



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0035891

(51)⁷ A61K 31/4402; A61K 47/10; A61K 47/26; A61P 27/16; A61K 47/38; A61K 9/00; A61K 9/08; A61K 45/06; A61K 47/32 (13) B

(21) 1-2019-04837

(22) 02/02/2018

(86) PCT/EP2018/052695 02/02/2018

(87) WO2018/141922 09/08/2018

(30) 62/453,931 02/02/2017 US

(45) 26/06/2023 423

(43) 25/12/2019 381A

(73) OTOLANUM AG (CH)

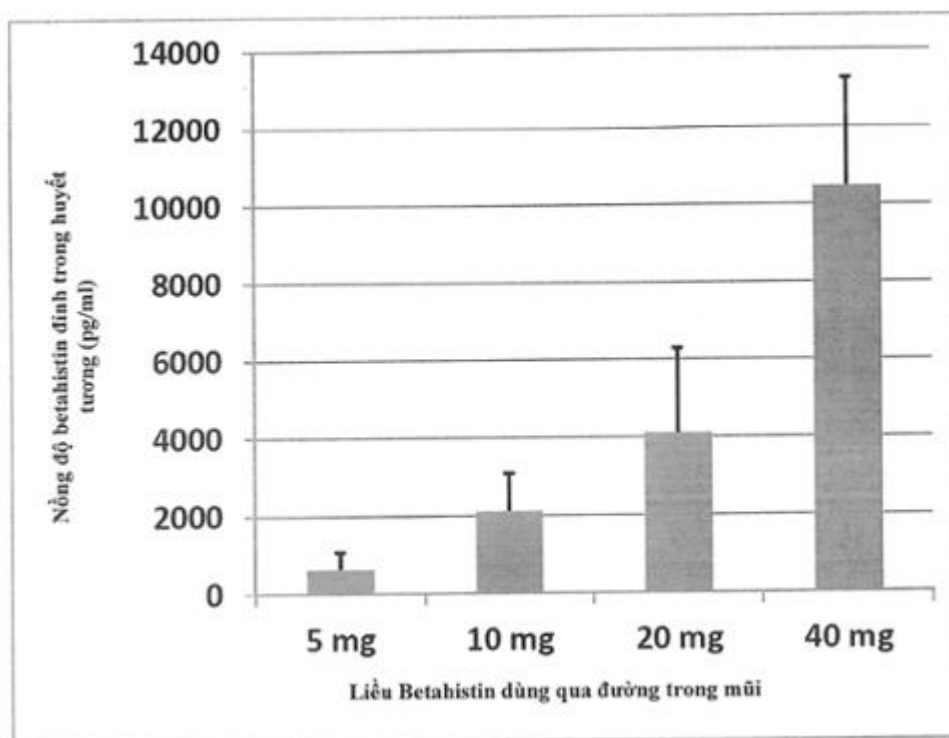
c/o Auris Medical Holding AG, Bahnhofstrasse 21, CH-6300 Zug, Switzerland

(72) WRIGHT, Christopher John (AU); MEYER, Thomas (CH).

(74) CÔNG TY TRÁCH NHIỆM HỮU HẠN TƯ VẤN ĐẦU TƯ VÀ SỞ HỮU TRÍ TUỆ
INTERFIVE (INTERFIVE CO., LTD)

(54) DƯỢC PHẨM CHỨA BETAHISTIN

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa betahistin hoặc muối dược dụng của nó làm hoạt chất để điều trị các rối loạn về tai hoặc thần kinh ở người bằng cách sử dụng qua đường trong mũi.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa betahistin hoặc muối dược dụng của nó, phương pháp sử dụng, chẳng hạn để điều trị các rối loạn về tai hoặc thần kinh.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các chất dùng trong y tế hữu dụng để điều trị rối loạn tiền đình hoặc làm giảm nhẹ các triệu chứng của rối loạn tiền đình, như histamin, đã được biết là tác dụng thông qua hệ thống tiết histamin. Histamin là một chất có hoạt tính sinh học mạnh đã được nghiên cứu trong gần một thế kỷ qua, có tác dụng làm chất dẫn truyền thần kinh aminergic trong hệ thần kinh và là chất điều biến tại chỗ trong ruột, da, hệ thống miễn dịch ngoại biên và trong não. Betahistin tương tự về cấu trúc với histamin với các đặc tính dược động học tương tự, nhưng không có các tác dụng phụ nghiêm trọng tiềm tàng của histamin như các phản ứng phản vệ.

Betahistin được biết là có các tác dụng điều trị các bệnh chóng mặt do tiền đình, ví dụ với bệnh chóng mặt kịch phát lành tính do tư thế, bệnh thần kinh tiền đình, hoặc bệnh Meniere. Các hiệu quả điều trị của betahistin đối với bệnh Meniere, tình trạng bệnh thể hiện là chóng mặt, ù tai, mất thính lực và mất cảm giác về áp lực hoặc đau ở bên tai bị bệnh, đã được đánh giá trên một số lượng lớn thử nghiệm lâm sàng. Tuy nhiên, các kết quả thử nghiệm lâm sàng vẫn còn gây tranh luận và ý kiến chung của các chuyên gia cho rằng vẫn chưa đủ bằng chứng để khẳng định là betahistin có tác dụng nào đối với bệnh Meniere hay không. Betahistin cũng đã được biết là có hiệu quả điều trị để hồi phục rối loạn tiền đình, ví dụ, thời gian được rút ngắn đáng kể để hồi phục khả năng ổn định tư thế và thị giác dọc chủ quan và định hướng đầu ở bệnh nhân mắc bệnh Meniere sau thủ thuật cắt bỏ dây thần kinh tiền đình.

Betahistin cũng đã được biết là có tác dụng điều trị các bệnh rối loạn thần kinh như bệnh béo phì, rối loạn tăng động thiếu chú ý, bệnh mạch não/chứng mất trí, chứng

ngủ rũ/rối loạn giấc ngủ, Parkinson, chứng nghiện, bệnh tâm thần phân liệt, hội chứng Tourette (Gilles de la Tourette syndrome) hoặc bệnh Alzheimer.

Ở người, betahistin thường được sử dụng qua đường miệng ở dạng viên nén hoặc dung dịch, thường là từ hai đến ba lần một ngày, cho đến 6 lần một ngày. Betahistin đã được biết là có thời gian bán hủy trong huyết tương ngắn (3–4 giờ) nên cần phải sử dụng liên tục và dẫn đến việc không tuân thủ, đặc biệt là các bệnh nhân lớn tuổi. Ngoài ra, sau khi sử dụng, betahistin dễ dàng hấp thu gần như hoàn toàn từ tất cả các phần của hệ tiêu hóa. Sau khi hấp thụ, chất này được chuyển hóa nhanh chóng và gần như hoàn toàn thành axit 2-pyridylaxetic (2-PAA; không có hoạt tính dược lý) nhờ monoamin oxidaza. Do chuyển hóa lần đầu rất nhanh nên độ sinh khả dụng tuyệt đối khi sử dụng qua đường miệng của betahistin được ước tính là khoảng 1% (SmPC). Thế đó, mức betahistin trong huyết tương là rất thấp.

