

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 041383

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.10.18

(21) Номер заявки
201991817

(22) Дата подачи заявки
2018.02.02

(51) Int. Cl. A61K 31/4402 (2006.01)
A61P 27/16 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)

(54) ИНТРАНАЗАЛЬНАЯ КОМПОЗИЦИЯ, ВКЛЮЧАЮЩАЯ БЕТАГИСТИН

(31) 62/453,931

(32) 2017.02.02

(33) US

(43) 2020.01.27

(86) PCT/EP2018/052695

(87) WO 2018/141922 2018.08.09

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ОТОЛАНУМ АГ (CH)

(72) Изобретатель:
Рейт Кристофер Джон (AU), Мейер
Томас (CH)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) EP-A1-0387025

WO-A1-2009143572

BISSERA PILICHEVA ET AL.: "Investigation of betahistine dihydrochloride biocompatibility and nasal permeability in vitro", JOURNAL OF APPLIED BIOMEDICINE, vol. 14, no. 4, 1 November 2016 (2016-11-01), pages 299-305, XP055459715, ISSN: 1214-021X, DOI: 10.1016/j.jab.2016.06.001, abstract page 300, paragraph 4, table 1

(57) Изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей в качестве активного вещества бетагистин или его фармацевтически приемлемую соль, для применения при лечении отологических и/или неврологических расстройств у человека путем интраназального применения.

041383 B1

041383 B1

041383

B1

Перекрестные ссылки на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке США № 62/453931, поданной 2 февраля 2017 г., содержание которой полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

Область

Настоящее раскрытие в целом относится к фармацевтическим композициям, включающим бетагистин или его фармацевтически приемлемую соль, и к способам их применения, например, при лечении отологических или неврологических расстройств.

Уровень

Известно, что лекарственные средства, полезные для лечения вестибулярных расстройств или ослабления симптомов вестибулярных расстройств, такие как гистамин, действуют через гистаминергическую систему. Гистамин является сильнодействующим биологически активным веществом, которое изучалось в течение почти столетия, действуя как аминергический нейротрансмиттер в нервной системе и как местный медиатор в кишечнике, коже и иммунной системе периферически и в мозге. Бетагистин является структурным аналогом гистамина с аналогичными фармакологическими свойствами, но без потенциально серьезных побочных эффектов гистамина, таких как анафилактические реакции.

Известно, что бетагистин обладает терапевтическими эффектами при лечении вестибулярного головокружения, например, при доброкачественном позиционном пароксизмальном головокружении, вестибулярном неврите или болезни Меньера. Терапевтические эффекты бетагистина при болезни Меньера, состоянии, характеризующемся головокружением, шумом в ушах, потерей слуха и ощущением давления или боли в пораженном ухе, были оценены в большом количестве клинических испытаний. Тем не менее, результаты испытаний являются противоречивыми, и общее мнение рецензентов заключается в том, что по-прежнему недостаточно доказательств, чтобы сказать, оказывает ли бетагистин какое-либо влияние на болезнь Меньера или нет. Также известно, что бетагистин обладает терапевтическими эффектами при вестибулярной реабилитации, например, значительно сокращает время восстановления постуральной стабильности и субъективной зрительной вертикали и ориентации головы у пациентов с болезнью Меньера после вестибулярной нейрэктомии.

Также известно, что бетагистин оказывает терапевтические эффекты при лечении неврологических расстройств, таких как ожирение, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, цереброваскулярные заболевания/деменция, нарколепсия/нарушение сна, паркинсонизм, наркозависимость, шизофрения, синдром Жилье де ла Туретта или болезнь Альцгеймера.

У людей бетагистин обычно вводят перорально в форме таблеток или раствора, обычно два-три раза в день, до 6 раз в день. Бетагистин известен своим коротким периодом полувыведения из плазмы (3-4 ч), что требует частого приема и может привести к нарушению режима терапии, особенно у пожилых пациентов. Кроме того, после перорального приема бетагистин легко и почти полностью абсорбируется из всех отделов желудочно-кишечного тракта. После абсорбции препарат быстро и почти полностью метаболизируется в 2-пиридилуксусную кислоту (2-ПАА; которая не обладает фармакологической активностью) под действием моноаминоксидазы. Из-за очень высокого пресистемного метаболизма абсолютная биодоступность перорально вводимого бетагистина составляет примерно 1% (SmPC). Соответственно уровни бетагистина в плазме очень низкие.

Таким образом, сильный пресистемный метаболизм после перорального введения бетагистина ограничивает эффективность соединения в клинической практике, и для достижения более выраженных результатов действительно могут потребоваться значительно более высокие дозы. Следовательно, существует потребность в создании улучшенных фармацевтических композиций, включающих бетагистин, и способов его введения для лечения отологических и/или неврологических расстройств, включая дисфункции внутреннего уха, которые обеспечивают повышенную эффективность и позволяют снизить частоту и/или суточную дозировку, а также для достижения более быстрого и продолжительного эффекта.

Сущность изобретения

В различных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям для интраназальной доставки пациенту-человеку, включающим раствор или суспензию терапевтически эффективного количества бетагистина или его фармацевтически приемлемой соли и агента, повышающего вязкость.

В конкретных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, как описано в настоящем документе, где после однократного интраназального введения человеку C_{max} находится в диапазоне из 80-125%: примерно 640 пг/мл для дозы бетагистина 5 мг; примерно 2000 пг/мл для дозы бетагистина 10 мг; примерно 4000 пг/мл для дозы бетагистина 20 мг или примерно 10500 пг/мл для дозы бетагистина 40 мг.

В конкретных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, как описано в настоящем документе, где после однократного интраназального введения человеку AUC_{0-last} находится в диапазоне из примерно 80-125%: примерно 210 пг·ч/мл для дозы бетагистина 5 мг; примерно 500 пг·ч/мл для дозы бетагистина 10 мг; примерно 1600 пг·ч/мл для дозы бетагистина 20 мг; или примерно 3500 пг·ч/мл для дозы бетагистина 40 мг.

В конкретных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, как описано в настоящем документе, где после однократного интраназального введения человеку AUC_{0-inf} находится в диапазоне из примерно 80-125%: примерно 275 пг·ч/мл для дозы бетагистина 5 мг; примерно 700 пг·ч/мл для дозы бетагистина 10 мг; примерно 1630 пг·ч/мл для дозы бетагистина 20 мг или примерно 3940 пг·ч/мл для дозы бетагистина 40 мг.

В еще других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения дисфункции внутреннего уха или расстройства внутреннего уха, или лечению или облегчению симптомов расстройства внутреннего уха, или увеличению кохлеарного кровотока или церебрального кровотока у субъекта, включающим интраназальное введение любой из композиций, раскрытых в настоящем документе указанному субъекту.

Краткое описание фигур

На фиг. 1 показана концентрация бетагистина в плазме у 6 собак породы бигль после интраназального введения однократной дозы бетагистин дигидрохлорида 4, 20 или 80 мг с течением времени.

На фиг. 2 показана концентрация 2-пиридилуксусной кислоты (2-ПАА) в плазме от 6 собак породы бигль после интраназального введения однократной дозы бетагистин дигидрохлорида 4, 20 или 80 мг с течением времени.

На фиг. 3 показана максимальная концентрация C_{max} бетагистина в плазме у 24 здоровых добровольцев после интраназального введения однократной дозы бетагистин дигидрохлорида 5, 10, 20 или 40 мг ("усы"=стандартное отклонение).

На фиг. 4 показана максимальная концентрация C_{max} 2-пиридилуксусной кислоты (2-ПАА) в плазме у 24 здоровых добровольцев после интраназального введения однократной дозы бетагистин дигидрохлорида 5, 10, 20 или 40 мг ("усы"=стандартное отклонение).

На фиг. 5 показана медианная концентрация бетагистина в плазме с течением времени у 8 собак породы бигль после интраназального введения однократной дозы бетагистин дигидрохлорида в дозе 40, 80 или 120 мг.

На фиг. 6 показана средняя концентрация бетагистина в плазме с течением времени у 8 собак породы бигль после интраназального введения однократной дозы бетагистин дигидрохлорида в дозе 40, 80 или 120 мг.

На фиг. 7 показана медианная концентрация бетагистина в плазме с течением времени у 8 собак породы бигль после перорального введения бетагистина.

На фиг. 8 показана средняя концентрация бетагистина в плазме с течением времени у 8 собак породы бигль после перорального введения бетагистина.

На фиг. 9 показана медианная концентрация бетагистина в плазме с течением времени у 8 собак породы бигль после внутривенного введения бетагистина.

На фиг. 10 показана средняя концентрация бетагистина в плазме с течением времени у 8 собак породы бигль после внутривенного введения бетагистина.

Подробное описание

Хотя следующие термины, как полагают, хорошо понятны специалисту в данной области техники, следующие определения приведены для облегчения объяснения настоящего изобретения.

На всем протяжении настоящего описания термины "примерно" и/или "приблизительно" могут использоваться в сочетании с числовыми значениями и/или диапазонами. Под термином "примерно" понимаются значения, близкие к указанному значению. Например, "около 40 [единиц]" может означать в пределах $\pm 25\%$ от 40 (например, от 30 до 50), в пределах $\pm 20\%$, $\pm 15\%$, $\pm 10\%$, $\pm 9\%$, $\pm 8\%$, $\pm 7\%$, $\pm 6\%$, $\pm 5\%$, $\pm 4\%$, $\pm 3\%$, $\pm 2\%$, $\pm 1\%$, менее $\pm 1\%$ или любое другое значение или диапазон значений в нем или указанные ниже. В других контекстах термин "примерно" может относиться к значению, промежуточному между смежными значениями в числовой последовательности. Кроме того, фразы "менее чем примерно [значения]" или "более чем примерно [значения]" следует понимать с учетом определения термина "примерно", приведенного в настоящем документе. Термины "примерно" и "приблизительно" могут использоваться взаимозаменяемо.

В настоящем описании числовые диапазоны приведены для заданных величин. Следует понимать, что эти диапазоны включают все поддиапазоны в нем. Таким образом, диапазон "от 50 до 80" включает все возможные диапазоны в нем (например, 51-79, 52-78, 53-77, 54-76, 55-75, 60-70, и т.д.). Кроме того, все значения в пределах данного диапазона могут быть конечной точкой для диапазона, охватываемого таким образом (например, диапазон 50-80 включает диапазоны с конечными точками, такими как 55-80, 50-75 и т.д.).

Форма единственного числа относится к одному или нескольким из этого объекта; например, "ингибитор киназы" относится к одному или нескольким ингибиторам киназы или по меньшей мере одному ингибитору киназы. Таким образом, термины "один или несколько" и "по меньшей мере один" используются в настоящем описании взаимозаменяемо. Кроме того, ссылка на "ингибитор" в форме единственного числа не исключает возможности того, что присутствует более одного ингибитора, если в контексте четко не указано, что существует один и только один из ингибиторов.

Как используется здесь, глагол "включать", как используется в настоящем описании и в формуле изобретения, и его спряжения используются в его неограничивающем смысле, чтобы означать, что элементы, следующие за словом, включены, но элементы, конкретно не упомянутые, не исключаются. Настоящее изобретение может соответствующим образом "включать", "состоять из" или "состоять по существу из", стадий, элементов и/или реагентов, описанных в формуле изобретения.

Кроме того, следует отметить, что формула изобретения может быть составлена таким образом, чтобы исключать любой необязательный элемент. По существу, данная формулировка предназначена, чтобы служить априорной основой для таких исключаящих терминов, как "единственный", "только" и т.п., в связи с перечислением составных частей формулы изобретения или использованием "негативных" признаков.

Термин "подвергать лечению", "подлежащий лечению", "лечение" или "терапия" включает уменьшение или ослабление по меньшей мере одного симптома, связанного или вызванного состоянием, расстройством или заболеванием, подлежащим лечению. Лечение может представлять собой уменьшение одного или нескольких симптомов расстройства или полное устранение этого расстройства или заболевания. Точно так же термин "профилактика" относится к частичной или полной профилактике симптомов путем введения активного средства до предполагаемого возникновения таких симптомов.

Используемый в настоящем описании термин "субъект", "индивидуум" или "пациент" используется взаимозаменяемо и относится к позвоночному, предпочтительно млекопитающему. Неограничивающие примеры включают мышей, собак, кроликов, сельскохозяйственных животных, спортивных животных, домашних животных и человека.

Используемый в настоящем описании термин "терапевтически эффективное количество" или "эффективное количество" обозначает количество, которое приводит к желаемому фармакологическому и/или физиологическому эффекту для состояния. Эффект может быть профилактическим с точки зрения полного или частичного предотвращения состояния или его симптома и/или может быть терапевтическим с точки зрения частичного или полного излечения состояния и/или побочного эффекта, связанного с состоянием.

Используемый здесь термин "фармацевтически приемлемая соль бетагистина" относится к фармацевтически приемлемым кислотно-аддитивным солям бетагистина, особенно тем, которые, как известно, нетоксичны и обычно используются в области фармацевтического состава. В одном из вариантов осуществления соль бетагистина представляет собой кислотно-аддитивную соль, где неограничивающий пример кислоты выбран из 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты, 2,2-дихлоруксусной кислоты, 2-гидроксиэтансульфоновой кислоты, 2-оксоглутаровой кислоты, 4-ацетамидобензойной кислоты, 4-аминосалициловой кислоты, уксусной кислоты, адипиновой кислоты, аскорбиновой кислоты (L), аспарагиновой кислоты (L), бензолсульфоновой кислоты, бензойной кислоты, камфорной кислоты (+), камфор-10-сульфоновой кислоты (+), каприновой кислоты (декановой кислоты), капроновой кислоты (гексановой кислоты), каприловой кислоты (октановой кислоты), угольной кислоты, коричной кислоты, лимонной кислоты, цикламовой кислоты, додецилсульфоновой кислоты, этан-1,2-дисульфокислоты, этансульфоновой кислоты, муравьиной кислоты, фумаровой кислоты, галактаровой кислоты, гентизиновой кислоты, глюкогоптоновой кислоты (D), глюконовой кислоты (D), глюкуроновой кислоты (D), глутаминовой кислоты, глутаровой кислоты, глицерофосфорной кислоты, гликолевой кислоты, гиппуровой кислоты, бромистоводородной кислоты, хлористоводородной кислоты, изомасляной кислоты, молочной кислоты (DL), лактобионовой кислоты, лауриновой кислоты, малеиновой кислоты, яблочной кислоты (-L), малоновой кислоты, миндальной кислоты (DL), метансульфоновой кислоты, нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты, нафталин-2-сульфоновой кислоты, никотиновой кислоты, азотной кислоты, олеиновой кислоты, щавелевой кислоты, пальмитиновой кислоты, палмовой кислоты, фосфорной кислоты, пропионовой кислоты, пироглутаминовой кислоты (-L), салициловой кислоты, себациновой кислоты, стеариновой кислоты, янтарной кислоты, серной кислоты, винной кислоты (+L), тиоциановой кислоты, толуолсульфоновой кислоты (p) или ундециленовой кислоты. В другом варианте осуществления подходящие соли бетагистина также включают, но не ограничиваются ими, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, тартрат, мезилат, цитрат, фосфат, ацетат, памоат/эмбонат, нитрат, лактат, сульфат, метилсульфат, фумарат, оксалат, фталат, малеат и сукцинат. Кроме того, соли бетагистина могут представлять собой моносоль или бис-соль. В одном из вариантов осуществления бетагистин гидрохлорид может представлять собой бетагистина моногидрохлорид или бетагистина бис-гидрохлорид.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения бетагистин или его фармацевтически приемлемая соль могут быть составлены в любой форме, подходящей для введения различными путями, включая назально (например, раствор, спрей, капли, аэрозоль, гели, сухие порошки), перорально (например, таблетки, капсулы, гранулы, сиропы, эликсиры или порошки) сублингвально, трансбуккально, парентерально (например, подкожные, внутривенные, внутримышечные, интратекальные или интрацеребральные инъекции) или методы инфузии (например, в виде стерильных инъекционных водных или неводных растворов или суспензий), местно (например, высвобождающий лекарство кожный пластырь, крем или мазь), интравагинально, путем смачивания, трансдермально, внутрикочно, пульмонально, внутриматочно, с использованием аэрозоля, или ректально (например, суппозитории, в дозированной

единице препараты, содержащие нетоксичные, фармацевтически приемлемые носители или разбавители). В одном варианте осуществления бетагистин или его фармацевтически приемлемую соль составляют в любой форме, подходящей для назального или интраназального введения.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предоставлена фармацевтическая композиция, включающая бетагистин гидрохлорид. В другом варианте осуществления предоставлена фармацевтическая композиция, включающая бетагистин моногидрохлорид. В другом варианте осуществления предоставлена фармацевтическая композиция, включающая бетагистин дигидрохлорид.

В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция включает конкретный полиморф бетагистина или его фармацевтически приемлемой соли. В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция включает конкретный полиморф бетагистина или его фармацевтически приемлемой соли, приготовленный в любой форме, подходящей для назального или интраназального введения.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предоставлена фармацевтическая композиция, включающая бетагистин или его фармацевтически приемлемую соль. В конкретных вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают растворы или суспензии бетагистина или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления предоставлена фармацевтическая композиция, включающая бетагистин или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько агентов, регулирующих вязкость, или один или несколько фармацевтически приемлемых агентов, повышающих вязкость. Неограничивающие примеры подходящих агентов, регулирующих вязкость, или агентов, повышающих вязкость, включают поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу-Na, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, полиэтиленоксид, карбопол, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, глицерин, альгинат, альгинаты, каррагенан, пектины, мальтодекстрин, натрия крахмала гликолят, трагакантовую камедь, гуммиарабик, микрокристаллическую целлюлозу и их производные. В одном из вариантов осуществления агент, повышающий вязкость, представляет собой поливинилпирролидон.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей бетагистин или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько агентов, регулирующих вязкость, представляющей собой интраназальную фармацевтическую композицию. В одном из вариантов осуществления один или несколько агентов, регулирующих вязкость, в лекарственной форме для интраназального введения позволяет удерживать лекарственную форму в месте нанесения достаточно долго для абсорбции бетагистина или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления присутствие одного или нескольких агентов, регулирующих вязкость, в лекарственной форме для интраназального введения не препятствует распылению препарата в носовую полость.

