) además comprende al menos un inhibidor enzimático o promotor de absorción.

10 9. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde:

(i) la C_{max} de betahistina en plasma humano después de una dosis intranasal única de la composición es al menos 0.5 ng/ml o al menos 4 ng/ml; o

(ii) la dosis única de la composición comprende 20 mg o 40 mg de diclorhidrato de betahistina; o

15 (iii) el t_{max} de betahistina en plasma humano después de una dosis intranasal única de la composición es 0.08 h o mayor o es 0.12 h o mayor; o

(iv) el $AUC_{0-final}$ de betahistina en plasma humano después de una dosis intranasal única de la composición es al menos 0.2 h*ng/ml, al menos 1.5 h*ng/ml, o al menos 3.0 h*ng/ml.

10. Una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para su uso como medicamento.

20 11. Una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para su uso en un método de tratamiento, atenuación de síntomas o para la profilaxis de un trastorno del oído interno, trastorno vestibular, trastorno neurootológico, trastorno otológico o trastorno neurológico; en donde la composición se administra intranasalmente, y opcionalmente en donde:

(i) el trastorno vestibular es el vértigo vestibular o la enfermedad de Meniere; o

(ii) el trastorno del oído interno se selecciona entre tinnitus o pérdida auditiva; o

25 (iii) el trastorno del oído interno se asocia con los síntomas: pérdida auditiva, pérdida auditiva aguda, tinnitus, náuseas o mareos.

12. Una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para su uso en un método para facilitar la rehabilitación vestibular.

30 13. Una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para su uso en un método para tratar la obesidad, reducir el aumento de peso, tratar el aumento de peso y/o tratar trastornos alimenticios, en donde la composición se administra por vía intranasal; opcionalmente cuando el aumento de peso es inducido por la administración de fármacos antipsicóticos que actúan sobre los receptores de histamina; opcionalmente en donde el fármaco antipsicótico es olanzapina.

14. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-13, en donde:

35 (i) la composición se administra una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, cinco veces al día, seis veces al día, siete veces al día, ocho veces al día, nueve veces al día, o diez veces al día; y/o

(ii) una dosis diaria total del diclorhidrato de betahistina es de 0.01 mg/kg a 20 mg/kg de peso corporal del paciente humano.

15. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-14, en donde:

40 (i) una dosis diaria total del diclorhidrato de betahistina es de 1 a 200 mg o de 5 a 100 mg; o

(ii) la composición se administra en una dosis unitaria que comprende el diclorhidrato de betahistina, en una cantidad de 1 mg a 100 mg de betahistina por dosis unitaria; o

(iii) después de una única administración intranasal a un humano, la biodisponibilidad relativa de betahistina administrada por vía intranasal es hasta 10-50 veces mayor en relación con la betahistina administrada por vía oral.