Do đó, hiệu ứng chuyển hóa mạnh sau khi uống thuốc làm hạn chế hiệu quả của thuốc trong thực hành lâm sàng, và thực tế là có thể cần liều cao hơn đáng kể để đạt được các kết quả rõ rệt. Do đó, cần một dược phẩm cải tiến chứa betahistin, và các phương pháp sử dụng dược phẩm này để điều trị các rối loạn về tai hoặc thần kinh, bao gồm các rối loạn chức năng bên trong tai, làm tăng hiệu quả và cho phép giảm tần suất và/hoặc liều lượng hàng ngày, cũng như đạt được hiệu quả nhanh và kéo dài hơn.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo các phương án khác nhau, sáng chế đề cập trực tiếp đến dược phẩm để sử dụng qua đường mũi cho bệnh nhân là người, bao gồm dung dịch hoặc huyền phù chứa lượng có tác dụng điều trị betahistin hoặc muối dược dụng của nó và chất tăng cường độ nhớt.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập trực tiếp đến dược phẩm như được mô tả ở đây, trong đó sau khi sử dụng một lần qua đường mũi cho bệnh nhân, C_{max} nằm trong khoảng từ 80-125%: khoảng 640 pg/ml đối với liều betahistin 5mg; khoảng 2000 pg/ml đối với liều betahistin 10mg; khoảng 4000 pg/ml đối với liều betahistin 20mg; hoặc khoảng 10500 pg/ml đối với liều betahistin 40mg.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập trực tiếp đến được phẩm như được mô tả ở đây, trong đó sau khi sử dụng một lần qua đường mũi cho bệnh nhân, $AUC_{0-\text{điểm cuối}}$ nằm trong khoảng từ khoảng 80%-125%: khoảng 210 pg.giờ/ml đối với liều betahistin 5mg; khoảng 500 pg.giờ/ml đối với liều betahistin 10mg; khoảng 1600 pg.giờ/ml đối với liều betahistin 20mg; hoặc khoảng 3500 pg.giờ/ml đối với liều betahistin 40mg.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập trực tiếp đến được phẩm như được mô tả ở đây, trong đó sau khi sử dụng một lần qua đường mũi cho bệnh nhân, $AUC_{0-\text{vô cực}}$ nằm trong khoảng từ khoảng 80%-125%: khoảng 275 pg.giờ/ml đối với liều betahistin 5mg; khoảng 700 pg.giờ/ml đối với liều betahistin 10mg; khoảng 1630 pg.giờ/ml đối với liều betahistin 20mg; hoặc khoảng 3940 pg.giờ/ml đối với liều betahistin 40mg.

Theo các phương án khác nữa, sáng chế đề cập trực tiếp đến các phương pháp điều trị rối loạn chức năng bên trong tai hoặc rối loạn bên trong tai, hoặc điều trị hoặc làm giảm nhẹ các triệu chứng rối loạn bên trong tai, hoặc tăng lưu lượng máu ốc tai hoặc tăng lưu lượng máu não ở đối tượng bao gồm sử dụng qua đường trong mũi chế phẩm bất kỳ được mô tả ở đây cho đối tượng này.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 thể hiện nồng độ betahistin trong huyết tương 6 con chó béc giê sau khi sử dụng qua đường trong mũi một liều đơn betahistin dihydroclorua 4, 20 hoặc 80mg theo thời gian.

FIG. 2 thể hiện nồng độ của axit 2-pyridylaxetic (2-PAA) trong huyết tương từ 6 con béc giê sau khi sử dụng qua đường trong mũi một liều đơn betahistin dihydroclorua 4, 20 hoặc 80mg theo thời gian.

FIG. 3 thể hiện nồng độ đỉnh C_{max} của betahistin trong huyết tương từ 24 người tình nguyện khỏe mạnh sau khi sử dụng qua đường trong mũi một liều đơn betahistin dihydroclorua 5, 10, 20 hoặc 40mg (các đoạn phía trên = độ lệch chuẩn).

FIG. 4 thể hiện nồng độ đỉnh C_{max} của axit 2-pyridylaxetic (2-PAA) trong huyết tương từ 24 người tình nguyện khỏe mạnh sau khi sử dụng qua đường trong mũi một liều đơn betahistin dihydroclorua 5, 10, 20 hoặc 40 mg (các đoạn phía trên = độ lệch chuẩn).

FIG. 5 thể hiện giá trị giữa của nồng độ betahistin trong huyết tương theo thời gian của 8 con chó béc giê sau khi sử dụng qua đường trong mũi một liều đơn betahistin dihydroclorua với liều 40, 80 hoặc 120 mg.

FIG. 6 thể hiện nồng độ trung bình của betahistin trong huyết tương theo thời gian của 8 con chó béc giê sau khi sử dụng qua đường trong mũi một liều đơn betahistin dihydroclorua với liều 40, 80 hoặc 120 mg.

FIG. 7 thể hiện giá trị giữa của nồng độ betahistin trong huyết tương theo thời gian của 8 con chó béc giê sau khi sử dụng betahistin qua đường miệng.

FIG. 8 thể hiện nồng độ trung bình của betahistin trong huyết tương theo thời gian của 8 con chó béc giê sau khi sử dụng betahistin qua đường miệng.

FIG. 9 thể hiện giá trị giữa của nồng độ betahistin trong huyết tương theo thời gian của 8 con chó béc giê sau khi tiêm tĩnh mạch betahistin.

FIG. 10 thể hiện nồng độ trung bình của betahistin trong huyết tương theo thời gian từ 8 con chó béc giê sau khi tiêm tĩnh mạch betahistin.

Mô tả chi tiết sáng chế

Mặc dù các thuật ngữ sau đây được cho là được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rõ, nhưng các định nghĩa dưới đây vẫn được đưa ra để dễ dàng trong việc giải thích đối tượng của sáng chế.

Trong toàn bộ bản mô tả, thuật ngữ “khoảng” và/hoặc “xấp xỉ” có thể sử dụng kèm với các giá trị và/hoặc các khoảng giá trị. Thuật ngữ “khoảng” được hiểu là các giá trị gần với giá trị được nêu. Ví dụ, “khoảng 40 [đơn vị]” có nghĩa là trong phạm vi $\pm 25\%$ của 40 (ví dụ, từ 30 đến 50), tron phạm vi $\pm 20\%$, $\pm 15\%$, $\pm 10\%$, $\pm 9\%$, $\pm 8\%$, $\pm 7\%$, $\pm 6\%$, $\pm 5\%$, $\pm 4\%$, $\pm 3\%$, $\pm 2\%$, $\pm 1\%$, thấp hơn $\pm 1\%$, hoặc giá trị hoặc khoảng giá trị bất kỳ khác nêu ở đây hoặc nêu ở phần dưới. Trong các ngữ cảnh khác, thuật ngữ “khoảng” có thể dùng để chỉ các giá trị giữa các giá trị liên kề ở dạng một dãy số. Ngoài ra, cụm từ “ít hơn khoảng [một giá trị]” hoặc “cao hơn khoảng [một giá trị]” có thể được hiểu theo định nghĩa về thuật ngữ “khoảng” được nêu ở đây. Thuật ngữ “khoảng” và “xấp xỉ” có thể được sử dụng thay đổi cho nhau.

Trong toàn bộ bản mô tả, các phạm vi số được đưa ra cho các số lượng nhất định. Có thể hiểu là các phạm vi này bao gồm tất cả các phạm vi nhỏ hơn. Do đó, phạm vi “từ 50 đến 80” bao gồm tất cả các khoảng có thể trong đó (ví dụ, 51-79, 52-78, 53-77, 54-76, 55-75, 60-70, v.v.). Hơn nữa, tất cả các giá trị trong phạm vi đã nêu có thể là điểm đầu cuối của một phạm vi được bao gồm trong đó (ví dụ, phạm vi từ 50 đến 80 bao gồm các phạm vi có điểm đầu cuối chẳng hạn như 55-80, 50-75, v.v...).

Thuật ngữ “một” dùng để chỉ một hoặc nhiều trong một tổng thể; ví dụ, “chất ức chế kinaza” dùng để chỉ một hoặc nhiều chất ức chế kinaza hoặc ít nhất một chất ức chế kinaza. Như vậy, thuật ngữ “một”, “một hoặc nhiều” và “ít nhất một” được sử dụng thay nhau ở đây. Ngoài ra, khi dùng thuật ngữ “một chất ức chế” với từ “một” không rõ ràng không làm loại bỏ khả năng là có hơn một chất ức chế, trừ khi ngữ cảnh yêu cầu rõ ràng là có một và chỉ một chất ức chế.

Như được sử dụng ở đây, động từ “bao gồm” như được sử dụng ở bản mô tả này và trong yêu cầu bảo hộ và các phần liên quan theo nghĩa không hạn chế ở nghĩa là chỉ có các thành phần được liệt kê phía sau, mà các thành phần không được đề cập cụ thể cũng không bị loại trừ. Sáng chế có thể “bao gồm” “gồm” “chứa” các bước, các yếu tố và/hoặc các chất phản ứng được nêu trong yêu cầu bảo hộ.

Cần chú ý nữa là các điểm yêu cầu bảo hộ có thể được soạn thảo để bỏ đi các yếu tố tùy chọn. Như vậy, phần tuyên bố này có ý nghĩa là cơ sở tiền đề cho việc sử dụng các thuật ngữ loại trừ như “chỉ có”, “chỉ” và các từ tương tự khi mô tả các yếu tố trong yêu cầu bảo hộ, hoặc việc sử dụng các giới hạn “phủ định”.