В одном из вариантов осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению имеют вязкость в диапазоне от примерно 0,1 до примерно 1000 сП или от примерно 1 до примерно 100 сП. В одном из вариантов осуществления вязкость фармацевтической композиции по настоящему изобретению составляет примерно 0,1 сП, примерно 0,5 сП, примерно 1 сП, примерно 5 сП, примерно 10 сП, примерно 15 сП, примерно 20 сП, примерно 25 сП, примерно 30 сП, примерно 40 сП, примерно 45 сП, примерно 50 сП, примерно 55 сП, примерно 60 сП, примерно 65 сП, примерно 70 сП, примерно 75 сП, примерно 80 сП, примерно 85 сП, примерно 90 сП, примерно 95 сП, примерно 100 сП, примерно 105 сП, примерно 110 сП, примерно 115 сП, примерно 120 сП, примерно 125 сП, примерно 130 сП, примерно 135 сП, примерно 140 сП, примерно 145 сП, примерно 150 сП, примерно 175 сП, примерно 200 сП, примерно 250 сП, примерно 300 сП, примерно 350 сП, примерно 400 сП, примерно 450 сП, примерно 500 сП, примерно 550 сП, примерно 600 сП, примерно 650 сП, примерно 700 сП, примерно 750 сП, примерно 800 сП, примерно 850 сП, примерно 900 сП, примерно 950 сП или примерно 1000 сП. В одном из вариантов осуществления вязкость фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, может быть измерена с помощью метода измерения вязкости USP <911>.

В одном из вариантов осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению для назальной доставки имеют вязкость от примерно 0,5 до примерно 10,5 сП, примерно от 1 до примерно 10 сП или от примерно 1 до примерно 7 сП. В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению для назальной доставки имеет вязкость примерно 0,5 сП, примерно 0,6 сП, примерно 0,7 сП, примерно 0,8 сП, примерно 0,9 сП, примерно 1,0 сП, примерно 1,1 сП, примерно 1,2 сП, примерно 1,3 сП, примерно 1,4 сП, примерно 1,5 сП, примерно 1,6 сП, примерно 1,7 сП, примерно 1,8 сП, примерно 1,9 сП, примерно 2,0 сП, примерно 2,1 сП, примерно 2,2 сП, примерно 2,3 сП, примерно 2,4 сП, примерно 2,5 сП, примерно 2,6 сП, примерно 2,7 сП, примерно 2,8 сП, примерно 2,9 сП, примерно 3,0 сП, примерно 3,1 сП, примерно 3,2 сП, примерно 3,3 сП, примерно 3,4 сП, примерно 3,5 сП, примерно 3,6 сП, примерно 3,7 сП, примерно 3,8 сП, примерно 3,9 сП, примерно 4,0 сП, примерно 4,1 сП, примерно 4,2 сП, примерно 4,3 сП, примерно 4,4 сП, примерно 4,5 сП, примерно 4,6 сП, примерно 4,7 сП, примерно 4,8 сП, примерно 4,9 сП, примерно 5,0 сП, примерно 5,1 сП, примерно 5,2 сП, примерно 5,3 сП, примерно 5,4 сП, примерно 5,5 сП, примерно 5,6 сП, примерно 5,7 сП, примерно 5,8 сП, примерно 5,9 сП, примерно 6,0 сП, примерно 6,1 сП, примерно 6,2 сП, примерно 6,3 сП, примерно 6,4 сП, примерно 6,5 сП,

примерно 6,6 сП, примерно 6,7 сП, примерно 6,8 сП, примерно 6,9 сП, примерно 7,0 сП, примерно 7,1 сП, примерно 7,2 сП, примерно 7,3 сП, примерно 7,4 сП, примерно 7,5 сП, примерно 7,6 сП, примерно 7,7 сП, примерно 7,8 сП, примерно 7,9 сП, примерно 8,0 сП, примерно 8,1 сП, примерно 8,2 сП, примерно 8,3 сП, примерно 8,4 сП, примерно 8,5 сП, примерно 8,6 сП, примерно 8,7 сП, примерно 8,8 сП, примерно 8,9 сП, примерно 9,0 сП, примерно 9,1 сП, примерно 9,2 сП, примерно 9,3 сП, примерно 9,4 сП, примерно 9,5 сП, примерно 9,6 сП, примерно 9,7 сП, примерно 9,8 сП, примерно 9,9 сП, примерно 10,0 сП, примерно 10,1 сП, примерно 10,2 сП, примерно 10,3 сП, примерно 10,4 сП, примерно 10,5 сП или любой диапазон между любыми из этих значений. В одном из вариантов осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению для назальной доставки представлены в интраназальной композиции. В одном из вариантов осуществления вязкость фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, может быть измерена с помощью метода измерения вязкости USP <911>.

В одном из вариантов осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают один или несколько фармацевтически приемлемых увлажняющих агентов. Неограничивающие примеры таких увлажняющих агентов включают глицерин, этиленгликоль, пропиленгликоль, пропиленгликоль 400, гексальенгликоль, бутиленгликоль, декстрозу, глицерилтриацетат, полидекстрозу, глицерин, глицерилтриацетат, сорбит и маннит. В различных вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут включать смеси фармацевтически приемлемых увлажняющих агентов.

В одном из вариантов осуществления один или несколько увлажняющих агентов выбраны из глицерина, полиэтиленгликоля 400 и пропиленгликоля. В одном из вариантов осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают глицерин. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает полиэтиленгликоль 400. В других вариантах осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает пропиленгликоль. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают глицерин, полиэтиленгликоль 400 и пропиленгликоль.

В одном из вариантов осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению, включающие один или несколько фармацевтически приемлемых увлажняющих агентов, представляют собой интраназальные фармацевтические композиции. В одном из вариантов осуществления один или несколько увлажняющих агентов в интраназальной фармацевтической композиции для интраназального введения увлажняют слизистую оболочку носа, носовые ткани и/или носовую мембрану. В одном из вариантов осуществления один или несколько увлажняющих агентов в интраназальной фармацевтической композиции для интраназального введения уменьшают раздражение в полости носа после введения. В некоторых вариантах осуществления интраназальная фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает глицерин, полиэтиленгликоль 400 и пропиленгликоль.

В другом варианте осуществления предоставляется фармацевтическая композиция, включающая бетагистин или его фармацевтически приемлемую соль, один или несколько агентов, регулирующих вязкость, и один или несколько увлажняющих агентов. В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция представляет собой интраназальную фармацевтическую композицию.

В одном из вариантов осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают один или несколько фармацевтически приемлемых носителей и/или один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов.

В одном из вариантов осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению дополнительно включают одну или несколько добавок, включая, но не ограничиваясь ими, консерванты, агенты, влияющие на осмолярность, комплексообразующие агенты (такие как, например, эдетат натрия), поверхностно-активные вещества, агенты, которые влияют на pH и тоничность, и сенсорные маскирующие агенты. В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению для интраназальной доставки дополнительно включает одну или несколько добавок, включая, но не ограничиваясь ими, консерванты, агенты, влияющие на осмолярность, комплексообразующие агенты (такие как, например, эдетат натрия), поверхностно-активные вещества, агенты, которые влияют на pH и тоничность, и сенсорные маскирующие агенты.

Неограничивающие примеры добавок и/или эксципиентов включают бензиловый спирт, бензалкония хлорид, натрий карбоксиметилцеллюлозу/микрористаллическую целлюлозу, пропилапарабен, метилпарабен, фенолиловый спирт, хлорбутанол, EDTA, этанол, аскорбиновую кислоту, хлористоводородную кислоту, серную кислоту, гидроксид натрия, фосфат калия, фосфат натрия, цитрат натрия, хлорид натрия, безводная декстроза, бутилированный гидроксизанол, бутилированный, гидрокситолуол, ПЭГ 400, ПЭГ 3500, полиоксил 400 стеарат, полисорбат 20, полисорбат 80, глицерин, пропиленгликоль, глицерилтриацетат, глицерин, этиленгликоль, сорбит, маннит и альгинаты, каррагенан, пектины, трагакантовая камедь, гуммиарабик.

Для целей настоящего изобретения фармацевтическая композиция, включающая бетагистин или его фармацевтически приемлемую соль, может быть составлена для введения различными способами, включая пероральное, парентеральное, путем ингаляционного распыления, местно или ректально в составах, содержащих фармацевтически приемлемые носители, адъюванты и растворители. Термин парентераль-

ный, как используется в настоящем описании, включает подкожные, внутривенные, внутримышечные и интратрахеальные инъекции с использованием различных методов инфузии. Внутривенные и интратрахеальные инъекции, как используется в настоящем описании, включают введение через катетеры.

Фармацевтическая композиция, раскрытая в настоящем описании, может быть составлена в соответствии с рутинными процедурами, адаптированными для желаемого пути введения. Соответственно фармацевтическая композиция в настоящем документе может принимать такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных растворителях, и может содержать вспомогательные вещества, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. Альтернативно, бетагистин или его фармацевтически приемлемая соль могут быть в форме порошка для разведения подходящим растворителем, например, стерильной апиrogenной водой, перед применением. Подходящие составы для каждого из этих способов введения можно найти, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, A. Gennaro, ed., 20th edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.

В одном из вариантов осуществления фармацевтически приемлемые носители хорошо известны специалистам в данной области и включают, но не ограничиваются ими, буферные растворы, солевой раствор и воду. В одном из вариантов осуществления фармацевтически приемлемый носитель включает от примерно 0,01 до примерно 0,1 М фосфатного буфера или солевого раствора (например, 0,8% солевой раствор). В одном из вариантов осуществления буферный раствор включает двухосновный фосфат натрия и одноосновный фосфат натрия. В таких вариантах осуществления буферный агент регулирует pH композиции в диапазоне, подходящем для обеспечения быстрой абсорбции бетагистина через слизистую оболочку носа и для минимизации раздражения. Например, pH можно регулировать так, чтобы он находился в диапазоне от примерно 4 до примерно 9, включая значения pH примерно 4, примерно 4,2, примерно 4,4, примерно 4,8, примерно 5, примерно 5,2, примерно 5,4, примерно 5,6, примерно 5,8, примерно 6, примерно 6,2, примерно 6,4, примерно 6,8, примерно 7, примерно 7,2, примерно 7,4, примерно 7,6, примерно 7,8, примерно 8, примерно 8,2, примерно 8,4, примерно 8,6, примерно 8,8 или примерно 9, включая все диапазоны между любыми из этих значений. В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению имеет значение pH примерно 5. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению, имеющая значение pH примерно 5, демонстрирует улучшенную растворимость и стабильность бетагистина или его фармацевтически приемлемой соли по сравнению с композицией с более высоким значением pH.

Таковыми фармацевтически приемлемыми носителями могут быть водные или неводные растворы, суспензии и эмульсии. Примеры неводных растворителей, подходящих для использования в настоящей заявке, включают, но не ограничиваются ими, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительные масла, такие как оливковое масло, и инъектируемые органические сложные эфиры, такие как этилолеат.

Водные носители, подходящие для использования в настоящей заявке, включают, но не ограничиваются ими, воду, спиртовые/водные растворы (такие как этанол/вода), глицерин и/или глицерин/водные смеси, эмульсии или суспензии, включая солевой раствор и забуференную среду. Пероральные носители могут представлять эликсиры, сиропы, капсулы, таблетки и тому подобное.

Жидкие носители, подходящие для использования в настоящей заявке, можно использовать при получении растворов, суспензий или эмульсий. Активный ингредиент может быть растворен или суспендирован в фармацевтически приемлемом жидком носителе, таком как вода, органический растворитель, смесь обоих или фармацевтически приемлемых масел или жиров. Жидкий носитель может включать другие подходящие фармацевтические добавки, такие как солюбилизаторы, эмульгаторы, буферы, консерванты, подсластители, вкусовые агенты, суспендирующие агенты, загустители, красители, регуляторы вязкости, стабилизаторы или осморегуляторы.

Жидкие носители, пригодные для использования в настоящей заявке, включают, но не ограничиваются ими, воду (частично содержащую добавки, как указано выше, например, производные целлюлозы, предпочтительно раствор натрий-карбоксиметилцеллюлозы), спирты (включая одноатомные спирты и многоатомные спирты, например, гликоли) и их производные и масла (например, фракционированное кокосовое масло и арахисовое масло). Если композиции по настоящему изобретению вводят из резервуаров под давлением (например, под давлением, дозаторов с отмеренными дозами), жидкий носитель для композиций под давлением, раскрытых здесь, может представлять собой галогенированные углеводород, углеводород, диоксид углерода или другой фармацевтически приемлемый пропеллент.

Твердые носители, подходящие для использования в настоящей заявке (например, когда композиции представлены в виде интраназального сухого порошка), включают, но не ограничиваются этим, инертные вещества, такие как лактоза, крахмал, глюкоза, метилцеллюлоза, стеарат магния, дикальций-фосфат, маннит и тому подобное.

Вкусовые агенты и усилители вкуса могут сделать лекарственную форму более приятной для пациента в случае проглатывания некоторых композиций для интраназального введения. Обычные вкусовые агенты и усилители вкуса для фармацевтических продуктов, которые могут быть включены в композицию и/или комбинацию по настоящему изобретению, включают мальтол, ванилин, этилванилин, ментол, лимонную кислоту, фумаровую кислоту, этил мальтол и винную кислоту.

Сенсорный маскирующий агент может быть использован для маскировки вкуса и/или маскировки

восприятия запаха в связи с введением фармацевтической композиции. В одном из вариантов осуществления маскирующий запах агент может включать ароматический маскирующий агент. В одном из вариантов осуществления можно рассмотреть любые известные сенсорные маскирующие агенты, которые известны в фармацевтической литературе.

Композиции по настоящему изобретению могут также включать краситель, используя любое фармацевтически приемлемое окрашивающее вещество для улучшения их внешнего вида и/или облегчения идентификации пациентом продукта и уровня стандартной дозы, в жидких фармацевтических композициях по настоящему изобретению, где компоненты растворены или суспендированы в жидком носителе, таком как вода, растительное масло, спирт, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль или глицерин.

Например, составы для парентерального введения могут включать в качестве обычных эксципиентов стерильную воду или солевой раствор, полиалкиленгликоли, такие как полиэтиленгликоль, масла растительного происхождения, гидрированные нафталины и тому подобное. В частности, биосовместимый, биоразлагаемый лактидный полимер, сополимер лактида/гликолида или полиоксиэтилен-полиоксипропиленовые сополимеры могут быть полезными эксципиентами для контроля высвобождения активных соединений. Составы для ингаляционного введения включают в качестве эксципиентов, например, лактозу, или могут быть водными растворами, включающими, например, полиоксиэтилен-9-ауриловый эфир, гликохолат и дезоксигликолат, или масляными растворами для введения в форме капель для носа или в виде геля для интраназального применения. Композиции для парентерального введения могут также включать гликохолат для трансбуккального введения, метоксисалицилат для ректального введения или лимонную кислоту для вагинального введения.

Жидкие фармацевтические композиции и/или комбинации могут включать эмульгирующие агенты для равномерного распределения по всей композиции и/или комбинации активного ингредиента или другого эксципиента, который не растворим в жидком носителе.

Эмульгирующие агенты, которые могут быть полезны в жидких композициях и/или комбинациях по настоящему изобретению, включают, например, желатин, яичный желток, казеин, холестерин, арабийскую камедь, трагакант, карраген, пектин, метилцеллюлозу, карбомер, цетостеариловый спирт и цетиловый спирт.

Подсластители, такие как аспартам, лактоза, сорбит, сахарин, натриевый сахарин, сахароза, аспартам, фруктоза, маннит и инвертный сахар, могут быть добавлены для улучшения вкуса.

Консерванты и хелатообразующие агенты, такие как спирт, четвертичные аммониевые соединения, такие как бензетония хлорид, бензоксония хлорид, бензододециний бромид, алкилтриметиламмоний бромид, бромид цетримония, бензалкония хлорид, фенилэтиловый спирт, бензойная кислота и их сложные эфиры и соли, например C_1 - C_7 -алкиловые эфиры 4-гидроксibenзойной кислоты, такие как метил 4-гидроксibenзоат, натрийметил 4-гидроксibenзоат или пропил 4-гидроксibenзоат, бутилированный гидрокситолуол, бутилированный гидроксианизол, цетилпиридиний хлорид, цетримид; парабены и производные, такие как пропилпарабен или метилпарабен; алкильные кислоты, такие как сорбат калия, сорбиновая кислота, сорбат кальция, сорбат натрия; бигуаниды, например, хлоргексидин или его назально приемлемые соли, например, хлоргексидин диглюконат, хлоргексидин ацетат или хлоргексидин хлорид, 2-феноксизтанол; борные кислоты; фенолы, такие как 4-хлоркрезол, 4-хлорксиленол, дихлорфен или гексахлорфен, и хелаторы, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота (EDTA) или этилендиамин-N,N'-дисулфоновая кислота (ED), могут быть добавлены в безопасных для введения уровнях для улучшения стабильности при хранении.

Жидкая композиция и/или комбинация может также включать добавки или эксципиенты, такие как глюконовая кислота, молочная кислота, лимонная кислота или уксусная кислота, глюконат натрия, лактат натрия, цитрат натрия или ацетат натрия. Выбор эксципиентов и используемых количеств может быть легко определен специалистом по составлению лекарств на основе опыта и рассмотрения стандартных процедур и справочников в данной области.

Фармацевтические композиции и/или фармацевтические комбинации изобретения могут быть в форме водной или масляной суспензии. В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция и/или фармацевтические комбинации по изобретению могут быть в форме стерильной водной или масляной суспензии. Эта суспензия может быть приготовлена в соответствии с известным уровнем техники с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный раствор или суспензия могут быть растворены или диспергированы в нетоксичном фармацевтически приемлемом разбавителе или растворителе, таком как раствор в 1,3-бутандиоле, или получены в виде лиофилизированного порошка для доставки в виде сухого порошка. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые можно использовать, находятся вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла могут обычно использоваться в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой цели можно использовать любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды.

