

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE BETAHISTINA

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud provisional estadounidense n.º 62/453,931 presentada el 2 de febrero de 2017, cuyo contenido se incorpora en su totalidad a la presente mediante referencia.

CAMPO

La presente descripción se refiere, en términos generales, a composiciones farmacéuticas que comprenden betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, y métodos para su uso, por ejemplo, en el tratamiento de trastornos neurológicos u otológicos.

ANTECEDENTES

Se conoce que los agentes medicinales útiles en el tratamiento de trastornos vestibulares o para aliviar los síntomas de los trastornos vestibulares, tales como la histamina, actúan mediante el sistema histaminérgico. La histamina es una sustancia bioactiva potente que se ha estudiado durante casi un siglo, que actúa como un neurotransmisor aminérgico en el sistema nervioso y como un mediador local en el intestino, la piel y el sistema inmunitario de forma periférica y en el

cerebro. La betahistina es un análogo estructural de la histamina con propiedades farmacológicas similares, pero sin los efectos secundarios potencialmente graves de la histamina, tales como las reacciones anafilácticas.

La betahistina se conoce por tener beneficios terapéuticos en el tratamiento del vértigo vestibular, por ejemplo, en el vértigo postural paroxístico benigno, neuritis vestibular o enfermedad de Meniere. Los efectos terapéuticos de la betahistina en la enfermedad de Meniere, una afección caracterizada por vértigo, tinnitus, pérdida auditiva y sensación de presión o dolor en el oído afectado, se han evaluado en una gran cantidad de ensayos clínicos. Sin embargo, los resultados de los ensayos son discutibles y la opinión general de los críticos es que aún no hay evidencia suficiente para decir si la betahistina tiene o no algún efecto sobre la enfermedad de Meniere. Además, la betahistina se conoce por tener beneficios terapéuticos en la rehabilitación vestibular, por ejemplo, acorta significativamente el tiempo de recuperación de la estabilidad postural y la orientación de la cabeza y de la visual vertical subjetiva en pacientes con enfermedad de Meniere luego de una neurectomía vestibular.

Además, la betahistina se conoce por tener efectos terapéuticos

en el tratamiento de trastornos neurológicos tales como obesidad, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, enfermedad cerebrovascular/demencia, narcolepsia/trastornos del sueño, Parkinson, adicciones, esquizofrenia, síndrome de Tourette o enfermedad de Alzheimer.

En humanos, la betahistina se administra usualmente por vía oral en forma de comprimidos o una solución, usualmente de dos a tres veces al día, hasta 6 veces al día. La betahistina se conoce por su corta semivida en plasma (3-4 h) que necesita una administración frecuente y puede causar resistencia, particularmente, en pacientes de edad avanzada. Además, después de la administración oral, la betahistina se absorbe fácilmente y casi por completo en todas las partes del tracto gastrointestinal. Después de la absorción, el fármaco se metaboliza rápidamente y casi por completo en ácido 2-piridilacético (2-PAA; que no tiene actividad farmacológica) mediante la monoamina oxidasa. Debido a su metabolismo de primer paso muy alto, se estima que la biodisponibilidad absoluta de la betahistina administrada por vía oral es de alrededor de 1 % (SmPC). Por consiguiente, los niveles de betahistina en plasma son muy bajos.

Por lo tanto, el efecto de primer paso fuerte después de la

administración oral de la betahistina limita la eficacia del compuesto en la práctica clínica y, de hecho, dosis sustancialmente mayores pueden ser necesarias para alcanzar resultados más pronunciados. Por lo tanto, existe una necesidad de proporcionar composiciones farmacéuticas que comprendan betahistina mejoradas, y métodos de administración de estas para el tratamiento de trastornos neurológicos u otológicos, que incluyen disfunciones del oído interno, que proporcionen una mayor eficacia y permitan una menor frecuencia y/o dosificación diaria, así como alcanzar un efecto más rápido y prolongado.

COMPENDIO DE LA DESCRIPCIÓN

En diversas modalidades, la presente descripción se refiere a composiciones farmacéuticas para administración intranasal a un paciente humano, que comprenden una solución o suspensión de una cantidad terapéuticamente eficaz de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y un agente potenciador de la viscosidad.

En modalidades particulares, la presente descripción se refiere a composiciones farmacéuticas tal como se describen en la presente, donde después de una única administración intranasal a un humano, la $C_{\text{máx}}$ oscila entre 80-125 % de: alrededor de 640 pg/mL para una dosis de 5 mg de betahistina; alrededor de 2000

pg/mL para una dosis de 10 mg de betahistina; alrededor de 4000 pg/mL para una dosis de 20 mg de betahistina; o alrededor de 10 500 pg/mL para una dosis de 40 mg de betahistina.

En modalidades particulares, la presente descripción se refiere a composiciones farmacéuticas tal como se describen en la presente, donde después de una única administración intranasal a un humano, la $AUC_{0-última}$ oscila entre alrededor de 80-125 % de: alrededor de 210 pg*h/mL para una dosis de 5 mg de betahistina; alrededor de 500 pg*h/mL para una dosis de 10 mg de betahistina; alrededor de 1600 pg*h/mL para una dosis de 20 mg de betahistina; o alrededor de 3500 pg*h/mL para una dosis de 40 mg de betahistina.

En modalidades particulares, la presente descripción se refiere a composiciones farmacéuticas tal como se describen en la presente, donde después de una única administración intranasal a un humano, la AUC_{0-inf} oscila entre alrededor de 80-125 % de: alrededor de 275 pg*h/mL para una dosis de 5 mg de betahistina; alrededor de 700 pg*h/mL para una dosis de 10 mg de betahistina; alrededor de 1630 pg*h/mL para una dosis de 20 mg de betahistina; o alrededor de 3940 pg*h/mL para una dosis de 40 mg de betahistina.

Incluso en otras modalidades, la presente descripción se refiere a métodos para tratar una disfunción del oído interno o un trastorno del oído interno, o para tratar o aliviar los síntomas de un trastorno del oído interno, o aumentar el flujo sanguíneo coclear o el flujo sanguíneo cerebral en un sujeto, que comprende la administración intranasal de cualquiera de las composiciones que se describen en la presente a dicho sujeto.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La FIGURA 1 muestra la concentración de betahistina en plasma de 6 perros beagle después de la administración intranasal de una única dosis de 4, 20 o 80 mg diclorhidrato de betahistina en función del tiempo.

La FIGURA 2 muestra la concentración de ácido 2-piridilacético (2-PAA) en plasma de 6 perros beagle después de la administración intranasal de una única dosis de 4, 20 o 80 mg diclorhidrato de betahistina en función del tiempo.

La FIGURA 3 muestra el pico de concentración $C_{\text{máx}}$ de betahistina en plasma de 24 voluntarios saludables después de la administración intranasal de una única dosis de 5, 10, 20 o 40 mg diclorhidrato de betahistina (bigotes = desviación estándar).

La FIGURA 4 muestra el pico de concentración $C_{\text{máx}}$ de ácido 2-

piridilacético (2-PAA) en plasma de 24 voluntarios saludables después de la administración intranasal de una única dosis de 5, 10, 20 o 40 mg diclorhidrato de betahistina (bigotes = desviación estándar).

La FIGURA 5 muestra la concentración media en plasma de betahistina en función del tiempo de 8 perros beagle después de la administración intranasal de una única dosis de diclorhidrato de betahistina en una dosis de 40, 80, 120 mg.

La FIGURA 6 muestra la concentración promedio en plasma de betahistina en función del tiempo de 8 perros beagle después de la administración intranasal de una única dosis de diclorhidrato de betahistina en una dosis de 40, 80, 120 mg.

La FIGURA 7 muestra la concentración media en plasma de betahistina en función del tiempo de 8 perros beagle después de la administración oral de betahistina.

La FIGURA 8 muestra la concentración promedio en plasma de betahistina en función del tiempo de 8 perros beagle después de la administración oral de betahistina.

La FIGURA 9 muestra la concentración media en plasma de

betahistina en función del tiempo de 8 perros beagle después de la administración intravenosa de betahistina.

La FIGURA 10 muestra la concentración promedio en plasma de betahistina en función del tiempo de 8 perros beagle después de la administración intravenosa de betahistina.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Aunque se cree que los expertos en la técnica entenderán los siguientes términos, se establecen las siguientes definiciones para facilitar la explicación de la materia descrita en la presente.

A lo largo de la presente memoria descriptiva, las expresiones «alrededor de» y/o «aproximadamente» pueden utilizarse junto con valores numéricos y/o intervalos. Se entiende que la expresión «alrededor de» se refiere a los valores cercanos a un valor mencionado. Por ejemplo, «alrededor de 40 [unidades]» puede significar dentro de $\pm 25\%$ de 40 (por ejemplo, de 30 a 50), dentro de $\pm 20\%$, $\pm 15\%$, $\pm 10\%$, $\pm 9\%$, $\pm 8\%$, $\pm 7\%$, $\pm 6\%$, $\pm 5\%$, $\pm 4\%$, $\pm 3\%$, $\pm 2\%$, $\pm 1\%$, o menor que $\pm 1\%$, o cualquier otro valor o intervalo de valores intermedios o inferiores. En otros contextos, la expresión «alrededor de» puede hacer referencia a un valor intermedio entre valores adyacentes en una

secuencia numérica. Además, las expresiones «menor que alrededor de [un valor]» o «mayor que alrededor de [un valor]» deberían entenderse en virtud de la definición de la expresión «alrededor de» proporcionada en la presente. Las expresiones «alrededor de» y «aproximadamente» se pueden usar de forma indistinta.

A lo largo de la presente memoria descriptiva, se proporcionan intervalos numéricos para determinadas cantidades. Se entenderá que estos intervalos comprenden todos los subintervalos intermedios. Por lo tanto, el intervalo «de 50 a 80» incluye todos los intervalos intermedios posibles (por ejemplo, 51-79, 52-78, 53-77, 54-76, 55-75, 60-70, etc.). Además, todos los valores dentro de un intervalo dado pueden ser un extremo del intervalo comprendido por estos (por ejemplo, el intervalo 50-80 incluye los intervalos con extremos tales como 55-80, 50-75, etc.).

El término «un» o «una» se refiere a una o más de esa entidad; por ejemplo, «un inhibidor de cinasa» se refiere a uno o más inhibidores de cinasa o al menos a un inhibidor de cinasa. Como tales, las expresiones «un» (o «una»), «un/a o más» y «al menos un/a» se utilizan de forma indistinta en la presente. Además, la referencia a «un inhibidor» mediante el artículo indefinido «un» o «una» no excluye la posibilidad de que más de uno de los

inhibidores estén presentes, a menos que el contexto requiera claramente que haya uno y solamente uno de los inhibidores.

El verbo «comprender» y sus conjugaciones, tal como se usan en la presente descripción y en las reivindicaciones, se utilizan en su sentido no taxativo para indicar que se incluyen los artículos que siguen a la palabra, y que no se excluyen los artículos que no se mencionan específicamente. La presente invención puede «comprender», «consistir en» o «consistir esencialmente en» las etapas, los elementos y/o los reactivos descritos en las reivindicaciones, de forma adecuada.

Se observa además que las reivindicaciones pueden estar redactadas de forma que excluyan cualquier elemento opcional. De esta forma, se pretende que esta afirmación sea una base antecedente para el uso de terminología exclusiva tal como «meramente», «solamente» y similares en relación con la enumeración de elementos de las reivindicaciones o el uso de una limitación «negativa».

Los términos «tratar», «tratado», «que trata» o «tratamiento» incluyen la disminución o el alivio de al menos un síntoma asociado o provocado por el estado, el trastorno o la enfermedad tratada. El tratamiento puede ser la disminución de uno o varios

síntomas de un trastorno o la erradicación completa de un trastorno o una enfermedad. De manera similar, el término «profilaxis» se refiere a la prevención parcial o total de los síntomas mediante la administración del agente activo antes del inicio esperado de dichos síntomas.

Tal como se usan en la presente, los términos «sujeto», «persona» o «paciente» se utilizan de forma indistinta y se refieren a un vertebrado, preferentemente, un mamífero. Los ejemplos no taxativos incluyen ratones, perros, conejos, animales de granja, animales para deportes, mascotas y humanos.

Tal como se utiliza en la presente, «cantidad terapéuticamente eficaz» o «cantidad eficaz» indica una cantidad que provoca un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado para la afección. El efecto puede ser profiláctico en términos de prevenir total o parcialmente una afección o síntoma de esta y/o puede ser terapéutico en términos de una cura parcial o total de la afección y/o efecto adverso atribuible a la afección.

Tal como se usa en la presente, la expresión «sal farmacéuticamente aceptable de betahistina» se refiere a sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de betahistina, particularmente, las que se conocen por ser no tóxicas y se

utilizan comúnmente en la técnica de las formulaciones farmacéuticas. En una modalidad, la sal de betahistina es una sal de adición de ácido, donde el ejemplo no taxativo de ácido se selecciona de: 1-hidroxi-2-naftoico, ácido 2,2-dicloroacético, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido 2-oxoglutarico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido 4-aminosalicílico, ácido acético, ácido adípico, ácido ascórbico (L), ácido aspártico (L), ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido canfórico (+), ácido canfor-10-sulfónico (+), ácido cáprico (ácido decanoico), ácido caproico (ácido hexanoico), ácido caprílico (ácido octanoico), ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentídico, ácido glucoheptónico (D), ácido glucónico (D), ácido glucurónico (D), ácido glutámico, ácido glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido isobutírico, ácido láctico (DL), ácido lactobiónico, ácido laurico, ácido maleico, ácido málico (- L), ácido malónico, ácido mandélico (DL), ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido propiónico, ácido

piroglutámico (- L), ácido salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico (+ L), ácido tiociánico, ácido toluenosulfónico (p) o ácido undecilénico. En otra modalidad, las sales de betahistina adecuadas también incluyen, de modo no taxativo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, tartrato, mesilato, citrato, fosfato, acetato, pamoato/embonato, nitrato, lactato, sulfato, metilsulfato, fumarato, oxalato, ftalato, maleato y succinato. Además, las sales de betahistina pueden ser una sal mono- o una sal bis-. En una modalidad, el clorhidrato de betahistina puede ser un monoclорhidrato de betahistina o un bis-clorhidrato de betahistina.

En una modalidad de la presente descripción, la betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta pueden formularse en cualquier forma adecuada para administración mediante diversas vías que incluyen nasal (por ejemplo, solución, aerosol, gotas, geles, polvos secos), oral (por ejemplo, comprimidos, cápsulas, gránulos, jarabes, elixires o polvos) sublingual, bucal, parenteral (por ejemplo, inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intratecal o intracisternal), o técnicas de infusión (por ejemplo, como suspensiones o soluciones no acuosas o acuosas inyectables estériles), tópica (por ejemplo, parche cutáneo de liberación de fármaco, crema o ungüento),

intravaginal, mediante poción, transdérmica, intradérmica, pulmonar, intrauterina, mediante el uso de un aerosol, o rectal (por ejemplo, supositorios, en formulaciones unitarias de dosificación que contienen diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables). En una modalidad, la betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta se formula en cualquier forma adecuada para administración nasal o intranasal.

En una modalidad de la presente descripción, se proporciona una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de betahistina. En otra modalidad, se proporciona la composición farmacéutica que comprende monoclóridato de betahistina. En otra modalidad, se proporciona la composición farmacéutica que comprende diclorhidrato de betahistina.

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

En una modalidad de la presente descripción, se proporciona una composición farmacéutica que comprende betahistina o una sal

farmacéuticamente aceptable de esta. En modalidades particulares, las composiciones farmacéuticas de la presente descripción comprenden soluciones o suspensiones de betahistina, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta. En otra modalidad, se proporciona una composición farmacéutica que comprende betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y uno o más agentes de viscosidad o uno o más agentes potenciadores de la viscosidad farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos no taxativos de agentes de viscosidad o agentes potenciadores de la viscosidad incluyen polivinil pirrolidona, alcohol polivinílico, metilcelulosa, carboximetilcelulosa-Na, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de polietileno, carbopol, polietilenglicol, propilenglicol, glicerina, alginatos, carragenina, pectinas, maltodextrina, glicolato de almidón sódico, goma tragacanto, goma arábrica, celulosa microcristalina y derivados de estos. En una modalidad, el agente potenciador de la viscosidad es polivinil pirrolidona.

En otra modalidad, la presente descripción se refiere a una composición farmacéutica que comprende betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, y uno o más de los agentes de viscosidad es una composición farmacéutica para administración intranasal. En una modalidad, los uno o más

agentes de viscosidad en la formulación para administración intranasal permiten que la formulación se retenga en el sitio de aplicación un tiempo suficiente para que se absorba la betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta. En otra modalidad, la presencia de uno o más agentes de viscosidad en la formulación para administración intranasal no impide que la formulación se rocíe en la cavidad nasal.

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas de la presente descripción tienen una viscosidad en el intervalo de alrededor de 0.1 cps a alrededor de 1000 cps o de alrededor de 1 cps a alrededor de 100 cps. En una modalidad, la viscosidad de la composición farmacéutica de la presente descripción es de alrededor de 0.1 cps, alrededor de 0.5 cps, alrededor de 1 cps, alrededor de 5 cps, alrededor de 10 cps, alrededor de 15 cps, alrededor de 20 cps, alrededor de 25 cps, alrededor de 30 cps, alrededor de 40 cps, alrededor de 45 cps, alrededor de 50 cps, alrededor de 55 cps, alrededor de 60 cps, alrededor de 65 cps, alrededor de 70 cps, alrededor de 75 cps, alrededor de 80 cps, alrededor de 85 cps, alrededor de 90 cps, alrededor de 95 cps, alrededor de 100 cps, alrededor de 105 cps, alrededor de 110 cps, alrededor de 115 cps, alrededor de 120 cps, alrededor de 125 cps, alrededor de 130 cps, alrededor de 135 cps, alrededor de 140 cps, alrededor de 145 cps, alrededor de 150 cps,

alrededor de 175 cps, alrededor de 200 cps, alrededor de 250 cps, alrededor de 300 cps, alrededor de 350 cps, alrededor de 400 cps, alrededor de 450 cps, alrededor de 500 cps, alrededor de 550 cps, alrededor de 600 cps, alrededor de 650 cps, alrededor de 700 cps, alrededor de 750 cps, alrededor de 800 cps, alrededor de 850 cps, alrededor de 900 cps, alrededor de 950 cps o alrededor de 1000 cps. En una modalidad, la viscosidad de las composiciones farmacéuticas que se describen en la presente puede medirse mediante un método de viscosidad USP <911>.

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas de la presente descripción para administración nasal tienen una viscosidad de alrededor de 0.5 cps a alrededor de 10.5 cps, de alrededor de 1 cps a alrededor de 10 cps o de alrededor de 1 cps a alrededor de 7 cps. En una modalidad, la composición farmacéutica de la presente descripción para administración nasal tiene una viscosidad de alrededor de 0.5 cps, alrededor de 0.6 cps, alrededor de 0.7 cps, alrededor de 0.8 cps, alrededor de 0.9 cps, alrededor de 1.0 cps, alrededor de 1.1 cps, alrededor de 1.2 cps, alrededor de 1.3 cps, alrededor de 1.4 cps, alrededor de 1.5 cps, alrededor de 1.6 cps, alrededor de 1.7 cps, alrededor de 1.8 cps, alrededor de 1.9 cps, alrededor de 2.0 cps, alrededor de 2.1 cps, alrededor de 2.2 cps, alrededor de

2.3 cps, alrededor de 2.4 cps, alrededor de 2.5 cps, alrededor de 2.6 cps, alrededor de 2.7 cps, alrededor de 2.8 cps, alrededor de 2.9 cps, alrededor de 3.0 cps, alrededor de 3.1 cps, alrededor de 3.2 cps, alrededor de 3.3 cps, alrededor de 3.4 cps, alrededor de 3.5 cps, alrededor de 3.6 cps, alrededor de 3.7 cps, alrededor de 3.8 cps, alrededor de 3.9 cps, alrededor de 4.0 cps, alrededor de 4.1 cps, alrededor de 4.2 cps, alrededor de 4.3 cps, alrededor de 4.4 cps, alrededor de 4.5 cps, alrededor de 4.6 cps, alrededor de 4.7 cps, alrededor de 4.8 cps, alrededor de 4.9 cps, alrededor de 5.0 cps, alrededor de 5.1 cps, alrededor de 5.2 cps, alrededor de 5.3 cps, alrededor de 5.4 cps, alrededor de 5.5 cps, alrededor de 5.6 cps, alrededor de 5.7 cps, alrededor de 5.8 cps, alrededor de 5.9 cps, alrededor de 6.0 cps, alrededor de 6.1 cps, alrededor de 6.2 cps, alrededor de 6.3 cps, alrededor de 6.4 cps, alrededor de 6.5 cps, alrededor de 6.6 cps, alrededor de 6.7 cps, alrededor de 6.8 cps, alrededor de 6.9 cps, alrededor de 7.0 cps, alrededor de 7.1 cps, alrededor de 7.2 cps, alrededor de 7.3 cps, alrededor de 7.4 cps, alrededor de 7.5 cps, alrededor de 7.6 cps, alrededor de 7.7 cps, alrededor de 7.8 cps, alrededor de 7.9 cps, alrededor de 8.0 cps, alrededor de 8.1 cps, alrededor de 8.2 cps, alrededor de 8.3 cps, alrededor de 8.4 cps, alrededor de 8.5 cps, alrededor de 8.6 cps, alrededor de 8.7 cps, alrededor de 8.8 cps, alrededor de

8.9 cps, alrededor de 9.0 cps, alrededor de 9.1 cps, alrededor de 9.2 cps, alrededor de 9.3 cps, alrededor de 9.4 cps, alrededor de 9.5 cps, alrededor de 9.6 cps, alrededor de 9.7 cps, alrededor de 9.8 cps, alrededor de 9.9 cps, alrededor de 10.0 cps, alrededor de 10.1 cps, alrededor de 10.2 cps, alrededor de 10.3 cps, alrededor de 10.4 cps, alrededor de 10.5 cps, o cualquier intervalo entre estos valores. En una modalidad, las composiciones farmacéuticas de la presente descripción para administración nasal se encuentran en una composición intranasal. En una modalidad, la viscosidad de las composiciones farmacéuticas que se describen en la presente puede medirse mediante un método de viscosidad USP <911>.

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas de la presente descripción comprenden uno o más agentes humectantes farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos no taxativos de dichos agentes humectantes incluyen glicerina, etilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol 400, hexalenglicol, butilenglicol, dextrosa, triacetato de glicerilo, polidextrosa, glicerol, sorbitol y manitol. En diversas modalidades, las composiciones farmacéuticas de la presente descripción pueden incluir mezclas de agentes humectantes farmacéuticamente aceptables.

En una modalidad, los uno o más agentes humectantes se seleccionan de glicerina, polietilenglicol 400 y polietilenglicol. En una modalidad, las composiciones farmacéuticas de la presente descripción comprenden glicerina. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la presente descripción comprende polietilenglicol 400. En otras modalidades, la composición farmacéutica de la presente descripción comprende propilenglicol. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas de la presente descripción comprenden glicerina, polietilenglicol 400 y propilenglicol.

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

En otra modalidad, se proporciona una composición farmacéutica que comprende betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, uno o más agentes de viscosidad y uno o más agentes humectantes. En una modalidad, la composición farmacéutica es una composición farmacéutica intranasal.

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas de la presente descripción comprenden uno o más portadores farmacéuticamente aceptables y/o uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas de la presente descripción comprenden además uno o más aditivos que incluyen, de modo no taxativo, conservantes, agentes que influyen en la osmolaridad, agentes formadores de complejos (tales como, por ejemplo, edetato de sodio), tensioactivos, agentes que influyen en el pH y la tonicidad y agentes de enmascaramiento sensorial. En una modalidad, la composición farmacéutica de la presente descripción para administración intranasal comprende además uno o más aditivos que incluyen, de modo no taxativo, conservantes, agentes que influyen en la osmolaridad, agentes formadores de complejos (tales como, por ejemplo, edetato de sodio), tensioactivos, agentes que influyen en el pH y la tonicidad y

agentes de enmascaramiento sensorial.

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

A los efectos de esta descripción, la composición farmacéutica que comprende betahistina, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, se puede formular para administrarse por medio de una variedad de medios que incluyen, en forma oral, parenteral, mediante inhalación por aspersion, tópica o rectal en formulaciones que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables. El término parenteral tal como se usa en la presente incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares e intraarteriales, con una

variedad de técnicas de infusión. Las inyecciones intraarteriales e intravenosas, tal como se usan en la presente, incluyen la administración a través de catéteres.

La composición farmacéutica descrita en la presente puede formularse de acuerdo con procedimientos habituales adaptados para la vía de administración deseada. Por consiguiente, una composición farmacéutica de la presente puede adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos y puede contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizadores y/o dispersantes. De manera alternativa, la betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta puede estar en forma de polvo para constituirse con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril sin pirógenos, antes de su uso. Las formulaciones adecuadas para cada uno de los métodos de administración pueden encontrarse, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, A. Gennaro, ed., 20.^a edición, Lippincott, Williams y Wilkins, Filadelfia, PA.

En una modalidad, los expertos en la técnica conocen los portadores farmacéuticamente aceptables y estos incluyen, de modo no taxativo, soluciones amortiguadoras, solución salina y agua. En una modalidad, un portador farmacéuticamente aceptable

incluye amortiguador de fosfato o solución salina de alrededor de 0.01 a alrededor de 0.1 M (por ejemplo, solución salina al 0.8 %). En una modalidad, la solución amortiguadora comprende fosfato de sodio dibásico y fosfato de sodio monobásico. En dichas modalidades, el agente amortiguador ajusta el pH de la composición dentro de un intervalo adecuado para permitir la absorción rápida de la betahistina a través de la mucosa nasal y para minimizar la irritación. Por ejemplo, es posible controlar el pH para que quede comprendido dentro de un intervalo de alrededor de 4 a alrededor de 9, lo que incluye los valores de pH de alrededor de 4, alrededor de 4.2, alrededor de 4.4, alrededor de 4.8, alrededor de 5, alrededor de 5.2, alrededor de 5.4, alrededor de 5.6, alrededor de 5.8, alrededor de 6, alrededor de 6.2, alrededor de 6.4, alrededor de 6.8, alrededor de 7, alrededor de 7.2, alrededor de 7.4, alrededor de 7.6, alrededor de 7.8, alrededor de 8, alrededor de 8.2, alrededor de 8.4, alrededor de 8.6, alrededor de 8.8, o alrededor de 9, lo que incluye todos los intervalos entre cualquiera de estos valores. En una modalidad, la composición farmacéutica de la presente descripción tiene un valor de pH de alrededor de 5. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la presente descripción con un valor de pH de alrededor de 5 demuestra una mejor solubilidad y estabilidad de la betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta en comparación con una

composición con un valor de pH mayor.