Thuật ngữ “điều trị” bao gồm việc giảm bớt hoặc làm nhẹ ít nhất một triệu chứng đi kèm hoặc do một tình trạng, một rối loạn hoặc một bệnh cần điều trị gây ra. Việc điều trị có thể làm giảm bớt một hoặc một số triệu chứng của một rối loạn hoặc loại bỏ hoàn toàn rối loạn hoặc bệnh đó. Tương tự, thuật ngữ “phòng bệnh” dùng để chỉ việc ngăn ngừa một phần hoặc toàn bộ các triệu chứng bằng cách sử dụng hoạt chất trước khi dự kiến xảy ra các triệu chứng này.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "đối tượng", "cá nhân" hoặc "bệnh nhân" như được sử dụng ở đây được sử dụng thay thế nhau dùng để chỉ động vật có xương sống, tốt hơn là động vật có vú. Các ví dụ không hạn chế bao gồm chuột, chó, thỏ, động vật trong nông trại, động vật đua thể thao, thú nuôi và người.

Như được sử dụng ở đây, "lượng có tác dụng điều trị" hoặc "lượng có hiệu quả" dùng để chỉ lượng tạo ra hiệu quả dược lý và/hoặc sinh lý mong muốn cho tình trạng bệnh. Hiệu quả ở đây có thể là hiệu quả ngăn ngừa với nghĩa là ngăn ngừa hoàn toàn hoặc một phần tình trạng và/hoặc triệu chứng bệnh và/hoặc có thể có tác dụng điều trị với nghĩa là chữa khỏi hoàn toàn hoặc một phần tình trạng và/hoặc ảnh hưởng có hại do bệnh gây ra.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "muối được dụng của betahistin" dùng để chỉ muối cộng axit được dụng của betahistin, đặc biệt là các chất đã biết là không độc và được sử dụng thông thường trong lĩnh vực bào chế dược phẩm. Theo một phương án, muối betahistin là muối cộng axit trong đó các ví dụ không hạn chế của axit được chọn từ nhóm bao gồm: axit 1-hydroxy-2-naphthoic, axit 2,2-dicloaxetic, axit 2-hydroxyetansulfonic, axit 2-oxoglutaric, axit 4-axetamitobenzoic, axit 4-aminosalicylic, axit axetic, axit adipic, axit ascorbic (L), axit aspartic (L), axit benzensulfonic, axit benzoic, axit camphoric (+), axit camphor-10-sulfonic (+), axit capric (axit decanoic), axit caproic (axit hexanoic), axit caprylic (axit octanoic), axit cacbonic, axit xinamic, axit xitric, axit xyclamic, axit dodexylsulfuric, axit etan-1,2-disulfonic, axit etansulfonic, axit formic, axit fumaric, axit galactaric, axit gentisic, axit glucoheptonic (D), axit gluconic (D), axit glucuronic (D), axit glutamic, axit glutaric, axit glycerophosphoric, axit glycolic, axit hipuric, axit hydrobromic, axit hydrocloric, axit isobutyric, axit lactic (DL), axit lactobionic, axit lauric, axit maleic, axit malic (- L), axit malonic, axit mandelic (DL), axit metansulfonic, axit naphthalen-1,5-disulfonic, axit naphthalen-2-sulfonic, axit nicotinic, axit nitric, axit oleic, axit oxalic, axit palmitic, axit pamoic, axit phosphoric, axit proprionic, axit pyroglutamic (- L), axit salicylic, axit sebacic, axit stearic, axit succinic, axit sulfuric, axit tartaric (+ L), axit thiocyanic, axit toluensulfonic (p) hoặc axit undexylenic. Theo một phương án khác, muối thích hợp của betahistin cũng

bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, tartrat, mesylat, xitrat, phosphat, axetat, pamoat/embonat, nitrat, lactat, sulfat, metylsulfat, fumarat, oxalat, phthalat, maleat và succinat. Ngoài ra, các muối betahistin có thể là muối đơn hoặc muối kép. Theo một phương án, betahistin hydroclorua có thể là betahistin monohydroclorua hoặc betahistin bis-hydroclorua.

Theo một phương án theo sáng chế, betahistin hoặc muối được dụng của nó có thể được bào chế ở dạng bất kỳ phù hợp để sử dụng theo các đường khác nhau bao gồm qua đường mũi (ví dụ, dung dịch, dạng xịt, dạng giọt, dạng sol khí, dạng gel, dạng bột khô), qua đường miệng (ví dụ, viên nén, viên nang, dạng viên hạt, si-rô, cồn ngọt, hoặc dạng bột) qua đường dưới lưỡi, ngâm trong má, ngoài đường tiêu hóa (ví dụ, dưới da, tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, tiêm tủy sống, hoặc tiêm khoang não tủy) hoặc các kỹ thuật tiêm truyền (ví dụ, dung dịch hoặc huyền phù không có nước hoặc có nước vô trùng dùng để tiêm), tại chỗ (ví dụ, miếng dán trên da giải phóng thuốc, kem bôi hoặc thuốc mỡ), đặt trong âm đạo, thuốc ngậm, dùng qua da, trong da, qua phổi, trong tử cung, bằng cách sử dụng dạng sol khí, hoặc qua đường trực tràng (ví dụ, viên đạn đặt hậu môn, với dạng đơn vị liều chứa chất dẫn hoặc chất pha loãng được dụng không độc). Theo một phương án, betahistin hoặc muối được dụng của nó được bào chế ở dạng bất kỳ để sử dụng đường mũi hoặc đường trong mũi.

Theo một phương án theo sáng chế, dược phẩm được cung cấp chứa betahistin hydroclorua. Theo một phương án khác, dược phẩm được cung cấp chứa betahistin monohydroclorua. Theo một phương án khác, dược phẩm được cung cấp chứa betahistin dihydroclorua.

Theo một phương án, dược phẩm bao gồm dạng đa hình cụ thể của betahistin hoặc muối được dụng của nó. Theo một phương án, dược phẩm bao gồm dạng đa hình của betahistin hoặc muối được dụng của nó được bào chế ở dạng bất kỳ để sử dụng đường mũi hoặc đường trong mũi.

Theo một phương án theo sáng chế, dược phẩm được cung cấp chứa betahistin hoặc muối được dụng của nó. Theo các phương án cụ thể, dược phẩm theo sáng chế chứa dung dịch hoặc huyền phù của betahistin, hoặc muối được dụng của nó. Theo một

phương án khác, dược phẩm được cung cấp chứa betahistin hoặc muối dược dụng của nó và một hoặc nhiều chất tạo độ nhớt hoặc một hoặc nhiều chất tăng cường độ nhớt được dụng. Các ví dụ không giới hạn thích hợp về chất tạo độ nhớt hoặc chất tăng cường độ nhớt bao gồm polyvinyl pyrrolidon, rượu polyvinyllic, metylxenluloza, cacboxymetyl xenluloza-Na, hydroxyethylxenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, polyetylen-oxit, carbopol, polyetylen glycol, propylen glycol, glyxerin, alginat, caragenan, pectin, maltodextrin, tinh bột natri glycolat, gồm tragacanth, gồm arabic, xenluloza vi tinh thể và các dẫn xuất của chúng. Theo một phương án, chất tăng cường độ nhớt là polyvinyl pyrrolidon.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa betahistin hoặc muối dược dụng của nó và một hoặc nhiều chất tạo độ nhớt là dược phẩm sử dụng qua đường trong mũi. Theo một phương án, một hoặc nhiều chất tạo độ nhớt trong chế phẩm sử dụng qua đường trong mũi cho phép chế phẩm được giữ lại tại vị trí sử dụng với thời gian đủ dài để betahistin hoặc muối dược dụng của nó được hấp thụ. Theo một phương án khác, sự có mặt của một hoặc nhiều chất tạo độ nhớt trong chế phẩm sử dụng qua đường trong mũi không ngăn cản chế phẩm được xịt vào khoang mũi.

Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế có độ nhớt nằm trong khoảng từ 0,1 cps đến khoảng 1000 cps hoặc khoảng 1 cps đến khoảng 100 cps. Theo một phương án, độ nhớt của dược phẩm theo sáng chế là khoảng 0,1 cps, khoảng 0,5 cps, khoảng 1 cps, khoảng 5 cps, khoảng 10 cps, khoảng 15 cps, khoảng 20 cps, khoảng 25 cps, khoảng 30 cps, khoảng 40 cps, khoảng 45 cps, khoảng 50 cps, khoảng 55 cps, khoảng 60 cps, khoảng 65 cps, khoảng 70 cps, khoảng 75 cps, khoảng 80 cps, khoảng 85 cps, khoảng 90 cps, khoảng 95 cps, khoảng 100 cps, khoảng 105 cps, khoảng 110 cps, khoảng 115 cps, khoảng 120 cps, khoảng 125 cps, khoảng 130 cps, khoảng 135 cps, khoảng 140 cps, khoảng 145 cps, khoảng 150 cps, khoảng 175 cps, khoảng 200 cps, khoảng 250 cps, khoảng 300 cps, khoảng 350 cps, khoảng 400 cps, khoảng 450 cps, khoảng 500 cps, khoảng 550 cps, khoảng 600 cps, khoảng 650 cps, khoảng 700 cps, khoảng 750 cps, khoảng 800 cps, khoảng 850 cps, khoảng 900 cps, khoảng 950 cps hoặc khoảng 1000

cps. Theo một phương án, độ nhót của dược phẩm được mô tả ở đây có thể được đo bằng phương pháp đo độ nhót USP <911>.

Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế dùng cho mũi có độ nhót khoảng 0,5 cps đến khoảng 10,5 cps, khoảng 1 cps đến khoảng 10 cps hoặc khoảng 1 cps đến khoảng 7 cps. Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế dùng cho mũi có độ nhót khoảng 0,5 cps, khoảng 0,6 cps, khoảng 0,7 cps, khoảng 0,8 cps, khoảng 0,9 cps, khoảng 1,0 cps, khoảng 1,1 cps, khoảng 1,2 cps, khoảng 1,3 cps, khoảng 1,4 cps, khoảng 1,5 cps, khoảng 1,6 cps, khoảng 1,7 cps, khoảng 1,8 cps, khoảng 1,9 cps, khoảng 2,0 cps, khoảng 2,1 cps, khoảng 2,2 cps, khoảng 2,3 cps, khoảng 2,4 cps, khoảng 2,5 cps, khoảng 2,6 cps, khoảng 2,7 cps, khoảng 2,8 cps, khoảng 2,9 cps, khoảng 3,0 cps, khoảng 3,1 cps, khoảng 3,2 cps, khoảng 3,3 cps, khoảng 3,4 cps, khoảng 3,5 cps, khoảng 3,6 cps, khoảng 3,7 cps, khoảng 3,8 cps, khoảng 3,9 cps, khoảng 4,0 cps, khoảng 4,1 cps, khoảng 4,2 cps, khoảng 4,3 cps, khoảng 4,4 cps, khoảng 4,5 cps, khoảng 4,6 cps, khoảng 4,7 cps, khoảng 4,8 cps, khoảng 4,9 cps, khoảng 5,0 cps, khoảng 5,1 cps, khoảng 5,2 cps, khoảng 5,3 cps, khoảng 5,4 cps, khoảng 5,5 cps, khoảng 5,6 cps, khoảng 5,7 cps, khoảng 5,8 cps, khoảng 5,9 cps, khoảng 6,0 cps, khoảng 6,1 cps, khoảng 6,2 cps, khoảng 6,3 cps, khoảng 6,4 cps, khoảng 6,5 cps, khoảng 6,6 cps, khoảng 6,7 cps, khoảng 6,8 cps, khoảng 6,9 cps, khoảng 7,0 cps, khoảng 7,1 cps, khoảng 7,2 cps, khoảng 7,3 cps, khoảng 7,4 cps, khoảng 7,5 cps, khoảng 7,6 cps, khoảng 7,7 cps, khoảng 7,8 cps, khoảng 7,9 cps, khoảng 8,0 cps, khoảng 8,1 cps, khoảng 8,2 cps, khoảng 8,3 cps, khoảng 8,4 cps, khoảng 8,5 cps, khoảng 8,6 cps, khoảng 8,7 cps, khoảng 8,8 cps, khoảng 8,9 cps, khoảng 9,0 cps, khoảng 9,1 cps, khoảng 9,2 cps, khoảng 9,3 cps, khoảng 9,4 cps, khoảng 9,5 cps, khoảng 9,6 cps, khoảng 9,7 cps, khoảng 9,8 cps, khoảng 9,9 cps, khoảng 10,0 cps, khoảng 10,1 cps, khoảng 10,2 cps, khoảng 10,3 cps, khoảng 10,4 cps, khoảng 10,5 cps, hoặc nằm trong khoảng bất kỳ giữa các giá trị này. Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế dùng cho mũi là dược phẩm dùng qua đường trong mũi. Theo một phương án, độ nhót dược phẩm được mô tả ở đây có thể được đo bằng phương pháp đo độ nhót USP <911>.

Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế chứa một hoặc nhiều chất làm ẩm dược dụng. Các ví dụ không hạn chế về chất làm ẩm như vậy bao gồm glyxerin, etylen

glycol, propylen glycol, propylen glycol 400, hexalen glycol, butylen glycol, dextroza, glyxeryl triaxetat, polydextroza, glyxerol, glyxeryl triaxetat, sorbitol và mannitol. Theo các phương án khác nhau, dược phẩm theo sáng chế có thể bao gồm hỗn hợp các chất làm ẩm được dụng.

Theo một phương án, một hoặc nhiều chất làm ẩm được chọn từ glyxerin, polyetylen glycol 400 và propylen glycol. Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế chứa glyxerin. Theo một phương án khác, dược phẩm theo sáng chế chứa polyetylen glycol 400. Theo các phương án khác, dược phẩm theo sáng chế chứa propylen glycol. Theo một số phương án, dược phẩm theo sáng chế chứa glyxerin, polyetylen glycol 400 và propylen glycol.

Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế chứa một hoặc nhiều chất làm ẩm được dụng là dược phẩm sử dụng qua đường trong mũi. Theo một phương án, một hoặc nhiều chất làm ẩm trong dược phẩm sử dụng qua đường trong mũi để sử dụng qua đường trong mũi có tác dụng làm ẩm niêm mạc mũi, các mô mũi, và/hoặc màng mũi. Theo một phương án, một hoặc nhiều chất làm ẩm trong dược phẩm sử dụng qua đường trong mũi để sử dụng qua đường trong mũi giảm kích ứng trong khoang mũi sau khi sử dụng. Theo một số phương án, dược phẩm sử dụng qua đường trong mũi theo sáng chế chứa glyxerin, polyetylen glycol 400 và propylen glycol.

Theo một phương án khác, dược phẩm được cung cấp chứa betahistin hoặc muối được dụng của nó, một hoặc nhiều chất tạo độ nhót và một hoặc nhiều chất làm ẩm. Theo một phương án, dược phẩm là dược phẩm được sử dụng qua đường trong mũi.

Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế chứa một hoặc nhiều chất mang được dụng và/hoặc một hoặc nhiều tá dược được dụng.

Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế chứa một hoặc nhiều chất phụ gia, bao gồm nhưng không giới hạn ở, chất bảo quản, chất điều chỉnh độ, các chất tạo phức (ví dụ như natri edetat), các chất hoạt động bề mặt, các chất điều chỉnh độ pH và độ trương lực và chất che mùi. Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế để sử dụng qua đường mũi có chứa thêm một hoặc nhiều chất phụ gia, bao gồm nhưng không giới hạn ở, chất bảo quản, chất điều chỉnh nồng độ, các chất tạo phức (chẳng hạn như natri

edetat), các chất hoạt động bề mặt, chất điều chỉnh độ pH và độ trương lực và chất che mùi.

Các ví dụ không hạn chế về chất phụ gia và/hoặc tá dược bao gồm rượu benzyl, benzalkonium clorua, cacboxymetyl xenluloza natri/xenluloza microcrystalline, propylparaben, metylparaben, phenetyl rượu, clobutanol, EDTA, etanol, axit ascorbic, axit hydrocloric, axit sulfuric, natri hydroxit, kali phosphat, natri phosphat, natri xitrat, natri clorua, dextroza khan, hydroxyanisole được butyl hóa, hydroxytoluen được butyl hóa, PEG 400, PEG 3500, polyoxyl 400 stearat, polysorbat 20, polysorbat 80, glyxerin, propylen glycol, glyxeryl triaxetat, glyxerol, etylen glycol, sorbitol, mannitol, và các alginat, carrageenan, pectin, gôm tragacanth, gôm arabic.