Лекарственные формы включают порошки или жидкости, способные вводиться посредством испарения или аэрозоля, или в виде сухого порошка. Дозирование можно контролировать с помощью устройства для дозирования с дозируемым насосом, известного из уровня техники.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения бетагистин или его фармацевтически приемлемая соль могут быть составлены любым способом, подходящим для назального или интраназального введения. В одном варианте осуществления настоящего изобретения предоставлена интраназальная фармацевтическая композиция, включающая бетагистина гидрохлорид. В другом варианте осуществления предоставлена интраназальная фармацевтическая композиция, включающая бетагистин моногидрохлорид. В другом варианте осуществления предоставлена интраназальная фармацевтическая композиция, включающая бетагистин дигидрохлорид.

В другом варианте осуществления интраназальная фармацевтическая композиция включает свободное основание бетагистина. В другом варианте осуществления интраназальная фармацевтическая композиция включает фармацевтически приемлемые соли бетагистина, выбранные из бетагистин гидрохлорида, бетагистин дигидрохлорида, бетагистин фумарата, бетагистин малеата, бетагистин тартрата, бетагистин цитрата, бетагистин сукцината, бетагистин фталата и бетагистин мезилата, бетагистин гидробромида, бетагистин гидройодида, бетагистин мезилата, бетагистин фосфата, бетагистин ацетата, бетагистин памоата/эмбоната, бетагистин нитрата, бетагистин лактата, бетагистин сульфата, бетагистин метилсульфата, бетагистин оксалата или любой другой фармацевтически приемлемой соли бетагистина, раскрытой в настоящем описании или известной в данной области.

В одном из вариантов осуществления для улучшения назальной доставки и удержания бетагистин или его фармацевтически приемлемая соль могут быть инкапсулированы с циклодекстринами или составлены с другими агентами, которые, как ожидается, улучшат доставку и удержание в слизистой оболочке носа.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к составам бетагистина с замедленным или контролируемым высвобождением. Например, биоадгезивные полимеры показали хорошую эффективность для состава для назального применения и могут контролировать скорость и степень высвобождения лекарственного средства. Кроме того, увеличенное время контакта, обеспечиваемое биоадгезивными полимерами в месте абсорбции, может улучшить биодоступность лекарственного средства. Таким образом, в настоящем описании рассматриваются составы для назального применения, включающие биоадгезивные полимеры, например, микросферы хитозана. Различные биосовместимые и биоразлагаемые полимеры, которые можно использовать для составления назальных композиций с замедленным высвобождением, включают поливиниловый спирт, хитозан, карбопол, альгинат, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, крахмал и желатиновую камедь. В некоторых вариантах осуществления липосомные составы также могут быть использованы для обеспечения замедленного высвобождения. В других вариантах осуществления назальные микрочастицы или микросферы, включающие альбумин, крахмал, декстран и/или хитозан, могут быть использованы для обеспечения замедленного высвобождения. Эти и другие системы доставки лекарственного средства для назального применения с замедленным высвобождением рассмотрены Ghoriet al. (American Journal of Pharmacological Sciences, 2015, Vol. 3, No. 5, 110-119), которая полностью включена в настоящее описание в качестве ссылки во всех отношениях.

В некоторых вариантах осуществления системы доставки с контролируемым высвобождением для назального применения, раскрытые в патенте США No. 8574622, который включен в настоящее описание в полном объеме в качестве ссылки во всех отношениях, могут использоваться для обеспечения замедленного высвобождения активного вещества.

В некоторых вариантах осуществления составы, включающие усилители поглощения, могут быть использованы для обеспечения замедленного высвобождения. Целью улучшения поглощения при интраназальной доставке лекарственного средства является облегчение или увеличение поглощения лекарственного средства. Это может быть достигнуто либо путем увеличения времени удержания для получения большего периода времени для поглощения, либо увеличением проницаемости слизистой ткани. Усиление поглощения достигается посредством мукоадгезии или гелеобразования *in situ* в течение длительного времени удержания, иногда их комбинации, или усиления проникновения путем ослабления клеточных соединений или увеличения текучести мембранных барьеров. Соответственно композиции, включающие мукоадгезивные эксципиенты и/или гелеобразующие агенты *in situ*, могут быть использованы для интраназальной доставки бетагистина. Например, в одном из вариантов осуществления составы с замедленным высвобождением, включающие мукоадгезивные эксципиенты, такие как карбомеры, производные целлюлозы, производные крахмала или хитозаны, могут быть использованы в настоящем изобретении.

В другом варианте осуществления составы с замедленным высвобождением находятся в форме назальных гелеобразующих систем *in situ*, включающих реагирующие на стимулы полимеры. Реагирующие на стимулы полимеры включают полимеры, которые изменяют реологические характеристики гелеобразующих составов *in situ* при контакте со слизистой оболочкой носа из-за изменений температуры, pH или ионов. Примеры реагирующих на стимулы полимеров или гелеобразующих агентов *in situ* включают, но не ограничиваются ими, полоксамеры, пектин и полимеры на основе хитозана. В одном из вариантов осуществления гелеобразующие системы *in situ* могут дополнительно включать мукоадгезивные эксципиенты, такие как карбопол 934P, хитозан, натрийкарбоксиметилцеллюлоза (NaCMC), гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), гидроксипропилцеллюлоза и метилцеллюлоза. В некоторых вариантах осуще-

ствления назальные композиции, включающие реагирующие на стимулы полимеры, которые могут необязательно включать мукоадгезивные эксципиенты, например раскрытые в Chonkar et al., Indian J Pharm Sci., 2015 Jul-Aug; 77(4):367-375, включенной в настоящее описание посредством ссылки во всей своей полноте во всех отношениях, могут быть использованы в качестве составов с замедленным высвобождением для осуществления настоящего изобретения. В других вариантах осуществления мукоадгезивные микросферы, включающие бетагистин дигидрохлорид, раскрытый в Pilicheva et al. (International Journal of Drug Delivery, 2013, 5(4):389-401), включенной в настоящее описание посредством ссылки во всей своей полноте во всех отношениях, могут быть адаптированы для интраназальной доставки бетагистина в соответствии с настоящим изобретением.

В некоторых вариантах осуществления составы, включающие усилители поглощения, такие как алкилгликозиды, раскрытые в патентных заявках, опубликованных через 18 месяцев с даты приоритета, №№ 2006/0045868, 2006/0045869, 2008/0299079, или составы, включающие стерильные смеси гликозида и стерола, полученные из сои, в качестве усилителей поглощения (Ando et al., Biological and Pharmaceutical Bulletin, 21(8), 862-865) могут быть использованы для обеспечения замедленного высвобождения, каждый из этих документов включен в настоящее описание посредством ссылки во всех отношениях. В некоторых других вариантах осуществления составы, включающие мицеллы натрия гликохолата или мицеллы натрия гликохолата, смешанные с жирной кислотой (например, линолевой кислотой) в качестве усилителей поглощения, могут быть использованы в качестве составов с замедленным высвобождением. Другие примеры усилителей поглощения включают циклодекстрины, фосфолипиды и хитозаны.

Примерные назальные составы на основе термогелеобразующих полимеров, таких как полоксамеры, раскрыты Sharma et al. (Drug Dev Ind Pharm. 2014 Jul; 40 (7):869-78); Cho et al. (J Pharm Sci. 2011 Feb;100(2):681-91); Choi et al. (Int Forum Allergy Rhinol. 2017 Jul;7(7):705-711); и Balakrishnan et al. (Molecules. 2015 Mar 4;20(3):4124-35), каждый из этих документов включен в настоящее описание посредством ссылки во всей своей полноте во всех отношениях. Составы, раскрытые в этих ссылках, могут быть адаптированы для интраназальной доставки бетагистина в соответствии с настоящим изобретением.

В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает ингредиенты, раскрытые в табл. 1. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению по существу аналогична композиции, раскрытой в табл. 1. В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает ингредиенты, раскрытые в табл. 1, с различными количествами каждого ингредиента.

Таблица 1. Образец состава бетагистина

Ингредиент	Количество	Концентрация (мг/мл)
бетагистин дигидрохлорид	5 г*	50,0
бензалкония хлорид	20 мг	0,2
Глицерин	100 мг	1,0
эдетат динатрия	20 мг	0,2
поливинилпирролидон	1,25 г	12,5
полиэтиленгликоль 400	3,75 г	37,5
двухосновой фосфат натрия	97,5 мг	0,975
пропиленгликоль	2 г	20
одноосновой фосфат натрия	552,5 мг	5,525
1M гидроксид натрия	4,38 мл*	pH 5,0
вода для инъекций	До 100 мл	

Для 200 мг/мл состава бетагистин дигидрохлорида можно заменить *20 г бетагистин дигидрохлорида и **9,3 мл 1 M гидроксида натрия.

Фармакокинетика

В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению обеспечивает определяемую концентрацию $C_{\max}$ бетагистина в плазме человека после введения однократной дозы фармацевтической композиции по настоящему изобретению. В одном из вариантов осуществления $C_{\max}$ бетагистина в плазме крови человека после однократного введения фармацевтической композиции по настоящему изобретению составляет, по меньшей мере примерно 0,2 нг/мл или по меньшей мере примерно 0,5 нг/мл. В одном из вариантов осуществления $C_{\max}$ измеряют после введения однократной дозы от примерно 1 г до примерно 250 мг бетагистина или фармацевтически приемлемой соли. В одном из вариантов осуществления $C_{\max}$ измеряют после введения однократной дозы примерно 5 мг, примерно 10 мг, примерно 20 мг, примерно 30 мг, примерно 40 мг, примерно 50 мг, примерно 60 мг, примерно 70 мг, примерно 80 мг, примерно 90 мг, примерно 100 мг, примерно 150 мг или примерно 200 мг бетагистина или фармацевтически приемлемой соли. В других вариантах осуществления $C_{\max}$ для дозы бетагистина 5 мг, вводимой интраназально, составляет в пределах от примерно 80 до примерно 125% примерно 640 пг/мл; от примерно 80 до примерно 125% примерно 2000 пг/мл для дозы бетагистина 10

4000 пг·ч/мл, примерно 3250 до примерно 4250 пг·ч/мл, примерно 3250 до примерно 4500 пг·ч/мл, примерно 3500 до примерно 4500 пг·ч/мл, примерно 3500 до примерно 4000 пг·ч/мл, примерно 3750 до примерно 4750 пг·ч/мл, примерно 3750 до примерно 4500 пг·ч/мл, примерно 4000 до примерно 5000 пг·ч/мл, примерно 4500 до примерно 5500 пг·ч/мл или примерно 5000 до примерно 6000 пг·ч/мл.

В некоторых вариантах осуществления AUC_{0-inf} для дозы бетагистина 60 мг, вводимой интраназально, составляет в пределах от примерно 80 до примерно 125% примерно 5300 пг·ч/мл, 5400 пг·ч/мл, 5500 пг·ч/мл, примерно 5750 пг·ч/мл, 6000 пг·ч/мл, 6250 пг·ч/мл, 6500 пг·ч/мл, 6750 пг·ч/мл, 7000 пг·ч/мл, 7250 пг·ч/мл, 7500 пг·ч/мл, 7750 пг·ч/мл или примерно 8000 пг·ч/мл.

В некоторых других вариантах осуществления AUC_{0-inf} для дозы бетагистина 60 мг, вводимой интраназально, составляет в пределах от примерно 80 до примерно 125% примерно 5300 до примерно 5800 пг·ч/мл, примерно 5400 до примерно 5900 пг·ч/мл, примерно 5500 до примерно 6000 пг·ч/мл, примерно 5400 до примерно 6200 пг·ч/мл, примерно 5500 до примерно 6400 пг·ч/мл, примерно 5500 до примерно 6700 пг·ч/мл, примерно 5500 до примерно 6900 пг·ч/мл, примерно 5700 до примерно 6300 пг·ч/мл, примерно 5700 до примерно 6500 пг·ч/мл, примерно 5700 до примерно 6700 пг·ч/мл, примерно 5900 до примерно 6500 пг·ч/мл, примерно 5900 до примерно 6700 пг·ч/мл, примерно 6000 до примерно 7250 пг·ч/мл, примерно 6000 до примерно 7000 пг·ч/мл, примерно 6000 до примерно 7500 пг·ч/мл.

В некоторых вариантах осуществления AUC_{0-inf} для дозы бетагистина 80 мг, вводимой интраназально, составляет в пределах от примерно 80 до примерно 125% примерно 7500 пг·ч/мл, 7750 пг·ч/мл, 8000 пг·ч/мл, 8250 пг·ч/мл, 8500 пг·ч/мл, 8750 пг·ч/мл, 9000 пг·ч/мл, 9250 пг·ч/мл, 9500 пг·ч/мл, 9750 пг·ч/мл или 10000 пг·ч/мл.

В некоторых других вариантах осуществления AUC_{0-inf} для дозы бетагистина 80 мг, вводимой интраназально, составляет в пределах от примерно 80 до примерно 125% примерно 7300 до примерно 8000 пг·ч/мл, примерно 7500 до примерно 8200 пг·ч/мл, примерно 7500 до примерно 8000 пг·ч/мл, примерно 7500 до примерно 8500 пг·ч/мл, примерно 7750 до примерно 8500 пг·ч/мл, примерно 7750 до примерно 8750 пг·ч/мл, примерно 8000 до примерно 8500 пг·ч/мл, примерно 8000 до примерно 8750 пг·ч/мл, примерно 8000 до примерно 9000 пг·ч/мл, примерно 8250 до примерно 9000 пг·ч/мл, примерно 8250 до примерно 8750 пг·ч/мл, примерно 8250 до примерно 9250 пг·ч/мл, примерно 8500 до примерно 9500 пг·ч/мл, или примерно 8500 до примерно 9000 пг·ч/мл.

В одном из вариантов осуществления абсолютная биодоступность (%F) бетагистина, вводимого интраназально, составляет примерно 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85 или 90%. В одном из вариантов осуществления абсолютная биодоступность (%F) бетагистина, вводимого интраназально, составляет примерно 30-80%, примерно 25-75%, примерно 20-60%, примерно 10-50%, примерно 30-60%, примерно 40-60%, примерно 40-70%, примерно 40-80% или примерно 50-80%.

В одном из вариантов осуществления относительная биодоступность ($F_{отн}$) для 5 мг бетагистина, вводимого интраназально, примерно в 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 раз превышает биодоступность при пероральном введении. В одном из вариантов осуществления относительная биодоступность для 10 мг бетагистина, вводимого интраназально, примерно в 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 или 29 раз превышает биодоступность при пероральном введении. В одном из вариантов осуществления относительная биодоступность для 20 мг бетагистина, вводимого интраназально, примерно в 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 38, 40, 41 или 42 раз превышает биодоступность при пероральном введении. В одном из вариантов осуществления относительная биодоступность для 40 мг бетагистина, вводимого интраназально, примерно в 36, 37, 38, 38, 40, 41, 42, 43, 44, 45 или 46 раз превышает биодоступность при пероральном введении. В одном из вариантов осуществления относительная биодоступность для 60 мг бетагистина, вводимого интраназально, примерно в 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 или 70 раз превышает биодоступность при пероральном введении. В одном из вариантов осуществления относительная биодоступность для 80 мг бетагистина, вводимого интраназально, примерно в 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 или 80 раз превышает биодоступность при пероральном введении. В одном из вариантов осуществления относительная биодоступность для 100 мг бетагистина, вводимого интраназально, примерно в 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 или 90 раз превышает биодоступность при пероральном введении.

В одном из вариантов осуществления относительная биодоступность для бетагистина, вводимого интраназально, примерно в 10-25, примерно 15-30, примерно 20-40, примерно 20-30, примерно 20-50, примерно 25-40, примерно 25-45, примерно 25-50, примерно 15-45, примерно 30-60 раз превышает биодоступность при пероральном введении.

В одном из вариантов осуществления $t_{1/2}$ (кажущийся период полураспада) бетагистина, определенный на основании введения однократной дозы фармацевтической композиции по настоящему изобретению, составляет примерно 0,07 ч или более, примерно 0,08 ч или более, примерно 0,09 ч или более, примерно 0,1 ч или более, примерно 0,2 ч или более, примерно 0,3 ч или более, примерно 0,4 ч или более,

В одном из вариантов осуществления значение $t_{1/2}$ определяли на основании интраназального введения однократной дозы от примерно 1 до примерно 200 мг бетагистина или фармацевтически приемлемой соли. В одном из вариантов осуществления $t_{1/2}$ определяли на основании интраназального введения однократной дозы примерно 5, 6 мг, примерно 7 мг, примерно 8 мг, примерно 9 мг, примерно 10 мг, примерно 11 мг, примерно 12 мг, примерно 13 мг, примерно 14 мг, примерно 15 мг, примерно 16 мг, примерно 17 мг, примерно 18 мг, примерно 19 мг, примерно 20 мг, примерно 21 мг, примерно 22 мг, примерно 23 мг, примерно 24 мг, примерно 25 мг, примерно 26 мг, примерно 27 мг, примерно 28 мг, примерно 29 мг, примерно 30 мг, примерно 31 мг, примерно 32 мг, примерно 33 мг, примерно 34 мг, примерно 35 мг, примерно 36 мг, примерно 37 мг, примерно 38 мг, примерно 39 мг, примерно 40 мг, примерно 41 мг, примерно 42 мг, примерно 43 мг, примерно 44 мг, примерно 45 мг, примерно 46 мг, примерно 47 мг, примерно 48 мг, примерно 49 мг, примерно 50 мг, примерно 51 мг, примерно 52 мг, примерно 53 мг, примерно 54 мг, примерно 55 мг, примерно 56 мг, примерно 57 мг, примерно 58 мг, примерно 59 мг, примерно 60 мг, примерно 61 мг, примерно 62 мг, примерно 63 мг, примерно 64 мг, примерно 65 мг, примерно 66 мг, примерно 67 мг, примерно 68 мг, примерно 69 мг, примерно 70 мг, примерно 71 мг, примерно 72 мг, примерно 73 мг, примерно 74 мг, примерно 75 мг, примерно 76 мг, примерно 77 мг, примерно 78 мг, примерно 79 мг, примерно 80 мг, примерно 81 мг, примерно 82 мг, примерно 83 мг, примерно 84 мг, примерно 85 мг, примерно 86 мг, примерно 87 мг, примерно 88 мг, примерно 89 мг, примерно 90 мг, примерно 91 мг, примерно 92 мг, примерно 93 мг, примерно 94 мг, примерно 95 мг, примерно 96 мг, примерно 97 мг, примерно 98 мг, примерно 99 или примерно 100 мг бетагистина или фармацевтически приемлемой соли. В одном из вариантов осуществления $t_{1/2}$ определяли на основании интраназального введения однократной дозы примерно 20 или примерно 40 мг бетагистина или фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления $t_{1/2}$ определяли на основании интраназального введения однократной дозы примерно 5 мг, примерно 10 мг, примерно 15 мг, примерно 20 мг, примерно 30 мг, примерно 40 мг, примерно 50 мг, примерно 60 мг, примерно 70 мг, примерно 80 мг, примерно 90 мг, примерно 100 мг, примерно 150 или примерно 200 мг бетагистина или фармацевтически приемлемой соли.