Dichos portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser soluciones, suspensiones y emulsiones acuosas o no acuosas. Los ejemplos de solventes no acuosos adecuados para su uso en la presente solicitud incluyen, de modo no taxativo, propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo.

Los portadores acuosos adecuados para su uso en la presente solicitud incluyen, de modo no taxativo, agua, soluciones alcohólicas/acuosas (tales como etanol/agua), glicerol y mezclas acuosas de glicerol, emulsiones o suspensiones, que incluyen solución salina y medio amortiguado. Los portadores orales pueden ser elixires, jarabes, cápsulas, comprimidos y similares.

Los portadores líquidos adecuados para su uso en la presente solicitud se pueden utilizar para preparar soluciones, suspensiones o emulsiones. El ingrediente activo se puede disolver o suspender en un portador líquido farmacéuticamente aceptable tal como agua, un solvente orgánico, una mezcla de ambos o aceites o grasas farmacéuticamente aceptables. El portador líquido puede contener otros aditivos farmacéuticamente

aceptables tales como solubilizantes, emulsionantes, amortiguadores, conservantes, edulcorantes, agentes saborizantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, colores, reguladores de la viscosidad, estabilizantes u osmorreguladores.

Los portadores líquidos adecuados para su uso en la presente solicitud incluyen, de modo no taxativo, agua (parcialmente con aditivos como los anteriores, por ejemplo, derivados de celulosa, preferentemente, una solución de carboximetilcelulosa sodio), alcoholes (que incluyen alcoholes monohídricos y alcoholes polihídricos, por ejemplo, glicoles) y sus derivados, y aceites (por ejemplo, aceite de coco fraccionado y aceite de maní). Si las composiciones de la presente se administran desde recipientes presurizados (por ejemplo, dispensadores de dosis medida presurizados) el portador líquido para composiciones presurizadas descritas en la presente puede ser un hidrocarburo halogenado, hidrocarburo, dióxido de carbono u otro propulsor farmacéuticamente aceptable.

Los portadores sólidos adecuados para su uso en la presente solicitud (por ejemplo, cuando las composiciones se proporcionan como un polvo seco intranasal) incluyen, de modo no taxativo, sustancias inertes tales como lactosa, almidón, glucosa,

metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicalcio, manitol y similares.

Los agentes saborizantes o potenciadores del sabor pueden hacer que la forma de dosificación sea más agradable para el paciente, en caso de que se ingiera algo de la composición de administración intranasal. Los agentes saborizantes y potenciadores del sabor comunes para los productos farmacéuticos que pueden incluirse en la composición y/o la combinación de la presente invención incluyen maltol, vainilla, vainilla de etilo, mentol, ácido cítrico, ácido fumárico, maltol de etilo y ácido tartárico.

Es posible utilizar agentes de enmascaramiento sensorial para una sensación de enmascaramiento del sabor y/o el olor en relación con la administración de la composición farmacéutica. En una modalidad, el agente de enmascaramiento del olor puede incluir un agente de enmascaramiento aromático. En una modalidad, es posible considerar cualquier agente de enmascaramiento sensorial conocido en la bibliografía farmacéutica.

Las composiciones de la presente descripción también pueden incluir un tinte mediante el uso de cualquier colorante

farmacéuticamente aceptable para mejorar su apariencia y/o facilitar la identificación del producto y el nivel de la dosificación unitaria en las composiciones farmacéuticas líquidas de la presente invención por parte del paciente, donde los componentes se disuelven o se suspenden en un portador líquido tal como agua, aceite vegetal, alcohol, polietilenglicol, propilenglicol o glicerina.

Por ejemplo, las formulaciones para administración parenteral pueden contener como excipientes comunes agua esterilizada o solución salina, polialquilenglicoles tales como polietilenglicol, aceites de origen vegetal, naftalenos hidrogenados y similares. En particular, un polímero láctido biodegradable, biocompatible, copolímero láctido/glicólido o copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno pueden ser excipientes útiles para controlar la liberación de los compuestos activos. Las formulaciones para administración por inhalación contienen como excipientes, por ejemplo, lactosa, o pueden ser soluciones acuosas que contienen, por ejemplo, polioxietilen-9-lauril éter, glicocolato y desoxicolato, o soluciones aceitosas para administración en forma de gotas nasales o como un gel para aplicarse de forma intranasal. Las formulaciones para administración parenteral también pueden incluir glicocolato para administración bucal, metoxisalicilato

para administración rectal o ácido cítrico para administración vaginal.

Las composiciones farmacéuticas y/o combinaciones líquidas pueden contener agentes emulsionantes para dispersar de forma uniforme en la composición y/o combinación un ingrediente activo u otro excipiente no soluble en el portador líquido. Los agentes emulsionantes que pueden ser útiles en las combinaciones y/o composiciones líquidas de la presente invención incluyen, por ejemplo, gelatina, yema de huevo, caseína, colesterol, acacia, tragacanto, chondrus, pectina, metilcelulosa, carbómero, alcohol cetoestearílico y alcohol cetílico.

Es posible agregar agentes endulzantes tales como aspártamo, lactosa, sorbitol, sacarina, sacarina de sodio, sacarosa, fructosa, manitol y azúcar invertida para mejorar el sabor.

Es posible agregar conservantes y agentes quelantes tales como alcohol, compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de bencetonio, cloruro de benzoxonio, bromuro de benzododecinio, bromuro de alquiltrimetilamonio, bromuro de cetrimonio, cloruro de benzalconio, alcohol feniletílico, ácido benzoico y ésteres y sales de estos, por ejemplo, ésteres de alquilo C₁-C₇ de ácido 4-hidroxibenzoico, tales como 4-hidroxibenzoato de metilo, 4-

hidroxibenzoato de metilo sódico o 4-hidroxibenzoato de propilo, tolueno de hidroxilo butilado, hidroxianisol butilado, cloruro de cetilpiridinio, cetrimida; parabenos y derivados, tales como propilparabeno o metilparabeno; ácidos de alquilo tales como sorbato de potasio, ácido sórbico, sorbato de calcio, sorbato de sodio; biguanidas, por ejemplo, clorhexidina o sales aceptables para administración nasal de estas, por ejemplo, digluconato de clorhexidina, acetato de clorhexidina o cloruro de clorhexidina, 2-fenoxietanol; ácidos borónicos; fenoles tales como 4-clorocresol, 4-cloroxilenol, diclorofeno o hexaclorofeno y quelantes tales como ácido tetraacético de etilendiamina (EDTA) o ácido etilendiamina-N,N'-disuccínico (EDDS), en niveles seguros para la administración para mejorar la estabilidad de almacenamiento.

Una combinación y/o composición líquida también puede contener aditivos o excipientes tales como ácido glucónico, ácido láctico, ácido cítrico o ácido acético, gluconato de sodio, lactato de sodio, citrato de sodio o acetato de sodio. Un científico de formulación puede determinar fácilmente la selección de excipientes y las cantidades utilizadas en función de su experiencia y la consideración de procedimientos estándares y trabajos de referencia en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas y/o combinaciones farmacéuticas de la invención pueden tener forma de una suspensión acuosa o aceitosa. En una modalidad, la composición farmacéutica y/o combinaciones farmacéuticas de la invención pueden tener forma de una suspensión acuosa o aceitosa esterilizada. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida mediante el uso de agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La suspensión o solución esterilizada puede disolverse o dispersarse en un solvente o diluyente no tóxico farmacéuticamente aceptable, tal como una solución en 1,3-butano-diol o preparada como un polvo liofilizado para administración como un polvo seco. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua, la solución de Ringer y la solución de cloruro de sodio isotónica. Además, los aceites esenciales esterilizados pueden utilizarse convencionalmente como un solvente o medio de suspensión. A tales efectos, se puede emplear cualquier aceite esencial suave, lo que incluye monoglicéridos o diglicéridos sintéticos.

Las formas de dosificación incluyen polvos o líquidos que pueden administrarse mediante vaporización o un aerosol, o como un polvo seco. La dosificación puede controlarse a través del uso de un dispositivo dispensador de bombeo medido, tal como se

conoce en la técnica.

En una modalidad de la presente descripción, la betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta pueden formularse de cualquier forma adecuada para administración nasal o intranasal. En una modalidad de la presente descripción, se proporciona una composición farmacéutica intranasal que comprende clorhidrato de betahistina. En otra modalidad, se proporciona la composición farmacéutica intranasal que comprende monoclórhidrato de betahistina. En otra modalidad, se proporciona la composición farmacéutica intranasal que comprende diclorhidrato de betahistina.

En otra modalidad, una composición farmacéutica intranasal comprende base libre de betahistina. En otra modalidad, una composición farmacéutica intranasal comprende clorhidrato de betahistina, diclorhidrato de betahistina, fumarato de betahistina, maleato de betahistina, tartrato de betahistina, citrato de betahistina, succinato de betahistina, ftalato de betahistina y mesilato de betahistina, bromhidrato de betahistina, yodhidrato de betahistina, fosfato de betahistina, acetato de betahistina, pamoato/embonato de betahistina, nitrato de betahistina, lactato de betahistina, sulfato de betahistina, metilsulfato de betahistina, oxalato de betahistina, o cualquier

otra sal de betahistina farmacéuticamente aceptable descrita en la presente o conocida en la técnica.

En una modalidad, para mejorar la administración nasal y la retención, la betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta puede encapsularse con ciclodextrinas, o formularse con otros agentes que se espera que mejoren la administración y la retención en la mucosa nasal.

En una modalidad, la presente descripción proporciona formulaciones de betahistina de liberación controlada o sostenida. Por ejemplo, los polímeros bioadhesivos han mostrado un buen potencial para las formulaciones nasales y pueden controlar la velocidad y el nivel de liberación de fármaco. De manera adicional, el tiempo de contacto prolongado que se alcanza con los polímeros bioadhesivos en el sitio de absorción pueden mejorar la biodisponibilidad del fármaco. Por lo tanto, en la presente descripción se contemplan las formulaciones nasales que comprende polímeros bioadhesivos, por ejemplo, microesferas de quitosano. Los diversos polímeros biocompatibles y biodegradables que pueden utilizarse para formular las composiciones nasales de liberación sostenida incluyen alcohol polivinílico, quitosano, carbopol, alginato, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, almidón y

goma gelan. En algunas modalidades, también pueden utilizarse formulaciones liposomales para proporcionar liberación sostenida. En otras modalidades, es posible utilizar microesferas o micropartículas nasales que comprenden albúmina, almidón, dextrano y/o quitosano para proporcionar liberación sostenida. Estos y otros sistemas de administración de fármacos por vía nasal son revisados por Ghori et ál. (*American Journal of Pharmacological Sciences*, 2015, Vol. 3, n.º 5, 110-119), que se incorpora en su totalidad a la presente mediante referencia a todos los efectos.

En algunas modalidades, es posible utilizar los sistemas de administración nasal de liberación controlada descritos en la patente estadounidense n.º 8,574,622, que se incorpora en su totalidad a la presente mediante referencia a todos los efectos, para proporcionar liberación sostenida del activo.

En algunas modalidades, es posible utilizar formulaciones que comprenden potenciadores de la absorción para proporcionar liberación sostenida. El objetivo de potenciar la absorción en la administración intranasal del fármaco es facilitar o aumentar la absorción del fármaco. Esto puede lograrse al prolongar el tiempo de residencia para obtener un mayor período de tiempo para la absorción, o al aumentar la permeación del tejido de la

mucosa. Potenciar la absorción se lleva a cabo mediante la mucoadhesión o la gelificación *in situ* durante un tiempo de residencia prolongado, algunas veces una combinación de estos, o al potenciar la permeación mediante el debilitamiento de las uniones o el aumento de la fluidez de las bicapas de la membrana. Por consiguiente, es posible utilizar formulaciones que comprenden excipientes mucoadhesivos y/o agentes gelificantes *in situ* para la administración intranasal de betahistina. Por ejemplo, en una modalidad de la presente invención, es posible utilizar formulaciones de liberación sostenida que comprenden excipientes mucoadhesivos tales como carbómeros, derivados de celulosa, derivados de almidón o quitosanos.

En otra modalidad, las formulaciones de liberación sostenida se encuentran en forma de sistema gelificantes nasales *in situ* que comprenden polímeros que responden a estímulos. Los polímeros que responden a estímulos incluyen polímeros que alteran las características reológicas de las formulaciones gelificantes *in situ* luego del contacto con la mucosa nasal debido a cambios en la temperatura, el pH o los iones. Los ejemplos de polímeros que responden a estímulos o agentes gelificantes *in situ* incluyen, de modo no taxativo, poloxámeros, pectina y polímeros a base de quitosano. En una modalidad, los sistemas gelificantes *in situ*

pueden comprender además excipientes mucoadhesivos tales como carbopol 934P, quitosano, carboximetilcelulosa sodio (NaCMC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa y metilcelulosa. En algunas modalidades, es posible utilizar formulaciones nasales que comprenden polímeros que responden a estímulos, que opcionalmente pueden comprender excipientes mucoadhesivos, por ejemplo, las que se describen en Chonkar et ál., Indian J Pharm Sci., 2015 Jul-Ago; 77(4): 367-375, incorpora en su totalidad a la presente mediante referencia a todos los efectos, como formulaciones de liberación sostenida para llevar a cabo la presente invención. En otras modalidades, es posible adaptar las microesferas mucoadhesivas que comprenden diclorhidrato de betahistina que se describen en Pilicheva et al. (*International Journal of Drug Delivery*, 2013, 5(4): 389-401), que se incorpora en su totalidad a la presente mediante referencia a todos los efectos, para la administración intranasal de betahistina de acuerdo con la presente invención.

En algunas modalidades, es posible utilizar formulaciones que comprenden potenciadores de la absorción tales como los glicósidos de alquilo descritos en las publicaciones estadounidenses previas al otorgamiento n.º 2006/0045868, 2006/0045869, 2008/0299079 o formulaciones que comprenden mezclas de esteroles y glicósido de estearilo derivado de soja

como potenciadores de la absorción (Ando et ál., Biological and Pharmaceutical Bulletin, 21(8), 862-865) para proporcionar liberación sostenida, cada uno de estos documentos se incorpora a la presente mediante referencia a todos los efectos. En algunas modalidades adicionales, es posible utilizar formulaciones que comprenden micelas de glicocolato de sodio mezcladas con ácidos grasos (por ejemplo, ácido linoleico) como potenciadores de la absorción como formulaciones de liberación sostenida. Otros ejemplos de potenciadores de la absorción incluyen ciclodextrinas, fosfolípidos y quitosanos.

Las formulaciones nasales de ejemplo a base de polímeros termogelantes tales como poloxámeros se describen en Sharma et ál. (Drug Dev Ind Pharm. 2014 Jul;40(7):869-78); Cho et ál. (J Pharm Sci. 2011 Feb;100(2):681-91); Choi et ál. (Int Forum Allergy Rhinol. 2017 Jul;7(7):705-711); y Balakrishnan et ál. (Molecules. 2015 Mar 4;20(3):4124-35), cada uno de estos documentos se incorpora a la presente mediante referencia a todos los efectos. Las formulaciones descritas en estas referencias se pueden adaptar para la administración intranasal de betahistina de acuerdo con la presente invención.

En una modalidad, la composición farmacéutica de la presente descripción comprende los ingredientes descritos en la Tabla 1.

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

Tabla 1 - Muestra de formulación de betahistina

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

Para la formulación de diclorhidrato de betahistina 200 mg/mL, es posible sustituir *20 g de diclorhidrato de betahistina y **9.3 mL de hidróxido de sodio 1 M.

Farmacocinética

En una modalidad, la composición farmacéutica de la presente descripción proporciona una $C_{\text{máx}}$ detectable de betahistina en la concentración de plasma humano después de la administración de

una única dosis de la composición farmacéutica de la presente descripción. En una modalidad, la $C_{\text{máx}}$ de betahistina en la concentración de plasma humano después de la administración de una única dosis de la composición farmacéutica de la presente descripción es de al menos alrededor de 0.2 ng/mL o al menos alrededor de 0.5 ng/mL. En una modalidad, la $C_{\text{máx}}$ se mide después de la administración de una única dosis de alrededor de 1 mg a alrededor de 250 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, la $C_{\text{máx}}$ se mide después de la administración de una única dosis de alrededor de 5 mg, alrededor de 10 mg, alrededor de 20 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 70 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 90 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 150 mg, o alrededor de 200 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En otras modalidades la $C_{\text{máx}}$ para una dosis de 5 mg de betahistina, administrada por vía intranasal, oscila de alrededor de 80 % a alrededor de 125 % de alrededor de 640 pg/mL; de alrededor de 80 % a alrededor de 125 % de alrededor de 2000 pg/mL para una dosis de 10 mg de betahistina, administrada por vía intranasal; de alrededor de 80 % a alrededor de 125 % de alrededor de 4000 pg/mL para una dosis de 20 mg de betahistina, administrada por vía intranasal; y de alrededor de 80 % a alrededor de 125 % de alrededor de 10 500 pg/mL para una dosis de 40 mg de

betahistina, administrada por vía intranasal. En otras modalidades la $C_{\text{máx}}$ para una dosis de 5 mg de betahistina, administrada por vía intranasal, oscila de alrededor de 80 % a alrededor de 125 % de alrededor de 230 a alrededor de 1260 pg/mL; de alrededor de 80 % a alrededor de 125 % de alrededor de 790 a alrededor de 3470 pg/mL para una dosis de 10 mg de betahistina, administrada por vía intranasal; de alrededor de 80 % a alrededor de 125 % de alrededor de 1900 a alrededor de 8300 pg/mL para una dosis de 20 mg de betahistina, administrada por vía intranasal; y de alrededor de 80 % a alrededor de 125 % de alrededor de 8000 a alrededor de 16000 pg/mL para una dosis de 40 mg de betahistina, administrada por vía intranasal.

En una modalidad, la $C_{\text{máx}}$ para una dosis de 5 mg de betahistina, administrada por vía intranasal, oscila de alrededor de 80 % a alrededor de 125 % de alrededor de 500 pg/mL, 550 pg/mL, 600 pg/mL, 650 pg/mL, 700 pg/mL, 750 pg/mL, 800 pg/mL, 850 pg/mL, 900 pg/mL, 950 pg/mL, 1000 pg/mL, 1050 pg/mL, 1100 pg/mL, 1150 pg/mL, 1200 pg/mL, 1250 pg/mL, 1300 pg/mL, 1350 pg/mL, 1400 pg/mL, 1450 pg/mL, 1500 pg/mL, 1550 pg/mL, 1600 pg/mL, 1650 pg/mL, 1700 pg/mL, 1750 pg/mL, 1800 pg/mL, 1850 pg/mL, 1900 pg/mL, 1950 pg/mL, 2000 pg/mL, 2050 pg/mL, 2100 pg/mL, 2150 pg/mL, 2200 pg/mL, 2250 pg/mL, 2300 pg/mL, 2350 pg/mL, 2400 pg/mL, 2450 pg/mL, 2500 pg/mL, 2550 pg/mL, 2600 pg/mL, 2650

pg/mL, 2700 pg/mL, 2750 pg/mL, 2800 pg/mL, 2850 pg/mL, 2900 pg/mL, 2950 pg/mL, o alrededor de 3000 pg/mL.

En otra modalidad, la $C_{\text{máx}}$ para una dosis de 5 mg de betahistina, administrada por vía intranasal, oscila de alrededor de 80 % a alrededor de 125 % de alrededor de 600 a alrededor de 3000 pg/mL, de alrededor de 600 a alrededor de 2800 pg/mL, de alrededor de 600 a alrededor de 2600 pg/mL, de alrededor de 600 a alrededor de 2400 pg/mL, de alrededor de 600 a alrededor de 2200 pg/mL, de alrededor de 600 a alrededor de 2000 pg/mL, de alrededor de 600 a alrededor de 1800 pg/mL, de alrededor de 600 a alrededor de 1600 pg/mL, de alrededor de 600 a alrededor de 1400 pg/mL, de alrededor de 600 a alrededor de 1200 pg/mL, de alrededor de 600 a alrededor de 1000 pg/mL, de alrededor de 500 a alrededor de 2500 pg/mL, de alrededor de 500 a alrededor de 2300 pg/mL, de alrededor de 500 a alrededor de 2100 pg/mL, de alrededor de 500 a alrededor de 1900 pg/mL, de alrededor de 500 a alrededor de 1700 pg/mL, de alrededor de 500 a alrededor de 1500 pg/mL, de alrededor de 500 a alrededor de 1300 pg/mL, o de alrededor de 500 a alrededor de 1100 pg/mL.

En una modalidad, la $C_{\text{máx}}$ para una dosis de 10 mg de betahistina, administrada por vía intranasal, oscila de alrededor de 80 % a alrededor de 125 % de alrededor de 1800 pg/mL, 2000 pg/mL, 2200

pg/mL, 2400 pg/mL, 2600 pg/mL, 2800 pg/mL, 3000 pg/mL, 3200
 pg/mL, 3400 pg/mL, 3600 pg/mL, 3800 pg/mL, 4000 pg/mL, 4200
 pg/mL, 4400 pg/mL, 4600 pg/mL, 4800 pg/mL, 5000 pg/mL, 5200
 pg/mL, 5400 pg/mL, 5600 pg/mL, 5800 pg/mL, 6000 pg/mL, 6200
 pg/mL, 6400 pg/mL, 6600 pg/mL, 6800 pg/mL, 7000 pg/mL, 7200
 pg/mL, 7400 pg/mL, 7600 pg/mL, 7800 pg/mL, o alrededor de 8000
 pg/mL.

En otras modalidades, la $C_{\text{máx}}$ para una dosis de 10 mg de betahistina, administrada por vía intranasal, oscila de alrededor de 80 % a alrededor de 125% de alrededor de 1800 a alrededor de 4500 pg/mL, de alrededor de 2000 a alrededor de 5000 pg/mL, de alrededor de 2200 a alrededor de 5500 pg/mL, de alrededor de 2500 a alrededor de 5500 pg/mL, de alrededor de 1600 a alrededor de 3000 pg/mL, de alrededor de 1600 a alrededor de 3300 pg/mL, o de alrededor de 1600 a alrededor de 3500 pg/mL. En una modalidad, la $C_{\text{máx}}$ para una dosis de 20 mg de betahistina, administrada por vía intranasal, oscila de alrededor de 80 % a alrededor de 125 % de alrededor de 3600 pg/mL, 3800 pg/mL, 4000 pg/mL, 4200 pg/mL, 4400 pg/mL, 4600 pg/mL, 4800 pg/mL, 5000 pg/mL, 5200 pg/mL, 5400 pg/mL, 5600 pg/mL, 5800 pg/mL, 6000 pg/mL, 6200 pg/mL, 6400 pg/mL, 6600 pg/mL, 6800 pg/mL, 7000 pg/mL, 7200 pg/mL, 7400 pg/mL, 7600 pg/mL, 7800 pg/mL, 8000 pg/mL, 8200 pg/mL, 8400 pg/mL, 8600 pg/mL, 8800 pg/mL, o 9000

pg/mL.

En otras modalidades, la $C_{\text{máx}}$ para una dosis de 20 mg de betahistina, administrada por vía intranasal, oscila de alrededor de 80 % a alrededor de 125 % de alrededor de 3000 a alrededor de 8000 pg/mL, de alrededor de 3000 a alrededor de 7700 pg/mL, de alrededor de 3000 a alrededor de 7500 pg/mL, de alrededor de 3000 a alrededor de 7300 pg/mL, de alrededor de 3000 a alrededor de 7100 pg/mL, de alrededor de 3000 a alrededor de 6900 pg/mL, de alrededor de 3000 a alrededor de 6700 pg/mL, de alrededor de 3000 a alrededor de 6500 pg/mL, de alrededor de 3000 a alrededor de 6300 pg/mL, de alrededor de 3000 a alrededor de 6100 pg/mL, de alrededor de 3000 a alrededor de 5800 pg/mL, de alrededor de 3000 a alrededor de 5600 pg/mL, de alrededor de 3000 a alrededor de 5400 pg/mL, de alrededor de 3000 a alrededor de 5200 pg/mL, de alrededor de 3000 a alrededor de 5000 pg/mL, de alrededor de 3250 a alrededor de 8000 pg/mL, de alrededor de 3250 a alrededor de 7750 pg/mL, de alrededor de 3250 a alrededor de 7500 pg/mL, de alrededor de 3250 a alrededor de 7250 pg/mL, de alrededor de 3250 a alrededor de 7000 pg/mL, de alrededor de 3250 a alrededor de 6800 pg/mL, de alrededor de 3250 a alrededor de 6600 pg/mL, de alrededor de 3250 a alrededor de 6400 pg/mL, de alrededor de 3250 a alrededor de 6200 pg/mL, de alrededor de 3250 a alrededor de 6000 pg/mL, de alrededor de 3250 a alrededor

de 5800 pg/mL, de alrededor de 3250 a alrededor de 5600 pg/mL, de alrededor de 3250 a alrededor de 5400 pg/mL, de alrededor de 3250 a alrededor de 5200 pg/mL, de alrededor de 3250 a alrededor de 5000 pg/mL, de alrededor de 3250 a alrededor de 4800 pg/mL, de alrededor de 3500 a alrededor de 8000 pg/mL, de alrededor de 3500 a alrededor de 7800 pg/mL, de alrededor de 3500 a alrededor de 7600 pg/mL, de alrededor de 3500 a alrededor de 7400 pg/mL, de alrededor de 3500 a alrededor de 7200 pg/mL, de alrededor de 3500 a alrededor de 7000 pg/mL, de alrededor de 3500 a alrededor de 6800 pg/mL, de alrededor de 3500 a alrededor de 6600 pg/mL, de alrededor de 3500 a alrededor de 6400 pg/mL, de alrededor de 3500 a alrededor de 6200 pg/mL, de alrededor de 3500 a alrededor de 6000 pg/mL, de alrededor de 3500 a alrededor de 5800 pg/mL, de alrededor de 3500 a alrededor de 5600 pg/mL, de alrededor de 3500 a alrededor de 5300 pg/mL, de alrededor de 3500 a alrededor de 5100 pg/mL, de alrededor de 3700 a alrededor de 7500 pg/mL, de alrededor de 3700 a alrededor de 7200 pg/mL, de alrededor de 3700 a alrededor de 7000 pg/mL, de alrededor de 3700 a alrededor de 6800 pg/mL, de alrededor de 3700 a alrededor de 6500 pg/mL, de alrededor de 3700 a alrededor de 6300 pg/mL, de alrededor de 3700 a alrededor de 6100 pg/mL, de alrededor de 3700 a alrededor de 5900 pg/mL, de alrededor de 3700 a alrededor de 5700 pg/mL, de alrededor de 3700 a alrededor de 5500 pg/mL, de alrededor de 3700 a alrededor de 5300 pg/mL, o de alrededor de 3700 a

alrededor de 5100 pg/mL.