FIG. 1

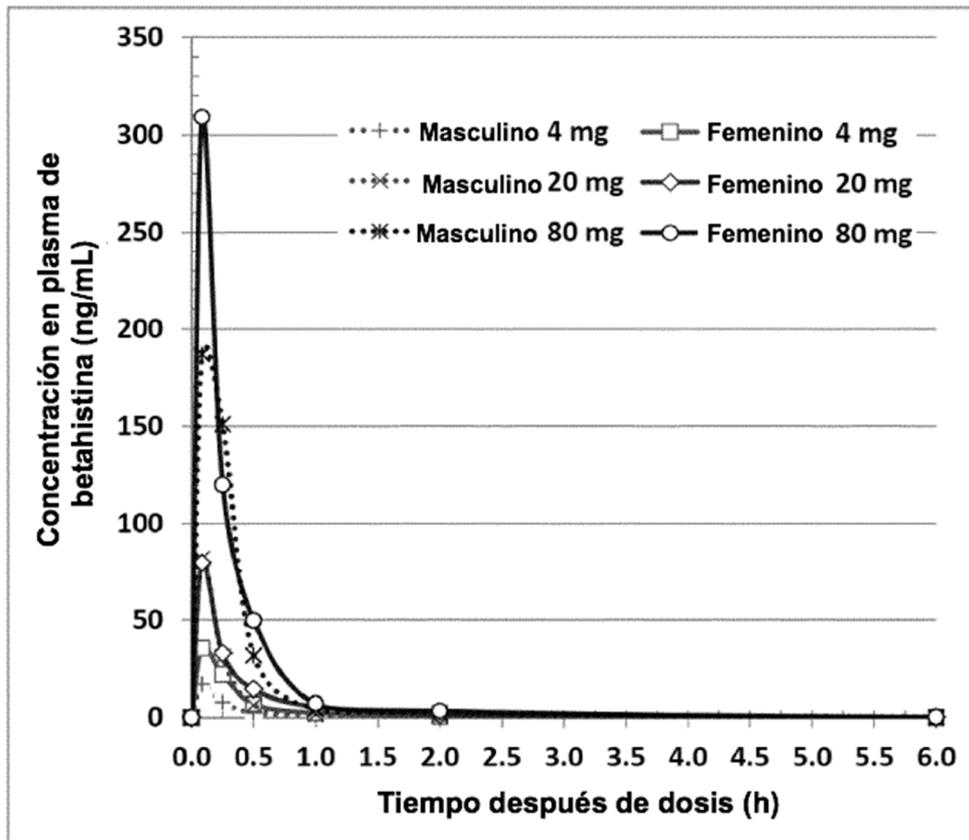


FIG. 2

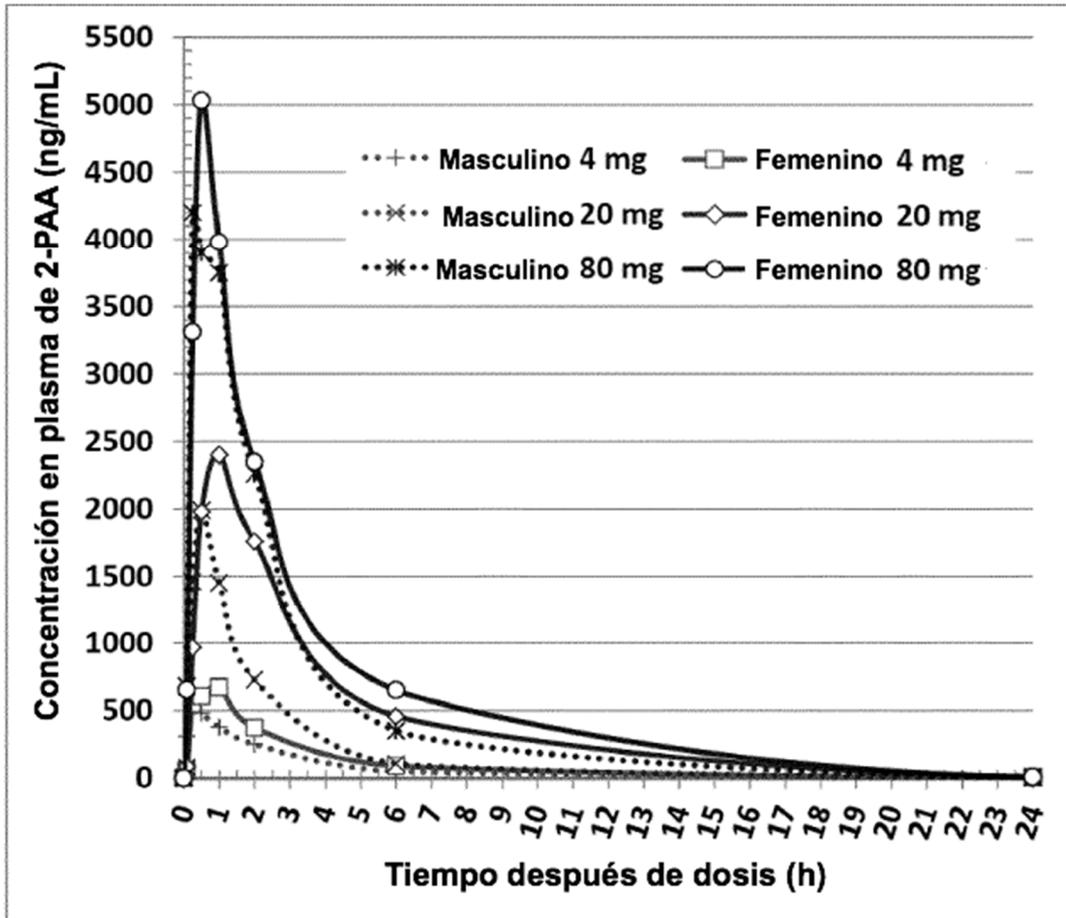