- 19 -

но 15 мг, примерно 20 мг, примерно 30 мг, примерно 40 мг, примерно 50 мг, примерно 60 мг, примерно 70 мг, примерно 80 мг, примерно 90 мг, примерно 100 мг, примерно 150 или примерно 200 мг бетагистина или фармацевтически приемлемой соли.

В различных вариантах осуществления AUC_{0-inf} 2-РАА составляет примерно 80-125% примерно 430 нг·ч/мл для дозы бетагистина 5 мг, вводимой интраназально; примерно 80-125% примерно 760 нг·ч/мл для дозы бетагистина 10 мг, вводимой интраназально; примерно 80-125% примерно 2000 нг·ч/мл для дозы бетагистина 20 мг, вводимой интраназально; и примерно 80-125% примерно 2900 нг·ч/мл для дозы бетагистина 40 мг, вводимой интраназально.

В одном из вариантов осуществления $t_{1/2}$ (кажущийся период полураспада) 2-РАА, определенная на основании введения однократной дозы фармацевтической композиции по настоящему изобретению, составляет примерно 2,5 ч или более, примерно 2,6 ч или более, примерно 2,7 ч или более, примерно 2,8 ч или более, примерно 2,9 ч или более, примерно 3,0 ч или более, примерно 3,1 ч или более, примерно 3,2 ч или более, примерно 3,3 ч или более, примерно 3,4 ч или более, примерно 3,5 ч или более, примерно 3,6 ч или более, примерно 3,7 ч или более, примерно 3,8 ч или более, примерно 3,9 ч или более, примерно 4,0 ч или более, примерно 4,1 ч или более, примерно 4,2 ч или более, примерно 4,3 ч или более, примерно 4,4 ч или более или примерно 4,5 ч или более. В одном из вариантов осуществления $t_{1/2}$ 2-РАА определяли на основании введения однократной дозы примерно 1 до примерно 200 мг бетагистина или фармацевтически приемлемой соли. В одном из вариантов осуществления $t_{1/2}$ 2-РАА определяли на основании введения однократной дозы примерно 5 мг, примерно 10 мг, примерно 20 мг, примерно 30 мг, примерно 40 мг, примерно 50 мг, примерно 60 мг, примерно 70 мг, примерно 80 мг, примерно 90 мг, примерно 100 мг, примерно 150 или примерно 200 мг бетагистина или фармацевтически приемлемой соли.

В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть полезна в способах для применения при лечении или профилактике вестибулярных расстройств. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть полезна в способах для применения при лечении или профилактике нейротологических расстройств. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть полезна в способах для применения при лечении или профилактике отологических и/или неврологических расстройств.

В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть полезна в способах для применения при лечении или профилактике дисфункции внутреннего уха или расстройства внутреннего уха. В одном из вариантов осуществления расстройства внутреннего уха включают шум в ушах, вестибулярное головокружение, болезнь Меньера, воспаление или инфекцию внутреннего уха, аутоиммунное заболевание внутреннего уха или потерю слуха. В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть полезна в способах для применения при лечении или профилактике шума в ушах, вестибулярного головокружения, болезни Меньера и потери слуха. В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть полезна для лечения вестибулярного головокружения. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть полезна для лечения болезни Меньера. В одном из вариантов осуществления вестибулярное головокружение может включать доброкачественное позиционное пароксизмальное головокружение, вестибулярный неврит и другое периферическое вестибулярное головокружение.

В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть полезна в способах для применения при лечении или профилактике или предотвращении головокружения, вестибулярного головокружения и/или приступов головокружения. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть полезна для снижения или уменьшения симптомов головокружения, вестибулярного головокружения и/или приступов головокружения.

В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть полезна в способах применения при лечении или профилактике дисфункции евстахиевой трубы.

В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть полезна для лечения или облегчения симптомов расстройства внутреннего уха. В одном из вариантов осуществления дисфункция внутреннего уха и/или симптомы расстройства внутреннего уха включают потерю слуха (включая острую потерю слуха), шум в ушах, тошноту и головокружение. В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть полезна для лечения потери слуха. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть полезна для лечения острой потери слуха.

В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть полезна в качестве части вестибулярной терапии. В некоторых вариантах осуществления вестибулярная терапия представляет собой вестибулярную реабилитацию.

В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению

может быть полезна для вестибулярной реабилитации. В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть полезна для лечения расстройства внутреннего уха или его симптомов с или в дополнение к вестибулярной реабилитации. В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть полезна для лечения расстройства внутреннего уха или его симптомов для облегчения вестибулярной реабилитации.

Без привязки к какой-либо теории бетагистин или его фармацевтически приемлемая соль, как полагают, действует как частичный агонист H1-рецептора (H1R) и/или антагонист обратного рецептора H3 (H3R). H1R и H3R вместе с рецептором H2 (H2R) и рецептором H4 (H4R) являются подтипами рецепторов, связанных с G-белком, гистаминовых рецепторов, то есть рецепторов, связывающих гистамин.

Без привязки к какой-либо теории, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может способствовать увеличению кровотока во внутреннем ухе, такого как кохлеарный и вестибулярный кровотоки, и/или церебральный кровоток. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может увеличить оборот гистамина и увеличить высвобождение гистамина в центральной нервной системе (ЦНС), что может сбалансировать нейронную активность комплексов вестибулярных ядер с обеих сторон вестибулярной системы. В одном из вариантов осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут ингибировать возбуждение нейронов в вестибулярных ядрах. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может способствовать повышающей регуляции гистамина, что вызывает общую активацию мозга, способствующую сенсомоторной активности. В одном из вариантов осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут облегчать вестибулярную компенсацию и/или связанную с ЦНС вестибулярную компенсацию.

В одном из вариантов осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть полезны при лечении заболеваний или состояний, модулированных гистамином. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть полезна для лечения H1R-модулированных заболеваний или состояний. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть полезны при лечении H3R-модулированных заболеваний или состояний.

В одном из вариантов осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть полезны при лечении ожирения, расстройств приема пищи, когнитивных расстройств, расстройств дефицита внимания, процессов памяти, деменции и расстройств познания, таких как болезнь Альцгеймера и синдром нарушения внимания с гиперактивностью, биполярное расстройство, когнитивное усиление, когнитивные расстройства при психических расстройствах, нарушения памяти, нарушения обучения, деменция, легкие когнитивные нарушения, мигрень, изменение настроения и внимания, укачивание, нарколепсия, нейрогенное воспаление, обсессивно-компульсивное расстройство, болезнь Паркинсона, шизофрения, депрессия, эпилепсия и судороги или конвульсии; нарушений сна, таких как нарколепсия, вестибулярной дисфункции, такой как болезнь Меньера, мигрень, укачивание, боль, лекарственная зависимость, депрессия, эпилепсия, синдром смены часовых поясов, бессонница, синдром Туретта, головноекружение и тому подобное, а также сердечно-сосудистых расстройств, таких как острый инфаркт миокарда, рака, такого как рак кожи, медуллярная карцинома щитовидной железы и меланома; респираторных расстройств, таких как астма, желудочно-кишечных расстройств, воспаления и септического шока, диабета, диабета II типа, синдрома инсулинорезистентности, метаболического синдрома, синдрома поликистоза яичников, синдрома Х и т.п.

В одном из вариантов осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть полезны при лечении ожирения, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, cerebro-васкулярных заболеваний, деменции, нарколепсии, нарушения сна, паркинсонизма, наркозависимости, шизофрении, синдрома Жилля де ла Туретта и/или болезни Альцгеймера.

В одном из вариантов осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть полезны для лечения или уменьшения набора лишней массы. В некоторых вариантах осуществления нежелательное увеличение массы может быть вызвано введением определенных лекарственных средств. Например, антипсихотические препараты, действующие на гистаминовые рецепторы, такие как оланзапин, могут вызвать увеличение массы (Barak et al. Journal of Psychopharmacology, 2016, Vol. 30(3)237-241; который включен в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме). Соответственно в одном из вариантов осуществления настоящее изобретение предоставляет способ уменьшения набора лишней массы, вызванного антипсихотическими лекарственными средствами, действующими на рецепторы гистамина, включающий интраназальное введение фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения бетагистин или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить субъекту, нуждающемуся в этом, путями, включая назальный (например, раствор, спрей, капли, аэрозоль, гели), пероральный (например, таблетки, капсулы, гранулы, сиропы, эликсиры или порошки) сублингвальный, трансбуккальный, парентеральный (например, подкожные, внутривенные, внутримышечные, интратекальные или интрацистернальные инъекции) или методы инфузии (например, в виде стерильных инъекционных водных или неводных растворов или суспензий),

местный (например, высвобождающий лекарство кожный пластырь, крем или мазь), интравагинальный, путем смачивания, трансдермальный, внутрикожный, пульмональный, внутриматочный, с использованием аэрозоля, или ректальный (например, суппозитории, в дозирочной единице препараты, содержащие нетоксичные, фармацевтически приемлемые носители или разбавители). В одном из вариантов осуществления бетагистин или его фармацевтически приемлемую соль вводят назально. В одном из вариантов осуществления бетагистин или его фармацевтически приемлемую соль вводят с помощью интраназальной доставки.

В одном из вариантов осуществления интраназальная доставка фармацевтической композиции по настоящему изобретению является эффективной для обеспечения неинвазивной системной доставки. В другом варианте осуществления интраназальная доставка фармацевтической композиции по настоящему изобретению предотвращает или уменьшает пресистемный метаболизм бетагистина (по сравнению с бетагистином для перорального введения). В одном из вариантов осуществления интраназальная доставка фармацевтической композиции по настоящему изобретению предотвращает или уменьшает желудочные побочные эффекты (по сравнению с бетагистином для перорального введения). В другом варианте осуществления интраназальная доставка фармацевтической композиции по настоящему изобретению выгодна для достижения быстрого начала действия бетагистина.

В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению вводится назально в виде капель, спрея, геля, мази, крема, порошка или суспензии. В одном из вариантов осуществления фармацевтическую композицию по настоящему изобретению вводят назально с использованием дозатора или устройства (например, ампула с одной дозой, дозирующий распылитель, аэрозольный ингалятор, небулайзер, насос, назальный пластырь, назальная губка или твердая желатиновая капсула) или любым другим способом назального введения, который известен в фармацевтической литературе.

В одном из вариантов осуществления устройства для назального введения жидких фармацевтических композиций по настоящему изобретению включают пипетку (например, одноразовая тубик-капельница); капельницу, включающую многодозовые капельницы; катетер rhinyle; паровой ингалятор; механические распылительные насосы, в том числе пластмассовая бутылка-пульверизатор, многодозовые дозирующие распылительные насосы, однодозовые или двухдозовые распылительные насосы, двунаправленные многодозовые распылительные насосы; газовые системы распыления/аэрозольные ингаляторы и распылители с электрическим приводом/аэрозольные ингаляторы. В одном из вариантов осуществления устройства для назального введения порошковых фармацевтических композиций по настоящему изобретению включают механические порошковдуватели, активируемые вдохом ингаляторы, и инсуффляторы, в том числе устройства двунаправленной доставки, приводимые в действие дыханием. Эти устройства кратко обобщены в обзоре Djupesland (*Drug Deliv. and Transl. Res.* (2013)3:42-62), который полностью включен в настоящий документ посредством ссылки.

В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению вводится в полость носа в отмеренных дозах. В одном из вариантов осуществления дозированный назальный спрей может быть использован для введения фармацевтической композиции по настоящему изобретению. В другом варианте осуществления дозированный назальный спрей может быть использован для введения фармацевтической композиции по настоящему изобретению в отмеренных дозах. В одном из вариантов осуществления дозирующий распылительный насос для орошения может использоваться для введения фармацевтической композиции по настоящему изобретению в отмеренных дозах.

В одном из вариантов осуществления назальный аэрозольный дозирующий ингалятор (pMDI) может быть использован для введения фармацевтической композиции по настоящему изобретению в отмеренных дозах. В одном из вариантов осуществления состав для назального применения под давлением по настоящему изобретению может представлять собой аэрозольный состав. Такой аэрозольный состав в одном из вариантов осуществления включает бетагистин или его фармацевтически приемлемую соль в герметичной упаковке с подходящим пропеллентом, таким как гидрофторалканы (HFA), диоксид углерода или другой подходящий пропеллент, известный в данной области техники. Аэрозольный баллон в одном из вариантов осуществления также может включать поверхностно-активное вещество, такое как лецитин. Доза бетагистина или его фармацевтически приемлемой соли может быть проконтролирована с помощью дозирующего клапана.

В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению вводится в полость носа обычными способами, например, с помощью капельницы, пипетки или спрея.

В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция для местного применения по настоящему изобретению может быть представлена в форме сухого порошка, например порошковой смеси соединения в подходящей порошковой основе, такой как лактоза, крахмал, производные крахмала, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза и поливинилпирролидон (PVP). В одном из вариантов осуществления порошковый носитель образует гель в носовой полости. Порошковая композиция может быть представлена в виде единичной лекарственной формы, например, в капсулах или картриджах, например, из желатина или блистерных упаковок, из которых порошок можно вводить с помощью ингалятора.

В составах, предназначенных для введения в дыхательные пути, включая составы для интраназаль-

ного введения, размер частиц фармацевтической композиции, когда она применяется, должен быть менее 100 мкм, менее 50 мкм, менее 25 мкм, менее 20 мкм, менее 15 или менее 10 мкм. В одном из вариантов осуществления размер частиц назальной фармацевтической композиции составляет менее 10 мкм при применении. В одном из вариантов осуществления D_{50} размера частиц назальной фармацевтической композиции составляет менее 10 мкм при применении. В одном из вариантов осуществления D_{90} размера частиц назальной фармацевтической композиции составляет менее 10 мкм при применении.

В одном из вариантов осуществления интраназальные фармацевтические композиции по настоящему изобретению в форме спрея обеспечивают распределение капель по размерам $Dv(50)$ от примерно 150 до примерно 300 мкм, включая примерно 160 мкм, примерно 170 мкм, примерно 180 мкм, примерно 190 мкм, примерно 200 мкм, примерно 210 мкм, примерно 220 мкм, примерно 230 мкм, примерно 240 мкм, примерно 250 мкм, примерно 260 мкм, примерно 270 мкм, примерно 280 мкм, примерно 290 мкм или примерно 300 мкм, включая все диапазоны между любыми из этих значений, при испытании на расстоянии выстреливания от примерно 20 до примерно 50 мм при силе выстреливания примерно 5 кг, примерно 6 или примерно 7 кг.

В одном из вариантов осуществления интраназальные фармацевтические композиции по настоящему изобретению в форме спрея обеспечивают распределение капель по размеру $Dv(90)$ от примерно 380 до примерно 650 мкм, включая примерно 380 мкм, примерно 390 мкм, примерно 400 мкм, примерно 410 мкм, примерно 420 мкм, примерно 430 мкм, примерно 440 мкм, примерно 450 мкм, примерно 460 мкм, примерно 470 мкм, примерно 480 мкм, примерно 490 мкм, примерно 500 мкм, примерно 510 мкм, примерно 520 мкм, примерно 530 мкм, примерно 540 мкм, примерно 550 мкм, примерно 560 мкм, примерно 570 мкм, примерно 580 мкм, примерно 590 мкм, примерно 600 мкм, примерно 610 мкм, примерно 620 мкм, примерно 630 мкм, примерно 640 мкм, примерно 650 мкм, включая все диапазоны между любыми из этих значений, при испытании на расстоянии выстреливания от примерно 20 до примерно 50 мм при силе выстреливания примерно 5 кг, примерно 6 или примерно 7 кг.

В одном из вариантов осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению вводят 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 раз в день. В одном из вариантов осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению вводят один или несколько раз в день, где каждая доза вводит контролируемое, отмеренное или установленное количество бетагистина или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном из вариантов осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению вводят в полость носа в стандартной дозе, включающей примерно 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, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 или 50 мг бетагистина или его фармацевтически приемлемой соли. Например, если используется дозированный назальный спрей, одна доза спрея содержит примерно 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, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, или 50 мг бетагистина или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления настоящее изобретение вводят в полость носа в стандартной дозе, включающей примерно 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 мг бетагистина или его фармацевтически приемлемой соли. В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение вводят в полость носа в стандартной дозе, включающей примерно 20 мг бетагистина или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном из вариантов осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению вводят в полость носа в стандартной дозе, включающей примерно 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 или 200 мг бетагистина или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном из вариантов осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению вводят в полость носа в виде стандартной дозы или отмеренной дозы, которая обеспечивает однородность содержания дозы с относительным стандартным отклонением менее 5,0%, менее 4,5%, менее 4,0%, менее 3,5%, менее 2,0%, менее 1,5%, менее 1,0 или менее 0,5%.