En una modalidad, la $C_{\text{máx}}$ para una dosis de 40 mg de betahistina, administrada por vía intranasal, oscila de alrededor de 80 % a alrededor de 125 % de alrededor de 8000 pg/mL , 8500 pg/mL , 9000 pg/mL , 9500 pg/mL, 9800 pg/mL, 10000 pg/mL, 10300 pg/mL, 10500 pg/mL, 10750 pg/mL, 11000 pg/mL, 11250 pg/mL, 11500 pg/mL, 11750 pg/mL, 12000 pg/mL, 12250 pg/mL, 12500 pg/mL, 12750 pg/mL, 13000 pg/mL, 13250 pg/mL, 13500 pg/mL, 13750 pg/mL, 14000 pg/mL, 14250 pg/mL, 14500 pg/mL, 14750 pg/mL, 15000 pg/mL, 15250 pg/mL, 15500 pg/mL, 15750 pg/mL, 16000 pg/mL, 16500 pg/mL, 17000 pg/mL, 17500 pg/mL, 18000 pg/mL, 18500 pg/mL, 19000 pg/mL, 19500 pg/mL, o 20000 pg/mL.

En otras modalidades, la $C_{\text{máx}}$ para una dosis de 40 mg de betahistina, administrada por vía intranasal, oscila de alrededor de 80 % a alrededor de 125 % de alrededor de 8000 a alrededor de 20000 pg/mL, de alrededor de 8000 a alrededor de 19000 pg/mL, de alrededor de 8000 a alrededor de 18500 pg/mL, de alrededor de 8000 a alrededor de 18000 pg/mL, de alrededor de 8000 a alrededor de 17500 pg/mL, de alrededor de 8000 a alrededor de 17000 pg/mL, de alrededor de 8000 a alrededor de 16500 pg/mL, de alrededor de 8000 a alrededor de 16000 pg/mL, de alrededor de 8000 a alrededor de 15500 pg/mL, de alrededor de

8000 a alrededor de 15000 pg/mL, de alrededor de 8000 a
alrededor de 14500 pg/mL, de alrededor de 8000 a alrededor de
14000 pg/mL, de alrededor de 8000 a alrededor de 13500 pg/mL, de
alrededor de 8000 a alrededor de 13000 pg/mL, de alrededor de
8000 a alrededor de 12500 pg/mL, de alrededor de 9000 a
alrededor de 19500 pg/mL, de alrededor de 9000 a alrededor de
19000 pg/mL, de alrededor de 9000 a alrededor de 18500 pg/mL, de
alrededor de 9000 a alrededor de 18000 pg/mL, de alrededor de
9000 a alrededor de 17500 pg/mL, de alrededor de 9000 a
alrededor de 17000 pg/mL, de alrededor de 9000 a alrededor de
16500 pg/mL, de alrededor de 9000 a alrededor de 16000 pg/mL, de
alrededor de 9000 a alrededor de 15500 pg/mL, de alrededor de
9000 a alrededor de 15000 pg/mL, de alrededor de 9000 a
alrededor de 15000 pg/mL, de alrededor de 9000 a alrededor de
14500 pg/mL, de alrededor de 9000 a alrededor de 14000 pg/mL, de
alrededor de 9000 a alrededor de 13500 pg/mL, de alrededor de
9000 a alrededor de 13000 pg/mL, de alrededor de 10000 a
alrededor de 18500 pg/mL, de alrededor de 10000 a alrededor de
18000 pg/mL, de alrededor de 10000 a alrededor de 17500 pg/mL,
de alrededor de 10000 a alrededor de 17000 pg/mL, de alrededor
de 10000 a alrededor de 16500 pg/mL, de alrededor de 10000 a
alrededor de 16000 pg/mL, de alrededor de 10000 a alrededor de
15500 pg/mL, de alrededor de 10000 a alrededor de 15000 pg/mL,
de alrededor de 10000 a alrededor de 14500 pg/mL, o de alrededor

de 10000 a alrededor de 14000 pg/mL.

En una modalidad, la $C_{\text{máx}}$ para una dosis de 60 mg de betahistina, administrada por vía intranasal, oscila de alrededor de 80 % a alrededor de 125 % de alrededor de 14000 pg/mL, 14250 pg/mL, 14500 pg/mL, 14750 pg/mL, 15000 pg/mL, 15250 pg/mL, 15500 pg/mL, 15750 pg/mL, 16000 pg/mL. 16250 pg/mL, 16500 pg/mL, 16750 pg/mL, 17000 pg/mL, 17250 pg/mL, 17500 pg/mL, 17750 pg/mL, 18000 pg/mL, 18250 pg/mL, 18500 pg/mL, o 19000 pg/mL.

En una modalidad, la $C_{\text{máx}}$ para una dosis de 60 mg de betahistina, administrada por vía intranasal, oscila de alrededor de 80 % a alrededor de 125 % de alrededor de 13500 a alrededor de 19000 pg/mL, de alrededor de 13500 a alrededor de 18500 pg/mL, de alrededor de 13500 a alrededor de 18250 pg/mL, de alrededor de 13500 a alrededor de 18000 pg/mL, de alrededor de 13500 a alrededor de 17750 pg/mL, de alrededor de 13500 a alrededor de 17500 pg/mL, de alrededor de 13500 a alrededor de 17250 pg/mL, de alrededor de 13500 a alrededor de 17000 pg/mL, de alrededor de 13500 a alrededor de 16500 pg/mL, de alrededor de 13500 a alrededor de 16000 pg/mL, de alrededor de 14000 a alrededor de 19000 pg/mL, de alrededor de 14000 a alrededor de 18500 pg/mL, de alrededor de 14000 a alrededor de 18250 pg/mL, de alrededor de 14000 a alrededor de 18000 pg/mL, de alrededor de 14000 a

alrededor de 17750 pg/mL, de alrededor de 14000 a alrededor de 17500 pg/mL, de alrededor de 14000 a alrededor de 17250 pg/mL, de alrededor de 14000 a alrededor de 17000 pg/mL, de alrededor de 14000 a alrededor de 16500 pg/mL, de alrededor de 14000 a alrededor de 16000 pg/mL, de alrededor de 14500 a alrededor de 18500 pg/mL, de alrededor de 14500 a alrededor de 18250 pg/mL, de alrededor de 14500 a alrededor de 18000 pg/mL, de alrededor de 14500 a alrededor de 17750 pg/mL, de alrededor de 14500 a alrededor de 17500 pg/mL, de alrededor de 14500 a alrededor de 17250 pg/mL, de alrededor de 14500 a alrededor de 17000 pg/mL, o de alrededor de 14500 a alrededor de 16500 pg/mL.

En una modalidad, la $C_{\text{máx}}$ para una dosis de 80 mg de betahistina, administrada por vía intranasal, oscila de alrededor de 80 % a alrededor de 125 % de alrededor de 18000 pg/mL, 18500 pg/mL, 19000 pg/mL, 19250 pg/mL, 19500 pg/mL, 19750 pg/mL, 20000 pg/mL, 20250 pg/mL, 20500 pg/mL, 20750 pg/mL, 21000 pg/mL, 21250 pg/mL, 21500 pg/mL, 21750 pg/mL, 22000 pg/mL, 22250 pg/mL, 22500 pg/mL, 22750 pg/mL, 23000 pg/mL, 23250 pg/mL, 23500 pg/mL, 23750 pg/mL, o 24000 pg/mL.

En una modalidad, la $C_{\text{máx}}$ para una dosis de 80 mg de betahistina, administrada por vía intranasal, oscila de alrededor de 80 % a alrededor de 125 % de alrededor de 18000 a alrededor de 25000

pg/mL, de alrededor de 18000 a alrededor de 24500 pg/mL, de
alrededor de 18000 a alrededor de 24000 pg/mL, de alrededor de
18000 a alrededor de 23750 pg/mL, de alrededor de 18000 a
alrededor de 23500 pg/mL, de alrededor de 18000 a alrededor de
23250 pg/mL, de alrededor de 18000 a alrededor de 23000 pg/mL,
de alrededor de 18000 a alrededor de 22750 pg/mL, de alrededor
de 18000 a alrededor de 22500 pg/mL, de alrededor de 18000 a
alrededor de 22250 pg/mL, de alrededor de 18000 a alrededor de
22000 pg/mL, de alrededor de 18500 a alrededor de 25000 pg/mL,
de alrededor de 18500 a alrededor de 24500 pg/mL, de alrededor
de 18500 a alrededor de 24000 pg/mL, de alrededor de 18500 a
alrededor de 23750 pg/mL, de alrededor de 18500 a alrededor de
23500 pg/mL, de alrededor de 18500 a alrededor de 23250 pg/mL,
de alrededor de 18500 a alrededor de 23000 pg/mL, de alrededor
de 18500 a alrededor de 22750 pg/mL, de alrededor de 18500 a
alrededor de 22500 pg/mL, de alrededor de 18500 a alrededor de
22250 pg/mL, de alrededor de 18500 a alrededor de 22000 pg/mL,
de alrededor de 19000 a alrededor de 25000 pg/mL, de alrededor
de 19000 a alrededor de 24500 pg/mL, de alrededor de 19000 a
alrededor de 24250 pg/mL, de alrededor de 19000 a alrededor de
24000 pg/mL, de alrededor de 19000 a alrededor de 23750 pg/mL,
de alrededor de 19000 a alrededor de 23500 pg/mL, de alrededor
de 19000 a alrededor de 23250 pg/mL, de alrededor de 19000 a
alrededor de 23000 pg/mL, de alrededor de 19000 a alrededor de

22750 pg/mL, de alrededor de 19000 a alrededor de 22500 pg/mL, de alrededor de 19000 a alrededor de 22250 pg/mL, de alrededor de 19000 a alrededor de 22000 pg/mL, de alrededor de 19500 a alrededor de 24500 pg/mL, de alrededor de 19500 a alrededor de 24250 pg/mL, de alrededor de 19500 a alrededor de 24000 pg/mL, de alrededor de 19500 a alrededor de 23750 pg/mL, de alrededor de 19500 a alrededor de 23500 pg/mL, de alrededor de 19500 a alrededor de 23250 pg/mL, de alrededor de 19500 a alrededor de 23000 pg/mL, de alrededor de 19500 a alrededor de 22750 pg/mL, de alrededor de 19500 a alrededor de 22500 pg/mL, de alrededor de 19500 a alrededor de 22250 pg/mL, o de alrededor de 19500 a alrededor de 22000 pg/mL.

En una modalidad, la $C_{\text{máx}}$ de betahistina en la concentración de plasma humano después de la administración de una única dosis de la composición farmacéutica intranasal de la presente descripción es de al menos alrededor de 0.2 ng/mL o al menos alrededor de 0.5 ng/mL. En una modalidad, la $C_{\text{máx}}$ de betahistina en la concentración de plasma humano después de la administración de una única dosis de la composición farmacéutica intranasal de la presente descripción es de al menos alrededor de 0.2 ng/mL, al menos alrededor de 0.3 ng/mL, al menos alrededor de 0.4 ng/mL, al menos alrededor de 0.5 ng/mL, al menos alrededor de 0.6 ng/mL, al menos alrededor de 0.7 ng/mL,

al menos alrededor de 0.8 ng/mL, al menos alrededor de 0.9 ng/mL, al menos alrededor de 1 ng/mL, al menos alrededor de 1.5 ng/mL, al menos alrededor de 2 ng/mL, al menos alrededor de 2.5 ng/mL, al menos alrededor de 3 ng/mL, al menos alrededor de 3.5 ng/mL, al menos alrededor de 4 ng/mL, al menos alrededor de 4.5 ng/mL, al menos alrededor de 5 ng/mL, al menos alrededor de 5.5 ng/mL, al menos alrededor de 6 ng/mL, al menos alrededor de 7.5 ng/mL, al menos alrededor de 8 ng/mL, al menos alrededor de 8.5 ng/mL, al menos alrededor de 9 ng/mL, al menos alrededor de 9.5 ng/mL, o al menos alrededor de 10 ng/mL.

En una modalidad, la $C_{\text{máx}}$ de betahistina en la concentración de plasma humano después de la administración de una única dosis de la composición farmacéutica intranasal de la presente descripción es de al menos alrededor de 10 ng/mL, al menos alrededor de 11 ng/mL, al menos alrededor de 12 ng/mL, al menos alrededor de 13 ng/mL, al menos alrededor de 14 ng/mL, al menos alrededor de 15 ng/mL, al menos alrededor de 16 ng/mL, al menos alrededor de 17 ng/mL, al menos alrededor de 18 ng/mL, al menos alrededor de 19 ng/mL, al menos alrededor de 20 ng/mL, al menos alrededor de 21 ng/mL, al menos alrededor de 22 ng/mL, al menos alrededor de 23 ng/mL, al menos alrededor de 24 ng/mL, al menos alrededor de 25 ng/mL, al menos alrededor de 26 ng/mL, al menos alrededor de 27 ng/mL, al menos alrededor de 28 ng/mL, al menos

alrededor de 29 ng/mL, o al menos alrededor de 30 ng/mL.

En una modalidad, la $C_{\text{máx}}$ de betahistina en la concentración de plasma humano después de la administración de una única dosis de la composición farmacéutica intranasal de la presente descripción es de al menos alrededor de 3.5 ng/mL. En una modalidad, la $C_{\text{máx}}$ de betahistina en la concentración de plasma humano se mide después de la administración de una única dosis de la composición farmacéutica intranasal que comprende de alrededor de 1 mg a alrededor de 200 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, la $C_{\text{máx}}$ se mide después de la administración de una única dosis intranasal de alrededor de 5 mg, 6 mg, alrededor de 7 mg, alrededor de 8 mg, alrededor de 9 mg, alrededor de 10 mg, alrededor de 11 mg, alrededor de 12 mg, alrededor de 13 mg, alrededor de 14 mg, alrededor de 15 mg, alrededor de 16 mg, alrededor de 17 mg, alrededor de 18 mg, alrededor de 19 mg, alrededor de 20 mg, alrededor de 21 mg, alrededor de 22 mg, alrededor de 23 mg, alrededor de 24 mg, alrededor de 25 mg, alrededor de 26 mg, alrededor de 27 mg, alrededor de 28 mg, alrededor de 29 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 31 mg, alrededor de 32 mg, alrededor de 33 mg, alrededor de 34 mg, alrededor de 35 mg, alrededor de 36 mg, alrededor de 37 mg, alrededor de 38 mg, alrededor de 39 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 41 mg,

alrededor de 42 mg, alrededor de 43 mg, alrededor de 44 mg,
alrededor de 45 mg, alrededor de 46 mg, alrededor de 47 mg,
alrededor de 48 mg, alrededor de 49 mg, alrededor de 50 mg,
alrededor de 51 mg, alrededor de 52 mg, alrededor de 53 mg,
alrededor de 54 mg, alrededor de 55 mg, alrededor de 56 mg,
alrededor de 57 mg, alrededor de 58 mg, alrededor de 59 mg,
alrededor de 60 mg, alrededor de 61 mg, alrededor de 62 mg,
alrededor de 63 mg, alrededor de 64 mg, alrededor de 65 mg,
alrededor de 66 mg, alrededor de 67 mg, alrededor de 68 mg,
alrededor de 69 mg, alrededor de 70 mg, alrededor de 71 mg,
alrededor de 72 mg, alrededor de 73 mg, alrededor de 74 mg,
alrededor de 75 mg, alrededor de 76 mg, alrededor de 77 mg,
alrededor de 78 mg, alrededor de 79 mg, alrededor de 80 mg,
alrededor de 81 mg, alrededor de 82 mg, alrededor de 83 mg,
alrededor de 84 mg, alrededor de 85 mg, alrededor de 86 mg,
alrededor de 87 mg, alrededor de 88 mg, alrededor de 89 mg,
alrededor de 90 mg, alrededor de 91 mg, alrededor de 92 mg,
alrededor de 93 mg, alrededor de 94 mg, alrededor de 95 mg,
alrededor de 96 mg, alrededor de 97 mg, alrededor de 98 mg,
alrededor de 99 mg o alrededor de 100 mg de betahistina o una
sal farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, la $C_{\text{máx}}$ se mide después de la administración de una única dosis intranasal de alrededor de 20 mg o alrededor de

40 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En otra modalidad, la $C_{\text{máx}}$ se mide después de la administración de una única dosis intranasal de alrededor de 5 mg, alrededor de 10 mg, alrededor de 15 mg, alrededor de 20 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 70 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 90 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 150 mg, o alrededor de 200 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, la composición farmacéutica intranasal de la presente descripción demuestra una buena tolerancia y un aumento que depende de la dosis en las concentraciones en plasma de betahistina, mayores que lo que se puede detectar después de la administración oral de betahistina.

En una modalidad, la composición farmacéutica de la presente descripción proporciona un $t_{\text{máx}}$ de betahistina en la concentración de plasma humano después de la administración de una única dosis de la composición farmacéutica de la presente descripción. En una modalidad, el $t_{\text{máx}}$ de betahistina en la concentración en plasma humano después de la administración de una única dosis de la composición farmacéutica de la presente descripción es de alrededor de 0.05 h o mayor, alrededor de 0.06 h o mayor, alrededor de 0.07 h o mayor, alrededor de 0.08 h o

mayor, alrededor de 0.09 h o mayor, alrededor de 0.1 h o mayor, alrededor de 0.11 h o mayor, alrededor de 0.12 h o mayor, alrededor de 0.13 h o mayor, alrededor de 0.14 h o mayor, alrededor de 0.15 h o mayor, alrededor de 0.16 h o mayor, alrededor de 0.17 h o mayor, alrededor de 0.18 h o mayor, alrededor de 0.19 h o mayor, alrededor de 0.2 h o mayor, alrededor de 0.25 h o mayor, o alrededor de 0.3 h o mayor. En una modalidad, el $t_{\text{máx}}$ se mide después de la administración de una única dosis de alrededor de 1 mg a alrededor de 250 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, el $t_{\text{máx}}$ se mide después de una única dosis de alrededor de 5 mg, alrededor de 10 mg, alrededor de 20 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 70 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 90 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 150 mg, o alrededor de 200 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, el $t_{\text{máx}}$ de betahistina en la concentración en plasma humano después de la administración de una única dosis de la composición farmacéutica intranasal de la presente descripción es de alrededor de 0.05 h o mayor, alrededor de 0.06 h o mayor, alrededor de 0.07 h o mayor, alrededor de 0.08 h o mayor, alrededor de 0.09 h o mayor, alrededor de 0.1 h o mayor,

alrededor de 0.11 h o mayor, alrededor de 0.12 h o mayor, alrededor de 0.13 h o mayor, alrededor de 0.14 h o mayor, alrededor de 0.15 h o mayor, alrededor de 0.16 h o mayor, alrededor de 0.17 h o mayor, alrededor de 0.18 h o mayor, alrededor de 0.19 h o mayor, alrededor de 0.2 h o mayor, alrededor de 0.25 h o mayor, o alrededor de 0.3 h o mayor. En una modalidad, el $t_{\text{máx}}$ de betahistina en la concentración en plasma humano después de la administración de una única dosis de la composición farmacéutica intranasal de la presente descripción es de alrededor de 0.09 h o mayor, alrededor de 0.1 h o mayor, alrededor de 0.11 h o mayor, o alrededor de 0.12 h o mayor. En una modalidad, el $t_{\text{máx}}$ de betahistina en la concentración de plasma humano se determina después de la administración de una única dosis de la composición farmacéutica intranasal que comprende de alrededor de 1 mg a alrededor de 200 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, el $t_{\text{máx}}$ se determina después de la administración de una única dosis intranasal de alrededor de 5 mg, 6 mg, alrededor de 7 mg, alrededor de 8 mg, alrededor de 9 mg, alrededor de 10 mg, alrededor de 11 mg, alrededor de 12 mg, alrededor de 13 mg, alrededor de 14 mg, alrededor de 15 mg, alrededor de 16 mg, alrededor de 17 mg, alrededor de 18 mg, alrededor de 19 mg, alrededor de 20 mg, alrededor de 21 mg, alrededor de 22 mg, alrededor de 23 mg, alrededor de 24 mg,

alrededor de 25 mg, alrededor de 26 mg, alrededor de 27 mg,
alrededor de 28 mg, alrededor de 29 mg, alrededor de 30 mg,
alrededor de 31 mg, alrededor de 32 mg, alrededor de 33 mg,
alrededor de 34 mg, alrededor de 35 mg, alrededor de 36 mg,
alrededor de 37 mg, alrededor de 38 mg, alrededor de 39 mg,
alrededor de 40 mg, alrededor de 41 mg, alrededor de 42 mg,
alrededor de 43 mg, alrededor de 44 mg, alrededor de 45 mg,
alrededor de 46 mg, alrededor de 47 mg, alrededor de 48 mg,
alrededor de 49 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 51 mg,
alrededor de 52 mg, alrededor de 53 mg, alrededor de 54 mg,
alrededor de 55 mg, alrededor de 56 mg, alrededor de 57 mg,
alrededor de 58 mg, alrededor de 59 mg, alrededor de 60 mg,
alrededor de 61 mg, alrededor de 62 mg, alrededor de 63 mg,
alrededor de 64 mg, alrededor de 65 mg, alrededor de 66 mg,
alrededor de 67 mg, alrededor de 68 mg, alrededor de 69 mg,
alrededor de 70 mg, alrededor de 71 mg, alrededor de 72 mg,
alrededor de 73 mg, alrededor de 74 mg, alrededor de 75 mg,
alrededor de 76 mg, alrededor de 77 mg, alrededor de 78 mg,
alrededor de 79 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 81 mg,
alrededor de 82 mg, alrededor de 83 mg, alrededor de 84 mg,
alrededor de 85 mg, alrededor de 86 mg, alrededor de 87 mg,
alrededor de 88 mg, alrededor de 89 mg, alrededor de 90 mg,
alrededor de 91 mg, alrededor de 92 mg, alrededor de 93 mg,
alrededor de 94 mg, alrededor de 95 mg, alrededor de 96 mg,

alrededor de 97 mg, alrededor de 98 mg, alrededor de 99 mg o alrededor de 100 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, el $t_{\text{máx}}$ se determina después de la administración de una única dosis intranasal de alrededor de 20 mg o alrededor de 40 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En otra modalidad, el $t_{\text{máx}}$ se determina después de la administración de una única dosis intranasal de alrededor de 5 mg, alrededor de 10 mg, alrededor de 15 mg, alrededor de 20 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 70 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 90 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 150 mg, o alrededor de 200 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, la composición farmacéutica de la presente descripción proporciona una $AUC_{0-\text{última}}$ de betahistina en la concentración en plasma humano después de la administración de una única dosis de la composición farmacéutica de la presente descripción de al menos alrededor de 50 h*pg/mL, al menos alrededor de 100 h*pg/mL, al menos alrededor de 200 h*pg/mL, al menos alrededor de 250 h*pg/mL, al menos alrededor de 300 h*pg/mL, al menos alrededor de 400 h*pg/mL, al menos alrededor

de 500 h*pg/mL, al menos alrededor de 600 h*pg/mL, al menos alrededor de 700 h*pg/mL, al menos alrededor de 800 h*pg/mL, al menos alrededor de 900 h*pg/mL, al menos alrededor de 1000 h*pg/mL, al menos alrededor de 1100 h*pg/mL, al menos alrededor de 1200 h*pg/mL, al menos alrededor de 1300 h*pg/mL, al menos alrededor de 1400 h*pg/mL, al menos alrededor de 1500 h*pg/mL, al menos alrededor de 1600 h*pg/mL, al menos alrededor de 1700 h*pg/mL, al menos alrededor de 1800 h*pg/mL, al menos alrededor de 1900 h*pg/mL, al menos alrededor de 2000 h*pg/mL, al menos alrededor de 2100 h*pg/mL, al menos alrededor de 2200 h*pg/mL, al menos alrededor de 2300 h*pg/mL, al menos alrededor de 2400 h*pg/mL, al menos alrededor de 2500 h*pg/mL, al menos alrededor de 2600 h*pg/mL, al menos alrededor de 2700 h*pg/mL, al menos alrededor de 2800 h*pg/mL, al menos alrededor de 2900 h*pg/mL, al menos alrededor de 3000 h*pg/mL, al menos alrededor de 3100 h*pg/mL, al menos alrededor de 3200 h*pg/mL, al menos alrededor de 3300 h*pg/mL, al menos alrededor de 3400 h*pg/mL, o al menos alrededor de 3500 h*pg/mL. En una modalidad, la AUC_{0-última} se mide después de la administración de una única dosis de alrededor de 1 mg a alrededor de 250 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, la AUC_{0-última} de betahistina en la concentración en plasma humano después de la administración de una única dosis

de la composición farmacéutica de la presente descripción es de al menos alrededor de 0.05 h*ng/mL, al menos alrededor de 0.1 h*ng/mL, al menos alrededor de 0.2 h*ng/mL, al menos alrededor de 0.25 h*ng/mL, al menos alrededor de 0.3 h*ng/mL, al menos alrededor de 0.4 h*ng/mL, al menos alrededor de 0.5 h*ng/mL, al menos alrededor de 0.6 h*ng/mL, al menos alrededor de 0.7 h*ng/mL, al menos alrededor de 0.8 h*ng/mL, al menos alrededor de 0.9 h*ng/mL, al menos alrededor de 1.0 h*ng/mL, al menos alrededor de 1.1 h*ng/mL, al menos alrededor de 1.2 h*ng/mL, al menos alrededor de 1.3 h*ng/mL, al menos alrededor de 1.4 h*ng/mL, al menos alrededor de 1.5 h*ng/mL, al menos alrededor de 1.6 h*ng/mL, al menos alrededor de 1.7 h*ng/mL, al menos alrededor de 1.8 h*ng/mL, al menos alrededor de 1.9 h*ng/mL, al menos alrededor de 2.0 h*ng/mL, al menos alrededor de 2.1 h*ng/mL, al menos alrededor de 2.2 h*ng/mL, al menos alrededor de 2.3 h*ng/mL, al menos alrededor de 2.4 h*ng/mL, al menos alrededor de 2.5 h*ng/mL, al menos alrededor de 2.6 h*ng/mL, al menos alrededor de 2.7 h*ng/mL, al menos alrededor de 2.8 h*ng/mL, al menos alrededor de 2.9 h*ng/mL, al menos alrededor de 3.0 h*ng/mL, al menos alrededor de 3.1 h*ng/mL, al menos alrededor de 3.2 h*ng/mL, al menos alrededor de 3.3 h*ng/mL, al menos alrededor de 3.4 h*ng/mL, al menos alrededor de 3.5 h*ng/mL, al menos alrededor de 3.6 h*ng/mL, al menos alrededor de 3.7 h*ng/mL, al menos alrededor de 3.8 h*ng/mL, al menos

alrededor de 3.9 h*ng/mL, al menos alrededor de 4.0 h*ng/mL. En una modalidad, la AUC_{0-última} de betahistina en la concentración de plasma humano después de la administración de una única dosis de la composición farmacéutica intranasal de la presente descripción es de al menos alrededor de 1.5 h*ng/mL o al menos alrededor de 3.0 h*ng/mL.