FIG. 3

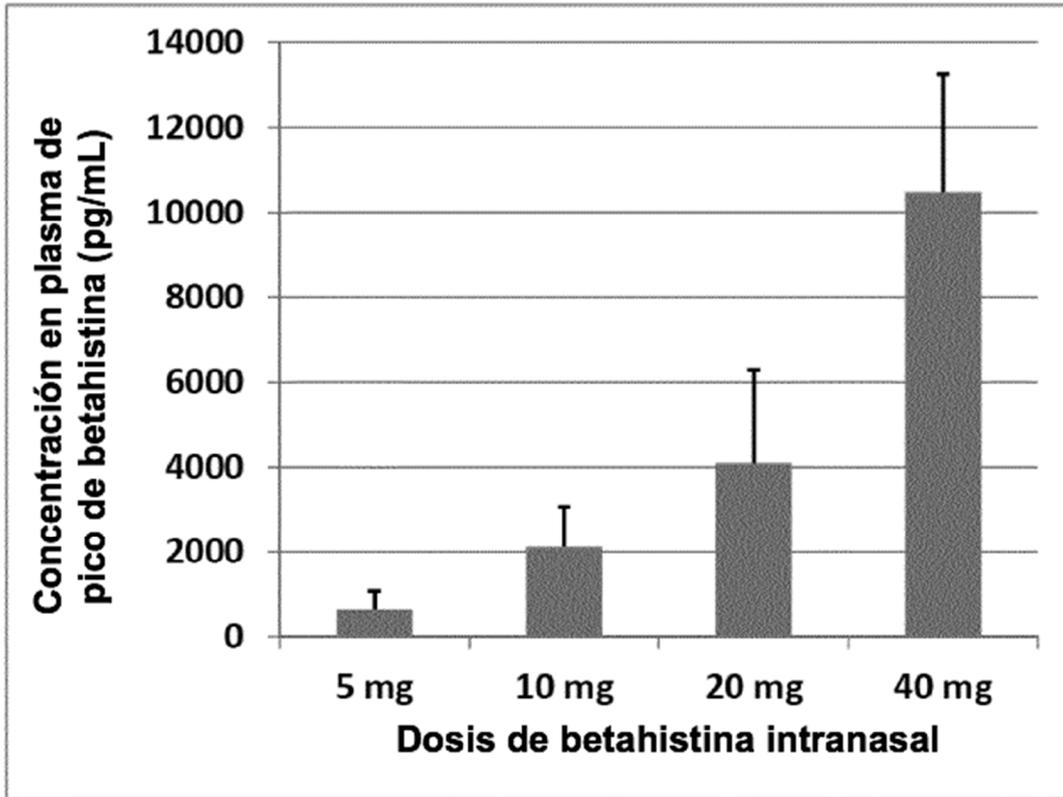


FIG. 4

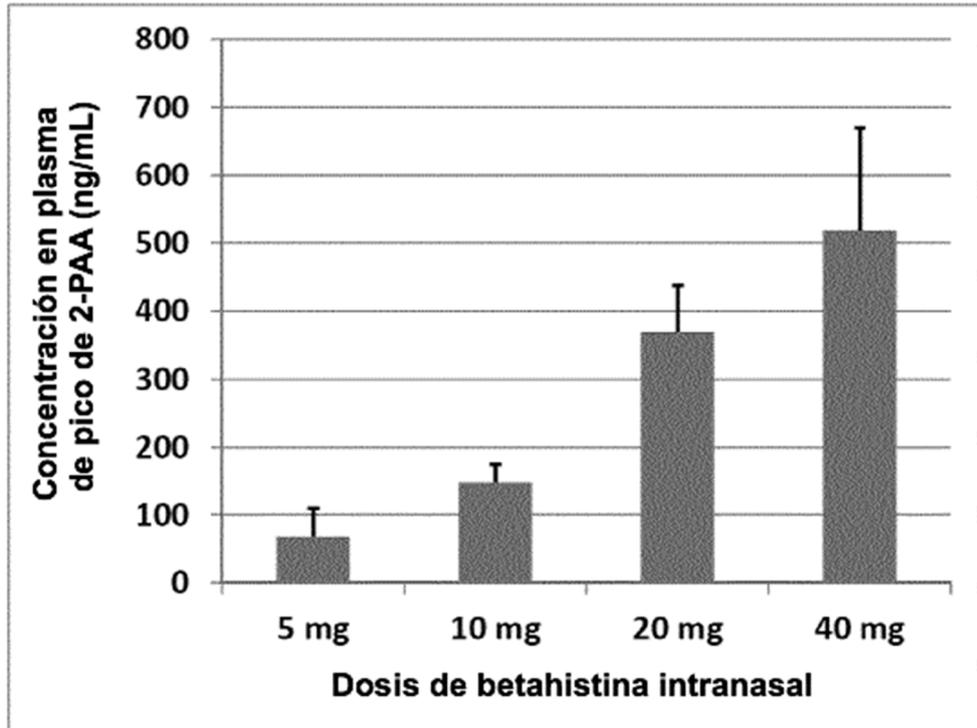