В одном из вариантов осуществления интраназальные фармацевтические композиции по настоящему изобретению вводят 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 раз в день. В одном из вариантов осуществления интраназальные фармацевтические композиции по настоящему изобретению вводят один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день или шесть раз в день, когда каждая доза вводит контролируемое, отмеренное или установленное количество бетагистина или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления интраназальную фармацевтическую композицию по настоящему изобретению вводят три раза в день. В некоторых вариантах осуществления интраназальные фармацевтические композиции по настоящему изобретению вводят до шести раз в день.

В одном из вариантов осуществления интраназальную фармацевтическую композицию по настоящему изобретению вводят для обеспечения суточной дозы бетагистина или его фармацевтически приемлемой соли в количестве от примерно 0,01 до примерно 20 мг/кг массы тела человека-пациента, включая примерно 0,01 мг/кг, примерно 0,02 мг/кг, примерно 0,03 мг/кг, примерно 0,04 мг/кг, примерно 0,05 мг/кг, примерно 0,06 мг/кг, примерно 0,07 мг/кг, примерно 0,08 мг/кг, примерно 0,09 мг/кг, примерно 0,1 мг/кг, примерно 0,12 мг/кг, примерно 0,14 мг/кг, примерно 0,16 мг/кг, примерно 0,18 мг/кг, примерно 0,2

[illegible]

В одном из вариантов осуществления интраназальная фармацевтическая композиция по настоящему изобретению вводится для обеспечения суточной дозы бетагистина или его фармацевтически приемлемой соли от примерно 1 до примерно 200 мг на пациента. В другом варианте осуществления интраназальная фармацевтическая композиция по настоящему изобретению вводится для обеспечения суточной дозы бетагистина или его фармацевтически приемлемой соли от примерно 5 до примерно 100 мг.

В одном из вариантов осуществления интраназальные фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают бетагистин или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации от примерно 1 до примерно 1000 мг/мл. В другом варианте осуществления интраназальная фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает бетагистин или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от примерно 10 до примерно 400 мг/мл, включая примерно 10 мг/мл, примерно 15 мг/мл, примерно 20 мг/мл, примерно 25 мг/мл, примерно 30 мг/мл, примерно 35 мг/мл, примерно 40 мг/мл, примерно 45 мг/мл, примерно 50 мг/мл, примерно 55 мг/мл, примерно 60 мг/мл, примерно 65 мг/мл, примерно 70 мг/мл, примерно 75 мг/мл, примерно 80 мг/мл, примерно 85 мг/мл, примерно 90 мг/мл, примерно 95 мг/мл, примерно 100 мг/мл, примерно 105 мг/мл, примерно 110 мг/мл, примерно 115 мг/мл, примерно 120 мг/мл, примерно 125 мг/мл, примерно 130 мг/мл, примерно 135 мг/мл, примерно 140 мг/мл, примерно 145 мг/мл, примерно 150 мг/мл, примерно 155 мг/мл, примерно 160 мг/мл, примерно 165 мг/мл, примерно 170 мг/мл, примерно 175 мг/мл, примерно 180 мг/мл, примерно 185 мг/мл, при-

мерно 190 мг/мл, примерно 195 мг/мл, примерно 200 мг/мл, примерно 205 мг/мл, примерно 210 мг/мл, примерно 215 мг/мл, примерно 220 мг/мл, примерно 225 мг/мл, примерно 230 мг/мл, примерно 235 мг/мл, примерно 240 мг/мл, примерно 245 мг/мл, примерно 250 мг/мл, примерно 255 мг/мл, примерно 260 мг/мл, примерно 265 мг/мл, примерно 270 мг/мл, примерно 275 мг/мл, примерно 280 мг/мл, примерно 285 мг/мл, примерно 290 мг/мл, примерно 295 мг/мл, примерно 300 мг/мл, примерно 305 мг/мл, примерно 310 мг/мл, примерно 315 мг/мл, примерно 320 мг/мл, примерно 325 мг/мл, примерно 330 мг/мл, примерно 335 мг/мл, примерно 340 мг/мл, примерно 345 мг/мл, примерно 350 мг/мл, примерно 355 мг/мл, примерно 360 мг/мл, примерно 365 мг/мл, примерно 370 мг/мл, примерно 375 мг/мл, примерно 380 мг/мл, примерно 385 мг/мл, примерно 390 мг/мл, примерно 395 мг/мл или примерно 400 мг/мл, включая все диапазоны между любыми из этих значений.

В одном из вариантов осуществления интраназальные фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают бетагистин или его фармацевтически приемлемую соль при введении в стандартной дозе или в отмеренной дозе от примерно 1 до примерно 1000 мкл, включая примерно 1 мкл, примерно 10 мкл, примерно 20 мкл, примерно 30 мкл, примерно 40 мкл, примерно 50 мкл, примерно 60 мкл, примерно 70 мкл, примерно 80 мкл, примерно 90 мкл, примерно 100 мкл, примерно 110 мкл, примерно 120 мкл, примерно 130 мкл, примерно 140 мкл, примерно 150 мкл, примерно 160 мкл, примерно 170 мкл, примерно 180 мкл, примерно 190 мкл, примерно 200 мкл, примерно 210 мкл, примерно 220 мкл, примерно 230 мкл, примерно 240 мкл, примерно 250 мкл, примерно 260 мкл, примерно 270 мкл, примерно 280 мкл, примерно 290 мкл, примерно 300 мкл, примерно 310 мкл, примерно 320 мкл, примерно 330 мкл, примерно 340 мкл, примерно 350 мкл, примерно 360 мкл, примерно 370 мкл, примерно 380 мкл, примерно 390 мкл, примерно 400 мкл, примерно 410 мкл, примерно 420 мкл, примерно 430 мкл, примерно 440 мкл, примерно 450 мкл, примерно 460 мкл, примерно 470 мкл, примерно 480 мкл, примерно 490 мкл, примерно 500 мкл, примерно 510 мкл, примерно 520 мкл, примерно 530 мкл, примерно 545 мкл, примерно 550 мкл, примерно 560 мкл, примерно 570 мкл, примерно 580 мкл, примерно 590 мкл, примерно 600 мкл, примерно 610 мкл, примерно 620 мкл, примерно 630 мкл, примерно 640 мкл, примерно 650 мкл, примерно 660 мкл, примерно 670 мкл, примерно 680 мкл, примерно 690 мкл, примерно 700 мкл, примерно 710 мкл, примерно 720 мкл, примерно 730 мкл, примерно 740 мкл, примерно 750 мкл, примерно 760 мкл, примерно 770 мкл, примерно 780 мкл, примерно 790 мкл, примерно 800 мкл, примерно 810 мкл, примерно 820 мкл, примерно 830 мкл, примерно 840 мкл, примерно 850 мкл, примерно 860 мкл, примерно 870 мкл, примерно 880 мкл, примерно 890 мкл, примерно 900 мкл, примерно 910 мкл, примерно 920 мкл, примерно 930 мкл, примерно 940 мкл, примерно 950 мкл, примерно 960 мкл, примерно 970 мкл, примерно 980 мкл, примерно 990 мкл или примерно 1000 мкл, включая все диапазоны между любыми из этих значений. В некоторых вариантах осуществления интраназальные фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают бетагистин или его фармацевтически приемлемую соль при введении в виде стандартной дозы или отмеренной дозы от примерно 10 до примерно 200 мкл. В другом варианте осуществления интраназальная фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает бетагистин или его фармацевтически приемлемую соль при введении в виде стандартной дозы или отмеренной дозы от примерно 10 до примерно 100 мкл.

В одном из вариантов осуществления стандартную дозу или отмеренную дозу интраназальной фармацевтической композиции по настоящему изобретению, включающей бетагистин или фармацевтически приемлемую соль, можно вводить в виде одной стандартной или отмеренной дозы за прием, двух стандартных или отмеренных доз за прием, трех стандартных или отмеренных доз за прием, или четырех стандартных или отмеренных доз за прием.

В одном из вариантов осуществления курс лечения фармацевтической композицией по настоящему изобретению может составлять от примерно 1 дня до примерно 7 дней, от примерно 1 недели до примерно 5 недель или от примерно 1 месяца до примерно 12 месяцев. В одном из вариантов осуществления курс лечения интраназальной фармацевтической композицией может составлять от примерно 1 дня до примерно 7 дней, примерно 1 недели до примерно 5 недель или примерно 1 месяц до примерно 12 месяцев. В одном из вариантов осуществления курс лечения интраназальной фармацевтической композицией может составлять примерно 1 месяц, примерно 2 месяца, примерно 3 месяца, примерно 4 месяцев, примерно 5 месяцев, примерно 6 месяцев, примерно 7 месяцев, примерно 8 месяцев, примерно 9 месяцев, примерно 10 месяцев, примерно 11 месяцев или примерно 12 месяцев. В одном из вариантов осуществления курс лечения интраназальной фармацевтической композицией может составлять примерно 3 месяца или примерно 6 месяцев. В одном из вариантов осуществления курс лечения интраназальной фармацевтической композицией по настоящему изобретению может составлять более одного года. В другом варианте осуществления курс лечения может составлять более одного года, более 1,5 лет, более 2 лет, более 2,5 лет, более 3 лет, более 4 лет или более 5 лет. Соответствующая продолжительность лечения фармацевтической композицией по настоящему изобретению может быть определена врачом пациента и использована в соответствии с указаниями.

В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению представляет собой раствор, суспензию, порошок или аэрозоль. В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению представляет собой водный раствор.

В одном из вариантов осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно вводить в комбинации по меньшей мере с одним из ингибиторов ферментов или промоторов абсорбции. В одном из вариантов осуществления по меньшей мере один ингибитор фермента выбран из бетастатина, амастатина, боролейцина, борвовалина, апротинина, ингибиторов трипсина, фузидовых кислот и солей желчных кислот. В другом варианте осуществления по меньшей мере один промотор абсорбции выбран из β -циклодекстрина, производных фузидовой кислоты (тауродицидифузида натрия), микросфер, липосом, солей желчных кислот, лауарет-9, сапонинов, BL-9, гликолята, хитозана, дидеаноил-L-фосфатидилхолина и лизофосфатидилхолина.

В одном из вариантов осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут дополнительно включать по меньшей мере одно дополнительное фармацевтически активное средство. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно дополнительное фармацевтически активное средство представляет собой лекарственное средство, которое лечит вестибулярные расстройства, нейротологические расстройства, отологические и/или неврологические расстройства. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно дополнительное фармацевтически активное средство представляет собой лекарственное средство, которое лечит дисфункции внутреннего уха или расстройства внутреннего уха, и/или лекарственное средство, которое лечит или облегчает симптомы расстройств и дисфункций внутреннего уха.

В одном из вариантов осуществления по меньшей мере одно дополнительное фармацевтически активное средство выбрано из группы модуляторов глутаматных рецепторов. Неограничивающие примеры модуляторов глутаматных рецепторов включают антагонисты глутаматных рецепторов, антагонисты AMPA-рецепторов (α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота) и NMDA (N-метил-D-аспартат) рецепторов. В одном из вариантов осуществления антагонист AMPA-рецептора выбран из 6-циано-7-нитрохиноксалин-2,3-диола, 2,3-дигидрокси-6-нитро-7-сульфамоилбензо[f]хиноксалин-2,3-диола), 6,7-динитрохиноксалин-2,3-диола, кинуреновой кислоты, 2,3-дигидрокси-6-нитро-7-сульфамоилбензо[f]хиноксалин или их комбинации.

В одном из вариантов осуществления антагонист рецептора глутамата, включая антагонист NMDA-рецептора, выбран из 1-аминоадамантана; декстрометорфана; декстрорфана; ибобаина; ифенпродила; (S)-кетамин; (R)-кетамин; мемантина; дизоцилина; гацклидина; тракспродила; D-2-амино-5-фосфонопентановой кислоты; 3-(($\pm$)-2-карбоксипиперазин-4-ил)пропил-1-фосфоновой кислоты; конантокина; 7-хлоркинурената; ликостинела; оксида азот; фенциклидина; рилузола; тилетамина; аптиганела; ремацимида; 5,7-дихлоркинуреновой кислоты; кинуреновой кислоты; 1-аминоциклопропанкарбоновой кислоты; 2-амино-7-фосфонопентановой кислоты; R-2-амино-5-фосфонопентаноата; 3-[(R)-2-карбоксипиперазин-4-ил]проп-2-енил-1-фосфоновой кислоты; (+)-(1S,2S)-1-(4-гидроксифенил)-2-(4-гидрокси-4-фенилпиперидино)-1-пропанола; (1S,2S)-1-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-2-(4-гидрокси-4-фенилпиперидино)-1-пропанола; (3R,4S)-3-(4-(4-фторфенил)-4-гидрокси-4-фенилпиперидин-1-ил)-хроман-4,7-диола; (1R*,2R*)-1-(4-гидрокси-3-метилфенил)-2-(4-(4-фторфенил)-4-гидрокси-4-фенилпиперидин-1-ил)пропан-1-ол-мезилата; или их комбинаций.

Примеры

Пример 1. Пример состава

Составы для интраназальной доставки фармацевтических композиций в соответствии с настоящим изобретением, содержащие бетагистин дигидрохлорид, поставлялись Otifex Therapeutics и хранились в эксикаторе в условиях окружающей среды до тех пор, пока не потребуется.

Составы с 10, 50 или 200 мг/мл бетагистина получали следующим образом:

Состав 10 мг/мл бетагистина. 20 мг бензалкония хлорида (нагретого до приблизительно 65°C для облегчения переноса) и 20 мг эдетата динатрия добавляли в тот же химический стакан и растворяли в приблизительно 10 мл воды для инъекций с использованием мешалки. 1 г бетагистин дигидрохлорида помещали в стерильный пластиковый флакон и добавляли 97,5 мг двухосновного фосфата натрия и 552,5 мг одноосновного фосфата натрия. Приблизительно 25 мл воды для инъекций добавляли во флакон и полученный раствор тщательно перемешивали. Затем добавляли 100 мг глицерина, 1,25 г поливинилпирролидона, 3,75 г полиэтиленгликоля 400 и 2 г пропиленгликоля (используя небольшое количество воды для переноса). К полученной смеси добавляли приготовленный раствор бензалкония хлорида и эдетата динатрия, используя приблизительно 10 мл воды для инъекций.

Значение pH полученного раствора довели до 5,0 путем добавления 3,88 мл 1 М гидроксида натрия. Значение pH раствора проверяли перед количественным переносом его в 100 мл мерный флакон с использованием небольшого количества воды для инъекций.

Воду для инъекций добавляли для получения 100 мл состава. Значение pH перепроверяли/довели до 5,0, и состав хранили при 2-8°C до тех пор, пока не потребуется.

Полученный таким образом интраназальный состав бетагистина 10 мг/мл включал следующие составляющие (все концентрации представлены в виде мас./мас., если не указано иное): 1,0% бетагистин дигидрохлорида в качестве активного вещества, 0,1% глицерина, 3,75% полиэтиленгликоля 400 и 2% пропиленгликоля в качестве увлажняющих агентов, 1,25% поливинилпирролидона для вязкости и для

увеличения мукоцилиарного клиренса, 0,02% эдетата динатрия в качестве консерванта/стабилизатора, 0,02% бензалкония хлорида в качестве консерванта, 0,0975% двухосновного фосфата натрия и 0,5525% одноосновного фосфата натрия в качестве буфера, 1 М гидроксид натрия 3,88 мл для доведения значения pH до 5,0 и вода для инъекций q.s. (в достаточном количестве) до 100 мл в качестве растворителя.

Состав 50 и 200 мг/мл бетагистина. Требуемая концентрация бетагистин дигидрохлорида составляла 5,0 и 20,0% соответственно, и количество 5 М гидроксида натрия 4,38 мл и 10 М гидроксида натрия 9,3 мл соответственно.

Таблица 2. Образец состава, полученного по примеру 1

Составляющая	Количество	Концентрация	Функция
	во	(мг/мл)	
бетагистин	1 г	10,0	Активное вещество
дигидрохлорид	5 г	50,0	
	20 г	200,0	
бензалкония хлорид	20 мг	0,2	консервант
глицерин	100 мг	1,0	увлажняющий агент
эдетат динатрия	20 мг	0,2	консервант/ стабилизатор
поливинилпирролидон	1,25 г	12,5	Вязкость/мукоцилиарный клиренс
полиэтиленгликоль 400	3,75 г	37,5	увлажняющий агент
пропиленгликоль	2 г	20	увлажняющий агент
двухосновный фосфат натрия	97,5 мг	0,975	Буфер
одноосновный фосфат натрия	552,5 мг	5,525	Буфер
1М гидроксид натрия	3,88 мл 4,38 мл 9,3 мл		регулировка pH до 5,0
Вода	до 100 мл		Растворитель

Пример 2. Оценка безопасности и фармакокинетического профиля у собак

Безопасность и фармакокинетический профиль интраназального бетагистина были впервые оценены в токсикологическом исследовании с однократной дозой у мужских особей и женских особей собак породы бигль (возраст 14-21 мес, масса 8,2-11,8 кг). Как носитель, так и тестируемый препарат доставляли в однократной дозе с помощью насоса для назального спрея (Aptar Classic Line) с объемом подачи 100 мкл в обе ноздри при общих уровнях дозы 0 (носитель), 4, 20 или 80 мг бетагистин дигидрохлорида. Каждая группа лечения состояла из 1 собаки/пол. Животных наблюдали в течение 7 дней, затем им давали 3-дневный период вымывания перед использованием для исследования повторных доз, где они получали в течение 14 последовательных дней ежедневно в трех дозах, разделенных примерно на 4 ч 0 (носитель), 12, 60 или 240 мг бетагистин дигидрохлорида.