En una modalidad, la AUC_{0-última} de betahistina en la concentración de plasma humano se determina después de la administración de una única dosis de la composición farmacéutica intranasal que comprende de alrededor de 1 mg a alrededor de 200 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, la AUC_{0-última} se determina después de una única dosis intranasal de alrededor de 5 mg, 6 mg, alrededor de 7 mg, alrededor de 8 mg, alrededor de 9 mg, alrededor de 10 mg, alrededor de 11 mg, alrededor de 12 mg, alrededor de 13 mg, alrededor de 14 mg, alrededor de 15 mg, alrededor de 16 mg, alrededor de 17 mg, alrededor de 18 mg, alrededor de 19 mg, alrededor de 20 mg, alrededor de 21 mg, alrededor de 22 mg, alrededor de 23 mg, alrededor de 24 mg, alrededor de 25 mg, alrededor de 26 mg, alrededor de 27 mg, alrededor de 28 mg, alrededor de 29 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 31 mg, alrededor de 32 mg, alrededor de 33 mg, alrededor de 34 mg, alrededor de 35 mg, alrededor de 36 mg, alrededor de 37 mg,

alrededor de 38 mg, alrededor de 39 mg, alrededor de 40 mg,
alrededor de 41 mg, alrededor de 42 mg, alrededor de 43 mg,
alrededor de 44 mg, alrededor de 45 mg, alrededor de 46 mg,
alrededor de 47 mg, alrededor de 48 mg, alrededor de 49 mg,
alrededor de 50 mg, alrededor de 51 mg, alrededor de 52 mg,
alrededor de 53 mg, alrededor de 54 mg, alrededor de 55 mg,
alrededor de 56 mg, alrededor de 57 mg, alrededor de 58 mg,
alrededor de 59 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 61 mg,
alrededor de 62 mg, alrededor de 63 mg, alrededor de 64 mg,
alrededor de 65 mg, alrededor de 66 mg, alrededor de 67 mg,
alrededor de 68 mg, alrededor de 69 mg, alrededor de 70 mg,
alrededor de 71 mg, alrededor de 72 mg, alrededor de 73 mg,
alrededor de 74 mg, alrededor de 75 mg, alrededor de 76 mg,
alrededor de 77 mg, alrededor de 78 mg, alrededor de 79 mg,
alrededor de 80 mg, alrededor de 81 mg, alrededor de 82 mg,
alrededor de 83 mg, alrededor de 84 mg, alrededor de 85 mg,
alrededor de 86 mg, alrededor de 87 mg, alrededor de 88 mg,
alrededor de 89 mg, alrededor de 90 mg, alrededor de 91 mg,
alrededor de 92 mg, alrededor de 93 mg, alrededor de 94 mg,
alrededor de 95 mg, alrededor de 96 mg, alrededor de 97 mg,
alrededor de 98 mg, alrededor de 99 mg o alrededor de 100 mg de
betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En una
modalidad, la $AUC_{0-última}$ se determina después de la administración
de una única dosis de alrededor de 20 mg o alrededor de 40 mg de

betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En otra modalidad, el $t_{\text{máx}}$ se determina después de la administración de una única dosis intranasal de alrededor de 5 mg, alrededor de 10 mg, alrededor de 15 mg, alrededor de 20 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 70 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 90 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 150 mg, o alrededor de 200 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable.

En diversas modalidades, la $AUC_{0-\text{última}}$ oscila de alrededor de 80 %-125% de alrededor de 210 pg*h/mL para una dosis de 5 mg de betahistina administrada por vía intranasal; alrededor de 80 %-125 % de alrededor de 500 pg*h/mL para una dosis de 10 mg de betahistina administrada por vía intranasal; alrededor de 80 %-125 % de alrededor de 1600 pg*h/mL para una dosis de 20 mg de betahistina administrada por vía intranasal; y alrededor de 80 %-125 % de alrededor de 3500 pg*h/mL para una dosis de 40 mg de betahistina administrada por vía intranasal.

En algunas modalidades la $AUC_{0-\text{última}}$ para una dosis de 5 mg de betahistina, administrada por vía intranasal, oscila de alrededor de 80 % a alrededor de 125 % de alrededor de 200 pg*h/mL, 300 pg*h/mL, 400 pg*h/mL, 500 pg*h/mL, 600 pg*h/mL, 700 pg*h/mL, 800 pg*h/mL, 900 pg*h/mL, 1000 pg*h/mL, 1100 pg*h/mL,

1200 pg*h/mL, 1300 pg*h/mL, 1400 pg*h/mL, o 1500 pg*h/mL.

En algunas modalidades la AUC_{0-última} para una dosis de 5 mg de betahistina, administrada por vía intranasal, oscila de alrededor de 80 % a alrededor de 125 % de alrededor de 200 a alrededor de 500 pg*h/mL, de alrededor de 200 a alrededor de 600 pg*h/mL, de alrededor de 300 a alrededor de 700 pg*h/mL, de alrededor de 400 a alrededor de 800 pg*h/mL, de alrededor de 500 a alrededor de 1000 pg*h/mL, de alrededor de 600 a alrededor de 1100 pg*h/mL, de alrededor de 750 a alrededor de 1250 pg*h/mL, o de alrededor de 800 a alrededor de 1400 pg*h/mL.

En algunas modalidades la AUC_{0-última} para una dosis de 10 mg de betahistina, administrada por vía intranasal, oscila de alrededor de 80 % a alrededor de 125 % de alrededor de 500 pg*h/mL, 600 pg*h/mL, 700 pg*h/mL, 800 pg*h/mL, 900 pg*h/mL, 1000 pg*h/mL, 1100 pg*h/mL, 1200 pg*h/mL, 1300 pg*h/mL, 1400 pg*h/mL, o 1500 pg*h/mL.

En algunas modalidades la AUC_{0-última} para una dosis de 10 mg de betahistina, administrada por vía intranasal, oscila de alrededor de 80 % a alrededor de 125 % de alrededor de 400 a alrededor de 800 pg*h/mL, de alrededor de 500 a alrededor de 800 pg*h/mL, de alrededor de 500 a alrededor de 900 pg*h/mL, de

alrededor de 500 a alrededor de 1000 pg*h/mL, de alrededor de 500 a alrededor de 1200 pg*h/mL, de alrededor de 600 a alrededor de 1000 pg*h/mL, de alrededor de 600 a alrededor de 1100 pg*h/mL, de alrededor de 600 a alrededor de 1200 pg*h/mL, de alrededor de 700 a alrededor de 1100 pg*h/mL, de alrededor de 700 a alrededor de 1200 pg*h/mL, de alrededor de 800 a alrededor de 1300 pg*h/mL, de alrededor de 800 a alrededor de 1200 pg*h/mL, o de alrededor de 900 a alrededor de 1200 pg*h/mL.

En algunas modalidades la AUC_{0-última} para una dosis de 20 mg de betahistina, administrada por vía intranasal, oscila de alrededor de 80 % a alrededor de 125 % de alrededor de 1500 pg*h/mL, 1600 pg*h/mL, 1700 pg*h/mL, 1800 pg*h/mL, 1900 pg*h/mL, 2000 pg*h/mL, 2100 pg*h/mL, 2200 pg*h/mL, 2300 pg*h/mL, 2400 pg*h/mL, 2500 pg*h/mL, 2600 pg*h/mL, 2700 pg*h/mL, 2800 pg*h/mL, 2900 pg*h/mL, o 3000 pg*h/mL.

En algunas modalidades la AUC_{0-última} para una dosis de 20 mg de betahistina, administrada por vía intranasal, oscila de alrededor de 80 % a alrededor de 125 % de alrededor de 1500 a alrededor de 2000 pg*h/mL, de alrededor de 1500 a alrededor de 2200 pg*h/mL, de alrededor de 1600 a alrededor de 2100 pg*h/mL, de alrededor de 1700 a alrededor de 2200 pg*h/mL, de alrededor de 1700 a alrededor de 2400 pg*h/mL, de alrededor de 1800 a

alrededor de 2400 pg*h/mL, de alrededor de 1900 a alrededor de 2500 pg*h/mL, de alrededor de 2000 a alrededor de 2500 pg*h/mL, de alrededor de 2100 a alrededor de 2700 pg*h/mL, o de alrededor de 2200 a alrededor de 2900 pg*h/mL.

En algunas modalidades la AUC_{0-última} para una dosis de 40 mg de betahistina, administrada por vía intranasal, oscila de alrededor de 80 % a alrededor de 125 % de alrededor de 3300 pg*h/mL, 3400 pg*h/mL, 3500 pg*h/mL, 3600 pg*h/mL, 3700 pg*h/mL, 3800 pg*h/mL, 3900 pg*h/mL, 4000 pg*h/mL, 4100 pg*h/mL, 4250 pg*h/mL, 4500 pg*h/mL, 4750 pg*h/mL, 5000 pg*h/mL, 5250 pg*h/mL, 5500 pg*h/mL, 5750 pg*h/mL, 6000 pg*h/mL, 6250 pg*h/mL, 6500 pg*h/mL, o 7000 pg*h/mL.

En algunas modalidades la AUC_{0-última} para una dosis de 40 mg de betahistina, administrada por vía intranasal, oscila de alrededor de 80 % a alrededor de 125 % de alrededor de 3300 a alrededor de 3800 pg*h/mL, de alrededor de 3300 a alrededor de 4000 pg*h/mL, de alrededor de 3300 a alrededor de 4200 pg*h/mL, de alrededor de 3300 a alrededor de 4500 pg*h/mL, de alrededor de 3500 a alrededor de 4000 pg*h/mL, de alrededor de 3500 a alrededor de 4200 pg*h/mL, de alrededor de 3500 a alrededor de 4500 pg*h/mL, de alrededor de 3750 a alrededor de 4250 pg*h/mL, de alrededor de 3750 a alrededor de 4500 pg*h/mL, de alrededor

de 3750 a alrededor de 4750 pg*h/mL, de alrededor de 4000 a alrededor de 5000 pg*h/mL, o de alrededor de 4000 a alrededor de 5500 pg*h/mL.

En algunas modalidades la AUC_{0-última} para una dosis de 60 mg de betahistina, administrada por vía intranasal, oscila de alrededor de 80 % a alrededor de 125 % de alrededor de 5300 pg*h/mL, 5400 pg*h/mL, 5500 pg*h/mL, de alrededor de 5750 pg*h/mL, 6000 pg*h/mL, 6250 pg*h/mL, 6500 pg*h/mL, 6750 pg*h/mL, 7000 pg*h/mL, 7250 pg*h/mL, 7500 pg*h/mL, 7750 pg*h/mL, o alrededor de 8000 pg*h/mL.

En algunas modalidades la AUC_{0-última} para una dosis de 60 mg de betahistina, administrada por vía intranasal, oscila de alrededor de 80 % a alrededor de 125 % de alrededor de 5300 a alrededor de 5800 pg*h/mL, de alrededor de 5400 a alrededor de 5900 pg*h/mL, de alrededor de 5500 a alrededor de 6000 pg*h/mL, de alrededor de 5400 a alrededor de 6200 pg*h/mL, de alrededor de 5500 a alrededor de 6400 pg*h/mL, de alrededor de 5500 a alrededor de 6700 pg*h/mL, de alrededor de 5500 a alrededor de 6900 pg*h/mL, de alrededor de 5700 a alrededor de 6300 pg*h/mL, de alrededor de 5700 a alrededor de 6500 pg*h/mL, de alrededor de 5700 a alrededor de 6700 pg*h/mL, de alrededor de 5900 a alrededor de 6500 pg*h/mL, de alrededor de 5900 a alrededor de

6700 pg*h/mL, de alrededor de 6000 a alrededor de 7250 pg*h/mL, de alrededor de 6000 a alrededor de 7000 pg*h/mL, de alrededor de 6000 a alrededor de 7500 pg*h/mL.

En algunas modalidades la AUC_{0-última} para una dosis de 80 mg de betahistina, administrada por vía intranasal, oscila de alrededor de 80 % a alrededor de 125 % de alrededor de 7500 pg*h/mL, 7750 pg*h/mL, 8000 pg*h/mL, 8250 pg*h/mL, 8500 pg*h/mL, 8750 pg*h/mL, 9000 pg*h/mL, 9250 pg*h/mL, 9500 pg*h/mL, 9750 pg*h/mL, o 10000 pg*h/mL.

En algunas modalidades la AUC_{0-última} para una dosis de 80 mg de betahistina, administrada por vía intranasal, oscila de alrededor de 80 % a alrededor de 125 % de alrededor de 7300 a alrededor de 8000 pg*h/mL, de alrededor de 7500 a alrededor de 8200 pg*h/mL, de alrededor de 7500 a alrededor de 8000 pg*h/mL, de alrededor de 7500 a alrededor de 8500 pg*h/mL, de alrededor de 7750 a alrededor de 8500 pg*h/mL, de alrededor de 7750 a alrededor de 8750 pg*h/mL, de alrededor de 8000 a alrededor de 8500 pg*h/mL, de alrededor de 8000 a alrededor de 8750 pg*h/mL, de alrededor de 8000 a alrededor de 9000 pg*h/mL, de alrededor de 8250 a alrededor de 9000 pg*h/mL, de alrededor de 8250 a alrededor de 8750 pg*h/mL, de alrededor de 8250 a alrededor de 9250 pg*h/mL, de alrededor de 8500 a alrededor de 9500 pg*h/mL,

o de alrededor de 8500 a alrededor de 9000 pg*h/mL.

En una modalidad, la composición farmacéutica de la presente descripción proporciona una AUC_{0-inf} de betahistina en la concentración en plasma humano después de la administración de una única dosis de la composición farmacéutica de la presente descripción de al menos alrededor de 100 h*pg/mL, al menos alrededor de 200 h*pg/mL, al menos alrededor de 250 h*pg/mL, al menos alrededor de 300 h*pg/mL, al menos alrededor de 400 h*pg/mL, al menos alrededor de 500 h*pg/mL, al menos alrededor de 600 h*pg/mL, al menos alrededor de 700 h*pg/mL, al menos alrededor de 800 h*pg/mL, al menos alrededor de 900 h*pg/mL, al menos alrededor de 1000 h*pg/mL, al menos alrededor de 1100 h*pg/mL, al menos alrededor de 1200 h*pg/mL, al menos alrededor de 1300 h*pg/mL, al menos alrededor de 1400 h*pg/mL, al menos alrededor de 1500 h*pg/mL, al menos alrededor de 1600 h*pg/mL, al menos alrededor de 1700 h*pg/mL, al menos alrededor de 1800 h*pg/mL, al menos alrededor de 1900 h*pg/mL, al menos alrededor de 2000 h*pg/mL, al menos alrededor de 2100 h*pg/mL, al menos alrededor de 2200 h*pg/mL, al menos alrededor de 2300 h*pg/mL, al menos alrededor de 2400 h*pg/mL, al menos alrededor de 2500 h*pg/mL, al menos alrededor de 2600 h*pg/mL, al menos alrededor de 2700 h*pg/mL, al menos alrededor de 2800 h*pg/mL, al menos alrededor de 2900 h*pg/mL, al menos alrededor de 3000 h*pg/mL,

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

En una modalidad, la AUC_{0-inf} de betahistina en la concentración en plasma humano después de la administración de una única dosis de la composición farmacéutica de la presente descripción es de al menos alrededor de 0.1 h*ng/mL, al menos alrededor de 0.2 h*ng/mL, al menos alrededor de 0.25 h*ng/mL, al menos alrededor de 0.3 h*ng/mL, al menos alrededor de 0.4 h*ng/mL, al menos alrededor de 0.5 h*ng/mL, al menos alrededor de 0.6 h*ng/mL, al menos alrededor de 0.7 h*ng/mL, al menos alrededor de 0.8 h*ng/mL, al menos alrededor de 0.9 h*ng/mL, al menos alrededor de 1.0 h*ng/mL, al menos alrededor de 1.1 h*ng/mL, al menos alrededor de 1.2 h*ng/mL, al menos alrededor de 1.3 h*ng/mL, al menos alrededor de 1.4 h*ng/mL, al menos alrededor de 1.5 h*ng/mL, al menos alrededor de 1.6 h*ng/mL, al menos alrededor de 1.7 h*ng/mL, al menos alrededor de 1.8 h*ng/mL, al menos alrededor de 1.9 h*ng/mL, al menos alrededor de 2.0 h*ng/mL, al menos alrededor de 2.1 h*ng/mL, al menos alrededor de 2.2 h*ng/mL, al menos alrededor de 2.3 h*ng/mL, al menos alrededor

de 2.4 h*ng/mL, al menos alrededor de 2.5 h*ng/mL, al menos alrededor de 2.6 h*ng/mL, al menos alrededor de 2.7 h*ng/mL, al menos alrededor de 2.8 h*ng/mL, al menos alrededor de 2.9 h*ng/mL, al menos alrededor de 3.0 h*ng/mL, al menos alrededor de 3.1 h*ng/mL, al menos alrededor de 3.2 h*ng/mL, al menos alrededor de 3.3 h*ng/mL, al menos alrededor de 3.4 h*ng/mL, al menos alrededor de 3.5 h*ng/mL, al menos alrededor de 3.6 h*ng/mL, al menos alrededor de 3.7 h*ng/mL, al menos alrededor de 3.8 h*ng/mL, al menos alrededor de 3.9 h*ng/mL, al menos alrededor de 4.0 h*ng/mL. En una modalidad, la AUC_{0-inf} de betahistina en la concentración de plasma humano después de la administración de una única dosis de la composición farmacéutica intranasal de la presente descripción es de al menos alrededor de 1.5 h*ng/mL o al menos alrededor de 3.0 h*ng/mL.

En una modalidad, la AUC_{0-inf} de betahistina en la concentración de plasma humano se determina después de la administración de una única dosis de la composición farmacéutica intranasal que comprende de alrededor de 1 mg a alrededor de 200 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, la AUC_{0-inf} se determina después de una única dosis intranasal de alrededor de 5 mg, 6 mg, alrededor de 7 mg, alrededor de 8 mg, alrededor de 9 mg, alrededor de 10 mg, alrededor de 11 mg, alrededor de 12 mg, alrededor de 13 mg,

alrededor de 14 mg, alrededor de 15 mg, alrededor de 16 mg,
alrededor de 17 mg, alrededor de 18 mg, alrededor de 19 mg,
alrededor de 20 mg, alrededor de 21 mg, alrededor de 22 mg,
alrededor de 23 mg, alrededor de 24 mg, alrededor de 25 mg,
alrededor de 26 mg, alrededor de 27 mg, alrededor de 28 mg,
alrededor de 29 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 31 mg,
alrededor de 32 mg, alrededor de 33 mg, alrededor de 34 mg,
alrededor de 35 mg, alrededor de 36 mg, alrededor de 37 mg,
alrededor de 38 mg, alrededor de 39 mg, alrededor de 40 mg,
alrededor de 41 mg, alrededor de 42 mg, alrededor de 43 mg,
alrededor de 44 mg, alrededor de 45 mg, alrededor de 46 mg,
alrededor de 47 mg, alrededor de 48 mg, alrededor de 49 mg,
alrededor de 50 mg, alrededor de 51 mg, alrededor de 52 mg,
alrededor de 53 mg, alrededor de 54 mg, alrededor de 55 mg,
alrededor de 56 mg, alrededor de 57 mg, alrededor de 58 mg,
alrededor de 59 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 61 mg,
alrededor de 62 mg, alrededor de 63 mg, alrededor de 64 mg,
alrededor de 65 mg, alrededor de 66 mg, alrededor de 67 mg,
alrededor de 68 mg, alrededor de 69 mg, alrededor de 70 mg,
alrededor de 71 mg, alrededor de 72 mg, alrededor de 73 mg,
alrededor de 74 mg, alrededor de 75 mg, alrededor de 76 mg,
alrededor de 77 mg, alrededor de 78 mg, alrededor de 79 mg,
alrededor de 80 mg, alrededor de 81 mg, alrededor de 82 mg,
alrededor de 83 mg, alrededor de 84 mg, alrededor de 85 mg,

alrededor de 86 mg, alrededor de 87 mg, alrededor de 88 mg, alrededor de 89 mg, alrededor de 90 mg, alrededor de 91 mg, alrededor de 92 mg, alrededor de 93 mg, alrededor de 94 mg, alrededor de 95 mg, alrededor de 96 mg, alrededor de 97 mg, alrededor de 98 mg, alrededor de 99 mg o alrededor de 100 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, la AUC_{0-inf} se determina después de la administración de una única dosis de alrededor de 20 mg o alrededor de 40 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En otra modalidad, la AUC_{0-inf} se determina después de la administración de una única dosis intranasal de alrededor de 5 mg, alrededor de 10 mg, alrededor de 15 mg, alrededor de 20 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 70 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 90 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 150 mg, o alrededor de 200 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable.

En diversas modalidades, la AUC_{0-inf} de betahistina oscila de alrededor de 80 %-125 % de alrededor de 275 pg*h/mL para una dosis de 5 mg de betahistina administrada por vía intranasal; alrededor de 80 %-125 % de alrededor de 700 pg*h/mL para una dosis de 10 mg de betahistina administrada por vía intranasal; alrededor de 80 %-125 % de alrededor de 1630 pg*h/mL para una dosis de 20 mg de betahistina administrada por vía intranasal; y

alrededor de 80 %-125 % de alrededor de 2940 pg*h/mL para una dosis de 40 mg de betahistina administrada por vía intranasal.

En algunas modalidades, la AUC_{0-inf} para una dosis de 5 mg de betahistina, administrada por vía intranasal, oscila de alrededor de 80 % a alrededor de 125 % de alrededor de 250 pg*h/mL, 275 pg*h/mL, 300 pg*h/mL, 350 pg*h/mL, 400 pg*h/mL, 450 pg*h/mL, 500 pg*h/mL, 600 pg*h/mL, 700 pg*h/mL, 800 pg*h/mL, 900 pg*h/mL, o 1000 pg*h/mL.

En algunas modalidades adicionales, la AUC_{0-inf} para una dosis de 5 mg de betahistina, administrada por vía intranasal, oscila de alrededor de 80 % a alrededor de 125 % de alrededor de 250 a alrededor de 350 pg*h/mL, de alrededor de 250 a alrededor de 500 pg*h/mL, de alrededor de 275 a alrededor de 375 pg*h/mL, de alrededor de 275 a alrededor de 475 pg*h/mL, de alrededor de 275 a alrededor de 575 pg*h/mL, de alrededor de 250 a 850 pg*h/mL, de alrededor de 300 a alrededor de 800 pg*h/mL, de alrededor de 300 a alrededor de 700 pg*h/mL, de alrededor de 400 a alrededor de 800 pg*h/mL, de alrededor de 500 a alrededor de 1000 pg*h/mL, de alrededor de 750 a alrededor de 1250 pg*h/mL, o de alrededor de 750 a alrededor de 1500 pg*h/mL.

En algunas modalidades, la AUC_{0-inf} para una dosis de 10 mg de

betahistina, administrada por vía intranasal, oscila de alrededor de 80 % a alrededor de 125 % de alrededor de 650 pg*h/mL, de alrededor de 700 pg*h/mL, de alrededor de 800 pg*h/mL, de alrededor de 900 pg*h/mL, de alrededor de 1000 pg*h/mL, de alrededor de 1250 pg*h/mL, de alrededor de 1500 pg*h/mL, de alrededor de 1750 pg*h/mL, o de alrededor de 2000 pg*h/mL.

En algunas modalidades adicionales, la AUC_{0-inf} para una dosis de 10 mg de betahistina, administrada por vía intranasal, oscila de alrededor de 80 % a alrededor de 125 % de alrededor de 650 a alrededor de 1000 pg*h/mL, de alrededor de 650 a alrededor de 1250 pg*h/mL, de alrededor de 700 a alrededor de 1400 pg*h/mL, de alrededor de 700 a alrededor de 1200 pg*h/mL, de alrededor de 700 a 1000 pg*h/mL, de alrededor de 800 a alrededor de 1200 pg*h/mL, de alrededor de 800 a alrededor de 1400 pg*h/mL, de alrededor de 800 a alrededor de 1600 pg*h/mL, de alrededor de 1000 a alrededor de 1500 pg*h/mL, o de alrededor de 1000 a alrededor de 2000 pg*h/mL.

En algunas modalidades, la AUC_{0-inf} para una dosis de 20 mg de betahistina, administrada por vía intranasal, oscila de alrededor de 80 % a alrededor de 125 % de alrededor de 1600 pg*h/mL, de alrededor de 1700 pg*h/mL, de alrededor de 1800

pg*h/mL, de alrededor de 1900 pg*h/mL, de alrededor de 2000 pg*h/mL, de alrededor de 2250 pg*h/mL, de alrededor de 2500 pg*h/mL, de alrededor de 2750 pg*h/mL, de alrededor de 3000 pg*h/mL, o de alrededor de 3500 pg*h/mL.