Để thực hiện các mục đích của sáng chế này, dược phẩm chứa betahistin hoặc muối được dụng của nó, có thể được bào chế để sử dụng bằng các cách khác nhau bao gồm qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, xông hít dạng xịt, tại chỗ hoặc theo đường trực tràng ở các dạng bào chế chứa chất mang được dụng, tá dược và chất dẫn. Thuật ngữ “ngoài đường tiêu hóa” ở đây bao gồm dưới da, tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp và tiêm động mạch với các kỹ thuật tiêm truyền khác nhau. Tiêm động mạch và tiêm tĩnh mạch như được sử dụng ở đây bao gồm việc sử dụng qua đường ống thông tiêu.

Dược phẩm được mô tả ở đây có thể được bào chế theo các quy trình thông thường phù hợp với đường sử dụng mong muốn. Theo đó, dược phẩm ở đây có thể ở dạng huyền phù, dung dịch hoặc nhũ tương trong chất dẫn dầu hoặc nước, và có thể chứa các chất trong danh mục như chất tạo huyền phù, chất làm ổn định và/hoặc chất làm phân tán. Theo cách khác, betahistin hoặc muối được dụng của nó có thể ở dạng bột để kết hợp với chất dẫn thích hợp, ví dụ, nước tiệt trùng không chứa pyrogen, trước khi sử dụng. Các dạng bào chế thích hợp cho từng phương pháp sử dụng có thể tìm thấy trong các tài liệu như trong “Remington: The Science and Practice of Pharmacy, A. Gennaro, ed., 20th edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA”.

Theo một phương án, chất mang được dụng đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực biết đến và bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dung dịch đậm, nước muối và nước. Theo một phương án, chất mang được dụng bao gồm khoảng 0,01 đến

khoảng chất đệm phosphat 0,1M hoặc nước muối (ví dụ, nước muối 0,8%). Theo một phương án, dung dịch chất đệm bao gồm natri phosphat dibazơ và natri phosphat monobazơ. Theo các phương án này, chất đệm điều chỉnh độ pH của chế phẩm trong một khoảng thích hợp để cho phép hấp thụ nhanh betahistin qua màng nhày mũi và để giảm thiểu kích ứng. Ví dụ, độ pH có thể được kiểm soát để nằm trong phạm vi từ khoảng 4 đến khoảng 9, bao gồm các giá trị pH khoảng 4, khoảng 4,2, khoảng 4,4, khoảng 4,8, khoảng 5, khoảng 5,2, khoảng 5,4, khoảng 5,6, khoảng 5,8, khoảng 6, khoảng 6,2, khoảng 6,4, khoảng 6,8, khoảng 7, khoảng 7,2, khoảng 7,4, khoảng 7,6, khoảng 7,8, khoảng 8, khoảng 8,2, khoảng 8,4, khoảng 8,6, khoảng 8,8 hoặc khoảng 9, bao gồm tất cả các khoảng nằm giữa giá trị bất kỳ trong các giá trị này. Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế có giá trị pH khoảng 5. Theo một phương án khác, dược phẩm theo sáng chế có giá trị pH khoảng 5 thể hiện độ tan tăng và độ ổn định của betahistin hoặc muối dược dụng của nó khi so sánh với các chế phẩm có độ pH lớn hơn.

Các chất mang dược dụng như vậy có thể là các dung dịch nước hoặc không có nước, huyền phù và nhũ tương. Các ví dụ về các dung môi không có nước thích hợp để sử dụng theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, propylen glycol, polyetylen glycol, dầu thực vật như dầu ô liu và các este hữu cơ tiêm được như etyl oleat.

Các chất mang gốc nước thích hợp để sử dụng theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nước, dung dịch rượu/nước (như etanol/nước), glyxerol và/hoặc hỗn hợp glyxerol/nước, nhũ tương hoặc huyền phù, bao gồm muối và môi trường đệm. Chất mang để dùng qua đường miệng có thể là cồn ngọt, si-rô, viên nang, viên nén và các chất tương tự.

Các chất mang lỏng thích hợp để sử dụng theo sáng chế có thể được sử dụng để bào chế dung dịch, huyền phù hoặc nhũ tương. Hoạt chất có thể được hoàn tan hoặc được tạo huyền phù trong chất mang lỏng dược dụng như nước, dung môi hữu cơ, hỗn hợp của cả dầu và chất béo dược dụng. Chất mang lỏng có thể chứa các chất phụ gia dược dụng thích hợp như chất hòa tan, chất nhũ hóa, chất đệm, chất bảo quản, chất làm ngọt, chất tạo hương vị, chất tạo huyền phù, chất làm đặc, chất màu, chất điều chỉnh độ nhớt, chất làm ổn định hoặc chất điều chỉnh độ thẩm thấu.

Các chất mang lỏng thích hợp để sử dụng theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nước (một phần chứa chất phụ gia như nêu trên, ví dụ các dẫn xuất xenluloza, tốt hơn là dung dịch natri cacboxymetyl xenluloza), rượu (bao gồm rượu monohydric và rượu polyhydric, ví dụ glycol) và các dẫn xuất của nó và dầu (ví dụ dầu dừa phân đoạn và dầu lạc). Nếu các chế phẩm theo sáng chế được sử dụng từ các bình nén (ví dụ bình nén định liều), chất mang lỏng cho chế phẩm được nén được mô tả ở đây có thể là hydrocacbon được halogen hóa, hydrocacbon, cacbon dioxit hoặc chất đẩy được dùng khác.

Các chất mang rắn để sử dụng theo sáng chế (ví dụ, khi chế phẩm được bào chế ở dạng bột khô sử dụng qua đường trong mũi) bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất trợ như lactoza, tinh bột, glucoza, methyl-xenluloza, magiê stearat, dicanxi phosphat, mannitol và các chất tương tự.

Các chất tạo hương vị và các chất tăng cường hương vị có thể làm cho dạng liều dễ chịu hơn đối với bệnh nhân, trong trường hợp chế phẩm sử dụng qua đường trong mũi đi xuống đường tiêu hóa. Các chất tạo hương vị và các chất tăng cường hương vị cho được phẩm có thể được đưa vào chế phẩm và/hoặc hỗn hợp theo sáng chế bao gồm maltol, vanilin, etyl vanillin, menthol, axit xitric, axit fumaric, etyl maltol, và axit tartaric.

Chất che mùi có thể được sử dụng để che mùi và/hoặc khử mùi khi sử dụng được phẩm. Theo một phương án, chất che mùi bao gồm chất che mùi có mùi thơm hương liệu. Theo một phương án, có thể sử dụng chất che mùi đã biết bất kỳ trong lĩnh vực được phẩm.

Chế phẩm theo sáng chế cũng có thể bao gồm chất nhuộm màu bằng cách sử dụng chất tạo màu được dùng bất kỳ để cải thiện hình thức và/hoặc để bệnh nhân dễ dàng nhận biết sản phẩm và liều lượng đối với được phẩm lỏng theo sáng chế trong đó các thành phần được hòa tan hoặc tạo huyền phù trong chất mang lỏng như nước, dầu thực vật, rượu, polyetylen glycol, propylen glycol hoặc glyxerin.

Ví dụ, các chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa có thể chứa tá dược thông thường như nước vô trùng hoặc nước muối, polyalkylen glycol như polyetylen glycol, các loại dầu nguồn gốc thực vật, naphthalen được hydro hóa và các chất tương tự. Cụ thể là,

polyme lactit, co-polyme lactit/glycolit tương thích sinh học, phân hủy sinh học hoặc các copolyme polyoxyetylen-polyoxypropylen dùng để làm tá dược để kiểm soát sự giải phóng hoạt chất. Các chế phẩm xông hít chứa các tá dược như lactoza, hoặc có thể là các dung dịch nước chứa, ví dụ, polyoxyetylen-9-auryl ete, glycocholat và deoxycholat hoặc dung dịch dầu để sử dụng ở dạng nhỏ giọt vào mũi, hoặc dạng gel để sử dụng qua đường trong mũi. Các chế phẩm để sử dụng ngoài đường tiêu hóa cũng có thể chứa glycocholat để ngậm trong má, chứa metoxysalixylat để sử dụng theo đường trực tràng hoặc axit xitric để sử dụng theo đường âm đạo.