Для токсикокинетических исследований образцы крови собирали следующим образом: до введения дозы и приблизительно через 5, 15 и 30 мин, 1, 2, 6, 24 и 168 ч после введения дозы в фазе с однократным введением и до введения первой дозы в дни исследования 1, 8 и 14, а также через 2 ч после введения третьей дозы в дни исследования 1 и 14, а также в день исследования 15 до вскрытия. Концентрации в плазме измеряли с помощью жидкостной хроматографической tandemной масс-спектрометрии (LC-MS/MS; SCIEX API 5000 для бетагистина и SCIEX API 4000 для 2-пиридилуксусной кислоты (2-PAA)) с помощью валидированного метода. Бетагистин-¹³CD₃ дигидрохлорид и 2-PAA-D₄ гидрохлорид служили внутренними стандартами. Стандартный калибровочный диапазон - с использованием объема пробы плазмы 0,05 мл - для бетагистина составлял от 0,05 до 50 нг/мл и для 2-PAA он составлял от 1 до 1000 нг/мл. Предел количественного определения составлял 0,05 нг/мл для бетагистина и 1,0 нг/мл для 2-PAA.

В случае бетагистина метод включал жидкость-жидкостную экстракцию; в случае 2-PAA он включает осаждение белка. Для бетагистина образцы плазмы экстрагировали в основных условиях органическим растворителем; органическую фазу высушивали и восстанавливали в растворителе для восстановления.

Приблизительно 0,1 мл водного слоя переносили в полипропиленовые флаконы для LC-MS/MS анализа. Для 2-PAA образцы плазмы осаждали смесью органических растворителей, супернатант разбавляли и 0,12 мл переносили в полипропиленовые флаконы для LC-MS/MS анализа. Анализ образцов проводили с использованием хроматография с обращенной фазой.

Интраназальный бетагистин хорошо переносился. Клинические признаки, связанные с тестируемым препаратом, состоящие из слюноотделения от легкой до умеренной степени, были отмечены после

интраназальной доставки 80 мг тестируемого препарата как в однократной дозе, так и в повторной дозе (240 мг/день) фазы исследования. Ранее сообщалось, что слюноотделение после лечения бетагистином происходило у собак, оно было преходящим по своей природе в настоящем исследовании и быстро устранялось. Масса тела, клиническая патология и результаты общего вскрытия были ничем не примечательны. В исследовании не было отмечено неблагоприятных результатов, связанных с лечением.

Бетагистин быстро всасывался после интраназального введения однократной дозы, при этом максимальная концентрация наблюдалась в 5-минутный контрольный момент времени (T_{max}) (фиг. 1). Без связи с какой-либо теорией, T_{max} через 5 мин после введения дозы предполагает быстрое начало фармакологической активности бетагистина. Увеличение C_{max} было линейным по отношению к введенной дозе, но не пропорционально - C_{max} составляла 26, 81 и 248 нг/мл для групп 4, 20 и 80 мг (в среднем для животных мужских особей и женских особей). Концентрации быстро снижались более чем на 90% в 1-часовой временной точке. Количественно определяемые концентрации в плазме больше не наблюдали после 2- или 6-часовых моментов времени в группах, получавших дозу 4 и 20 мг, но наблюдали до 24-часового периода времени в группе, получавшей дозу 80 мг. Метаболит 2-РАА, как и его исходное вещество, быстро появлялся к 5-минутному моменту времени, что указывает на быстрое образование с одинаковыми скоростями при разных уровнях дозы (фиг. 2). 2-РАА достигла максимальных концентраций 606, 2195 и 4615 нг/мл для групп 4, 20 и 80 мг (в среднем для животных мужских особей и женских особей) в интервале времени от 15 мин до 1 ч. Увеличение C_{max} было приблизительно пропорционально дозе от 4 до 20 мг группами доз и менее пропорционально от 20 до 80 мг группами доз, что указывает на насыщение процесса элиминации выше уровня дозы 20 мг. После максимальных уровней 2-РАА быстро и приблизительно линейно снижался, в целом с последними измеренными значениями через 24 ч после введения дозы.

При оценке повторной дозы были измерены уровни бетагистина и 2-РАА во всех собранных образцах в группах с дозами 20 и 80 мг и в большинстве образцов из группы с дозой 4 мг. Увеличение концентрации бетагистина по уровням дозы было менее чем пропорциональным при сопоставимых временах отбора проб плазмы. Хотя общий бетагистин был быстро устранен, небольшие концентрации в плазме все еще можно было наблюдать в пробах через 8 и 14 дни исследования, что указывает на сохранение некоторых, хотя и низких, базальных уровней. Результаты токсикологического исследования с однократными и многократными дозами показывают, что интраназальный бетагистин является эффективным и приводит к быстрой и значимой системной экспозиции. Собаки хорошо переносили лечение.

Пример 3. Оценка безопасности и фармакокинетического профиля у человека

Безопасность и фармакокинетический профиль интраназального бетагистина были дополнительно оценены в двойном слепом, рандомизированном, с контролем по плацебо, с однократной нарастающей дозой клиническом исследовании с участием в общей сложности 32 здоровых мужчин и женщин добровольцев. Основные критерии включения заключались в том, что субъекты должны были быть в возрасте 18-45 лет и показывать индекс массы тела в пределах 18-30 кг/м². Субъекты должны были голодать в течение 8 ч до введения тестируемого препарата и в течение 2 ч после введения дозы. Воду не давали за 1 ч до введения тестируемого препарата и в течение 1 ч после введения дозы.

Бетагистин дигидрохлорид тестировали в когортах с четырьмя дозами по 5, 10, 20 и 40 мг; в каждой когорте 6 субъектов получали активное лекарственное средство и 2 субъекта получали соответствующее плацебо. Бетагистин поставлялся в виде раствора с концентрацией 50 и 200 мг/мл во флаконе из ПЭНД и пакете с распылительным насосом (Aptar Classic Line), который доставляет точные 100 мкл на каждое нажатие. Препарат для исследования вводили в правую ноздрю субъектов, когда они находились в положении лежа на спине. Для доз 5 и 20 мг требовалось одно применение 50 и 200 мг/мл соответственно, тогда как для доз 10 и 40 мг требовалось два применения 50 и 200 мг/мл.

Серийные образцы крови собирали через 24 ч после введения дозы в день 1, день 4 и день 7 для определения концентраций бетагистина и его основного метаболита, 2-РАА в плазме. Образцы плазмы анализировали на содержание ВН с использованием утвержденных процедур и методов. Образцы крови (6 мл) собирали в пробирки, включающие K₂EDTA, и центрифугировали при приблизительно 2000 g в течение 10 минут при +4°C, и полученную плазму переносили в 2 чистые, меченные 2 мл криопробирки. Все образцы плазмы хранили при -70°C или ниже до тех пор, пока все образцы не были собраны и отправлены в виде одной партии для анализа. Аликвоты 1 и 2 были отправлены отдельными партиями. Концентрации определяли, используя жидкостную хроматографическую tandemную масс-спектрометрию (LC-MS/MS; SCIEX API 5000 for betahistine и SCIEX API 4000 для 2-РАА) с помощью валидированного метода. Бетагистин-¹³CD₃ дигидрохлорид и 2-РАА-D₄ гидрохлорид служили внутренними стандартами. Стандартный калибровочный диапазон – с использованием объема образца плазмы 0,2 и 0,1 мл соответственно - для бетагистина составлял от 10 до 800 пг/мл и для 2-РАА он составлял от 2 до 2000 нг/мл. Предел количественного определения составлял 10 пг/мл для бетагистина и 2,0 нг/мл для 2-РАА.

В случае бетагистина метод включал жидкость-жидкостную экстракцию; в случае 2-РАА он включает осаждение белка. Для бетагистина образцы плазмы экстрагировали в основных условиях органическим растворителем; органическую фазу высушивали и восстанавливали в растворителе для восстанов-

ления.

Приблизительно 0,120 мл водного слоя переносили в полипропиленовые флаконы для LC-MS/MS анализа. Для 2-РАА образцы плазмы осаждали смесью органических растворителей, супернатант разбавляли и 0,120 мл переносили в полипропиленовые флаконы для LC-MS/MS анализа. Анализ образцов проводили с использованием хроматография с обращенной фазой.

Лечение бетагистином в тестируемых дозах 5, 10, 20 и 40 мг хорошо переносилось. Не было никаких различий при оценке гематологии, биохимии, анализа мочи, жизненно важных показателей и электрокардиограммы у субъектов, получавших лечение активным лекарственным средством и плацебо. Частота побочных явлений, возникающих при лечении, была также одинаковой для обеих групп субъектов, и не было явной дозозависимой тенденции в частоте побочных явлений для субъектов, получавших лечение активным лекарственным средством. Фармакокинетические параметры системного воздействия бетагистина и 2-РАА увеличивались с увеличением уровня дозы. Для бетагистина максимальные концентрации в плазме составляли 4,1 и 10,5 нг/мл для двух самых высоких доз (фиг. 3), что заметно выше, чем $C_{max} < 0,5$ нг/мл, по данным Chen et al. (Xenobiotica, 2003, 3 (12) 3, 1261) после перорального введения бетагистина 24 мг. Максимум был достигнут примерно через 10 мин после введения дозы. Для метаболитов 2-РАА максимальные концентрации составляли 370 и 519 нг/мл для двух самых высоких доз (фиг. 4), что аналогично уровню по данным Val et al. (Arzneimittelforschung, 2010, 60(7), 440) после перорального приема бетагистина 16 мг (522 нг/мл). T_{max} был достигнут через 1,2 ч, что также аналогично результатам исследований с пероральным введением бетагистина 16 или 50 мг, по данным Chen et al. (2003) через 1 ч и Moorthy et al. (Biopharm. Drug Dispos., 2015, 36(12), 429) через 1,5 ч.

Для каждого субъекта, завершившего исследование, были использованы данные концентрации в плазме-время бетагистина и 2-РАА для расчета следующих фармакокинетических параметров:

C_{max} - Наблюдаемая максимальная концентрация в плазме, полученная непосредственно из данных.

t_{max} - Время достижения наблюдаемой максимальной концентрации, взятой непосредственно из данных. Если максимальная концентрация в плазме происходит более чем в один момент времени, то выбирается первый.

AUC_{0-last} - Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени, рассчитанная с использованием линейного правила трапеции от времени 0 до времени t , где t представляет собой время последней измеренной концентрации.

λ_z - Константа скорости терминальной элиминации, полученная из наклона линии, подобранной линейной регрессией наименьших квадратов через конечные точки в профилях логарифмической концентрации-времени (иногда также называемых k_{el}).

AUC_{0-inf} - Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от нуля до бесконечности, рассчитывается как $(AUC_{0-t} + C_t/\lambda_z)$, где C_t представляет собой последнюю измеренную концентрацию.

$t_{1/2}$ - Кажущийся конечный период полувыведения, рассчитанный как $t_{1/2} = \ln(2)/\lambda_z$.

Нормализованные по дозе параметры $C_{max}/\text{Доза}$ и $AUC/\text{Доза}$ также были рассчитаны.

Сводные данные определенных фармакокинетических параметров бетагистина при лечении приведены в табл. 3-4.

Таблица 3. Сводные данные фармакокинетических параметров бетагистина

Когорта *	Доза (мг)	N	Среднее (CV%)				Медиана (интервал)
			C_{max} (нг/мл)	AUC_{0-last} ($\mu\text{г}\cdot\text{ч}/\text{мл}$)	AUC_{0-inf} ($\mu\text{г}\cdot\text{ч}/\text{мл}$)	$t_{1/2}$ (ч)	t_{max} (ч)
Когорта 1 Линейный	5 мг	6	638 (67%)	209 (75%)	277 ^a (60%)	0.208 ^a (83%)	0.208 (0.08-0.33)
Когорта 2 Линейный	10 мг	6	2112 (46%)	533 (45%)	697 ^a (39%)	0.883 ^a (140%)	0.167 (0.08-0.17)
Когорта 3 Линейный	20 мг	6	4105 (53%)	1608 (65%)	1626 (65%)	0.519 (116%)	0.167 (0.08-0.33)
Когорта 4 Линейный	40 мг	6	10490 (26%)	3531 (31%)	2941 ^b (2.3%)	0.926 ^b (108%)	0.125 (0.08-0.27)

Обозначения: ^an=3; ^bn=2; NA - не определено (n=0)

*Линейный - проводится при линейных клинических исследованиях.

Таблица 4. Дополнительные фармакокинетические параметры бетагистина

Фармакокинетический параметр	Когорта	Доза (мг)	N	Среднее	CV (%)
k_{el} (1/ч)	1 Л	5	3	5.09	68%
k_{el} (1/ч)	2 Л	10	3	2.83	78%
k_{el} (1/ч)	3 Л	20	6	2.27	48%
k_{el} (1/ч)	4 Л	40	2	1.79	108%

Сводные данные определенных фармакокинетических параметров 2-РАА приведены в табл. 5, 6.

Таблица 5. Сводные данные фармакокинетических параметров 2-РАА

Когорта *	Доза (мг)	N	Среднее (CV%)				Медиана (интервал)
			C _{max} (нг/мл)	AUC _{0-1ast} (ч*нг/мл)	AUC _{0-inf} (ч*нг/мл)	t _{1/2} (ч)	
Когорта 1 Линейный	5 мг	6	67.8 (61%)	387 (57%)	427 (54%)	4.36 (41%)	1.008 (1.00-1.50)
Когорта 2 Линейный	10 мг	6	148 (19%)	736 (13%)	768 (13%)	3.76 (29%)	1.250 (0.55-2.00)
Когорта 3 Линейный	20 мг	6	370 (18%)	2000 (20%)	2029 (19%)	3.49 (15%)	1.250 (0.50-1.50)
Когорта 4 Линейный	40 мг	6	519 (29%)	2828 (24%)	2901 (24%)	3.93 (23%)	1.000 (1.00-1.50)

Обозначения: ^an=3; ^bn=2; NA = не определено (n=0)

*Линейный - проводится при линейных клинических исследованиях.

Таблица 6. Дополнительные фармакокинетические параметры 2-РАА

Фармакокинетический параметр	Когорта	Доза (мг)	N	Среднее	CV (%)
Ke1 (1 / ч)	1л	5	6	0.180	36%
Ke1 (1 / ч)	2л	10	6	0.199	30%
Ke1 (1 / ч)	3л	20	6	0.203	18%
Ke1 (1 / ч)	4л	40	6	0.187	32%

Приведенные выше данные в табл. 3-6 указывают на то, что фармакокинетические параметры системного воздействия бетагистина и 2-РАА увеличиваются с уровнем дозы. Графическое изображение реакции на дозу предполагает, что воздействие бетагистина пропорционально дозе в диапазоне доз бетагистина в этом исследовании от 5 до 40 мг. Для бетагистина максимальные концентрации достигаются через 5-20 мин, и кажущийся период полураспада составляет менее 1 ч. Для метаболита 2-РАА максимальные концентрации достигаются примерно через 1-1,25 ч после введения дозы (от 20 мин до 2 ч), и кажущийся период полураспада составляет примерно 4 ч.

Таким образом, результаты этого исследования показали, что интраназальный бетагистин хорошо переносится и в отличие от перорального приема обеспечивает количественные и значимые концентрации в плазме активного исходного соединения. Максимальная концентрация достигается примерно через 10 мин после введения дозы и без привязки к какой-либо теории предполагает быстрое начало действия, которое может иметь особое терапевтическое значение, например, в случае острой медицинской необходимости. Эксперимент впервые показывает, что бетагистин может эффективно и безопасно вводить системно неинвазивным способом интраназальным путем.

Пример 4. Однородность состава дозы

Составы с 10 и 200 мг/мл бетагистина получали в соответствии с примером 1 и табл. 2, за исключением доведения значения pH до 5,5.

Составы помещали в 100 мкл распылительный насос Aptar Classic Line и затем помещали в соответствующую мерную колбу, доведенную до объема разбавителем. В табл. 7, 8 показана однородность состава дозы.

Таблица 7. Однородность дозирования состава 10 мг/мл

Получ.	Анализ, мкг	%Среднее
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
Среднее значение	0.99	
%RSD	2.60	

Таблица 8. Однородность дозирования состава 200 мг/мл

Получ.	Анализ, мкг	%Среднее
1	20.51925	99.3
2	20.45679	99.0
3	20.66933	100.0
4	20.87421	101.0
5	20.83816	100.8
6	20.32622	98.4
7	20.54321	99.4
8	20.43937	98.9
9	20.91649	101.2
10	21.05841	101.9
Среднее значение	20.66	
%RSD	1.18	

Пример 5. Оценка фармакокинетического профиля у собак

В этом исследовании фармакокинетический профиль бетагистина оценивали после однократного введения бетагистина мужским и женским особям собак породы бигль (возраст 5-7 месяцев; массы 5-11 кг, в пределах 3 кг для каждого пола) для трех путей введения: перорального, интраназального и внутривенного.

В первый день исследования бетагистин (ВН) вводили перорально в дозе 12, 24 или 48 мг/кг. Каждая группа лечения состояла из 8 животных (4 мужских особи и 4 женских особи). Для фармакокинетической оценки образцы плазмы собирали до введения дозы, а затем через 5, 10, 20 и 30 мин, 1, 2, 3, 6, 24 часа после введения дозы.

На 8-й день исследования животным, получавшим пероральный ВН в дозе 12 мг/кг, интраназально вводили тестируемую композицию бетагистина в дозе 40 мг бетагистин дигидрохлорида; животным, получавшим пероральный ВН в дозе 24 мг/кг, интраназально вводили тестируемую композицию бетагистина в дозе 80 мг бетагистин дигидрохлорида; и животным, которые получали пероральный ВН в дозе 48 мг/кг, интраназально вводили тестируемую композицию бетагистина в дозе 120 мг бетагистин дигидрохлорида. Тестируемую композицию бетагистина доставляли интраназально в однократной дозе через назальное распылительное насосное устройство Aptar с общим уровнем дозы 40, 80 и 120 мг бетагистин дигидрохлорида.

Образцы плазмы собирали перед дозированием и затем через 5, 10, 20 и 30 мин, 1, 2, 3, 6, 24 ч после введения.