En algunas modalidades adicionales, la AUC_{0-inf} para una dosis de 20 mg de betahistina, administrada por vía intranasal, oscila de alrededor de 80 % a alrededor de 125 % de alrededor de 1600 a alrededor de 2000 pg*h/mL, de alrededor de 1600 a alrededor de 2200 pg*h/mL, de alrededor de 1600 a alrededor de 2400 pg*h/mL, de alrededor de 1600 a alrededor de 2600 pg*h/mL, de alrededor de 1800 a alrededor de 2400 pg*h/mL, de alrededor de 1800 a alrededor de 2600 pg*h/mL, de alrededor de 1800 a alrededor de 2800 pg*h/mL, de alrededor de 2000 a alrededor de 3000 pg*h/mL, de alrededor de 2000 a alrededor de 2500 pg*h/mL, de alrededor de 2000 a alrededor de 2800 pg*h/mL, de alrededor de 2250 a alrededor de 3250 pg*h/mL, de alrededor de 2250 a alrededor de 3000 pg*h/mL, de alrededor de 2500 a alrededor de 3500 pg*h/mL, o de alrededor de 2500 a alrededor de 3000 pg*h/mL.

En algunas modalidades, la AUC_{0-inf} para una dosis de 40 mg de betahistina, administrada por vía intranasal, oscila de alrededor de 80 % a alrededor de 125 % de alrededor de 2800 pg*h/mL, de alrededor de 2900 pg*h/mL, de alrededor de 2950

pg*h/mL, de alrededor de 3000 pg*h/mL, de alrededor de 3100
 pg*h/mL, de alrededor de 3200 pg*h/mL, de alrededor de 3300
 pg*h/mL, de alrededor de 3400 pg*h/mL, de alrededor de 3500
 pg*h/mL, de alrededor de 3600 pg*h/mL, de alrededor de 3700
 pg*h/mL, de alrededor de 3800 pg*h/mL, de alrededor de 3900
 pg*h/mL, de alrededor de 4000 pg*h/mL, de alrededor de 4250
 pg*h/mL, de alrededor de 4500 pg*h/mL, de alrededor de 4750
 pg*h/mL, de alrededor de 5000 pg*h/mL, de alrededor de 5250
 pg*h/mL, de alrededor de 5500 pg*h/mL, de alrededor de 5750
 pg*h/mL, o de alrededor de 6000 pg*h/mL.

En algunas modalidades adicionales, la AUC_{0-inf} para una dosis de 40 mg de betahistina, administrada por vía intranasal, oscila de alrededor de 80 % a alrededor de 125 % de alrededor de 2800 a alrededor de 3300 pg*h/mL, de alrededor de 2800 a alrededor de 3500 pg*h/mL, de alrededor de 2800 a alrededor de 3800 pg*h/mL, de alrededor de 3000 a alrededor de 3500 pg*h/mL, de alrededor de 3500 a alrededor de 3750 pg*h/mL, de alrededor de 3000 a alrededor de 4000 pg*h/mL, de alrededor de 3250 a alrededor de 4250 pg*h/mL, de alrededor de 3250 a alrededor de 4500 pg*h/mL, de alrededor de 3500 a alrededor de 4500 pg*h/mL, de alrededor de 3500 a alrededor de 4000 pg*h/mL, de alrededor de 3750 a alrededor de 4750 pg*h/mL, de alrededor de 3750 a alrededor de 4500 pg*h/mL, de alrededor de 4000 a alrededor de 5000 pg*h/mL,

de alrededor de 4500 a alrededor de 5500 pg*h/mL, o de alrededor de 5000 a alrededor de 6000 pg*h/mL.

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

En algunas modalidades la AUC_{0-inf} para una dosis de 60 mg de betahistina, administrada por vía intranasal, oscila de alrededor de 80 % a alrededor de 125 % de alrededor de 5300 a alrededor de 5800 pg*h/mL, de alrededor de 5400 a alrededor de 5900 pg*h/mL, de alrededor de 5500 a alrededor de 6000 pg*h/mL, de alrededor de 5400 a alrededor de 6200 pg*h/mL, de alrededor de 5500 a alrededor de 6400 pg*h/mL, de alrededor de 5500 a alrededor de 6700 pg*h/mL, de alrededor de 5500 a alrededor de 6900 pg*h/mL, de alrededor de 5700 a alrededor de 6300 pg*h/mL, de alrededor de 5700 a alrededor de 6500 pg*h/mL, de alrededor de 5700 a alrededor de 6700 pg*h/mL, de alrededor de 5900 a alrededor de 6500 pg*h/mL, de alrededor de 5900 a alrededor de 6700 pg*h/mL, de alrededor de 6000 a alrededor de 7250 pg*h/mL,

de alrededor de 6000 a alrededor de 7000 pg*h/mL, de alrededor de 6000 a alrededor de 7500 pg*h/mL.

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

En algunas modalidades la AUC_{0-inf} para una dosis de 80 mg de betahistina, administrada por vía intranasal, oscila de alrededor de 80 % a alrededor de 125 % de alrededor de 7300 a alrededor de 8000 pg*h/mL, de alrededor de 7500 a alrededor de 8200 pg*h/mL, de alrededor de 7500 a alrededor de 8000 pg*h/mL, de alrededor de 7500 a alrededor de 8500 pg*h/mL, de alrededor de 7750 a alrededor de 8500 pg*h/mL, de alrededor de 7750 a alrededor de 8750 pg*h/mL, de alrededor de 8000 a alrededor de 8500 pg*h/mL, de alrededor de 8000 a alrededor de 8750 pg*h/mL, de alrededor de 8000 a alrededor de 9000 pg*h/mL, de alrededor de 8250 a alrededor de 9000 pg*h/mL, de alrededor de 8250 a alrededor de 8750 pg*h/mL, de alrededor de 8250 a alrededor de 9250 pg*h/mL, de alrededor de 8500 a alrededor de 9500 pg*h/mL, o de alrededor de 8500 a alrededor de 9000 pg*h/mL.

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

En una modalidad, la biodisponibilidad relativa (F_{rel}) para 5 mg de betahistina administrada por vía intranasal es de alrededor de 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, o 25 veces la biodisponibilidad oral. En una modalidad, la biodisponibilidad relativa para 10 mg de betahistina administrada por vía intranasal es de alrededor de 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, o 29 veces la biodisponibilidad oral. En una modalidad, la biodisponibilidad relativa para 20 mg de betahistina administrada por vía intranasal es de alrededor de 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, o 42 veces la biodisponibilidad oral. En una modalidad, la biodisponibilidad relativa para 40 mg de betahistina administrada por vía intranasal es de alrededor

de 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, o 46 veces la biodisponibilidad oral. En una modalidad, la biodisponibilidad relativa para 60 mg de betahistina administrada por vía intranasal es de alrededor de 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, o 70 veces la biodisponibilidad oral. En una modalidad, la biodisponibilidad relativa para 80 mg de betahistina administrada por vía intranasal es de alrededor de 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, o 80 veces la biodisponibilidad oral. En una modalidad, la biodisponibilidad relativa para 100 mg de betahistina administrada por vía intranasal es de alrededor de 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, o 90 veces la biodisponibilidad oral.

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

En una modalidad, el $t_{1/2}$ (semivida aparente) de betahistina

determinada en función de la administración de una única dosis de la composición farmacéutica de la presente descripción es de alrededor de 0.07 h o mayor, alrededor de 0.08 h o mayor, alrededor de 0.09 h o mayor, alrededor de 0.1 h o mayor, alrededor de 0.2 h o mayor, alrededor de 0.3 h o mayor, alrededor de 0.4 h o mayor, alrededor de 0.5 h o mayor, alrededor de 0.6 h o mayor, alrededor de 0.6 h o mayor, alrededor de 0.8 h o mayor, alrededor de 0.9 h o mayor, o alrededor de 1.0 h o mayor. En una modalidad, el $t_{1/2}$ se determina en función de la administración de una única dosis de alrededor de 1 mg a alrededor de 250 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, el $t_{1/2}$ se determina en función de la administración de una única dosis de alrededor de 5 mg, alrededor de 10 mg, alrededor de 20 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 70 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 90 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 150 mg, o alrededor de 200 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, el $t_{1/2}$ (semivida aparente) de betahistina determinada en función de la administración de una única dosis de la composición farmacéutica intranasal de la presente descripción es de alrededor de 0.07 h o mayor, alrededor de 0.08

h o mayor, alrededor de 0.09 h o mayor, alrededor de 0.1 h o mayor, alrededor de 0.2 h o mayor, alrededor de 0.3 h o mayor, alrededor de 0.4 h o mayor, alrededor de 0.5 h o mayor, alrededor de 0.6 h o mayor, alrededor de 0.6 h o mayor, alrededor de 0.8 h o mayor, alrededor de 0.9 h o mayor, o alrededor de 1.0 h o mayor. En una modalidad, el $t_{1/2}$ de betahistina se determina en función de la administración de una única dosis de la composición farmacéutica intranasal de la presente descripción es de alrededor de 0.4 h o mayor, o alrededor de 0.8 h o mayor. En una modalidad, el $t_{1/2}$ de betahistina se determina en función de una única dosis de la composición farmacéutica intranasal de la presente descripción es de alrededor de 0.5 h o alrededor de 0.9 h.

En una modalidad, el $t_{1/2}$ se determina en función de la administración intranasal de una única dosis de alrededor de 1 mg a alrededor de 200 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, el $t_{1/2}$ se determina en función de la administración intranasal de una única dosis de alrededor de 5 mg, 6 mg, alrededor de 7 mg, alrededor de 8 mg, alrededor de 9 mg, alrededor de 10 mg, alrededor de 11 mg, alrededor de 12 mg, alrededor de 13 mg, alrededor de 14 mg, alrededor de 15 mg, alrededor de 16 mg, alrededor de 17 mg, alrededor de 18 mg, alrededor de 19 mg,

alrededor de 20 mg, alrededor de 21 mg, alrededor de 22 mg,
alrededor de 23 mg, alrededor de 24 mg, alrededor de 25 mg,
alrededor de 26 mg, alrededor de 27 mg, alrededor de 28 mg,
alrededor de 29 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 31 mg,
alrededor de 32 mg, alrededor de 33 mg, alrededor de 34 mg,
alrededor de 35 mg, alrededor de 36 mg, alrededor de 37 mg,
alrededor de 38 mg, alrededor de 39 mg, alrededor de 40 mg,
alrededor de 41 mg, alrededor de 42 mg, alrededor de 43 mg,
alrededor de 44 mg, alrededor de 45 mg, alrededor de 46 mg,
alrededor de 47 mg, alrededor de 48 mg, alrededor de 49 mg,
alrededor de 50 mg, alrededor de 51 mg, alrededor de 52 mg,
alrededor de 53 mg, alrededor de 54 mg, alrededor de 55 mg,
alrededor de 56 mg, alrededor de 57 mg, alrededor de 58 mg,
alrededor de 59 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 61 mg,
alrededor de 62 mg, alrededor de 63 mg, alrededor de 64 mg,
alrededor de 65 mg, alrededor de 66 mg, alrededor de 67 mg,
alrededor de 68 mg, alrededor de 69 mg, alrededor de 70 mg,
alrededor de 71 mg, alrededor de 72 mg, alrededor de 73 mg,
alrededor de 74 mg, alrededor de 75 mg, alrededor de 76 mg,
alrededor de 77 mg, alrededor de 78 mg, alrededor de 79 mg,
alrededor de 80 mg, alrededor de 81 mg, alrededor de 82 mg,
alrededor de 83 mg, alrededor de 84 mg, alrededor de 85 mg,
alrededor de 86 mg, alrededor de 87 mg, alrededor de 88 mg,
alrededor de 89 mg, alrededor de 90 mg, alrededor de 91 mg,

alrededor de 92 mg, alrededor de 93 mg, alrededor de 94 mg, alrededor de 95 mg, alrededor de 96 mg, alrededor de 97 mg, alrededor de 98 mg, alrededor de 99 mg o alrededor de 100 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, el $t_{1/2}$ se determina en función de la administración intranasal de una única dosis de alrededor de 20 mg o alrededor de 40 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En otra modalidad, el $t_{1/2}$ se determina en función de la administración de una única dosis intranasal de alrededor de 5 mg, alrededor de 10 mg, alrededor de 15 mg, alrededor de 20 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 70 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 90 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 150 mg, o alrededor de 200 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, la composición farmacéutica de la presente descripción proporciona una $C_{\text{máx}}$ detectable de 2-PAA (ácido 2-piridilacético) en la concentración de plasma humano después de la administración de una única dosis de la composición farmacéutica de la presente descripción. En una modalidad, la $C_{\text{máx}}$ de 2-PAA en la concentración de plasma humano después de la administración de una única dosis de la composición farmacéutica de la presente descripción es de al menos alrededor de 15 ng/mL o al menos alrededor de 50 ng/mL. En una modalidad, la $C_{\text{máx}}$ de 2-

PAA se mide después de la administración de una única dosis de alrededor de 1 mg a alrededor de 250 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, la $C_{\text{máx}}$ de 2-PAA se mide después de la administración de una única dosis de alrededor de 5 mg, alrededor de 10 mg, alrededor de 20 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 70 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 90 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 150 mg, o alrededor de 200 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En otras modalidades la $C_{\text{máx}}$ de 2-PAA para una dosis de 5 mg de betahistina, administrada por vía intranasal, oscila de alrededor de 80 % a alrededor de 125 % de alrededor de 65 ng/mL; de alrededor de 80 % a alrededor de 125 % de alrededor de 150 ng/mL para una dosis de 10 mg de betahistina, administrada por vía intranasal; de alrededor de 80 % a alrededor de 125 % de alrededor de 370 ng/mL para una dosis de 20 mg de betahistina, administrada por vía intranasal; y de alrededor de 80 % a alrededor de 125 % de alrededor de 520 ng/mL para una dosis de 40 mg de betahistina, administrada por vía intranasal. En otras modalidades la $C_{\text{máx}}$ de 2-PAA para una dosis de 5 mg de betahistina, administrada por vía intranasal, oscila de alrededor de 80 % a alrededor de 125 % de alrededor de 16 a alrededor de 95 ng/mL; de alrededor de 80 % a alrededor de 125 % de alrededor de 115 ng/ml a alrededor de 175 ng/ml para una

dosis de 10 mg de betahistina, administrada por vía intranasal; de alrededor de 80 % a alrededor de 125 % de alrededor de 250 a alrededor de 430 ng/mL para una dosis de 20 mg de betahistina, administrada por vía intranasal; y de alrededor de 80 % a alrededor de 125 % de alrededor de 290 a alrededor de 690 ng/mL para una dosis de 40 mg de betahistina, administrada por vía intranasal.

En una modalidad, la $C_{\text{máx}}$ de 2-PAA en la concentración de plasma humano después de la administración de una única dosis de la composición farmacéutica intranasal de la presente descripción es de al menos alrededor de 15 ng/mL o al menos alrededor de 50 ng/mL. En una modalidad, la $C_{\text{máx}}$ de 2-PAA en la concentración de plasma humano después de la administración de una única dosis de la composición farmacéutica intranasal de la presente descripción es de al menos alrededor de 10 ng/mL, al menos alrededor de 15 ng/mL, al menos alrededor de 20 ng/mL, al menos alrededor de 25 ng/mL, al menos alrededor de 30 ng/mL, al menos alrededor de 35 ng/mL, al menos alrededor de 40 ng/mL, al menos alrededor de 45 ng/mL, al menos alrededor de 50 ng/mL, al menos alrededor de 55 ng/mL, al menos alrededor de 60 ng/mL, al menos alrededor de 65 ng/mL, al menos alrededor de 70 ng/mL, al menos alrededor de 75 ng/mL, al menos alrededor de 80 ng/mL, al menos alrededor de 85 ng/mL, al menos alrededor de 90 ng/mL, al menos

alrededor de 95 ng/mL, al menos alrededor de 100 ng/mL, al menos alrededor de 150 ng/mL, al menos alrededor de 200 ng/mL, al menos alrededor de 250 ng/mL, al menos alrededor de 300 ng/mL, al menos alrededor de 400 ng/mL, al menos alrededor de 450 ng/mL, al menos alrededor de 500 ng/mL, o al menos alrededor de 550 ng/mL.

En una modalidad, la $C_{\text{máx}}$ de 2-PAA en la concentración de plasma humano después de la administración de una única dosis de la composición farmacéutica intranasal de la presente descripción es de al menos alrededor de 60 ng/mL. En una modalidad, la $C_{\text{máx}}$ de 2-PAA en la concentración de plasma humano se mide después de la administración de una única dosis de la composición farmacéutica intranasal que comprende de alrededor de 1 mg a alrededor de 200 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, la $C_{\text{máx}}$ de 2-PAA se mide después de la administración intranasal de una única dosis de alrededor de 5 mg a alrededor de 100 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, la $C_{\text{máx}}$ de 2-PAA se mide después de la administración intranasal de una única dosis de alrededor de 20 mg o alrededor de 40 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En otra modalidad, la $C_{\text{máx}}$ de 2-PAA se mide después de la administración de una única dosis intranasal de alrededor de 5 mg, alrededor de 10 mg, alrededor

de 15 mg, alrededor de 20 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 70 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 90 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 150 mg, o alrededor de 200 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, la composición farmacéutica de la presente descripción proporciona un $t_{\text{máx}}$ de 2-PAA en la concentración de plasma humano después de la administración de una única dosis de la composición farmacéutica de la presente descripción. En una modalidad, el $t_{\text{máx}}$ de 2-PAA en la concentración en plasma humano después de la administración de una única dosis de la composición farmacéutica de la presente descripción es de alrededor de 0.6 h o mayor, alrededor de 0.7 h o mayor, alrededor de 0.8 h o mayor, alrededor de 0.9 h o mayor, alrededor de 1 h o mayor, alrededor de 1.1 h o mayor, alrededor de 1.2 h o mayor, alrededor de 1.25 h o mayor, alrededor de 1.3 h o mayor, alrededor de 1.4 h o mayor o alrededor de 1.5 h o mayor. En una modalidad, el $t_{\text{máx}}$ se mide después de la administración de una única dosis de alrededor de 1 mg a alrededor de 250 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, el $t_{\text{máx}}$ se mide después de una única dosis de alrededor de 5 mg, alrededor de 10 mg, alrededor de 20 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 50 mg,

alrededor de 60 mg, alrededor de 70 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 90 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 150 mg, o alrededor de 200 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, el $t_{\text{máx}}$ de 2-PAA en la concentración de plasma humano después de la administración de una única dosis de la composición farmacéutica intranasal de la presente descripción es de alrededor de 1.0 h. En una modalidad, el $t_{\text{máx}}$ de 2-PAA en la concentración en plasma humano después de la administración de una única dosis de la composición farmacéutica intranasal de la presente descripción es de alrededor de 0.9 h o mayor, alrededor de 1.0 h o mayor, alrededor de 1.1 h o mayor, o alrededor de 1.2 h o mayor. En una modalidad, el $t_{\text{máx}}$ de 2-PAA en la concentración de plasma humano se determina después de la administración de una única dosis de la composición farmacéutica intranasal que comprende de alrededor de 1 mg a alrededor de 200 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, la $t_{\text{máx}}$ de 2-PAA se determina después de la administración intranasal de una única dosis de alrededor de 5 mg a alrededor de 100 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, la $t_{\text{máx}}$ de 2-PAA se determina después de la administración intranasal de una única dosis de alrededor de 20 mg o alrededor de 40 mg de

betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En otra modalidad, la $t_{\text{máx}}$ de 2-PAA se determina después de la administración de una única dosis intranasal de alrededor de 5 mg, alrededor de 10 mg, alrededor de 15 mg, alrededor de 20 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 70 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 90 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 150 mg, o alrededor de 200 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, la composición farmacéutica de la presente descripción proporciona una $AUC_{0-\text{última}}$ de 2-PAA en la concentración en plasma humano después de la administración de una única dosis de la composición farmacéutica de la presente descripción de al menos alrededor de 100 h*ng/mL, al menos alrededor de 200 h*ng/mL, al menos alrededor de 250 h*ng/mL, al menos alrededor de 300 h*ng/mL, al menos alrededor de 400 h*ng/mL, al menos alrededor de 500 h*ng/mL, al menos alrededor de 600 h*ng/mL, al menos alrededor de 700 h*ng/mL, al menos alrededor de 800 h*ng/mL, al menos alrededor de 900 h*ng/mL, al menos alrededor de 1000 h*ng/mL, al menos alrededor de 1100 h*ng/mL, al menos alrededor de 1200 h*ng/mL, al menos alrededor de 1300 h*ng/mL, al menos alrededor de 1400 h*ng/mL, al menos alrededor de 1500 h*ng/mL, al menos alrededor de 1600 h*ng/mL,

al menos alrededor de 1700 h*ng/mL, al menos alrededor de 1800 h*ng/mL, al menos alrededor de 1900 h*ng/mL, al menos alrededor de 2000 h*ng/mL, al menos alrededor de 2100 h*ng/mL, al menos alrededor de 2200 h*ng/mL, al menos alrededor de 2300 h*ng/mL, al menos alrededor de 2400 h*ng/mL, al menos alrededor de 2500 h*ng/mL, al menos alrededor de 2600 h*ng/mL, al menos alrededor de 2700 h*ng/mL, al menos alrededor de 2800 h*ng/mL, al menos alrededor de 2900 h*ng/mL, al menos alrededor de 3000 h*ng/mL, al menos alrededor de 3100 h*ng/mL, al menos alrededor de 3200 h*ng/mL, al menos alrededor de 3300 h*ng/mL, al menos alrededor de 3400 h*ng/mL, o al menos alrededor de 3500 h*ng/mL. En una modalidad, la $AUC_{0-última}$ de 2-PAA se mide después de la administración de una única dosis de alrededor de 1 mg a alrededor de 200 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, la $AUC_{0-última}$ de 2-PAA en la concentración de plasma humano se determina después de la administración de una única dosis de la composición farmacéutica intranasal que comprende de alrededor de 1 mg a alrededor de 200 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, la $AUC_{0-última}$ de 2-PAA se determina después de una única dosis de alrededor de 5 mg a alrededor de 100 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En una

modalidad, la $AUC_{0-última}$ de 2-PAA se determina después de la administración de una única dosis de alrededor de 20 mg o alrededor de 40 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En otra modalidad, la $AUC_{0-última}$ de 2-PAA se determina después de la administración de una única dosis intranasal de alrededor de 5 mg, alrededor de 10 mg, alrededor de 15 mg, alrededor de 20 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 70 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 90 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 150 mg, o alrededor de 200 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable.

En diversas modalidades, la $AUC_{0-última}$ de 2-PAA oscila de alrededor de 80 %-125 % de alrededor de 390 ng*h/mL para una dosis de 5 mg de betahistina administrada por vía intranasal; alrededor de 80 %-125 % de alrededor de 730 ng*h/mL para una dosis de 10 mg de betahistina administrada por vía intranasal; alrededor de 80 %-125 % de alrededor de 2000 ng*h/mL para una dosis de 20 mg de betahistina administrada por vía intranasal; y alrededor de 80 %-125 % de alrededor de 2800 ng*h/mL para una dosis de 40 mg de betahistina administrada por vía intranasal.

En una modalidad, la composición farmacéutica de la presente descripción proporciona una AUC_{0-inf} de 2-PAA en la concentración

en plasma humano después de la administración de una única dosis de la composición farmacéutica de la presente descripción de al menos alrededor de 100 h*ng/mL, al menos alrededor de 200 h*ng/mL, al menos alrededor de 250 h*ng/mL, al menos alrededor de 300 h*ng/mL, al menos alrededor de 400 h*ng/mL, al menos alrededor de 500 h*ng/mL, al menos alrededor de 600 h*ng/mL, al menos alrededor de 700 h*ng/mL, al menos alrededor de 800 h*ng/mL, al menos alrededor de 900 h*ng/mL, al menos alrededor de 1000 h*ng/mL, al menos alrededor de 1100 h*ng/mL, al menos alrededor de 1200 h*ng/mL, al menos alrededor de 1300 h*ng/mL, al menos alrededor de 1400 h*ng/mL, al menos alrededor de 1500 h*ng/mL, al menos alrededor de 1600 h*ng/mL, al menos alrededor de 1700 h*ng/mL, al menos alrededor de 1800 h*ng/mL, al menos alrededor de 1900 h*ng/mL, al menos alrededor de 2000 h*ng/mL, al menos alrededor de 2100 h*ng/mL, al menos alrededor de 2200 h*ng/mL, al menos alrededor de 2300 h*ng/mL, al menos alrededor de 2400 h*ng/mL, al menos alrededor de 2500 h*ng/mL, al menos alrededor de 2600 h*ng/mL, al menos alrededor de 2700 h*ng/mL, al menos alrededor de 2800 h*ng/mL, al menos alrededor de 2900 h*ng/mL, al menos alrededor de 3000 h*ng/mL, al menos alrededor de 3100 h*ng/mL, al menos alrededor de 3200 h*ng/mL, al menos alrededor de 3300 h*ng/mL, al menos alrededor de 3400 h*ng/mL, o al menos alrededor de 3500 h*ng/mL. En una modalidad, la AUC_{0-inf} de 2-PAA se mide después de la administración de una única dosis

de alrededor de 1 mg a alrededor de 200 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, la AUC_{0-inf} de 2-PAA en la concentración de plasma humano se determina después de la administración de una única dosis de la composición farmacéutica intranasal que comprende de alrededor de 1 mg a alrededor de 200 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, la AUC_{0-inf} de 2-PAA se determina después de una única dosis de alrededor de 5 mg a alrededor de 100 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, la AUC_{0-inf} de 2-PAA se determina después de la administración de una única dosis de alrededor de 20 mg o alrededor de 40 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable. En otra modalidad, la AUC_{0-inf} de 2-PAA se determina después de la administración de una única dosis intranasal de alrededor de 5 mg, alrededor de 10 mg, alrededor de 15 mg, alrededor de 20 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 70 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 90 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 150 mg, o alrededor de 200 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable.