FIG. 5

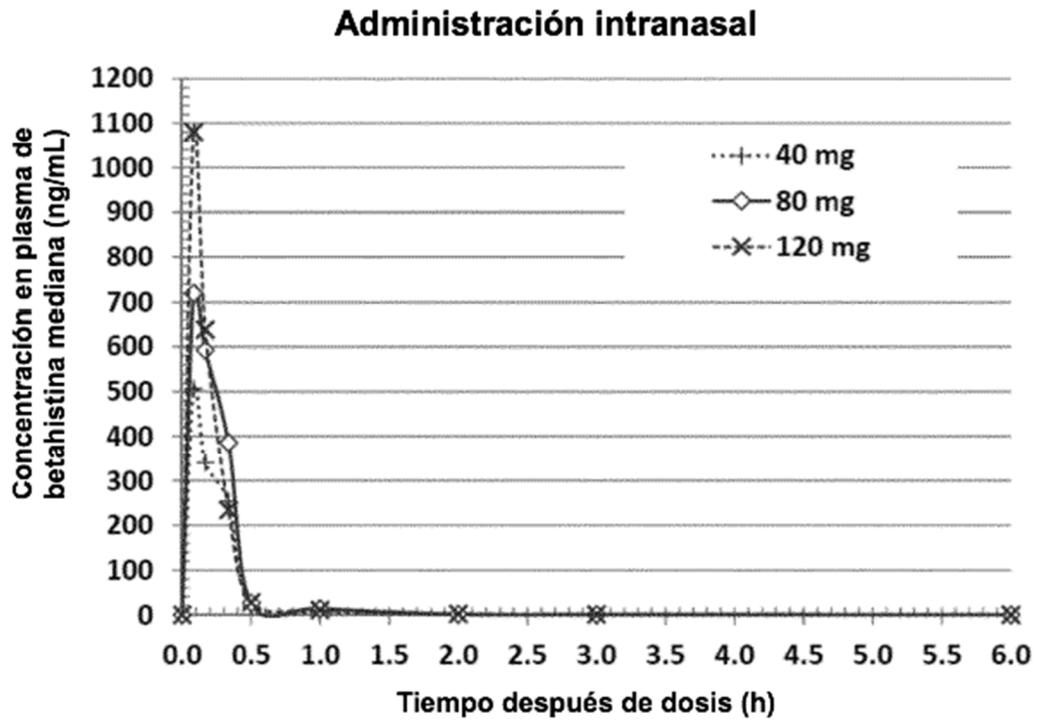


FIG. 6