На 15-й день исследования животным, которые получали пероральный ВН в дозе 12 мг/кг и тестируемую композицию бетагистина интраназально в дозе 40 мг дигидрохлорид бетагистина, вводили внутривенную болюсную инъекцию бетагистина в дозе 0,44 мг/кг. Образцы плазмы собирали перед дозированием и затем через 5, 10, 20 и 30 мин, 1, 2, 3, 6, 24 ч после введения. Концентрации в плазме измеряли с помощью жидкостной хроматографической tandemной масс-спектрометрии (LC-MS/MS; SCIEX API 5000 для бетагистина, SCIEX API 4000 для 2-пиридилуксусной кислоты (2-ПАА)) с помощью валидированных методов. Бетагистин-13CD₃ дигидрохлорид и 2-пиридилуксусная кислота-D₄ гидрохлорид использовали в качестве соответствующих внутренних стандартов. Калибровочный диапазон для бетагистина составлял 0,05-250 нг/мл и для 2-ПАА 2,00-3000 нг/мл с использованием объема пробы плазмы 0,50 мл.

Для определения бетагистина метод включал жидкость-жидкостную экстракцию; для 2-ПАА метод включал осаждение белка. Для бетагистина образцы плазмы получали путем экстракции в основных условиях органическим растворителем, затем органическую фазу сушили, восстанавливали и переносили для LC-MS/MS анализа. Для 2-ПАА образцы плазмы осаждали смесью органических растворителей, супернатант сушили, восстанавливали и переносили для LC-MS/MS анализа. Анализ образцов проводили с использованием хроматография с обращенной фазой.

Интраназальное введение бетагистина хорошо переносилось собаками. В самой высокой концентрации в группе бетагистина отмечалось слюноотделение у большинства животных, а чихание наблюдалось у 2/8 животных при таком уровне дозы.

Уровни бетагистина и 2-ПАА в плазме у исследуемых животных были такими, как показано в табл. 9-17.

Таблица 9. Уровни бетагистина в плазме после интраназального введения тестируемой композиции бетагистина в общей дозе 40, 80 и 120 мг бетагистин дигидрохлорида (значения для мужских и женских особей животных показаны раздельно)

Время (ч)	Концентрация бетагистина в плазме (пг/мл)					
	Мужская особь	Женская особь	Мужская особь	Женская особь	Мужская особь	Женская особь
	40 мг	40 мг	80 мг	80 мг	120 мг	120 мг
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

Таблица 10. Уровни бетагистина в плазме после интраназального введения тестируемой композиции бетагистина в общей дозе 40, 80 и 120 мг бетагистин дигидрохлорида (значения для мужских и женских особей животных объединены)

Время (ч)	Концентрация бетагистина в плазме (пг/мл)		
	40 мг	80 мг	120 мг
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

Таблица 11. Уровни бетагистина в плазме после перорального введения бетагистина в дозе 12, 24 г и 48 мг/кг (значения для мужских и женских особей животных показаны отдельно)

Время (ч)	Концентрация бетагистина в плазме (пг/мл)					
	Мужская особь 12 мг/кг	Женская особь 12 мг/кг	Мужская особь 24 мг/кг	Женская особь 24 мг/кг	Мужская особь 48 мг/кг	Женская особь 48 мг/кг
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

Таблица 12. Уровни бетагистина в плазме после перорального введения бетагистина в дозе 12 мг/кг, 24 мг/кг и 48 мг/кг (значения для мужских и женских особей животных объединены)

Время (ч)	Концентрация бетагистина в плазме (пг/мл)		
	12 мг/кг	24 мг/кг	48 мг/кг
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

Таблица 13. Уровни бетагистина в плазме после внутривенного введения бетагистина в дозе 0,44 мг/кг (значения для мужских и женских особей животных показаны отдельно)

Время (ч)	Концентрация бетагистина в плазме (пг/мл)	
	Мужская особь 0,44 мг/кг	Женская особь 0,44 мг/кг

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

Таблица 14. Уровни бетагистина в плазме после внутривенного введения бетагистина в дозе 0,44 мг/кг (значения для мужских и женских особей животных объединены)

	Концентрация бетагистина в плазме (пг/мл)
Время (ч)	0,44 мг/кг
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

Таблица 15. Уровни 2-РАА в плазме после интраназального введения тестируемой композиции бетагистина в общей дозе 40, 80 и 120 мг бетагистин дигидрохлорида (значения для мужских и женских особей животных объединены)

	Концентрация 2-РАА в плазме (нг/мл)		
Время (ч)	40 мг	80 мг	120 мг
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

Таблица 16. Уровни 2-РАА в плазме после перорального введения бетагистина в дозе 12, 24 и 48 мг/кг (значения для мужских и женских особей животных объединены)

	Концентрация 2-РАА в плазме (нг/мл)		
Время (ч)	12 мг/кг	24 мг/кг	48 мг/кг
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

Таблица 17. Уровни 2-РАА в плазме после внутривенного введения в дозе 0,44 мг/кг (значения для мужских и женских особей животных объединены)

	Концентрация 2-РАА в плазме (нг/мл)
Время (ч)	0,44 мг/кг
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

На фиг. 5 и 6 представлены графики, показывающие медианные (фиг. 5) и средние (фиг. 6) концентрации бетагистина в плазме после интраназального введения бетагистин дигидрохлорида в общей дозе 40, 80 и 120 мг с течением времени, с объединенными значениями для мужских и женских особей животных. График, основанный на медианных значениях, фиг. 5 показывает дозозависимое увеличение концентрации бетагистина в плазме. На графике, основанном на средних значениях (фиг. 6), среднее значение C_{max} для дозы 80 мг, по-видимому, выше, чем среднее значение C_{max} для дозы 120 мг. Это расхождение связано с определенными выпадающими значениями.

Фиг. 7 и 8 представляют собой графики, показывающие медианные (фиг. 7) и средние (фиг. 8) концентрации бетагистина в плазме, с объединенными значениями для мужских и женских особей животных после перорального введения бетагистина с течением времени.

Фиг. 9 и 10 представляют собой графики, показывающие медианные (фиг. 9) и средние (фиг. 10) концентрации бетагистина в плазме, с объединенными значениями для мужских и женских особей животных после внутривенного введения бетагистина с течением времени.

В табл. 18-20 приведены сводные данные фармакокинетических параметров для бетагистина (ВН) после перорального, интраназального и внутривенного введения. Табл. 21-23 показывают сводные данные фармакокинетических параметров для 2-РАА после перорального, интраназального и внутривенного введения бетагистина.

Таблица 18. Сводные данные (среднее $\pm$ SD) фармакокинетических параметров ВН в плазме собак породы бигль после перорального введения ВН в День 1

День	Аналит	Путь	Пол	Доза (мг/кг)	T_{max}^a (ч)	C_{max} (нг/мл)	C_{max}/D (нг/мл/ (мг/кг))	$AUC_{(0-6)}$ (ч*нг/мл)	$AUC_{(0-t)}$ (ч*нг/мл)	$AUC_{(0-t)}/D$ (ч*нг/мл/ (мг/кг))	$AUC_{(0-\infty)}$ (ч*нг/мл)	$T_{1/2}$ (ч)
1	ВН	Перорально	Мужская особь	12	0,5 (0,5- 0,5)	16,9±9,9 9	1,58±0,833	13,0±2,23	12,5±2,02	1,04±0,16 8	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±0,71 4	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±0,59 0	133±ID	0,522±ID
			Женская особь	12	1 (0,5-1)	14,7±4,5 6	1,22±0,380	NC	15,9±5,80	1,33±0,48 3	NC	NC
				24	1 (0,33-1)	38,0±26, 1	1,58±1,09	26,2±ID	41,0±17,9	1,71±0,74 8	27,7±ID	1,41±ID
				48	1 (0,08-1)	33,5±9,1 1	0,697±0,19 0	77,5±25,4	77,5±25,4	1,61±0,52 8	69,2±23,3	0,599±0,035 1
			Для обоих полов	12	0,5 (0,5-1)	16,8±7,5 4	1,40±0,628	13,0±2,23	14,2±4,41	1,18±0,36 8	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±0,69 2	32,3±13,8	0,995±0,458
				48	1 (0,08-1)	62,9±41, 1	1,31±0,857	100±37,6	100±37,6	2,09±0,78	94,6±43,4	0,568±0,056
							2		3		5	

^a Медиана T_{max} (Min - Max);

NC=Не рассчитано;

ID=Недостаточные данные.

Таблица 19. Сводные данные (среднее $\pm$ SD) фармакокинетических параметров ВН в плазме собак породы бигль после интраназального введения ВН (АМ-125) в день 8

День	Анали	Путь	Пол	Номинальная доза (мг)	Доза (мг/кг)	T_{max}^a (ч)	C_{max} (нг/мл)	C_{max}/D (нг/мл/(мг/кг))	$AUC_{(0-6)}$ (ч*нг/мл)	$AUC_{(0-\infty)}$ (ч*нг/мл)	$AUC_{(0-\infty)}/D$ (ч*нг/мл/(мг/кг))	$AUC_{(0-\infty)}$ (ч*нг/мл)	$T_{1/2}$ (ч)
8	ВН	интраназально	Мужская особь	40	5	0,17 (0,08-0,33)	598 $\pm$ 451	120 $\pm$ 90,1	178 $\pm$ 122	182 $\pm$ 122	36,4 $\pm$ 24,4	131 $\pm$ ID	NM
						0,13 (0,08-0,17)	735 $\pm$ 557	75,0 $\pm$ 56,9	168 $\pm$ 140	172 $\pm$ 140	17,5 $\pm$ 14,3	202 $\pm$ 156	NM
						0,13 (0,08-0,17)	765 $\pm$ 375	48,4 $\pm$ 23,7	194 $\pm$ 79,8	199 $\pm$ 78,5	12,6 $\pm$ 4,97	NC	NC
				80	9,8								
			Женская особь	40	6	0,08 (0,08-0,17)	770 $\pm$ 253	128 $\pm$ 42,1	180 $\pm$ 57,3	181 $\pm$ 55,8	30,2 $\pm$ 9,31	NC	NC
						0,14 (0,08-0,33)	1790 $\pm$ 1320	138 $\pm$ 102	432 $\pm$ 281	440 $\pm$ 283	33,8 $\pm$ 21,8	480 $\pm$ 336	NM
						0,08 (0,08-0,17)	1330 $\pm$ 300	75,1 $\pm$ 17,0	277 $\pm$ 7,99	290 $\pm$ 8,47	16,4 $\pm$ 0,479	302 $\pm$ ID	NM

^a Медиана T_{max} (Min-Max);

NM=Не значащий;

NC=Не рассчитано;

ID=Недостаточные данные.

Таблица 20. Сводные данные (среднее $\pm$ SD) фармакокинетических параметров ВН в плазме собак породы бигль после внутривенного болюсного введения ВН в день 15

День	Анали	Путь	Пол	Доза (мг/кг)	T_{max}^a (ч)	C_{max} (нг/мл)	C_{max}/D (нг/мл/(мг/кг))	$AUC_{(0-6)}$ (ч*нг/мл)	$AUC_{(0-\infty)}$ (ч*нг/мл)	$AUC_{(0-\infty)}/D$ (ч*нг/мл/(мг/кг))	$AUC_{(0-\infty)}$ (ч*нг/мл)	$T_{1/2}$ (ч)	CL (мл/ч/кг)	Vd (мл/кг)
15	ВН	ВВ болюс	Мужская особь	0,44	0,08 (0,08-0,08)	58,2 $\pm$ 7,93	132 $\pm$ 18,0	19,5 $\pm$ 5,05	19,5 $\pm$ 5,06	44,3 $\pm$ 11,5	18,4 $\pm$ ID	0,930 $\pm$ ID	23900 $\pm$ ID	32100 $\pm$ ID
					0,09 (0,08-0,11)	43,7 $\pm$ 8,84	99,3 $\pm$ 20,1	16,3 $\pm$ 6,54	26,5 $\pm$ 17,6	60,3 $\pm$ 40,0	14,3 $\pm$ ID	0,238 $\pm$ ID	30800 $\pm$ ID	10600 $\pm$ ID
			Женская особь	0,44	0,08 (0,08-0,11)	50,9 $\pm$ 11,0	116 $\pm$ 24,9	17,9 $\pm$ 5,67	23,0 $\pm$ 12,6	52,3 $\pm$ 28,5	16,3 $\pm$ ID	0,584 $\pm$ ID	27400 $\pm$ ID	21300 $\pm$ ID
					0,08 (0,08-0,11)									
			Для обоеих полов	0,44	0,08 (0,08-0,11)									

^a Медиана T_{max} (Min-Max);

ID=Недостаточные данные.

Таблица 21. Сводные данные (среднее $\pm$ SD) фармакокинетических параметров 2-РАА в плазме собак породы бигль после перорального введения ВН в День 1

День	Анализ	Путь	Пол	Доза (мг/кг)	T_{max}^a (ч)	C_{max} (нг/мл)	C_{max}/D (нг/мл/ (мг/кг))	$AUC_{(0-6)}$ (ч*нг/мл)	$AUC_{(0-\infty)}$ (ч*нг/мл)	$AUC_{(0-\infty)}/D$ (ч*нг/мл/ (мг/кг))	$AUC_{(0-\infty)}$ (ч*нг/мл)	$T_{1/2}$ (ч)
1	2-РАА	перорально	Мужская особь	12	1,5 (1-2)	12700 $\pm$ 2420	1060 $\pm$ 202	37300 $\pm$ 10500	50500 $\pm$ 21100	4210 $\pm$ 1760	50500 $\pm$ 21100	2,21 $\pm$ 0,16 0
				24	1,5 (1-2)	26400 $\pm$ 7520	1100 $\pm$ 313	76400 $\pm$ 21100	107000 $\pm$ 28200	4460 $\pm$ 1180	107000 $\pm$ 28200	2,04 $\pm$ 0,10 7
				48	2 (2-2)	50900 $\pm$ 8840	1060 $\pm$ 184	178000 $\pm$ 24900	286000 $\pm$ 39200	5950 $\pm$ 817	286000 $\pm$ 39300	2,10 $\pm$ 0,18 1
			Женская особь	12	1 (1-2)	14500 $\pm$ 1370	1210 $\pm$ 114	41300 $\pm$ 5020	57200 $\pm$ 11300	4760 $\pm$ 940	57200 $\pm$ 11300	2,12 $\pm$ 0,11 0
				24	2 (1-2)	21300 $\pm$ 3530	885 $\pm$ 147	69300 $\pm$ 7850	110000 $\pm$ 14300	4590 $\pm$ 594	110000 $\pm$ 14300	2,14 $\pm$ 0,17 6
				48	2 (2-3)	37500 $\pm$ 8560	781 $\pm$ 178	144000 $\pm$ 35400	237000 $\pm$ 63500	4930 $\pm$ 1320	208000 $\pm$ 35000	2,24 $\pm$ 0,17 0
			для обоих полов	12	1 (1-2)	13600 $\pm$ 2060	1130 $\pm$ 172	39300 $\pm$ 7930	53800 $\pm$ 16000	4490 $\pm$ 1340	53900 $\pm$ 16100	2,17 $\pm$ 0,13 5
				24	2 (1-2)	23800 $\pm$ 6090	992 $\pm$ 254	72900 $\pm$ 15200	109000 $\pm$ 20800	4530 $\pm$ 866	109000 $\pm$ 20800	2,09 $\pm$ 0,14 5
				48	2 (2-3)	43200 $\pm$ 10700	901 $\pm$ 222	158000 $\pm$ 34200	258000 $\pm$ 56700	5370 $\pm$ 1180	247000 $\pm$ 53900	2,17 $\pm$ 0,17 6

^a Среднее T_{max} (Min-Max).

Таблица 22. Сводные данные (среднее $\pm$ SD) фармакокинетических параметров 2-РАА в плазме собак породы бигль после интраназального введения ВН в День 8

День	Анализ	Путь	Пол	номинальная доза (мг)	Dose (мг/кг)	T_{max}^a (ч)	C_{max} (нг/мл)	C_{max}/D (нг/мл/ (мг/кг))	$AUC_{(0-6)}$ (ч*нг/мл)	$AUC_{(0-\infty)}$ (ч*нг/мл)	$AUC_{(0-\infty)}/D$ (ч*нг/мл/ (мг/кг))	$AUC_{(0-\infty)}$ (ч*нг/мл)	$T_{1/2}$ (ч)
8	2-РАА	интраназально	Мужская особь	40	5	0,5 (0,5-1)	3480 $\pm$ 2270	695 $\pm$ 454	9440 $\pm$ 7580	12200 $\pm$ 10800	2440 $\pm$ 2160	12200 $\pm$ 10800	2,96 $\pm$ 0,5 36
				80	9,8	1 (0,5-1)	3320 $\pm$ 1070	339 $\pm$ 109	8450 $\pm$ 2870	10400 $\pm$ 3600	1060 $\pm$ 3680	10400 $\pm$ 3610	2,86 $\pm$ 0,1 86
				120	15,8	1 (0,33-1)	3930 $\pm$ 987	249 $\pm$ 62,5	10200 $\pm$ 2640	12700 $\pm$ 3110	806 $\pm$ 1970	12800 $\pm$ 3090	2,87 $\pm$ 0,4 34
			Женская особь	40	6	0,75 (0,5-1)	5570 $\pm$ 1290	928 $\pm$ 2150	14800 $\pm$ 3710	19000 $\pm$ 4870	3170 $\pm$ 8120	19000 $\pm$ 4860	2,66 $\pm$ 0,2 75
				80	13	1 (1-1)	7030 $\pm$ 3020	541 $\pm$ 2320	19300 $\pm$ 7760	25200 $\pm$ 10900	1940 $\pm$ 8380	25300 $\pm$ 10900	2,97 $\pm$ 0,3 48
				120	17,7	1 (1-2)	3810 $\pm$ 765	215 $\pm$ 43,2	10600 $\pm$ 3470	14000 $\pm$ 5440	790 $\pm$ 3070	14100 $\pm$ 5470	3,46 $\pm$ 0,2 39

^a Медиана T_{max} (Min-Max).