En diversas modalidades, la AUC_{0-inf} de 2-PAA oscila de alrededor

de 80 %-125 % de alrededor de 430 ng*h/mL para una dosis de 5 mg de betahistina administrada por vía intranasal; alrededor de 80 %-125 % de alrededor de 760 ng*h/mL para una dosis de 10 mg de betahistina administrada por vía intranasal; alrededor de 80 %-125 % de alrededor de 2000 ng*h/mL para una dosis de 20 mg de betahistina administrada por vía intranasal; y alrededor de 80 %-125 % de alrededor de 2900 ng*h/mL para una dosis de 40 mg de betahistina administrada por vía intranasal.

En una modalidad, el $t_{1/2}$ (semivida aparente) de 2-PAA se determina en función de la administración de una única dosis de la composición farmacéutica de la presente descripción es de alrededor de 2.5 h o mayor, alrededor de 2.6 h o mayor, alrededor de 2.7 h o mayor, alrededor de 2.8 h o mayor, alrededor de 2.9 h o mayor, alrededor de 3.0 h o mayor, alrededor de 3.1 h o mayor, alrededor de 3.2 h o mayor, alrededor de 3.3 h o mayor, alrededor de 3.4 h o mayor, alrededor de 3.5 h o mayor, alrededor de 3.6 h o mayor, alrededor de 3.7 h o mayor, alrededor de 3.8 h o mayor, alrededor de 3.9 h o mayor, alrededor de 4.0 h o mayor, alrededor de 4.1 h o mayor, alrededor de 4.2 h o mayor, alrededor de 4.3 h o mayor, alrededor de 4.4 h o mayor o alrededor de 4.5 o mayor. En una modalidad, el $t_{1/2}$ de 2-PAA se determina en función de la administración de una única dosis de alrededor de 1 mg a alrededor de 200 mg de betahistina o una sal

farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, el $t_{1/2}$ de 2-PAA se determina en función de la administración de una única dosis de alrededor de 5 mg, alrededor de 10 mg, alrededor de 20 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 70 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 90 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 150 mg, o alrededor de 200 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable.

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

En una modalidad, la composición farmacéutica de la presente descripción puede ser útil en métodos para su uso en el tratamiento o la profilaxis de disfunción el oído interno o trastorno del oído interno. En una modalidad, los trastornos del

oído interno incluyen tinnitus, vértigo vestibular, enfermedad de Meniere, infección o inflamación del oído interno, trastorno autoinmunitario del oído o pérdida auditiva. En una modalidad, la composición farmacéutica de la presente descripción puede ser útil en métodos para su uso en el tratamiento o la profilaxis de tinnitus, vértigo vestibular, enfermedad de Meniere y pérdida auditiva. En una modalidad, la composición farmacéutica de la presente descripción puede ser útil para tratar el vértigo vestibular. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la presente descripción puede ser útil para tratar la enfermedad de Meniere. En una modalidad, el vértigo vestibular puede incluir vértigo postural paroxístico benigno, neuritis vestibular y otros vértigos vestibulares periféricos.

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

En una modalidad, la composición farmacéutica de la presente descripción puede ser útil en métodos para su uso en el

tratamiento o la profilaxis de la disfunción de la trompa de Eustaquio.

En una modalidad, la composición farmacéutica de la presente descripción puede ser útil para tratar o aliviar los síntomas del trastorno del oído interno. En una modalidad, la disfunción del oído interno y/o los síntomas del trastorno del oído interno incluyen pérdida auditiva (que incluye pérdida auditiva aguda), tinnitus, náuseas y somnolencia. En una modalidad, la composición farmacéutica de la presente descripción puede ser útil para tratar la pérdida auditiva. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la presente descripción puede ser útil para tratar la pérdida auditiva aguda.

En una modalidad, la composición farmacéutica de la presente descripción puede ser útil como parte de una terapia vestibular. En algunas modalidades, la terapia vestibular es rehabilitación vestibular.

En una modalidad, la composición farmacéutica de la presente descripción puede ser útil para la rehabilitación vestibular. En una modalidad, la composición farmacéutica de la presente descripción puede ser útil para tratar el trastorno del oído interno o los síntomas de este junto con la rehabilitación

vestibular. En una modalidad, la composición farmacéutica de la presente descripción puede ser útil para tratar el trastorno del oído interno o los síntomas de este para facilitar la rehabilitación vestibular.

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

Sin limitarse a ninguna teoría, la composición farmacéutica de la presente descripción puede contribuir a un aumento en el flujo sanguíneo en el oído interno, tal como flujo sanguíneo coclear o vestibular y/o el flujo sanguíneo cerebral. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la presente descripción puede aumentar el reemplazo de histamina y potenciar la liberación de histamina en el sistema nervioso central (SNC), lo que puede equilibrar la actividad neuronal de los complejos con núcleos vestibulares en ambos lados del sistema vestibular. En una modalidad, las composiciones farmacéuticas de la presente descripción pueden inhibir la activación de las neuronas en los

núcleos vestibulares. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la presente descripción puede contribuir con la regulación por aumento de histamina, lo que induce a una estimulación cerebral general y favorece la actividad sensoriomotriz. En una modalidad, las composiciones farmacéuticas de la presente descripción pueden facilitar la compensación vestibular y/o la compensación vestibular central.

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas de la presente descripción pueden ser útiles para tratar afecciones o enfermedades moduladas mediante histamina. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la presente descripción puede ser útiles para tratar afecciones o enfermedades moduladas mediante H1R. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas de la presente descripción pueden ser útiles para tratar afecciones o enfermedades moduladas mediante H3R.

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas de la presente descripción pueden ser útiles para tratar la obesidad, trastornos alimenticios, trastornos cognitivos, trastornos de déficit de atención, procesos de memoria, demencia y trastornos cognitivos tales como enfermedad de Alzheimer y trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastorno bipolar, potenciación cognitiva, déficits cognitivos en trastornos

psiquiátricos, déficits de memoria, déficits de aprendizaje, demencia, deterioro cognitivo leve, migraña, alteración del humor y la atención, cinetosis, narcolepsia, inflamación neurogénica, trastorno obsesivo compulsivo, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, depresión, epilepsia, convulsiones; trastornos del sueño tales como narcolepsia, disfunción vestibular tal como enfermedad de Meniere, migraña, cinetosis, dolor, abuso de drogas, depresión, epilepsia, desfase horario, insomnio, síndrome de Tourette, vértigo, y similares, así como trastornos cardiovasculares tales como infarto de miocardio agudo, cáncer tal como carcinoma cutáneo, carcinoma medular tiroideo y melanoma; trastornos respiratorios tales como asma, trastornos gastrointestinales, inflamación, y choque séptico, diabetes, diabetes tipo II, síndrome de insulinoresistencia, síndrome metabólico, síndrome de ovario poliquístico, Síndrome X, y similares.

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas de la presente descripción pueden ser útiles para tratar la obesidad, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, enfermedad cerebrovascular, demencia, narcolepsia, trastornos del sueño, Parkinson, adicciones, esquizofrenia, síndrome de Tourette y/o enfermedad de Alzheimer.

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas de la presente descripción pueden ser útiles para tratar o reducir el aumento de peso. En algunas modalidades, el aumento de peso no deseado puede ser desencadenado por la administración de determinados fármacos. Por ejemplo, los fármacos antipsicóticos que actúan en los receptores de histamina, tales como olanzapina, pueden desencadenar el aumento de peso (Barak et ál. *Journal of Psychopharmacology*, 2016, Vol. 30(3) 237-241; que se incorpora a la presente en su totalidad mediante referencia). Por consiguiente, en una modalidad, la presente descripción proporciona un método para reducir el aumento de peso inducido por fármacos antipsicóticos que actúan sobre los receptores de histamina, que comprende la administración intranasal de la composición farmacéutica de la presente descripción.

En una modalidad de la presente descripción, la betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta pueden administrarse a un sujeto que la necesita mediante vías que incluyen nasal (por ejemplo, solución, aerosol, gotas, geles), oral (por ejemplo, comprimidos, cápsulas, gránulos, jarabes, elíxires o polvos) sublingual, bucal, parenteral (por ejemplo, inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intratecal o intracisternal), o técnicas de infusión (por ejemplo, como suspensiones o soluciones no acuosas o acuosas inyectables

estériles), tópica (por ejemplo, parche cutáneo de liberación de fármaco, crema o ungüento), intravaginal, mediante poción, transdérmica, intradérmica, pulmonar, intrauterina, mediante el uso de un aerosol, o rectal (por ejemplo, supositorios, en formulaciones unitarias de dosificación que contienen diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables). En una modalidad, la betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta se administra por vía nasal. En una modalidad, la betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta se administra mediante administración intranasal.

En una modalidad, la administración intranasal de la composición farmacéutica de la presente descripción es favorable para permitir la administración sistémica no invasiva. En otra modalidad, la administración intranasal de la composición farmacéutica de la presente descripción impide o reduce el metabolismo de primer paso de la betahistina (en comparación con la betahistina oral). En una modalidad, la administración intranasal de la composición farmacéutica de la presente descripción impide o reduce los efectos secundarios gástricos (en comparación con la betahistina oral). En otra modalidad, la administración intranasal de la composición farmacéutica de la presente descripción es favorable para lograr el inicio rápido de la acción de la betahistina.

En una modalidad, la composición farmacéutica de la presente descripción se administra por vía nasal en gotas, aerosol, gel, ungüento, crema, polvo o suspensión. En una modalidad, la composición farmacéutica de la presente descripción se administra por vía nasal mediante el uso de un dispensador o un dispositivo (por ejemplo, una ampolla de única dosis, un aerosol medido, un atomizador, un nebulizador, una bomba, una almohadilla nasal, una esponja nasal o una cápsula de gelatina dura) o cualquier otro método de administración nasal conocido en la bibliografía farmacéutica.

En una modalidad, los dispositivos para la administración nasal de las composiciones farmacéuticas líquidas de la presente descripción incluyen una pipeta (por ejemplo, pipetas de dosis unitaria); un gotero que incluye goteros de múltiples dosis; un catéter rhinyle; un inhalador de vapor; bombas mecánicas de aerosol, que incluyen botellas para apretar, bombas de aerosol de múltiples dosis con dosis medida, bombas de aerosol de dosis única o doble; sistemas de aerosol con propulsión de gas / atomizadores y nebulizadores/atomizadores eléctricos. En una modalidad, los dispositivos para administración nasal de las composiciones farmacéuticas en polvo de la presente descripción incluyen atomizadores de polvo mecánicos, inhaladores accionados

por la respiración o insufladores que incluyen dispositivos de administración bidireccionales accionados por la respiración. Los dispositivos se resumen brevemente en una revisión de Djupesland (Drug Deliv. and Transl. Res. (2013) 3:42-62), que se incorpora a la presente en su totalidad mediante referencia.

En una modalidad, la composición farmacéutica de la presente descripción se administra en la cavidad nasal en dosis medidas. En una modalidad, es posible utilizar un aerosol nasal de dosis medida para administrar la composición farmacéutica de la presente descripción. En otra modalidad, es posible utilizar una bomba de aerosol nasal para administrar la composición farmacéutica de la presente descripción en dosis medidas. En una modalidad, es posible utilizar una bomba atomizadora de aerosol para administrar la composición farmacéutica de la presente descripción en dosis medidas.

En una modalidad, es posible utilizar un inhalador nasal de dosis medida presurizado (pMDI) para administrar la composición farmacéutica de la presente descripción en dosis medidas. En una modalidad, la formulación nasal presurizada de la presión puede ser una formulación en aerosol. Dicha formulación en aerosol incluye, en una modalidad, betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta en un envase presurizado con

un propulsor adecuado, tal como hidrofluoroalcanos (HFA), dióxido de carbono u otro propulsor adecuado conocido en la técnica. En una modalidad, el aerosol también puede contener un tensioactivo tal como lecitina. La dosis de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta puede ser controlada mal proporcionar una válvula medida.

En otra modalidad, la composición farmacéutica de la presente descripción se administra en la cavidad nasal mediante medios conocidos, por ejemplo, con un gotero, pipeta o aerosol.

En una modalidad, una composición farmacéutica tópica de la presente descripción puede proporcionarse en forma de un polvo seco, por ejemplo, una mezcla en polvo del compuesto en una base en polvo adecuada tal como lactosa, almidón, derivados de almidón tales como hidroxipropilmetilcelulosa y polivinil pirrolidona (PVP). En una modalidad, el portador en polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en cápsulas o cartuchos de gelatina o envases de blísteres desde los cuales puede administrarse el polvo por medio de un inhalador.

En las formulaciones para administración en el tracto

respiratorio, que incluyen formulaciones intranasales, el tamaño de partícula de la composición farmacéutica, cuando corresponda, debería ser menor que 100 micrómetros, menor que 50 micrómetros, menor que 25 micrómetros, menor que 20 micrómetros, menor que 15 micrómetros o menor que 10 micrómetros. En una modalidad, el tamaño de partícula de la composición farmacéutica nasal es menor que 10 micrómetros, cuando corresponde. En una modalidad, la D_{50} del tamaño de partícula de la composición farmacéutica nasal es menor que 10 micrómetros, cuando corresponde. En una modalidad, la D_{90} del tamaño de partícula de la composición farmacéutica nasal es menor que 10 micrómetros, cuando corresponde.

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas intranasales de la presente descripción en forma de aerosol proporcionan una distribución del tamaño de gotas $D_v(50)$ de alrededor de 150 μm a alrededor de 300 μm , lo que incluye alrededor de 160 μm , alrededor de 170 μm , alrededor de 180 μm , alrededor de 190 μm , alrededor de 200 μm , alrededor de 210 μm , alrededor de 220 μm , alrededor de 230 μm , alrededor de 240 μm , alrededor de 250 μm , alrededor de 260 μm , alrededor de 270 μm , alrededor de 280 μm , alrededor de 290 μm , o alrededor de 300 μm , lo que incluye todos los intervalos entre cualquiera de estos valores, cuando se evalúa a una distancia de activación de alrededor de 20 mm a alrededor de 50 mm con una fuerza de activación de alrededor de

5 kg, alrededor de 6 kg, o alrededor de 7 kg.

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas intranasales de la presente descripción en forma de aerosol proporcionan una distribución del tamaño de gotas $Dv(90)$ de alrededor de 380 μm a alrededor de 650 μm , lo que incluye alrededor de 380 μm , alrededor de 390 μm , alrededor de 400 μm , alrededor de 410 μm , alrededor de 420 μm , alrededor de 430 μm , alrededor de 440 μm , alrededor de 450 μm , alrededor de 460 μm , alrededor de 470 μm , alrededor de 480 μm , alrededor de 490 μm , alrededor de 500 μm , alrededor de 510 μm , alrededor de 520 μm , alrededor de 530 μm , alrededor de 540 μm , alrededor de 550 μm , alrededor de 560 μm , alrededor de 570 μm , alrededor de 580 μm , alrededor de 590 μm , alrededor de 600 μm , alrededor de 610 μm , alrededor de 620 μm , alrededor de 630 μm , alrededor de 640 μm , alrededor de 650 μm , lo que incluye todos los intervalos entre cualquiera de estos valores, cuando se evalúa a una distancia de activación alrededor de 20 mm a alrededor de 50 mm con una fuerza de activación de alrededor de 5 kg, alrededor de 6 kg, o alrededor de 7 kg.

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas de la presente descripción se administran 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 8, 9 o 10 veces al día. En una modalidad, las composiciones farmacéuticas de la presente descripción se administran una o más veces al día, donde cada dosis administra una cantidad controlada, medida o

fijs de la betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas de la presente descripción se administran en la cavidad nasal en una dosis unitaria que contiene alrededor de 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, o 50 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta. Por ejemplo, si se utiliza un aerosol nasal medido, una dosis de aerosol contiene alrededor de 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, o 50 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta. En otra modalidad, la presente descripción se administra en la cavidad nasal en una dosis unitaria que contiene alrededor de 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, o 50 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta. En una modalidad, la presente descripción se administra en la cavidad nasal en una dosis unitaria que contiene alrededor de 20 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas de la presente descripción se administran en la cavidad nasal en una dosis unitaria que contiene alrededor de 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80,

85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, o 200 mg de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

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

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas intranasales de la presente descripción se administran 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 8, 9 o 10 veces al día. En una modalidad, las composiciones farmacéuticas intranasales de la presente descripción se administran una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, cinco veces al día, o seis veces al día, donde cada dosis administra una cantidad controlada medida o fija de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta. En algunas modalidades, la composición farmacéutica intranasal de la presente descripción se administra tres veces al día. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas intranasales de la presente descripción se administran hasta seis veces al día.

En una modalidad, la composición farmacéutica intranasal de la

presente descripción se administra para proporcionar una dosis diaria de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta en alrededor de 0.01 mg/kg a alrededor de 20 mg/kg del peso corporal de un paciente humano, lo que incluye alrededor de 0.01 mg/kg, alrededor de 0.02 mg/kg, alrededor de 0.03 mg/kg, alrededor de 0.04 mg/kg, alrededor de 0.05 mg/kg, alrededor de 0.06 mg/kg, alrededor de 0.07 mg/kg, alrededor de 0.08 mg/kg, alrededor de 0.09 mg/kg, alrededor de 0.1 mg/kg, alrededor de 0.12 mg/kg, alrededor de 0.14 mg/kg, alrededor de 0.16 mg/kg, alrededor de 0.18 mg/kg, alrededor de 0.2 mg/kg, alrededor de 0.22 mg/kg, alrededor de 0.24 mg/kg, alrededor de 0.26 mg/kg, alrededor de 0.28 mg/kg, alrededor de 0.3 mg/kg, alrededor de 0.32 mg/kg, alrededor de 0.34 mg/kg, alrededor de 0.36 mg/kg, alrededor de 0.38 mg/kg, alrededor de 0.4 mg/kg, alrededor de 0.42 mg/kg, alrededor de 0.44 mg/kg, alrededor de 0.46 mg/kg, alrededor de 0.48 mg/kg, alrededor de 0.5 mg/kg, alrededor de 0.52 mg/kg, alrededor de 0.54 mg/kg, alrededor de 0.56 mg/kg, alrededor de 0.58 mg/kg, alrededor de 0.6 mg/kg, alrededor de 0.62 mg/kg, alrededor de 0.64 mg/kg, alrededor de 0.66 mg/kg, alrededor de 0.68 mg/kg, alrededor de 0.7 mg/kg, alrededor de 0.72 mg/kg, alrededor de 0.74 mg/kg, alrededor de 0.76 mg/kg, alrededor de 0.78 mg/kg, alrededor de 0.8 mg/kg, alrededor de 0.82 mg/kg, alrededor de 0.84 mg/kg, alrededor de 0.86 mg/kg, alrededor de 0.88 mg/kg, alrededor de 0.9 mg/kg, alrededor de

0.92 mg/kg, alrededor de 0.94 mg/kg, alrededor de 0.96 mg/kg, alrededor de 0.98 mg/kg, alrededor de 1.0 mg/kg, alrededor de 1.1 mg/kg, alrededor de 1.2 mg/kg, alrededor de 1.3 mg/kg, alrededor de 1.4, mg/kg alrededor de 1.5 mg/kg, alrededor de 1.6 mg/kg, alrededor de 1.7 mg/kg, alrededor de 1.8 mg/kg, alrededor de 1.9 mg/kg, alrededor de 2 mg/kg, alrededor de 2.1 mg/kg, alrededor de 2.2 mg/kg, alrededor de 2.3 mg/kg, alrededor de 2.4 mg/kg, alrededor de 2.5 mg/kg, alrededor de 2.6 mg/kg, alrededor de 2.7 mg/kg, alrededor de 2.8 mg/kg, alrededor de 2.9 mg/kg, alrededor de 3 mg/kg, alrededor de 3.1 mg/kg, alrededor de 3.2 mg/kg, alrededor de 3.3 mg/kg, alrededor de 3.4 mg/kg, alrededor de 3.5 mg/kg, alrededor de 3.6 mg/kg, alrededor de 3.7 mg/kg, alrededor de 3.8 mg/kg, alrededor de 3.9 mg/kg, alrededor de 4 mg/kg, alrededor de 4.1 mg/kg, alrededor de 4.2 mg/kg, alrededor de 4.3 mg/kg, alrededor de 4.4 mg/kg, alrededor de 4.5 mg/kg, alrededor de 4.6 mg/kg, alrededor de 4.7 mg/kg, alrededor de 4.8 mg/kg, alrededor de 4.9 mg/kg, alrededor de 5 mg/kg, alrededor de 5.1 mg/kg, alrededor de 5.2 mg/kg, alrededor de 5.3 mg/kg, alrededor de 5.4 mg/kg, alrededor de 5.5 mg/kg, alrededor de 5.6 mg/kg, alrededor de 5.7 mg/kg, alrededor de 5.8 mg/kg, alrededor de 5.9 mg/kg, alrededor de 6 mg/kg, alrededor de 6.1 mg/kg, alrededor de 6.2 mg/kg, alrededor de 6.3 mg/kg, alrededor de 6.4 mg/kg, alrededor de 6.5 mg/kg, alrededor de 6.6 mg/kg, alrededor de 6.7 mg/kg, alrededor de 6.8 mg/kg, alrededor de 6.9 mg/kg,

alrededor de 7 mg/kg, alrededor de 7.1 mg/kg, alrededor de 7.2 mg/kg, alrededor de 7.3 mg/kg, alrededor de 7.4 mg/kg, alrededor de 7.5 mg/kg, alrededor de 7.6 mg/kg, alrededor de 7.7 mg/kg, alrededor de 7.8 mg/kg, alrededor de 7.9 mg/kg, alrededor de 8 mg/kg, alrededor de 8.1 mg/kg, alrededor de 8.2 mg/kg, alrededor de 8.3 mg/kg, alrededor de 8.4 mg/kg, alrededor de 8.5 mg/kg, alrededor de 8.6 mg/kg, alrededor de 8.7 mg/kg, alrededor de 8.8 mg/kg, alrededor de 8.9 mg/kg, alrededor de 9 mg/kg, alrededor de 9.1 mg/kg, alrededor de 9.2 mg/kg, alrededor de 9.3 mg/kg, alrededor de 9.4 mg/kg, alrededor de 9.5 mg/kg, alrededor de 9.6 mg/kg, alrededor de 9.7 mg/kg, alrededor de 9.8 mg/kg, alrededor de 9.9 mg/kg, alrededor de 10 mg/kg, alrededor de 11.1 mg/kg, alrededor de 11.2 mg/kg, alrededor de 11.3 mg/kg, alrededor de 11.4, mg/kg alrededor de 11.5 mg/kg, alrededor de 11.6 mg/kg, alrededor de 11.7 mg/kg, alrededor de 11.8 mg/kg, alrededor de 11.9 mg/kg, alrededor de 12 mg/kg, alrededor de 12.1 mg/kg, alrededor de 12.2 mg/kg, alrededor de 12.3 mg/kg, alrededor de 12.4 mg/kg, alrededor de 12.5 mg/kg, alrededor de 12.6 mg/kg, alrededor de 12.7 mg/kg, alrededor de 12.8 mg/kg, alrededor de 12.9 mg/kg, alrededor de 13 mg/kg, alrededor de 13.1 mg/kg, alrededor de 13.2 mg/kg, alrededor de 13.3 mg/kg, alrededor de 13.4 mg/kg, alrededor de 13.5 mg/kg, alrededor de 13.6 mg/kg, alrededor de 13.7 mg/kg, alrededor de 13.8 mg/kg, alrededor de 13.9 mg/kg, alrededor de 14 mg/kg, alrededor de 14.1 mg/kg,

alrededor de 14.2 mg/kg, alrededor de 14.3 mg/kg, alrededor de 14.4 mg/kg, alrededor de 14.5 mg/kg, alrededor de 14.6 mg/kg, alrededor de 14.7 mg/kg, alrededor de 14.8 mg/kg, alrededor de 14.9 mg/kg, alrededor de 15 mg/kg, alrededor de 15.1 mg/kg, alrededor de 15.2 mg/kg, alrededor de 15.3 mg/kg, alrededor de 15.4 mg/kg, alrededor de 15.5 mg/kg, alrededor de 15.6 mg/kg, alrededor de 15.7 mg/kg, alrededor de 15.8 mg/kg, alrededor de 15.9 mg/kg, alrededor de 16 mg/kg, alrededor de 16.1 mg/kg, alrededor de 16.2 mg/kg, alrededor de 16.3 mg/kg, alrededor de 16.4 mg/kg, alrededor de 16.5 mg/kg, alrededor de 16.6 mg/kg, alrededor de 16.7 mg/kg, alrededor de 16.8 mg/kg, alrededor de 16.9 mg/kg, alrededor de 17 mg/kg, alrededor de 17.1 mg/kg, alrededor de 17.2 mg/kg, alrededor de 17.3 mg/kg, alrededor de 17.4 mg/kg, alrededor de 17.5 mg/kg, alrededor de 17.6 mg/kg, alrededor de 17.7 mg/kg, alrededor de 17.8 mg/kg, alrededor de 17.9 mg/kg, alrededor de 18 mg/kg, alrededor de 18.1 mg/kg, alrededor de 18.2 mg/kg, alrededor de 18.3 mg/kg, alrededor de 18.4 mg/kg, alrededor de 18.5 mg/kg, alrededor de 18.6 mg/kg, alrededor de 18.7 mg/kg, alrededor de 18.8 mg/kg, alrededor de 18.9 mg/kg, alrededor de 19 mg/kg, alrededor de 19.1 mg/kg, alrededor de 19.2 mg/kg, alrededor de 19.3 mg/kg, alrededor de 19.4 mg/kg, alrededor de 19.5 mg/kg, alrededor de 19.6 mg/kg, alrededor de 19.7 mg/kg, alrededor de 19.8 mg/kg, alrededor de 19.9 mg/kg, o alrededor de 20 mg/kg, lo que incluye todos los

intervalos entre cualquiera de estos valores.

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas intranasales de la presente descripción se administran para proporcionar una dosis diaria de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta en alrededor de 1 mg a alrededor de 200 mg por paciente. En otra modalidad, una composición farmacéutica intranasales de la presente descripción se administra para proporcionar una dosis diaria de betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta en alrededor de 5 mg a alrededor de 100 mg.