Dược phẩm và/hoặc hỗn hợp dạng lỏng có thể chứa chất nhũ hóa để phân tán đồng đều toàn bộ hoạt chất hoặc tá dược trong dược phẩm và/hoặc hỗn hợp do các chất này không tan trong chất mang lỏng. Các chất nhũ hóa có thể là hữu dụng đối với các dược phẩm và/hoặc hỗn hợp lỏng theo sáng chế bao gồm, ví dụ, gelatin, lòng đỏ trứng, casein, cholesterol, acacia, tragacanth, chondrus, pectin, metyl xenluloza, cacbome, rượu xetostearyl và rượu xetyl.

Các chất làm ngọt như aspartam, lactoza, sorbitol, sacarin, natri sacarin, sucroza, aspartam, fructoza, mannitol và đường nghịch chuyển có thể được cho thêm vào nhằm tăng mùi vị.

Chất bảo quản và chất càng hóa như rượu, hợp chất amoni bậc bốn như benzethonium clorua, benzoxonium clorua, benzododecinium bromua, alkyltrimethylammonium bromua, cetrimonium bromua, benzalkonium clorua, phenyletyl rượu, axit benzoic và các este và các muối của nó, ví dụ C_1 - C_7 -alkyl este của 4-axit hydroxybenzoic, như metyl 4-hydroxybenzoat, natri metyl 4-hydroxybenzoat hoặc propyl 4-hydroxybenzoat, hydroxyl toluen được butylat hóa, hydroxyanisol được butyl hóa, xetylpyridinium clorua, xetrimit; paraben và các dẫn xuất như propylparaben hoặc metylparaben; alkyl axit, như kali sorbat, axit sorbic, canxi sorbat, natri sorbat; biguanit, ví dụ clorhexidin hoặc các muối được chấp nhận để sử dụng cho mũi của nó, ví dụ clorhexidin digluconat, clorhexidin axetat hoặc clorhexidin clorua, 2-phenoxyetanol; axit boric; các phenol như 4-clocresol, 4-cloxylenol, diclophen hoặc hexaclophen và các chất càng hóa như axit etylendiamin tetraaxetic (EDTA) hoặc axit etylendiamin- N,N' -

disucxinic (EDDS) có thể được cho vào ở mức độ an toàn để sử dụng để tăng sự ổn định khi bảo quản.

Chế phẩm hoặc và/hoặc hỗn hợp lỏng có thể chứa chất phụ gia hoặc tá dược như axit gluconic, axit lactic, axit xitric hoặc axetic axit, natri gluconat, natri lactat, natri xitrat hoặc natri axetat. Việc chọn các tá dược và lượng sử dụng có thể được xác định nhanh chóng bởi các chuyên gia bào chế dựa trên kinh nghiệm và cân nhắc các quy trình tiêu chuẩn và các kỹ thuật trong lĩnh vực này.

Dược phẩm và/hoặc hỗn hợp dược phẩm theo sáng chế có thể ở dạng huyền phù trong nước hoặc trong dầu. Theo một phương án, dược phẩm và/hoặc hỗn hợp dược phẩm theo sáng chế có thể ở dạng huyền phù trong nước vô trùng hoặc huyền phù trong dầu. Huyền phù này có thể được bào chế theo kỹ thuật đã biết bằng cách sử dụng các chất làm ẩm và các chất phân tán thích hợp. Dung dịch hoặc huyền phù vô trùng có thể được hòa tan hoặc được phân tán trong chất pha loãng hoặc dung môi được dụng không độc, như dung dịch trong 1,3-butan-diol hoặc được bào chế ở dạng bột được đông cô để sử dụng ở dạng bột khô. Các chất dẫn và dung môi có thể được sử dụng là nước, dung dịch Ringer và dung dịch natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, các dầu không bay hơi vô trùng có thể được sử dụng thông thường làm dung môi hoặc môi trường huyền phù. Đối với mục đích này, có thể sử dụng dầu không bay hơi tinh khiết bất kỳ bao gồm các mono-glycerit hoặc diglycerit tổng hợp.

Các dạng liều bao gồm dạng bột hoặc dạng lỏng có thể sử dụng ở dạng bay hơi hoặc dạng sol khí, hoặc dạng bột khô. Việc định liều có thể được kiểm soát bằng cách sử dụng thiết bị phân tán có bơm định liều như các loại đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Theo một phương án theo sáng chế, betahistin hoặc muối được dụng của nó có thể được bào chế theo cách bất kỳ để sử dụng đường mũi hoặc đường trong mũi. Theo một phương án theo sáng chế, dược phẩm để sử dụng qua đường mũi chứa betahistin hydroclorua. Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm sử dụng qua đường trong mũi chứa betahistin monohydroclorua. Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm sử dụng qua đường trong mũi chứa betahistin dihydroclorua.

Theo một phương án khác, dược phẩm sử dụng qua đường trong mũi chứa betahistin không bazơ. Theo một phương án khác, dược phẩm sử dụng qua đường trong mũi chứa muối được dụng của betahistin được chọn từ betahistin hydroclorua, betahistin dihydroclorua, betahistin fumarat, betahistin maleat, betahistin tartrat, betahistin xitrat, betahistin succinat, betahistin phthalat và betahistin mesylat, betahistin hydrobromua, betahistin hydroiodua, betahistin mesylat, betahistin phosphat, betahistin axetat, betahistin pamoat/embonat, betahistin nitrat, betahistin lactat, betahistin sulfat, betahistin metylsulfat, betahistin oxalat hoặc muối betahistin được dụng khác được mô tả ở đây hoặc đã được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Theo một phương án, để cải thiện việc phân phối và duy trì ở mũi, betahistin hoặc muối được dụng của nó có thể được bao nang cùng với xyclodextrin hoặc được bào chế với các chất khác để tăng cường khả năng phân phối và duy trì trong màng nhày mũi.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm giải phóng kéo dài hoặc có kiểm soát chứa betahistin. Ví dụ, các polyme dính sinh học đã thể hiện khả năng tốt ở các chế phẩm sử dụng qua đường mũi và có thể kiểm soát tốc độ và mức độ giải phóng dược chất. Ngoài ra, thời gian tiếp xúc kéo dài nhờ có các polyme kết dính sinh học tại vị trí sử dụng có thể làm tăng độ sinh khả dụng của dược chất. Do đó, các chế phẩm dùng qua đường mũi chứa các polyme kết dính sinh học, ví dụ các hạt vi cầu chitosan, là được đề xuất theo sáng chế. Các polyme tương thích sinh học và phân hủy sinh học có thể được sử dụng để bào chế các chế phẩm sử dụng qua đường mũi giải phóng kéo dài bao gồm rượu poly-vinyl, chitosan, cacbopol, alginat, hydroxypropyl metylxenluloza, hydroxypropyl xenluloza, tinh bột và gôm gelatin. Theo một số phương án, các chế phẩm dạng liposom có thể được sử dụng để tạo ra sự giải phóng kéo dài. Theo các phương án khác, các vi hạt và các vi hạt cầu sử dụng qua đường mũi bao gồm albumin, tinh bột, dextran và/hoặc chitosan có thể được sử dụng để tạo ra sự giải phóng kéo dài. Các hệ phân phối dược chất qua đường mũi giải phóng kéo dài đã được đề cập bởi Ghori và các cộng sự (*American Journal of Pharmacological Sciences*, 2015, Vol. 3, No. 5, 110-119), được viện đây ở đây cho tất cả các mục đích.

Theo một số phương án, hệ phân phối qua đường mũi giải phóng có kiểm soát được mô tả trong Bằng sáng chế Mỹ số 8,574,622, được viện đây ở đây cho tất cả các mục đích, có thể được sử dụng để tạo ra sự giải phóng kéo dài hoạt chất.

Theo một số phương án, các chế phẩm chứa các chất tăng cường hấp thụ có thể được sử dụng thu được tác dụng giải phóng kéo dài. Mục đích của việc tăng cường hấp thụ khi phân phối được phẩm qua đường trong mũi là làm dễ dàng hoặc làm tăng hấp thụ của dược chất. Điều này có thể đạt được bằng cách kéo dài thời gian lưu lại để có được khoảng thời gian dành cho hấp thụ lớn hơn hoặc bằng cách tăng mức độ thấm của mô niêm mạc. Việc tăng cường hấp thụ có thể đạt được bằng cách bám dính vào niêm mạc hoặc tạo gel lại tại chỗ để kéo dài thời gian lưu giữ lại, đôi khi kết hợp cả hai cách này hoặc tăng cường thấm bằng cách làm yếu sự liên kết tế bào hoặc làm tăng độ lỏng của hai lớp màng tế bào. Nhờ đó, chế phẩm chứa tá dược làm bám dính và/hoặc chất tạo gel tại chỗ có thể được sử dụng để sử dụng betahistin qua đường mũi. Ví dụ, theo một phương án, chế phẩm giải phóng kéo dài chứa tá dược làm bám dính như cacbome, các dẫn xuất của xenluloza, các dẫn xuất của tinh bột hoặc chitosan có thể được sử dụng theo sáng chế.