Таблица 23. Сводные данные (среднее $\pm$ SD) фармакокинетических параметров 2-РАА в плазме собак породы бигль после внутривенного болюсного введения ВН в день 15

День	Анализ	Путь	Пол	Доза (мг/кг)	T_{max}^a (ч)	C_{max} (нг/мл)	C_{max}/D (нг/мл/ (мг/кг))	$AUC_{(0-6)}$ (ч*нг/мл)	$AUC_{(0-\infty)}$ (ч*нг/мл)	$AUC_{(0-\infty)}/D$ (ч*нг/мл/ (мг/кг))	$AUC_{(0-\infty)}$ (ч*нг/мл)	$T_{1/2}$ (ч)
15	2-РАА	ВВ болюс	Мужская особь	0,44	0,13 (0,08-0,33)	736 $\pm$ 53,5	$\pm$ 1670 121	$\pm$ 1450 $\pm$ 388	1740 $\pm$ 641	3960 1460	$\pm$ 1760 $\pm$ 642	2,59 1,07
					0,18 (0,11-0,2)	722 75,3	$\pm$ 1640 171	$\pm$ 1540 $\pm$ 101	1830 $\pm$ 209	4160 $\pm$ 475	1860 $\pm$ 188	2,78 1,01
			Женская особь	0,44	0,17 (0,08-0,33)	729 60,9	$\pm$ 1660 138	$\pm$ 1500 $\pm$ 267	1790 $\pm$ 444	4060 1010	$\pm$ 1810 $\pm$ 441	2,69 0,968
			Для обоих полов	0,44								

^a Медиана T_{max} (Min-Max).

В табл. 24 и 25 показана абсолютная биодоступность (%F) бетагистина (ВН) у собак после перорального и интраназального введения.

Таблица 24. Абсолютная биодоступность (%F) ВН в плазме собак породы бигль после перорального введения ВН

Сравнение путей введения	Анализ	Пол	Доза (мг/кг)	%F	AUC _(0-∞) /D
перорально/ВН болюс	ВН	Мужская особь	12/0,44	2,35	
			24/0,44	3,24	
			48/0,44	6,17	
		Женская особь	12/0,44	2,20	
			24/0,44	2,84	
			48/0,44	2,68	
		Для обоих полов	12/0,44	2,26	
			24/0,44	3,01	
			48/0,44	4,01	

Таблица 25. Абсолютная биодоступность (%) ВН в плазме собак породы бигль после интраназального введения ВН

Сравнение путей введения	Анализ	Пол	Доза (мг/кг)	%F	AUC _(0-∞) /D
интраназально/ВН болюс	ВН	Мужская особь	5/0,44	82,1	
			9,8/0,44	39,5	
			15,8/0,44	28,4	
		Женская особь	6/0,44	50,2	
			13/0,44	56,1	
			17,7/0,44	27,1	

В табл. 26 показана относительная биодоступность (Frel) бетагистина (ВН), вводимого интраназально относительно перорального введения.

Таблица 26. Биодоступность бетагистина у собак для интраназального введения по сравнению с пероральным введением

Доза (мг)	Интраназальный		Пероральный		Относ. биодоступ.
	Доза (мг/кг)	AUC/доза (ч. нг/мл) / (мг/кг)	мг/кг	AUC/доза (ч. нг/мл) / (мг/кг)	
	Собаки, мужская особь				
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
	Собаки, женская особь				
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

Пример 6. Относительная биодоступность бетагистина при интраназальном введении по сравнению с пероральным введением у людей

Для расчета относительной биодоступности интраназального бетагистина по сравнению с пероральным бетагистином площадь под кривой концентрация-время (AUC), определенной в примере 3, сравнивали с AUC, определенной в исследовании перорального бетагистина на здоровых добровольцах, описанном Barak et al. (Journal of Psychopharmacology, 2016, Vol. 30(3) 237-241). Кратко, в этом исследовании сорок восемь здоровых женщин были отобраны и рандомизированы для приема перорально (то есть перорально) или бетагистина 144 мг/день (48 мг три раза в день), или соответствующего плацебо в течение 4 недель. Их средняя масса составляла 60,2 кг в группе, получавшей лечение активным средством (n=24), и 59,8 кг в группе плацебо (n=24). Исследуемое лекарственное средство (бетагистин или со-

ответствующее плацебо) вводили по меньшей мере за 30 мин до еды. На 8-й день образцы крови по 6 мл собирали в 8 ч утра, а затем через 30, 60, 150 и 300 мин. Концентрации в плазме бетагистина и его метаболита 2-РАА определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. $AUC_{(0-5ч)}$ составляла 121 пг·ч/мл в дозе приблизительно 0,8 мг/кг.

При интраназальной дозы 40 мг (или 0,57 мг/кг) в примере 3 AUC составляла 3531 пг·ч/мл (см. табл. 3).

На основании значений AUC для перорального введения в исследовании Barak et al. и значений AUC для интраназального введения из примера 3 относительная биодоступность перорального vs. интраназального введения (т.е. биодоступность при пероральном введении по сравнению с интраназальным) составляла приблизительно 2,4%, тогда как относительная биодоступность интраназального vs. перорального введения (биодоступность при интраназальном введении относительно перорального введения) суммирована в следующей таблице.

Таблица 27. Биодоступность бетагистина при интраназальном введении по сравнению с пероральным введением

Данные Barak et al. (перорально)					
Доза (мг)	Масса (кг)	Доза (мг/кг)	AUC (ч*нг/мл)	AUC/ Доза (ч.нг/мл) / (мг/кг)	Относ. биодоступ.
48	60,2	0,8	0,121	0,15	
Данные примера 3 (интраназально)					
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

Табл. 27 показывает, что биодоступность при интраназальном введении в 20-40 раз выше, чем при пероральном введении. При использовании относительной биодоступности в сопоставимых абсолютных дозах - 40 мг интраназально против 48 мг перорально - коэффициент кратности составляет $41,1 \times 0,8$ мг/кг в исследование Barak et al. представляет утвержденную в настоящее время суточную дозу 48 мг за одно введение; хотя пациенты получали 3×48 мг в день, каждая доза считается отдельной из-за быстрой элиминации.

Включение в описание изобретения сведений путем ссылки

Все ссылки, статьи, публикации, патенты, патентные публикации и патентные заявки, процитированные в настоящем документе, полностью включены посредством ссылки во всех отношениях. Тем не менее, упоминание любой ссылки, статьи, публикации, патента, патентной публикации и патентной заявки, процитированных в настоящем документе, не является и не должно восприниматься как подтверждение или какая-либо форма предположения о том, что они составляют действующий предшествующий уровень техники или являются частью общих знаний в любой стране мира.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для интраназальной доставки пациенту-человеку, содержащая раствор или суспензию терапевтически эффективного количества бетагистина дигидрохлорида, агента, повышающего вязкость, и буферного агента, где pH фармацевтической композиции составляет от 4,4 до 6,4.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, где значение pH фармацевтической композиции составляет 4,4, 4,8, 5, 5,2, 5,4, 5,6, 5,8, 6, 6,2 или 6,4 или где значение pH находится между любыми из указанных значений.

3. Фармацевтическая композиция по п.1, где в плазме человека после однократного интраназального введения композиции:

(i) C_{max} бетагистина составляет в пределах 80-125%:

640 пг/мл для дозы бетагистина 5 мг;

2000 пг/мл для дозы бетагистина 10 мг;

4000 пг/мл для дозы бетагистина 20 мг;

10500 пг/мл для дозы бетагистина 40 мг или

(ii) AUC_{0-last} бетагистина составляет в пределах 80-125%:

210 пг·ч/мл для дозы бетагистина 5 мг;

500 пг·ч/мл для дозы бетагистина 10 мг;

1600 пг·ч/мл для дозы бетагистина 20 мг;

3500 пг·ч/мл для дозы бетагистина 40 мг; или

(iii) AUC_{0-inf} бетагистина составляет в пределах 80-125%:

- 275 пг·ч/мл для дозы бетагистина 5 мг;
- 700 пг·ч/мл для дозы бетагистина 10 мг;
- 1630 пг·ч/мл для дозы бетагистина 20 мг;
- 3840 пг·ч/мл для дозы бетагистина 40 мг; или
- (iv) $t_{\max}$ бетагистина составляет 0,08-0,5 ч.

4. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-3, где агент, повышающий вязкость, выбран из группы, состоящей из поливинилпирролидона, поливинилового спирта, метилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы-Na, гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, полиэтиленоксида, карбопола, полиэтиленгликоля, пропиленгликоля, глицерина, альгинатов, каррагинана, пектинов, мальтодекстрина, натрия крахмала гликолята, трагакантовой камеди, гуммиарабика, микрокристаллической целлюлозы и их комбинаций.

5. Фармацевтическая композиция по п.4, где агент, повышающий вязкость, представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу.

6. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-5, дополнительно содержащая один или более увлажняющих агентов; необязательно, где один или более увлажняющих агентов выбраны из группы, состоящей из глицерина, этиленгликоля, пропиленгликоля, пропиленгликоля 400, гексаленгликоля, бутиленгликоля, декстрозы, глицерилтриацетата, полидекстрозы, глицерола, глицерилтриацетата, сорбита, маннита и их комбинаций.

7. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-6, где композиция содержит бетагистина дигидрохлорид в концентрации от 1 до 1000 мг/мл, предпочтительно от 10 до 400 мг/мл.

8. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-7, где композиция находится в виде спрея или аэрозоля.

9. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-8, где $C_{\max}$ бетагистина в плазме человека после однократной интраназальной дозы композиции составляет по меньшей мере 0,5 нг/мл или по меньшей мере 4 нг/мл.

10. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-6, где композиция находится в форме дозы, содержащей бетагистина дигидрохлорид в количестве от 5 до 100 мг, 5, 10, 20, 40 или 80 мг.

11. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-6, где композиция находится в форме дозы, содержащей от 1 до 1000 мкл композиции.

12. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-7, где композиция представляет собой водный раствор.

13. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-7, где композиция дополнительно содержит липид.

14. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-7, где композиция дополнительно содержит по меньшей мере одно дополнительное фармацевтически активное средство.

15. Фармацевтическая композиция по п.14, где по меньшей мере одно дополнительное фармацевтически активное средство представляет собой антагонист глутаматного рецептора.

16. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-7, где композиция дополнительно содержит по меньшей мере один ингибитор фермента или промотор абсорбции.

17. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-8, где однократная доза композиции содержит 20 или 40 мг бетагистина дигидрохлорида.

18. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-8, где $t_{\max}$ бетагистина в плазме человека после однократной интраназальной дозы композиции составляет 0,08 ч или более или составляет 0,12 ч или более.

19. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-8, где $AUC_{0-\text{last}}$ бетагистина в плазме человека после однократной интраназальной дозы композиции составляет по меньшей мере 0,2 ч·нг/мл, по меньшей мере 1,5 ч·нг/мл или по меньшей мере 3,0 ч·нг/мл.

20. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.1-19 в качестве лекарственного средства для лечения, для облегчения симптомов или для профилактики вестибулярного расстройства, расстройства внутреннего уха, нейротологического расстройства, отологического расстройства или неврологического расстройства.

21. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.1-19 для интраназального введения для лечения, для облегчения симптомов или для профилактики расстройства внутреннего уха, вестибулярного расстройства, нейротологического расстройства, отологического расстройства или неврологического расстройства.

22. Применение по п.21, где вестибулярное расстройство представляет собой вестибулярное головокружение или болезнь Меньера.

23. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.1-19 для облегчения вестибулярной реабилитации.

24. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.1-19 для интраназального введения для лечения ожирения, уменьшения увеличения массы, лечения увеличения массы и/или лечения

расстройств приема пищи.

25. Применение по любому из пп.20-24, где композиция предназначена для введения один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день или десять раз в день.

26. Применение по любому из пп.20-25, где общая суточная доза бетагистина дигидрохлорида составляет 1-200 мг или составляет 5-100 мг.

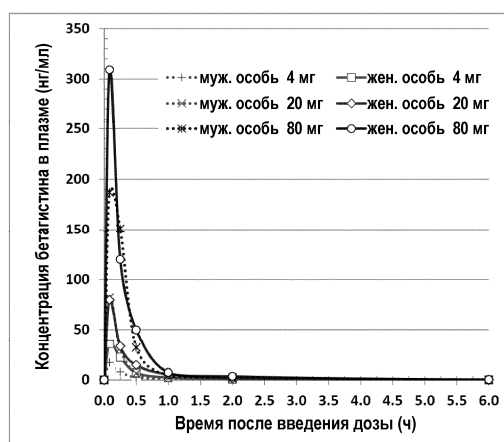
27. Применение по п.24, где увеличение массы индуцируется введением антипсихотических лекарственных средств, действующих на гистаминовые рецепторы.

28. Применение по п.27, где антипсихотическое лекарственное средство представляет собой оланзапин.

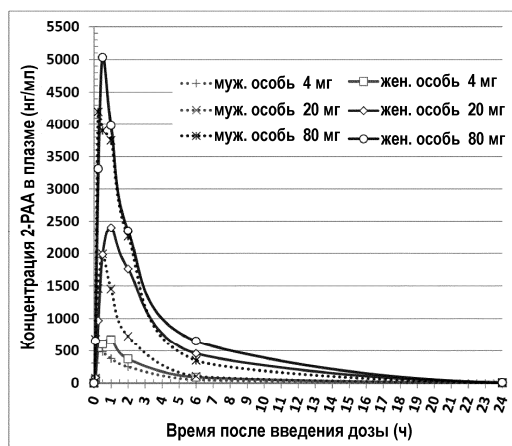
29. Применение по любому из пп.20-24, где общая суточная доза бетагистина дигидрохлорида составляет от 0,01 до 20 мг/кг массы тела пациента-человека.

30. Применение по любому из пп.20-25, где композиция предназначена для введения в дозе, содержащей бетагистина дигидрохлорид, в количестве от 1 до 100 мг бетагистина.

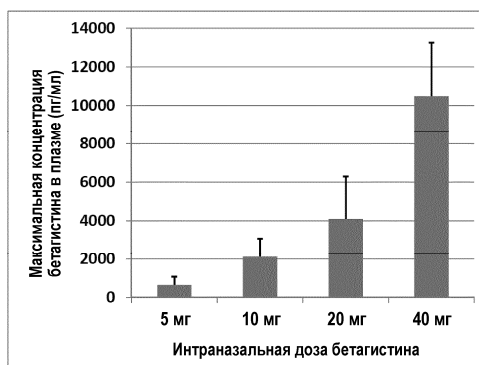
31. Применение по любому из пп.20-25, где после однократного интраназального введения человеку относительная биодоступность бетагистина, доставляемого интраназально, в 10-50 раз выше по сравнению с бетагином, доставляемым перорально.



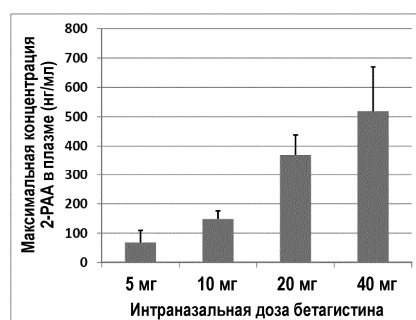
Фиг. 1



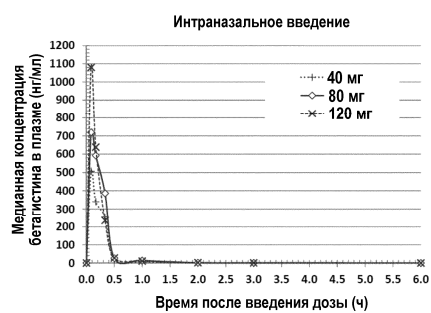
Фиг. 2



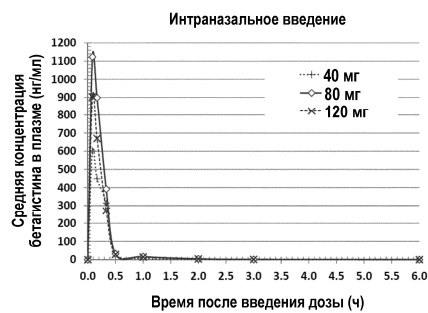
Фиг. 3



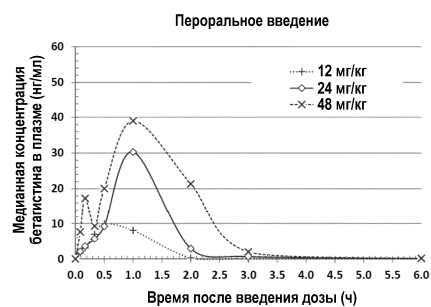
Фиг. 4



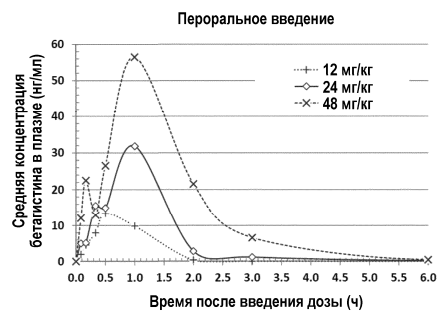
Фиг. 5



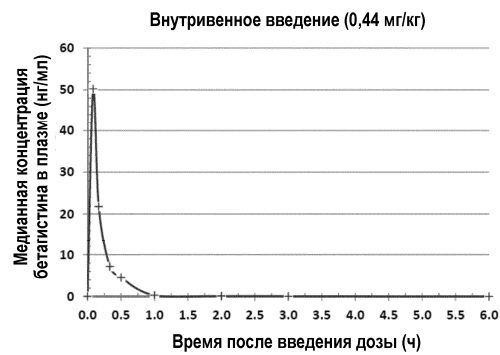
Фиг. 6



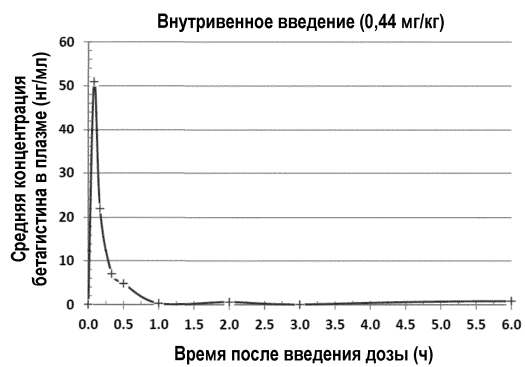
Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 9



Фиг. 10