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas intranasales de la presente descripción comprenden betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta en una concentración de alrededor de 1 mg/mL a alrededor de 1000 mg/mL. En otra modalidad, la composición farmacéutica intranasal de la presente descripción comprende betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta en alrededor de 10 mg/mL a alrededor de 400 mg/mL, lo que incluye alrededor de 10 mg/mL, alrededor de 15 mg/mL, alrededor de 20 mg/mL, alrededor de 25 mg/mL, alrededor de 30 mg/mL, alrededor de 35 mg/mL, alrededor de 40 mg/mL, alrededor de 45 mg/mL, alrededor de 50 mg/mL, alrededor de 55 mg/mL, alrededor de 60 mg/mL, alrededor de 65 mg/mL, alrededor de 70 mg/mL, alrededor de 75 mg/mL, alrededor de 80 mg/mL, alrededor de 85 mg/mL, alrededor de 90 mg/mL, alrededor de 95

mg/mL, alrededor de 100 mg/mL, alrededor de 105 mg/mL, alrededor de 110 mg/mL, alrededor de 115 mg/mL, alrededor de 120 mg/mL, alrededor de 125 mg/mL, alrededor de 130 mg/mL, alrededor de 135 mg/mL, alrededor de 140 mg/mL, alrededor de 145 mg/mL, alrededor de 150 mg/mL, alrededor de 155 mg/mL, alrededor de 160 mg/mL, alrededor de 165 mg/mL, alrededor de 170 mg/mL, alrededor de 175 mg/mL, alrededor de 180 mg/mL, alrededor de 185 mg/mL, alrededor de 190 mg/mL, alrededor de 195 mg/mL, alrededor de 200 mg/mL, alrededor de 205 mg/mL, alrededor de 210 mg/mL, alrededor de 215 mg/mL, alrededor de 220 mg/mL, alrededor de 225 mg/mL, alrededor de 230 mg/mL, alrededor de 235 mg/mL, alrededor de 240 mg/mL, alrededor de 245 mg/mL, alrededor de 250 mg/mL, alrededor de 255 mg/mL, alrededor de 260 mg/mL, alrededor de 265 mg/mL, alrededor de 270 mg/mL, alrededor de 275 mg/mL, alrededor de 280 mg/mL, alrededor de 285 mg/mL, alrededor de 290 mg/mL, alrededor de 295 mg/mL, alrededor de 300 mg/mL, alrededor de 305 mg/mL, alrededor de 310 mg/mL, alrededor de 315 mg/mL, alrededor de 320 mg/mL, alrededor de 325 mg/mL, alrededor de 330 mg/mL, alrededor de 335 mg/mL, alrededor de 340 mg/mL, alrededor de 345 mg/mL, alrededor de 350 mg/mL, alrededor de 355 mg/mL, alrededor de 360 mg/mL, alrededor de 365 mg/mL, alrededor de 370 mg/mL, alrededor de 375 mg/mL, alrededor de 380 mg/mL, alrededor de 385 mg/mL, alrededor de 390 mg/mL, alrededor de 395 mg/mL, o alrededor de 400 mg/mL, lo que incluye todos los intervalos entre cualquiera de estos

valores.

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas intranasales de la presente descripción comprenden betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta que se administran en una dosis unitaria o dosis medida de alrededor de 1 μ L a alrededor de 1000 μ L, lo que incluye alrededor de 1 μ L, alrededor de 10 μ L, alrededor de 20 μ L, alrededor de 30 μ L, alrededor de 40 μ L, alrededor de 50 μ L, alrededor de 60 μ L, alrededor de 70 μ L, alrededor de 80 μ L, alrededor de 90 μ L, alrededor de 100 μ L, alrededor de 110 μ L, alrededor de 120 μ L, alrededor de 130 μ L, alrededor de 140 μ L, alrededor de 150 μ L, alrededor de 160 μ L, alrededor de 170 μ L, alrededor de 180 μ L, alrededor de 190 μ L, alrededor de 200 μ L, alrededor de 210 μ L, alrededor de 220 μ L, alrededor de 230 μ L, alrededor de 240 μ L, alrededor de 250 μ L, alrededor de 260 μ L, alrededor de 270 μ L, alrededor de 280 μ L, alrededor de 290 μ L, alrededor de 300 μ L, alrededor de 310 μ L, alrededor de 320 μ L, alrededor de 330 μ L, alrededor de 340 μ L, alrededor de 350 μ L, alrededor de 360 μ L, alrededor de 370 μ L, alrededor de 380 μ L, alrededor de 390 μ L, alrededor de 400 μ L, alrededor de 410 μ L, alrededor de 420 μ L, alrededor de 430 μ L, alrededor de 440 μ L, alrededor de 450 μ L, alrededor de 460 μ L, alrededor de 470 μ L, alrededor de 480 μ L, alrededor de 490 μ L, alrededor de 500 μ L, alrededor de 510 μ L, alrededor de 520 μ L, alrededor de 530 μ L, alrededor de 545 μ L, alrededor de 550 μ L,

alrededor de 560 μ L, alrededor de 570 μ L, alrededor de 580 μ L, alrededor de 590 μ L, alrededor de 600 μ L, alrededor de 610 μ L, alrededor de 620 μ L, alrededor de 630 μ L, alrededor de 640 μ L, alrededor de 650 μ L, alrededor de 660 μ L, alrededor de 670 μ L, alrededor de 680 μ L, alrededor de 690 μ L, alrededor de 700 μ L, alrededor de 710 μ L, alrededor de 720 μ L, alrededor de 730 μ L, alrededor de 740 μ L, alrededor de 750 μ L, alrededor de 760 μ L, alrededor de 770 μ L, alrededor de 780 μ L, alrededor de 790 μ L, alrededor de 800 μ L, alrededor de 810 μ L, alrededor de 820 μ L, alrededor de 830 μ L, alrededor de 840 μ L, alrededor de 850 μ L, alrededor de 860 μ L, alrededor de 870 μ L, alrededor de 880 μ L, alrededor de 890 μ L, alrededor de 900 μ L, alrededor de 910 μ L, alrededor de 920 μ L, alrededor de 930 μ L, alrededor de 940 μ L, alrededor de 950 μ L, alrededor de 960 μ L, alrededor de 970 μ L, alrededor de 980 μ L, alrededor de 990 μ L, o alrededor de 1000 μ L, lo que incluye todos los intervalos entre cualquiera de estos valores. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas intranasales de la presente descripción comprenden betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta que se administran en una dosis unitaria o dosis medida de alrededor de 10 μ L a alrededor de 200 μ L. En otra modalidad, la composición farmacéutica intranasales de la presente descripción comprende betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta que se administran en una dosis unitaria o dosis medida de alrededor de

10 µL a alrededor de 100 µL.

En una modalidad, una dosis unitaria o una dosis medida de una composición farmacéutica intranasal de la presente descripción, que comprende betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable, puede administrarse en una dosis unitaria o medida a la vez, dos dosis unitarias o medidas a la vez, tres dosis unitarias o medidas a la vez o cuatro dosis unitarias o medidas a la vez.

En una modalidad, un ciclo de tratamiento con la composición farmacéutica de la presente descripción puede ser de alrededor de 1 día a alrededor de 7 días, de alrededor de 1 semana a alrededor de 5 semanas o de alrededor de 1 mes a alrededor de 12 meses. En una modalidad, un ciclo de tratamiento con la composición farmacéutica intranasal puede ser de alrededor de 1 día a alrededor de 7 días, de alrededor de 1 semana a alrededor de 5 semanas o de alrededor de 1 mes a alrededor de 12 meses. En una modalidad, un ciclo de tratamiento con la composición farmacéutica intranasal puede ser de alrededor de 1 mes, alrededor de 2 meses, alrededor de 3 meses, alrededor de 4 meses, alrededor de 5 meses, alrededor de 6 meses, alrededor de 7 meses, alrededor de 8 meses, alrededor de 9 meses, alrededor de 10 meses, alrededor de 11 meses, o alrededor de 12 meses. En una modalidad, un ciclo de tratamiento con la composición farmacéutica intranasal puede ser de alrededor de 3 meses o alrededor de 6 meses. En una modalidad, un ciclo de tratamiento

con una composición farmacéutica intranasal de la presente descripción puede ser de más de un año. En otra modalidad, el ciclo de tratamiento puede ser de más un año, más de 1.5 años, más de 2 años, más de 2.5 años, más de 3 años, más de 4 años o más de 5 años. La duración adecuada de un tratamiento con la composición farmacéutica de la presente descripción puede ser determinada por el médico tratante del paciente y utilizarse tal como se indicó.

En una modalidad, una composición farmacéutica de la presente descripción es una solución, suspensión, polvo o aerosol. En una modalidad, la composición farmacéutica de la presente descripción es una solución acuosa.

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

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas de la presente

descripción pueden comprender además al menos un agente farmacéuticamente activo adicional. En algunas modalidades, al menos un agente farmacéuticamente activo adicional es un fármaco que trata trastornos vestibulares, trastornos neurootológicos, trastornos otológicos y/o neurológicos. En algunas modalidades, al menos un agente farmacéuticamente activo adicional es un fármaco que trata las disfunciones del oído interno o los trastornos del oído interno y/o un fármaco que trata o alivia los síntomas de las disfunciones y los trastornos del oído interno.

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

En una modalidad, un antagonista del receptor de glutamato, que incluye el antagonista del receptor de NMDA , se selecciona de

1-aminoadamantano; dextrometorfano; dextrorfano; ibogaína; ifenprodil; (S)-ketamina; (R)-ketamina; memantina; dizocilpina; gaciclidina; traxoprodil; ácido D-2-amino-5-fosfonopentanoico; ácido 3-((±)2-carboxipiperazin-4-il)-propil-1-fosfónico; conotoxinas; 7-cloroquinurenato; licostinel; óxido nitroso; fenciclidina; riluzol; tiletamina; aptiganel; remacimida; ácido 5,7-dicloroquinurénico; ácido quinurénico; ácido 1-aminociclopropanocarboxílico; ácido 2-amino-7-fosfonoheptanoico; R-2-amino-5-fosfonopentanoato; ácido 3-[(R)-2-carboxipiperazin-4-il]-prop-2-enil-1-fosfoónico; (+)-(1S,2S)-1-(4-hidroxi-fenil)-2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidino)-1-propanol; (1S,2S)-1-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidino)-1-propanol; (3R,4S)-3-(4-(4-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-croman-4,7-diol; (1R*,2R*)-1-(4-hidroxi-3-metilfenil)-2-(4-(4-fluoro-fenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-propan-1-ol-mesilato; o combinaciones de estos.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Formulación de la muestra

Otifex Therapeutics proporcionó formulaciones de administración intranasal de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente descripción que comprenden diclorhidrato de betahistina y se almacenaron en un desecador a condiciones ambiente hasta que fue necesario.

Las formulaciones con 10, 50, 200 mg/mL de betahistina se prepararon de la siguiente manera:

Formulación de 10 mg/mL de betahistina. Se agregó 20 mg de cloruro de benzalconio (calentado hasta aproximadamente 65 °C para ayudar en la transferencia) y 20 mg de edetato disódico al mismo vaso y se disolvió en aproximadamente 10 mL de agua para inyección mediante el uso de un agitador. 1 g de diclorhidrato de betahistina se colocó en una botella de plástico esterilizada y a esta se agregó 97.5 mg de fosfato de sodio dibásico y 552.5 mg de fosfato de sodio monobásico. Se agregó aproximadamente 25 mL de agua para inyección a la botella y la solución resultante se agitó cuidadosamente. Luego, se agregó 100 mg de glicerina, 1.25 g de polivinil pirrolidona, 3.75 g de polietilenglicol 400 y 2 g de propilenglicol (mediante el uso de pequeñas cantidades de agua para la transferencia). A la mezcla resultante, se agregó la solución preparada de cloruro de benzalconio y edetato disódico, mediante el uso de aproximadamente 10 mL de agua para inyección.

El pH de la solución resultante se ajustó hasta pH 5.0 al agregar 3.88 mL de hidróxido de sodio 1 M. El pH de la solución se verificó antes de transferirla cuantitativamente a un matraz volumétrico de 100 mL mediante el uso de una pequeña cantidad de

agua para inyección.

Se agregó agua para inyección para obtener 100 mL de la formulación. El pH se verificó ajustó nuevamente hasta 5.0 y la formulación se almacenó a 2-8 °C hasta que fue necesario.

La formulación intranasal con 10 mg/mL de betahistina preparada de ese modo contenía los siguientes constituyentes (todas las concentraciones se proporcionan como peso/peso, a menos que se indique lo contrario): diclorhidrato de betahistina al 0.1 % como sustancia activa, glicerina al 0.1 %, polietilenglicol 400 al 3.75 % y propilenglicol al 2 % como agentes humectantes, polivinil pirrolidona al 1.25 % para la viscosidad y para aumentar la eliminación mucociliar nasal, edetato disódico al 0.02 % como conservante / estabilizante, cloruro de benzalconio al 0.02 % como conservante, fosfato de sodio dibásico al 0.0975 % y fosfato de sodio monobásico al 0.5525 % como amortiguador, 3.88 mL de hidróxido de sodio 1 M para el ajuste del pH hasta 5.0, y agua para inyección c.s. hasta 100 mL como solvente.

Formulación de 50 y 200 mg/mL de betahistina. La concentración de diclorhidrato de betahistina necesaria fue de 5.0 y 20.0 %, respectivamente, y la cantidad de 4.38 mL de hidróxido de sodio

5 M y 9.3 mL de hidróxido de sodio 10 M, respectivamente.

Tabla 2 - Formulación de la muestra preparada mediante el Ejemplo 1

Constituyente	Cantidad	Concentración (mg/mL)	Función
Diclorhidrato de betahistina	1 g	10.0	Sustancia activa
	5 g	50.0	
	20 g	200.0	
Cloruro de benzalconio	20 mg	0.2	Conservante
Glicerina	100 mg	1.0	Agente humectante
Edetato disódico	20 mg	0.2	Conservantes/estabilizantes
Polivinil pirrolidona	1.25 g	12.5	Viscosidad / eliminación mucociliar
Polietilenglicol 400	3.75 g	37.5	Agente humectante
Propilenglicol	2 g	20	Agente humectante
Fosfato de sodio dibásico	97.5 mg	0.975	Amortiguador
Fosfato de sodio monobásico	552.5 mg	5.525	Amortiguador
Hidróxido de sodio 1 M	3.88 mL		ajuste de pH a 5.0
	4.38 mL		
	9.3 mL		
Agua	para lograr 100 mL		Solvente

Ejemplo 2: Evaluación del perfil farmacocinético y de la

seguridad en perros

El perfil farmacocinético y la seguridad de betahistina intranasal se evaluó, en primer lugar, en un estudio de toxicología de una única dosis en perros beagle machos y hembras (14-21 meses de edad, peso 8.2-11.8 kg). Se administró el vehículo y el artículo de prueba en una única dosis mediante bomba de aerosol nasal (Aptar Classic Line) con un volumen de administración de 100 μ L en ambas fosas nasales para niveles de dosis totales de 0 (vehículo), 4, 20 o 80 mg de diclorhidrato de betahistina. Cada grupo de tratamiento se constituyó con 1 perro / sexo. Los animales se observaron durante 7 días, luego se permitió un período de lavado de 3 días antes de utilizarse para un estudio de repetición de dosis, donde recibieron, durante 14 días consecutivos, tres dosis diarias separadas por aproximadamente 4 horas de 0 (vehículo), 12, 60 o 240 mg de diclorhidrato de betahistina.

Para las evaluaciones toxicocinéticas, se extrajeron muestras de sangre de la siguiente manera: antes de la dosis y aproximadamente 5, 15 y 30 minutos, 1, 2, 6, 24 y 168 horas después de la dosis en la fase de única dosis y antes de la primera dosis los días 1, 8 y 14 del estudio, así como 2 horas después de la tercera dosis del día de los días 1 y 14 del estudio, así como el día 15 del estudio, antes de la necropsia.

Se midieron las concentraciones en plasma con cromatografía líquida con espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS; SCIEX API 5000 para la betahistina y SCIEX API 4000 para el ácido 2-piridilacético (2-PAA)) con un método validado. El diclorhidrato de betahistina- $^{13}\text{CD}_3$ y el clorhidrato de 2-PAA- D_4 sirvieron como estándares internos. El intervalo de calibración estándar - mediante el uso de un volumen de la muestra en plasma de 0.05 mL - para betahistina fue de 0.05 a 50 ng/mL y para 2-PAA fue de 1 a 1000 ng/mL. El límite de cuantificación fue de 0.05 ng/mL para betahistina y de 1.0 ng/mL para 2-PAA.

En el caso de la betahistina, el método implicó una extracción de líquido-líquido; en el caso de 2-PAA implicó una precipitación de proteínas. Para la betahistina, las muestras se extrajeron en condiciones básicas con un solvente orgánico; la fase orgánica se secó y se reconstituyó en solvente de reconstitución. Aproximadamente 0.1 mL de la capa acuosa se transfirió a viales de polipropileno para el análisis de LC-MS/MS. Las muestras de 2-PAA en plasma se precipitaron con una mezcla de solventes orgánicos, se diluyó el sobrenadante y 0.12 mL se transfirió a viales de polipropileno para el análisis de LC-MS/MS. El análisis de las muestras se llevó a cabo mediante el uso de cromatografía de fase.

La betahistina intranasal se toleró bien. Se observaron signos clínicos relacionados con el artículo que consistían en salivación leve a moderada después de la administración intranasal de 80 mg del artículo de prueba en la fase de dosis única y la repetición de la dosis (240 mg/día) del estudio. Previamente, se ha informado la salivación después del tratamiento con betahistina en perros, con naturaleza transitoria en el estudio de la presente y resuelta rápidamente. Los pesos corporales, la patología clínica y los hallazgos en la necropsia general fueron comunes. No se observaron hallazgos microscópicos adversos relacionados con el tratamiento en el estudio.

La betahistina se absorbió rápidamente después de la administración intranasal de una única dosis, y el pico de concentración se observó a los 5 minutos ($T_{\text{máx}}$) (Figura 1). Sin limitarse a ninguna teoría, el $T_{\text{máx}}$ de 5 minutos después de la dosis sugiere el inicio rápido de la actividad farmacológica de la betahistina. El aumento en $C_{\text{máx}}$ fue lineal con respecto a la dosis administrada, pero no proporcional - $C_{\text{máx}}$ ascendió hasta 26, 81 y 248 ng/mL para los grupos de 4, 20 y 80 mg (promedio para animales machos y hembras). Las concentraciones descendieron rápidamente por más de 90 % cuando transcurría 1 hora. Ya no se pudieron observar concentraciones en plasma

cuantificables después de las 2 o 6 horas en los grupos de dosis de 4 y 20 mg, pero se observaron hasta las 24 horas en el grupo de dosis de 80 mg. El metabolito de 2-PAA como su precursor, apareció rápidamente a los 5 minutos, lo que indica la rápida formación a velocidades similares en los niveles de dosis evaluados (Figura 2). 2-PAA alcanzó picos de concentraciones de 606, 2195 y 4615 ng/mL para los grupos de 4, 20 y 80 mg (promedio para animales machos y hembras) en el tiempo que osciló entre 15 minutos y 1 hora. Los aumentos en $C_{\text{máx}}$ fueron aproximadamente proporcionales a la dosis entre los grupos de dosis de 4 y 20 mg y menos que proporcional entre los grupos de dosis de 20 y 80 mg, lo que indica una saturación del proceso de eliminación por encima del nivel de dosis de 20 mg. Después de los niveles máximos, el 2-PAA descendió rápidamente y aproximadamente de forma lineal, en general con los últimos valores medible a las 24 horas después de la dosis.

En la evaluación de la repetición de la dosis, hubo niveles medibles de betahistina y 2-PAA en todas las muestras recogidas en los grupos de dosis de 20 y 80 mg y en la mayor parte de las muestras del grupo de dosis de 4 mg. Los aumentos en la concentración de betahistina para los niveles de dosis fueron menores que el proporcional en tiempos de muestreo en plasma comparables. Si bien, en general, la betahistina se eliminó

rápidamente, aún podían observarse niveles de concentración en plasma pequeños en las muestras de los días 8 y 14 del estudio, lo que sugiere el mantenimiento de algún nivel basal bajo.

Los resultados del estudio de toxicología de la única dosis y la repetición de dosis muestran que la betahistina intranasal es viable y produce una exposición sistemática rápida y significativa. Los perros toleraron bien el tratamiento.

Ejemplo 3: Evaluación del perfil farmacocinético y de la seguridad en humanos

El perfil farmacocinético y la seguridad de betahistina intranasal se evaluó, además, en un ensayo clínico con dosis únicas ascendentes controlado por placebo, aleatorio, con enmascaramiento doble que implicó un total de 32 voluntarios hombres y mujeres saludables. El criterio de inclusión principal fue que los sujetos tuvieran entre 18-45 años y un índice de masa corporal dentro del intervalo de 18-30 kg/m². Se solicitó a los sujetos que hicieran ayuno durante 8 horas antes de la administración del fármaco del estudio y durante 2 horas después de la dosis. No se suministró agua desde 1 hora antes de la administración del fármaco del estudio y durante 1 hora después de la dosis.

El diclorhidrato de betahistina se evaluó en cuatro cohortes de

dosis para 5, 10, 20 y 40 mg; en cada cohorte 6 sujetos recibieron el fármaco activo y 2 sujetos recibieron placebo. La betahistina se administró como una solución de 50 y 200 mg/mL en una botella de HDPE y un kit de bomba de aerosol (Aptar Classic Line) que administra 100 μ L exactos en cada accionamiento. El fármaco del estudio se administró en la fosa nasal derecha de los sujetos mientras se encontraban en posición supina. Para las dosis de 5 y 20 mg, fue necesaria una aplicación de 50 y 200 mg/mL, respectivamente, mientras que, para las dosis de 10 y 40 mg, fueron necesarias dos aplicaciones de 50 y 200 mg/mL.

Se extrajeron muestras de sangre en serie durante 24 horas, después de la dosis del día 1, el día 4 y el día 7 para determinar las concentraciones de betahistina y su metabolito principal, 2-PAA en plasma. Las muestras de plasma se evaluaron por el contenido de BH mediante el uso de métodos y procedimientos validados. Se extrajeron muestras de sangre (6 mL) en tubos que contenían K₂EDTA y se centrifugaron a aproximadamente 2000 g durante 10 minutos a +4 °C y el plasma resultante se transfirió a 2 crioviales limpios etiquetados de 2 mL. Todas las muestras de plasma se almacenaron a -70 °C o menos hasta que se recogieron y se enviaron todas las muestras como un único lote para el análisis. Las alícuotas 1 y 2 se enviaron como envíos independientes. Las concentraciones se determinaron

mediante el uso de cromatografía líquida con espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS; SCIEX API 5000 para la betahistina y SCIEX API 4000 para el ácido 2-PAA) con un método validado. El diclorhidrato de betahistina- $^{13}\text{CD}_3$ y el clorhidrato de 2-PAA- D_4 sirvieron como estándares internos. El intervalo de calibración estándar - mediante el uso de un volumen de la muestra en plasma de 0.2 y 0.1 mL, respectivamente - para betahistina fue de 10 a 800 pg/mL y para 2-PAA fue de 2 a 2000 ng/mL. El límite de cuantificación fue de 10 pg/mL para betahistina y de 2.0 ng/mL para 2-PAA.

En el caso de la betahistina, el método implicó una extracción de líquido-líquido; en el caso de 2-PAA implicó una precipitación de proteínas. Para la betahistina, las muestras se extrajeron en condiciones básicas con un solvente orgánico; la fase orgánica se secó y se reconstituyó en solvente de reconstitución. Aproximadamente 0.120 mL de la capa acuosa se transfirió a viales de polipropileno para el análisis de LC-MS/MS. Las muestras de 2-PAA en plasma se precipitaron con una mezcla de solventes orgánicos, se diluyó el sobrenadante y 0.120 mL se transfirió a viales de polipropileno para el análisis de LC-MS/MS. El análisis de las muestras se llevó a cabo mediante el uso de cromatografía de fase.

El tratamiento con betahistina en las dosis evaluadas de 5, 10, 20 y 40 mg se toleró bien. No hubo diferencias en las evaluaciones de hematología, bioquímica, análisis de orina, signos vitales y electrocardiograma entre los sujetos tratados con activo y con placebo. La incidencia de los eventos adversos a raíz del tratamiento también fue similar para ambos grupos de sujetos, y no hubo una tendencia evidente relacionada con la dosis en la incidencia de eventos adversos para los sujetos tratados con activo. Los parámetros farmacocinéticos de la exposición sistémica de betahistina y 2-PAA aumentaron en función de la dosis. Para la betahistina, las concentraciones máximas en plasma fueron 4.1 y 10.5 ng/mL para las dos dosis más altas (Figura 3), que es notablemente mayor que la $C_{\text{máx}}$ de < 0.5 ng/mL informada por Chen et ál. (*Xenobiotica*, **2003**, 3(12)3, 1261) luego de la administración oral de 24 mg de betahistina. El pico se alcanzó aproximadamente 10 minutos después de la dosis. Para el metabolito 2-PAA, las concentraciones máximas fueron de 370 y 519 ng/mL para las dos dosis más altas (Figura 4), que es similar al nivel informado por Val et ál. (*Arzneimittelforschung*, **2010**, 60(7), 440) luego de la administración oral de 16 mg de betahistina (522 ng/mL). El $T_{\text{máx}}$ se alcanzó después de 1.2 horas, lo que también es similar a los resultados de los estudios con la administración oral de 16 o 50 mg de betahistina, informado por Chen et ál. (**2003**) después de 1

hora y Moorthy et ál. (*Biopharm. Drug Dispos.*, **2015**, 36(12), 429) después de 1.5 horas.

Para cada sujeto que completó el estudio, se utilizaron los datos de concentración en plasma-tiempo de betahistina y 2-PAA para calcular los siguientes parámetros farmacocinéticos:

$C_{\text{máx}}$ Concentración en plasma máxima observada obtenida directamente de los datos.

$t_{\text{máx}}$ Tiempo hasta la concentración máxima observada, tomado directamente de los datos. Si la concentración en plasma máxima se produjo en más de un momento, se seleccionó el primero.

$AUC_{0-\text{última}}$ Área bajo la curva de concentración en plasma en función del tiempo, calculada mediante el uso de una regla trapezoidal lineal desde el momento 0 hasta el tiempo t , donde t es el tiempo de la última concentración cuantificable.

λ_z Constante de velocidad de eliminación terminal obtenida de la pendiente de la línea, ajustada mediante regresión de mínimos cuadrados lineales a

través de los puntos terminales de los perfiles logarítmicos de concentración-tiempo (los que también se denominan k_{el}).