Theo một phương án khác, các chế phẩm giải phóng kéo dài ở dạng hệ đóng keo tại chỗ trong mũi bao gồm các polyme kích thích-đáp ứng. Các polyme kích thích đáp ứng thay đổi các đặc tính lưu biến của các chế phẩm đông keo tại chỗ khi tiếp xúc với niêm mạc mũi do sự thay đổi về nhiệt độ, độ pH hoặc ion. Các ví dụ về polyme kích thích đáp ứng hoặc các chất đông keo tại chỗ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, poloxame, pectin và polyme dựa trên chitosan. Theo một phương án, hệ đóng keo tại chỗ có thể có thêm tá dược có tính nhầy dính như carbopol 934P, chitosan, natri cacboxymetyl xenluloza (NaCMC), hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC), hydroxypropyl xenluloza và metylxenluloza. Theo một số phương án, dược phẩm sử dụng qua đường mũi chứa polyme kích thích đáp ứng, có thể tùy ý có thêm tá dược có tính nhầy dính, ví dụ các chất được mô tả trong tài liệu của Chonkar và cộng sự, *Indian J Pharm Sci.*, 2015 Jul-Aug; 77(4): 367–375, được đưa vào đây theo cách viện dẫn cho tất cả các mục đích, có thể được sử dụng làm chế phẩm giải phóng kéo dài theo sáng chế.

Theo các phương án khác, các hạt vi cầu có tính nhày dính bao gồm betahistin dihydroclorua được mô tả trong tài liệu của Pilicheva và các cộng sự (*International Journal of Drug Delivery*, 2013, 5(4): 389-401), được viện dẫn ở đây cho tất cả các mục đích, có thể được phân phối betahistin qua đường trong mũi theo sáng chế.

Theo một số phương án, chế phẩm có chứa các chất tăng cường hấp thụ như alkyl glycosit được mô tả trong các đơn chưa công bố của Mỹ số 2006/0045868, 2006/0045869, 2008/0299079 hoặc các chế phẩm chứa steryl glycosit thu được từ đậu nành và các hỗn hợp sterol làm chất tăng cường hấp thụ (Ando et al., *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 21(8), 862-865) có thể được sử dụng để giải phóng kéo dài, các tài liệu này được đưa vào đây theo cách viện dẫn cho tất cả các mục đích. Theo một số phương án khác, các chế phẩm chứa các vi hạt natri glycocholat hoặc các vi hạt natri glycocholat trộn với axit béo (ví dụ axit linoleic) làm chất tăng cường hấp thụ có thể được sử dụng làm các chất giải phóng kéo dài. Các ví dụ khác về chất tăng cường hấp thụ bao gồm các cyclodextrin, phospholipit và các chitosan.

Các ví dụ về các chế phẩm sử dụng qua đường mũi dựa trên các polyme sinh nhiệt như các poloxame được mô tả bởi Sharma và cộng sự (*Drug Dev Ind Pharm.* 2014 Jul;40(7):869-78); Cho và cộng sự (*J Pharm Sci.* 2011 Feb;100(2):681-91); Choi và cộng sự (*Int Forum Allergy Rhinol.* 2017 Jul;7(7):705-711); và Balakrishnan và cộng sự (*Molecules.* 2015 Mar 4;20(3):4124-35), các tài liệu này được đưa vào đây theo cách viện dẫn cho tất cả các mục đích. Các chế phẩm được mô tả trong các tài liệu tham khảo này có thể sử dụng để phân phối betahistin qua đường mũi theo phương pháp theo sáng chế.

Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế chứa các thành phần nêu trong Bảng 1. Theo một phương án khác, dược phẩm theo sáng chế có cấu tạo gần như tương tự với dược phẩm nêu trong Bảng 1. Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế chứa các thành phần nêu trong Bảng 1 có lượng mỗi thành phần thay đổi.

Bảng 1 – Dược phẩm chứa betahistin mẫu

Thành phần	Lượng	Nồng độ (mg/ml)
Betahistin	5g*	50,0
Benzalkonium clorua	20mg	0,2
glyxerin	100mg	1,0

Edetat dinatri	20mg	0,2
Polyvinyl pyrilidon	1,25g	12,5
Polyetylen glycol 400	3,75g	37,5
Natri phosphat dibazơ	97,5mg	0,975
Propylen glycol	2g	20
Natri phosphat monobazơ	552,5mg	5,525
Natri hydroxit 1M	4,38ml**	pH 5,0
Nước để tiêm	Đến 100ml	

Đối với chế phẩm betahistin dihydroclorua 200mg/ml, *20g betahistin dihydroclorua và **9,3ml natri hydroxit 1M có thể được thay thế.

Dược động học

Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế đạt được $C_{\max}$ có thể phát hiện được của betahistin trong nồng độ huyết tương người sau khi sử dụng một liều đơn dược phẩm theo sáng chế. Theo một phương án, $C_{\max}$ của betahistin trong nồng độ huyết tương người sau khi sử dụng một liều đơn dược phẩm theo sáng chế ít nhất khoảng 0,2 ng/ml hoặc ít nhất khoảng 0,5 ng/ml. Theo một phương án, $C_{\max}$ được đo sau một lần sử dụng một liều đơn khoảng 1mg đến khoảng 250mg của betahistin hoặc một muối được dụng. Theo một phương án, $C_{\max}$ được đo sau một lần sử dụng một liều đơn khoảng 5 mg, khoảng 10 mg, khoảng 20 mg, khoảng 30 mg, khoảng 40 mg, khoảng 50 mg, khoảng 60 mg, khoảng 70 mg, khoảng 80 mg, khoảng 90 mg, khoảng 100 mg, khoảng 150 mg hoặc khoảng 200 mg betahistin hoặc một muối được dụng. Theo các phương án khác, $C_{\max}$ đối với liều betahistin 5mg, được sử dụng qua đường trong mũi, nằm trong khoảng từ khoảng 80% đến khoảng 125% của khoảng 640 pg/ml; khoảng 80% đến khoảng 125% của khoảng 2000 pg/ml đối với liều betahistin 10mg, được sử dụng qua đường trong mũi; khoảng 80% đến khoảng 125% của khoảng 4000 pg/ml đối với liều betahistin 20mg, được sử dụng qua đường trong mũi; và khoảng 80% đến khoảng 125% của khoảng 10500 pg/ml đối với liều 40mg betahistin, được sử dụng qua đường trong mũi. Theo các phương án khác, $C_{\max}$ đối với liều betahistin 5mg, được sử dụng qua đường trong mũi, nằm trong khoảng từ khoảng 80% đến khoảng 125% của khoảng 230 đến khoảng 1260 pg/ml; khoảng 80% đến khoảng 125% của khoảng 790 đến khoảng 3470 pg/ml đối với liều

betahistin 10mg, được sử dụng qua đường trong mũi; khoảng 80% đến khoảng 125% của khoảng 1900 đến khoảng 8300 pg/ml đối với liều betahistin 20mg, được sử dụng qua đường trong mũi; và khoảng 80% đến khoảng 125% của khoảng 8000 đến khoảng 16000 pg/ml đối với liều betahistin 40mg, được sử dụng qua đường trong mũi.

Theo một phương án, $C_{\max}$ đối với liều betahistin 5mg, được sử dụng qua đường trong mũi, nằm trong khoảng từ khoảng 80% đến khoảng 125% của khoảng 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 hoặc khoảng 3000 pg/ml.