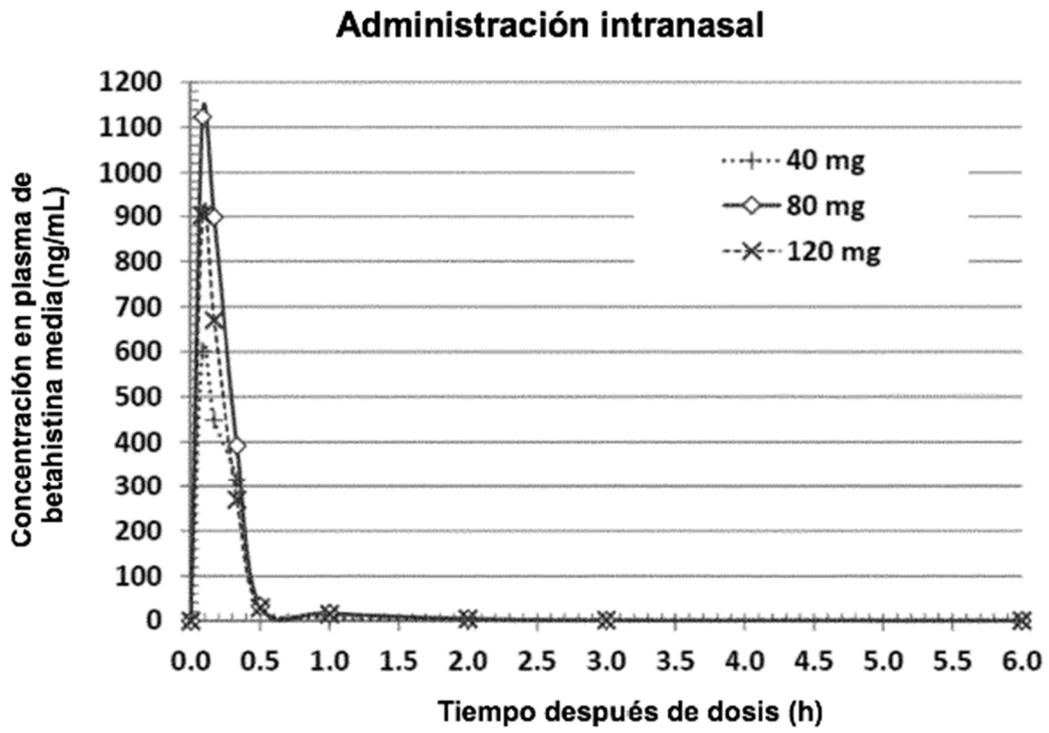


FIG. 7

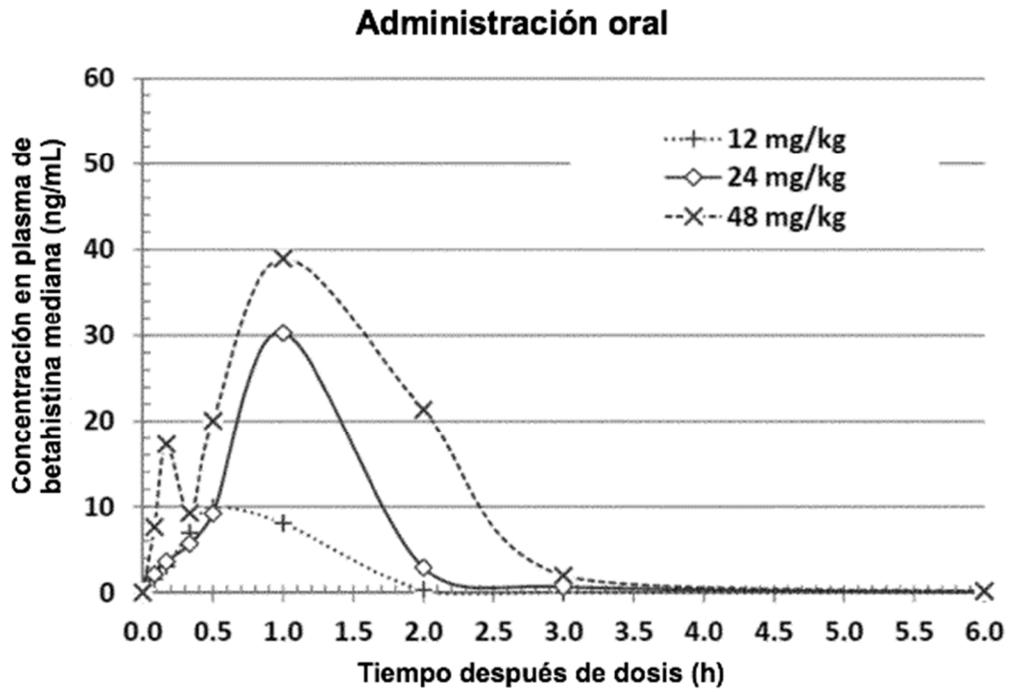


FIG. 8