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

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

También se calcularon los parámetros normalizados con la dosis $C_{ma\acute{a}x}/Dosis$ y $AUC/Dosis$

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

Tabla 3 - Resumen de parámetros farmacocinéticos de betahistina

Cohorte *	Dosis (mg)	N	Promedio (CV%)				Media (intervalo)
			C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-last} (hr*pg/mL)	AUC _{0-inf} (hr*pg/mL)	t _{1/2} (hr)	t _{max} (hr)
Cohorte 1 Lineal	5 mg	6	638 (67%)	209 (75%)	277 ^a (60%)	0.208 ^a (83%)	0.208 (0.08-0.33)
Cohorte 2 Lineal	10 mg	6	2112 (46%)	533 (45%)	697 ^a (39%)	0.883 ^a (140%)	0.167 (0.08-0.17)
Cohorte 3 Lineal	20 mg	6	4105 (53%)	1608 (65%)	1626 (65%)	0.519 (116%)	0.167 (0.08-0.33)
Cohorte 4 Lineal	40 mg	6	10490 (26%)	3531 (31%)	2941 ^b (2.3%)	0.926 ^b (108%)	0.125 (0.08-0.27)

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

*Lineal - llevado a cabo en Linear Clinical Research.

Tabla 4 - Parámetros farmacocinéticos adicionales de betahistina

Parámetro farmacocinético	Cohorte	Dosis		N	Promedio	CV(%)
		(mg)				
Kel (1/hr)	1L	5	3	5.09	68%	
Kel (1/hr)	2L	10	3	2.83	78%	
Kel (1/hr)	3L	20	6	2.27	48%	
Kel (1/hr)	4L	40	2	1.79	108%	

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

Tabla 5 - Resumen de los parámetros farmacocinéticos de 2-PAA

Cohorte *	Dose (mg)	N	Promedio (CV%)				Media (intervalo)
			C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-last} (hr*ng/mL)	AUC _{0-inf} (hr*ng/mL)	t _{1/2} (hr)	t _{max} (hr)
Cohorte 1 Lineal	5 mg	6	67.8 (61%)	387 (57%)	427 (54%)	4.36 (41%)	1.008 (1.00-1.50)
Cohorte 2 Lineal	10 mg	6	148 (19%)	736 (13%)	768 (13%)	3.76 (29%)	1.250 (0.55-2.00)
Cohorte 3 Lineal	20 mg	6	370 (18%)	2000 (20%)	2029 (19%)	3.49 (15%)	1.250 (0.50-1.50)
Cohorte 4 Lineal	40 mg	6	519 (29%)	2828 (24%)	2901 (24%)	3.93 (23%)	1.000 (1.00-1.50)

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

*Lineal - llevado a cabo en Linear Clinical Research.

Tabla 6 - Parámetros farmacocinéticos adicionales de 2-PAA

Parámetro farmacocinético	Dosis		N	Promedio	CV(%)
	Cohorte	(mg)			
Kel (1/hr)	1L	5	6	0.180	36%
Kel (1/hr)	2L	10	6	0.199	30%
Kel (1/hr)	3L	20	6	0.203	18%
Kel (1/hr)	4L	40	6	0.187	32%

Los datos anteriores en las Tablas 3-6 indican que los parámetros farmacocinéticos de la exposición sistémica de betahistina y 2-PAA aumentaron en función de la dosis. La presentación gráfica de la respuesta a la dosis sugiere que la exposición de betahistina es proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de betahistina de 5 a 40 mg en este estudio. Para la betahistina, las concentraciones máximas se alcanzaron a los 5 a 20 minutos, y la semivida aparente es menor que 1 hora.

Para el metabolito 2-PAA, las concentraciones se alcanzan aproximadamente 1 - 1.25 horas después de la dosis (intervalo de 20 minutos a 2 horas) y la semivida aparente es de aproximadamente 4 horas.

En resumen, los resultados de este estudio muestran que la betahistina intranasal se tolera bien y -a diferencia de la administración oral - proporciona concentraciones en plasma cuantificables y significativas del compuesto precursor activo. La concentración máxima se alcanza alrededor de 10 minutos después de la dosis y, sin limitarse a ninguna teoría, sugiere un inicio rápido de la acción, lo que puede tener una utilidad terapéutica particular, por ejemplo, en caso de necesidad médica aguda. El experimento muestra, por primera vez, que la betahistina puede administrarse sistemáticamente de forma segura y eficaz de manera no invasiva por vía intranasal.

Ejemplo 4 - Uniformidad del contenido de la dosis

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

Se rellenaron bombas de aerosol Aptar Classic Line de 100 µL con las formulaciones y luego se activaron en un matraz volumétrico

adecuado, donde se completó el volumen con diluyente. Las Tablas 7-8 muestran la uniformidad del contenido de la dosis.

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

Prep	Ensayo μg	%Media
1	1.02443	103.2
2	1.00160	100.9
3	0.97018	97.8
4	0.99444	100.2
5	0.96749	97.5
6	1.02161	102.9
7	0.99941	100.7
8	0.94260	95.0
9	1.01197	102.0
10	0.99125	99.9
Promedio	0.99	
%RSD	2.60	

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

Prep	Ensayo μg	%Media
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	20.32822	98.4
7	20.54321	99.4
8	20.43937	98.9
9	20.91649	101.2
10	21.05841	101.9
Promedio	20.66	
%RSD	1.18	

Ejemplo 5 - Evaluación del perfil farmacocinético en perros

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

El día 1 del estudio, se administró betahistina (BH) por vía oral en una dosis de 12 mg/kg, 24 mg/kg, o 48 mg/kg. Cada grupo de tratamiento comprendió 8 animales (4 machos y 4 hembras). Para la evaluación farmacocinética, se extrajeron muestras de

plasma antes de la dosificación y, luego, 5, 10, 20 y 30 min, 1, 2, 3, 6, 24 horas después de la dosificación.

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

El día 15 del estudio, a los animales que recibieron BH oral en una dosis de 12 mg/kg y la composición de betahistina de prueba por vía intranasal en una dosis de 40 mg de diclorhidrato de betahistina se les administró una inyección intravenosa en bolo

de betahistina en una dosis de 0.44 mg/kg. Se extrajeron muestras de plasma antes de la dosificación y, luego, 5, 10, 20 y 30 min, 1, 2, 3, 6, 24 horas después de la dosificación.

Se midieron las concentraciones en plasma con cromatografía líquida con un método espectrométrico de masas en tándem (LC-MS/MS; SCIEX API 5000 para la betahistina y SCIEX API 4000 para el ácido 2-piridilacético (2-PAA)) con métodos validados. Se utilizó diclorhidrato de betahistina 13CD3 y clorhidrato de ácido 2-piridilacético D4 como estándares internos respectivos. El intervalo de calibración para la betahistina fue 0.05 - 250 ng/mL y para 2-PAA 2.00 - 3000 ng/mL mediante el uso de un volumen de la muestra en plasma de 0.50 mL.

Para la determinación de la betahistina, el método implicó una extracción de líquido-líquido, para 2-PAA, el método implicó precipitación de proteínas. Se prepararon muestras de plasma para la betahistina mediante la extracción en condiciones básicas con un solvente orgánico, luego, se secó la base orgánica, se reconstituyó y se transfirió para el análisis de LC/MS-MS. Para 2-PAA, las muestras de plasma se precipitaron con una mezcla de solventes orgánicos, se secó el sobrenadante, se reconstituyó y se transfirió para el análisis de LC/MS-MS. El análisis de las muestras se llevó a cabo mediante el uso de

cromatografía de fase.

Los perros toleraron bien la administración intranasal de betahistina. En la concentración más alta de betahistina, se observó salivación en la mayoría de los animales y se produjeron estornudos en 2/8 de los animales en dicho nivel de dosis.

Los niveles en plasma de betahistina y 2-PAA en los animales del estudio fueron los que se muestran en las Tablas 9-17.

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

	Concentración de betahistina en plasma (µg/mL)					
Tiempo (h)	Macho 40 mg	Hembra 40 mg	Macho 80 mg	Hembra 80 mg	Macho 120 mg	Hembra 120 mg
0	0	54.25	29.25	0	90	25.5
0.0833333 3	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

Tabla 10: Niveles en plasma de betahistina después de la administración intranasal de la composición de betahistina de prueba en una dosis total de 40, 80, and 120 mg de diclorhidrato de betahistina (los valores para animales machos y hembras se muestran agrupados)

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

Tabla 11: Niveles en plasma de betahistina después de la administración oral de betahistina en una dosis de 12 mg/kg, 24

mg/kg, y 48 mg/kg (los valores para animales machos y hembras se muestran por separado)

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

Tabla 12: Niveles en plasma de betahistina después de la administración oral de betahistina en una dosis de 12 mg/kg, 24 mg/kg, y 48 mg/kg (los valores para animales machos y hembras se muestran agrupados)

	Concentración de betahistina en plasma (µg/mL)		
Tiempo (h)	12 mg/kg	24 mg/kg	48 mg/kg
0	0	0	0
0.08333333	1969	5002.875	12100

0.167	4596.25	5146.25	22472.5
0.333	7956.25	15517.5	12906.25
0.5	13356.25	14911.25	26525
1	9855	31852.5	56487.5
2	359.88	2828	21503
3	18.1	1160.6	6567.1
6	7.975	210.1	438.99
24	10.4625	0	0

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

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

24	0	405
----	---	-----

Tabla 14: Niveles en plasma de betahistina después de la administración intravenosa de betahistina en una dosis de 0.44 mg/kg (los valores para animales machos y hembras se muestran agrupados)

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

Tabla 15: Niveles en plasma de 2-PAA después de la administración intranasal de la composición de betahistina de prueba en una dosis total de 40, 80, and 120 mg de diclorhidrato de betahistina (los valores para animales machos y hembras se muestran agrupados)

	Concentración de 2-PAA en plasma (ng/mL)		
Tiempo (h)	40 mg	80 mg	120 mg
0	1	3	3
0.08333333	350	422	482
0.167	1436	1414	1356
0.333	3242	2996	2424
0.5	4231	3531	2715
1	4101	5163	3835
2	2937	3345	2494
3	1676	2073	1499
6	382	424	318
24	8	13	15

Tabla 16: Niveles en plasma de 2-PAA después de la administración oral de betahistina en una dosis de 12 mg/kg, 24 mg/kg, y 48 mg/kg (los valores para animales machos y hembras se muestran agrupados)

	Concentración de 2-PAA en plasma (ng/mL)		
Tiempo (h)	12 mg/kg	24 mg/kg	48 mg/kg
0	0	0	0
0.08333333	186.31625	266.46	233.64875
0.167	720.45	528.7875	694.2125
0.333	2492.75	2619.25	2298.75

0.5	5722.5	5121.25	5175
1	13236.3	17751.3	25963.8
2	11664	21963	39113
3	6443.8	14701	33845
6	1611.5	3966.3	10266
24	7.73125	13.7863	35.675

Tabla 17: Niveles en plasma de 2-PAA después de la administración intravenosa en una dosis de 0.44 mg/kg (los valores para animales machos y hembras se muestran agrupados)

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

Las Figuras 5 y 6 son gráficos que muestran la media (FIGURA 5) y el promedio (FIGURA 6) de las concentraciones en plasma de betahistina después de la administración intranasal de

diclorhidrato de betahistina en una dosis total de 40, 80, y 120 mg en función del tiempo, con los valores para los animales machos y hembras agrupados. El gráfico de la media de los valores, FIGURA 5, muestra un aumento que depende de la curva en la concentración en plasma de betahistina. En el gráfico del promedio de los valores, (FIGURA 6), la $C_{m\acute{a}x}$ promedio para la dosis de 80 mg parece ser mayor que la $C_{m\acute{a}x}$ promedio para la dosis de 120 mg. Esta discrepancia se debe a determinados valores atípicos.

Las Figuras 7 y 8 son gráficos que muestran la media (FIGURA 7) y el promedio (FIGURA 8) de las concentraciones en plasma de betahistina, con los valores para los animales machos y hembras agrupados, después de la administración oral de betahistina en función del tiempo.

Las Figuras 9 y 10 son gráficos que muestran la media (FIGURA 9) y el promedio (FIGURA 10) de las concentraciones en plasma de betahistina, con los valores para los animales machos y hembras agrupados, después de la administración intravenosa de betahistina en función del tiempo.

Las Tablas 18-20 muestran un resumen de los parámetros farmacocinéticos para betahistina (BH) después de la

administración oral, intranasal e intravenosa. Las Tablas 21-23 muestran un resumen de los parámetros farmacocinéticos para 2-PAA después de la administración oral, intranasal e intravenosa de betahistina.

Tabla 18: Resumen (Promedio $\pm$ SD) de parámetros farmacocinéticos de BH en plasma de perros Beagle después de la administración oral de BH el día 1

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

^a Media de T_{max} (Mín - Máx); NC =No calculado; ID = Datos insuficientes.

Tabla 19: Resumen (Promedio $\pm$ SD) de parámetros farmacocinéticos de BH en plasma de perros Beagle después de la administración intranasal de BH (AM-125) el día 8

Día	Analito	Vía	Sexo	Nominal Dosis (mg)	Dosis (mg/kg)	T _{max} ^a (h)	C _{máx} (ng/mL)	C _{máx} /D (ng/mL/(mg/kg))	AUC ₍₀₋₆₎ (h*ng/mL)	AUC _(0-t) (h*ng/mL)	AUC _{(0-t)/D} (h*ng/mL/(mg/kg))	AUC _(0-inf) (h*ng/mL)	T _{1/2} (h)
-----	---------	-----	------	--------------------	---------------	-----------------------------------	--------------------------	-------------------------------------	--------------------------------	--------------------------------	--	----------------------------------	----------------------

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

^a Media de T_{máx} (Mín - Máx); NM = no significativo; NC =No calculado; ID = Datos insuficientes.

Tabla 20: Resumen (Promedio $\pm$ SD) de parámetros farmacocinéticos de BH en plasma de perros Beagle después de la inyección IV de bolo de BH el día 15

				Dosis		C _{max}	C _{max} /D (ng/mL / mg/kg)	AUC _(0 - 6) (h*ng/mL)	AUC _(0 - 12) (h*ng/mL)	AUC _(0 - ∞) (h*ng/mL/ mg/kg)	AUC _(0 - ∞) (h*ng/mL/ mg/kg)	T _{1/2} (h)	CL (mL/h/kg)	Vd (mL/kg)
Di	Anali	Vía	Sexo	(mg/k	T _{max} ^a (h)	(ng/mL	)	(h*ng/m	(h*ng/m	L/	L/	(h)	(g)	(g)
a	to			g)		)	)	L)	L)	(mg/kg)	(mg/kg)			
15	BH	Bolo IV	Macho	0.44	0.08 (0.08 - 0.08)	58.2 ± 7.93	132 ± 18.0	19.5 ± 5.05	19.5 ± 5.06	44.3 ± 11.5	18.4 ± ID	0.930 ± ID	23900 ± ID	32100 ± ID
			Hembra	0.44	0.09 (0.08 - 0.11)	43.7 ± 8.84	99.3 ± 20.1	16.3 ± 6.54	26.5 ± 17.6	60.3 ± 40.0	14.3 ± ID	0.238 ± ID	30800 ± ID	10600 ± ID
			Sexo Combina	0.44	0.08 (0.08 -	50.9 ± 11.0	116 ± 24.9	17.9 ± 5.67	23.0 ± 12.6	52.3 ± 28.5	16.3 ± ID	0.584 ± ID	27400 ± ID	21300 ± ID

Día	Análisis	Vía	Sexo	Dosis (mg/kg)	T _{max} ^a (h)	C _{máx} (ng/mL)	C _{max} /D (ng/mL / (mg/kg))	AUC ₍₀₋₆₎ (h*ng/mL)	AUC ₍₀₋₂₄₎ (h*ng/mL)	AUC ₍₀₋₂₄₎ /D (h*ng/mL / (mg/kg))	AUC _(0-inf) (h*ng/mL)	T _{1/2} (h)	CL (mL/h/kg)	Vd (mL/kg)
do					0.11)									

^a Media de T_{max} (Mín - Máx); ID = Datos insuficientes.

Tabla 21: Resumen (Promedio ± SD) de parámetros farmacocinéticos de 2-PAA en plasma de perros Beagle después de la administración oral de BH el día 1

Día	Análisis	Vía	Sexo	Dosis (mg/kg)	T _{max} ^a (h)	C _{máx} (ng/mL)	C _{max} /D (ng/mL/ (mg/kg))	AUC _(0 - 6) (h*ng/mL)	AUC _(0 - t) (h*ng/mL)	AUC _(0 - t) /D (h*ng/mL/ / (mg/kg))	AUC _(0 - inf) (h*ng/mL)	T _{1/2} (h)					
1	2-PAA	Oral	Macho	12	1.5	12700 ±	1060 ±	37300 ±	50500 ±	4210 ± 1760	50500 ±	2.21 ±					
					(1 - 2)	2420	202	10500	21100		21100	0.160					
				24	1.5	26400 ±	1100 ±	76400 ±	107000 ±	4460 ± 1180	107000 ±	2.04 ±					
					(1 - 2)	7520	313	21100	28200		28200	0.107					
				48	2	50900 ±	1060 ±	178000 ±	286000 ±	5950 ± 817	286000 ±	2.10 ±					
					(2 - 2)	8840	184	24900	39200		39300	0.181					
			Hembra	12	1	14500 ±	1210 ±	41300 ± 5020	57200 ±	4760 ± 940	57200 ±	2.12 ±					
					(1 - 2)	1370	114		11300		11300	0.110					
				24	2	21300 ±	885 ± 147	69300 ± 7850	110000 ±	4590 ± 594	110000 ±	2.14 ±					
					(1 - 2)	3530			14300		14300	0.176					
				48	2	37500 ±	781 ± 178	144000 ±	237000 ±	4930 ± 1320	208000 ±	2.24 ±					
					(2 - 3)	8560		35400	63500		35000	0.170					
					Sexo-						12	1	13600 ±	1130 ±	39300 ± 7930	53800 ±	4490 ± 1340

Día	Análisis	Vía	Sexo	Dosis (mg/kg)	T _{max} ^a (h)	C _{máx} (ng/mL)	C _{max} /D (ng/mL/mg/kg)	AUC ₍₀₋₆₎ (h*ng/mL)	AUC _(0-t) (h*ng/mL)	AUC _(0-t) /D (h*ng/mL/mg/kg)	AUC _(0-inf) (h*ng/mL)	T _{1/2} (h)
Combinado					(1 - 2)	2060	172		16000		16100	0.135
					2	23800 ±		72900 ±	109000 ±		109000 ±	2.09 ±
24					(1 - 2)	6090	992 ± 254	15200	20800	4530 ± 866	20800	0.145
					2	43200 ±		158000 ±	258000 ±		247000 ±	2.17 ±
48					(2 - 3)	10700	901 ± 222	34200	56700	5370 ± 1180	53900	0.176

^a Media de T_{max} (Mín - Máx).

Tabla 22: Resumen (Promedio ± SD) de parámetros farmacocinéticos de 2-PAA en plasma de perros Beagle después de la administración intranasal de BH el día 8

Día	Análisis	Vía	Sexo	Nominal Dosis (mg)	Dosis (mg/kg)	T _{max} ^a (h)	C _{máx} (ng/mL)	C _{max} /D (ng/mL/mg/kg)	AUC ₍₀₋₆₎ (h*ng/mL)	AUC _(0-t) (h*ng/mL)	AUC _(0-t) /D (h*ng/mL/mg/kg)	AUC _(0-inf) (h*ng/mL)	T _{1/2} (h)
8	2-PAA	Intranasal	Macho	40	5	0.5 (0.5 - 1)	3480 ± 2270	695 ± 454	9440 ± 7580	12200 ± 10800	2440 ± 2160	12200 ± 10800	2.96 ± 0.536
					80	1 (0.5 - 1)	3320 ± 1070	339 ± 109	8450 ± 2870	10400 ± 3600	1060 ± 368	10400 ± 3610	2.86 ± 0.186
					120	1 (0.33 - 1)	3930 ± 987	249 ± 62.5	10200 ± 2640	12700 ± 3110	806 ± 197	12800 ± 3090	2.87 ± 0.434
			Hembra	40	6	0.75 (0.5 - 1)	5570 ± 1290	928 ± 215	14800 ± 3710	19000 ± 4870	3170 ± 812	19000 ± 4860	2.66 ± 0.275
					80	1	7030 ±	541 ± 232	19300 ±	25200 ±	1940 ± 838	25300 ±	2.97 ±
					13								

Día	Análisis	Vía	Sexo	Nominal Dosis (mg)	Dosis (mg/kg)	T _{max} ^a (h)	C _{max} (ng/mL)	C _{max} /D (ng/mL / (mg/kg))	AUC ₍₀₋₆₎ (h*ng/mL)	AUC _(0-t) (h*ng/mL)	AUC _(0-t) /D (h*ng/mL / (mg/kg))	AUC _(0-inf) (h*ng/mL)	T _{1/2} (h)
				120	17.7	(1 - 1)	3020		7760	10900		10900	0.348
						1	3810 ±	215 ±	10600 ±	14000 ±		14100 ±	3.46 ±
						(1 - 2)	765	43.2	3470	5440	790 ± 307	5470	0.239

^a Media de T_{max} (Mín - Máx).

Tabla 23: Resumen (Promedio ± SD) de parámetros farmacocinéticos de 2-PAA en plasma de perros Beagle después de la inyección IV de bolo de BH el día 15

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

^a Media de T_{max} (Mín - Máx).

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

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

Comparación de vías	Analito	Sexo	Dosis (mg/kg)	%F AUC _(0-t) /D
Oral/Bolo IV	BH	Macho	12/0.44	2.35
			24/0.44	3.24
			48/0.44	6.17
		Hembra	12/0.44	2.20
			24/0.44	2.84
			48/0.44	2.68
		Sexo-Combinado	12/0.44	2.26
			24/0.44	3.01
			48/0.44	4.01

Tabla 25: Biodisponibilidad absoluta (%) de BH en plasma de perros Beagle después de la administración intranasal de BH

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

La Tabla 26 muestra la biodisponibilidad relativa (Frel) de

betahistina (BH) administrada por vía intranasal con respecto a la administración oral.

Tabla 26: Biodisponibilidad de betahistina en perros para administración intranasal con respecto a administración intranasal oral

Intranasal			Oral		Biodisp. Relat.
Perros, macho					
Dosis (mg)	mg/kg	AUC (h.ng/mL)	mg/kg	AUC (h.ng/mL)	
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
Perros, hembra					
40	6	30.2	12	1.33	22.7
80	13	33.8	24	1.71	19.8
120	17.7	16.4	48	1.61	10.2

Ejemplo 6: Biodisponibilidad relativa de betahistina mediante administración intranasal con respecto a la administración oral en humanos

Para el cálculo de la biodisponibilidad de betahistina intranasal en comparación con betahistina peroral, el área bajo de curva de concentración-tiempo (AUC) determinada en el Ejemplo

3 se comparó con la AUC determinada en un estudio con betahistina oral en voluntarios saludables descrito en Barak et ál. (*Journal of Psychopharmacology*, 2016, Vol. 30(3) 237-241). En resumen, en este estudio, se convocó a cuarenta y ocho mujeres saludables y se aleatorizaron para recibir per os (es decir, por vía oral) betahistina 144 mg/día (48 mg t.i.d.) o placebo correspondiente durante 4 semanas. Su peso promedio fue de 60.2 kg en el grupo tratado con activo (n=24) y 59.8 kg en el grupo de placebo (n=24). La medicación del estudio (betahistina o placebo correspondiente) se administró al menos 30 minutos antes de comer. El día 8, se extrajeron muestras de sangre de 6 mL cada una a las 8 am y 30, 60, 150 y 300 minutos después. Se determinaron las concentraciones en plasma de betahistina y su metabolito 2-PAA mediante cromatografía líquida de alto rendimiento. La $AUC_{(0-5h)}$ fue de 121 pg*h/mL en una dosis de aproximadamente 0.8 mg/kg.

Para la dosis intranasal de 40 mg (o 0.57 mg/kg) en el Ejemplo 3, se produjo una AUC de 3531 pg*h/mL (véase la Tabla 3).

En función de los valores de la AUC para la administración oral en el estudio de Barak et ál. y los valores de la AUC para la administración intranasal del Ejemplo 3, una biodisponibilidad relativa de la administración oral con respecto a la intranasal

(es decir biodisponibilidad por vía oral con respecto a intranasal) resulta ser de aproximadamente 2.4 % mientras que la biodisponibilidad relativa de intranasal con respecto a oral (biodisponibilidad por vía intranasal con respecto a oral) se resumen en la siguiente tabla.

Tabla 27: Biodisponibilidad de betahistina mediante administración intranasal con respecto a la administración oral

Datos de Barak et ál. (oral)					
Dosis (mg)	Peso (kg)	Dosis (mg/kg)	AUC (h.ng/mL)	AUC/Dosis (h.ng/mL) / (mg/kg)	Biodisp. Relat.
48	60.2	0.8	0.121	0.15	
Datos de Ejemplo 3 (intranasal)					
5	71.9	0.07	0.209	3.01	19.9
10	68.8	0.15	0.533	3.67	24.2
20	69.6	0.29	1.608	5.60	37.0
40	70.4	0.57	3.531	6.21	41.1

La Tabla 27 muestra que la biodisponibilidad con la administración intranasal es 20-40 veces mayor que con la administración oral. Cuando se utiliza la biodisponibilidad relativa en dosis absolutas comparables - 40 mg intranasal con respecto a 48 mg per os - el factor de múltiplo es 41.1 x. La dosis de 0.8 mg/kg en el estudio de Barak et ál. representa la

dosis diaria de 48 mg actualmente aprobada en una única administración; si bien los pacientes en este recibieron 3 x 48 mg al día, cada dosis se considera por separado dado que se eliminan rápidamente.

INCORPORACIÓN MEDIANTE REFERENCIA

Todas las referencias, artículos, publicaciones, patentes, publicaciones de patentes y solicitudes de patentes que se citan en la presente se incorporan en su totalidad mediante referencia a todos los efectos. Sin embargo, la mención de cualquier referencia, artículo, publicación, patente, publicación de patente y solicitud de patente citada en la presente no es, y no debe ser considerada como un reconocimiento o cualquier forma de sugerencia de que constituyen técnica previa válida o de que esta forma parte del conocimiento general en cualquier país en el mundo.