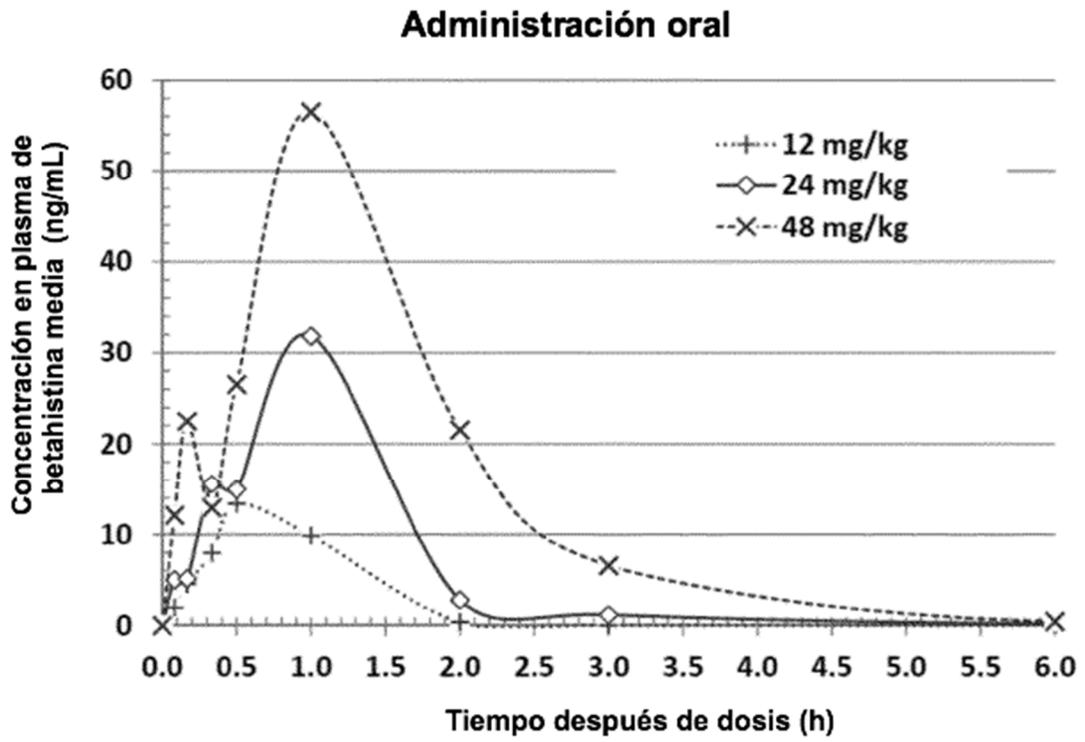


FIG. 9

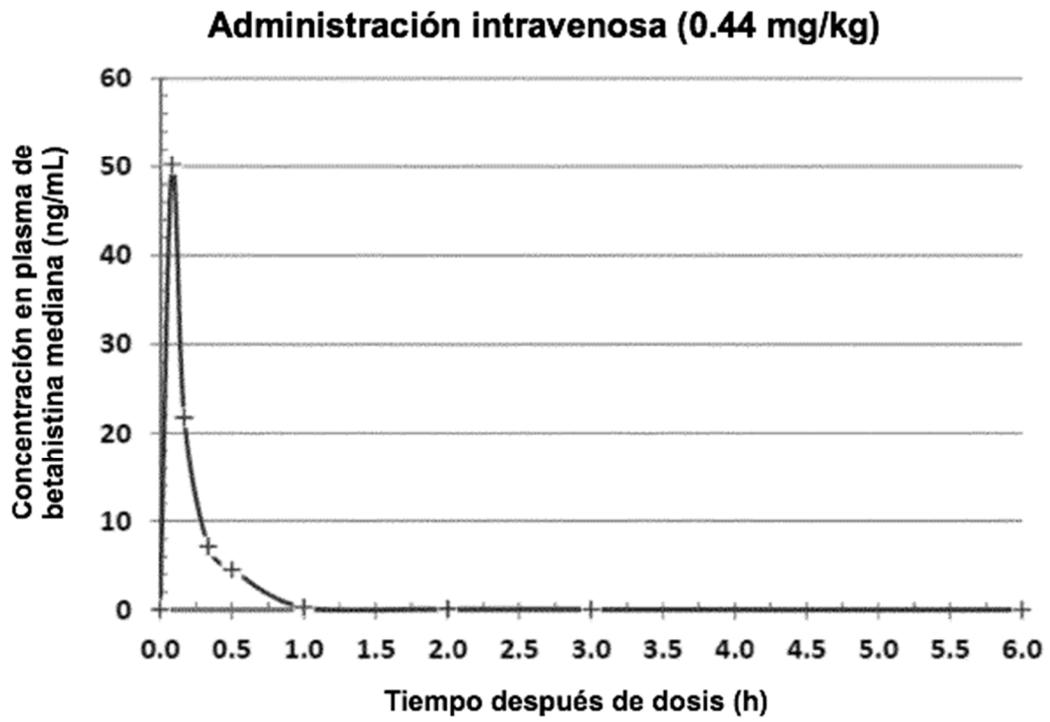


FIG. 10