Theo các phương án khác, $C_{\max}$ đối với liều betahistin 5mg, được sử dụng qua đường trong mũi, nằm trong khoảng từ khoảng 80% đến khoảng 125% của khoảng 600 đến khoảng 3000 pg/ml, khoảng 600 đến khoảng 2800 pg/ml, khoảng 600 đến khoảng 2600 pg/ml, khoảng 600 đến khoảng 2400 pg/ml, khoảng 600 đến khoảng 2200 pg/ml, khoảng 600 đến khoảng 2000 pg/ml, khoảng 600 đến khoảng 1800 pg/ml, khoảng 600 đến khoảng 1600 pg/ml, khoảng 600 đến khoảng 1400 pg/ml, khoảng 600 đến khoảng 1200 pg/ml, khoảng 600 đến khoảng 1000 pg/ml, khoảng 500 đến khoảng 2500 pg/ml, khoảng 500 đến khoảng 2300 pg/ml, khoảng 500 đến khoảng 2100 pg/ml, khoảng 500 đến khoảng 1900 pg/ml, khoảng 500 đến khoảng 1700 pg/ml, khoảng 500 đến khoảng 1500 pg/ml, khoảng 500 đến khoảng 1300 pg/ml hoặc khoảng 500 đến khoảng 1100 pg/ml.

Theo một phương án, $C_{\max}$ đối với liều betahistin 10mg, được sử dụng qua đường trong mũi, nằm trong khoảng từ khoảng 80% đến khoảng 125% của khoảng 1800 pg/ml, 2000 pg/ml, 2200 pg/ml, 2400 pg/ml, 2600 pg/ml, 2800 pg/ml, 3000 pg/ml, 3200 pg/ml, 3400 pg/ml, 3600 pg/ml, 3800 pg/ml, 4000 pg/ml, 4200 pg/ml, 4400 pg/ml, 4600 pg/ml,

4800 pg/ml, 5000 pg/ml, 5200 pg/ml, 5400 pg/ml, 5600 pg/ml, 5800 pg/ml, 6000 pg/ml, 6200 pg/ml, 6400 pg/ml, 6600 pg/ml, 6800 pg/ml, 7000 pg/ml, 7200 pg/ml, 7400 pg/ml, 7600, 7800 pg/ml hoặc khoảng 8000 pg/ml.

Theo các phương án khác, $C_{\max}$ đối với liều betahistin 10mg, được sử dụng qua đường trong mũi, nằm trong khoảng từ khoảng 80% đến khoảng 125% của khoảng 1800 đến khoảng 4500 pg/ml, khoảng 2000 đến khoảng 5000 pg/ml, khoảng 2200 đến khoảng 5500 pg/ml, khoảng 2500 đến khoảng 5500 pg/ml, khoảng 1600 đến khoảng 3000 pg/ml, khoảng 1600 đến khoảng 3300 pg/ml hoặc khoảng 1600 đến khoảng 3500 pg/ml. Theo một phương án, $C_{\max}$ đối với liều betahistin 20mg, được sử dụng qua đường trong mũi, nằm trong khoảng từ khoảng 80% đến khoảng 125% của khoảng 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 hoặc 9000 pg/ml.

Theo các phương án khác, $C_{\max}$ đối với liều betahistin 20mg, được sử dụng qua đường trong mũi, nằm trong khoảng từ khoảng 80% đến khoảng 125% của khoảng 3000 đến khoảng 8000 pg/ml, khoảng 3000 đến khoảng 7700 pg/ml, khoảng 3000 đến khoảng 7500 pg/ml, khoảng 3000 đến khoảng 7300 pg/ml, khoảng 3000 đến khoảng 7100 pg/ml, khoảng 3000 đến khoảng 6900 pg/ml, khoảng 3000 đến khoảng 6700 pg/ml, khoảng 3000 đến khoảng 6500 pg/ml, khoảng 3000 đến khoảng 6300 pg/ml, khoảng 3000 đến khoảng 6100 pg/ml, khoảng 3000 đến khoảng 5800 pg/ml, khoảng 3000 đến khoảng 5600 pg/ml, khoảng 3000 đến khoảng 5400 pg/ml, khoảng 3000 đến khoảng 5200 pg/ml, khoảng 3000 đến khoảng 5000 pg/ml, khoảng 3250 đến khoảng 8000 pg/ml, khoảng 3250 đến khoảng 7750 pg/ml, khoảng 3250 đến khoảng 7500 pg/ml, khoảng 3250 đến khoảng 7250 pg/ml, khoảng 3250 đến khoảng 7000 pg/ml, khoảng 3250 đến khoảng 6800 pg/ml, khoảng 3250 đến khoảng 6600 pg/ml, khoảng 3250 đến khoảng 6400 pg/ml, khoảng 3250 đến khoảng 6200 pg/ml, khoảng 3250 đến khoảng 6000 pg/ml, khoảng 3250 đến khoảng 5800 pg/ml, khoảng 3250 đến khoảng 5600 pg/ml, khoảng 3250 đến khoảng 5400 pg/ml, khoảng 3250 đến khoảng 5200 pg/ml, khoảng 3250 đến khoảng

5000 pg/ml, khoảng 3250 đến khoảng 4800 pg/ml, khoảng 3500 đến khoảng 8000 pg/ml, khoảng 3500 đến khoảng 7800 pg/ml, khoảng 3500 đến khoảng 7600 pg/ml, khoảng 3500 đến khoảng 7400 pg/ml, khoảng 3500 đến khoảng 7200 pg/ml, khoảng 3500 đến khoảng 7000 pg/ml, khoảng 3500 đến khoảng 6800 pg/ml, khoảng 3500 đến khoảng 6600 pg/ml, khoảng 3500 đến khoảng 6400 pg/ml, khoảng 3500 đến khoảng 6200 pg/ml, khoảng 3500 đến khoảng 6000 pg/ml, khoảng 3500 đến khoảng 5800 pg/ml, khoảng 3500 đến khoảng 5600 pg/ml, khoảng 3500 đến khoảng 5300 pg/ml, khoảng 3500 đến khoảng 5100 pg/ml, khoảng 3700 đến khoảng 7500 pg/ml, khoảng 3700 đến khoảng 7200 pg/ml, khoảng 3700 đến khoảng 7000 pg/ml, khoảng 3700 đến khoảng 6800 pg/ml, khoảng 3700 đến khoảng 6500 pg/ml, khoảng 3700 đến khoảng 6300 pg/ml, khoảng 3700 đến khoảng 6100 pg/ml, khoảng 3700 đến khoảng 5900 pg/ml, khoảng 3700 đến khoảng 5700 pg/ml, khoảng 3700 đến khoảng 5500 pg/ml, khoảng 3700 đến khoảng 5300 pg/ml hoặc khoảng 3700 đến khoảng 5100 pg/ml.

Theo một phương án, $C_{\max}$ đối với liều betahistin 40mg, được sử dụng qua đường trong mũi, nằm trong khoảng từ khoảng 80% đến khoảng 125% của khoảng 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 hoặc 20000 pg/ml.

Theo các phương án khác, $C_{\max}$ đối với liều betahistin 40mg, được sử dụng qua đường trong mũi, nằm trong khoảng từ khoảng 80% đến khoảng 125% của khoảng 8000 đến khoảng 20000 pg/ml, khoảng 8000 đến khoảng 19000 pg/ml, khoảng 8000 đến khoảng 18500 pg/ml, khoảng 8000 đến khoảng 18000 pg/ml, khoảng 8000 đến khoảng 17500 pg/ml, khoảng 8000 đến khoảng 17000 pg/ml, khoảng 8000 đến khoảng 16500 pg/ml, khoảng 8000 đến khoảng 16000 pg/ml, khoảng 8000 đến khoảng 15500 pg/ml, khoảng 8000 đến khoảng 15000 pg/ml, khoảng 8000 đến khoảng 14500 pg/ml, khoảng

8000 đến khoảng 14000 pg/ml, khoảng 8000 đến khoảng 13500 pg/ml, khoảng 8000 đến khoảng 13000 pg/ml, khoảng 8000 đến khoảng 12500 pg/ml, khoảng 9000 đến khoảng 19500 pg/ml, khoảng 9000 đến khoảng 19000 pg/ml, khoảng 9000 đến khoảng 18500 pg/ml, khoảng 9000 đến khoảng 18000 pg/ml, khoảng 9000 đến khoảng 17500 pg/ml, khoảng 9000 đến khoảng 17000 pg/ml, khoảng 9000 đến khoảng 16500 pg/ml, khoảng 9000 đến khoảng 16000 pg/ml, khoảng 9000 đến khoảng 15500 pg/ml, khoảng 9000 đến khoảng 15000 pg/ml, khoảng 9000 đến khoảng 15000 pg/ml, khoảng 9000 đến khoảng 14500 pg/ml, khoảng 9000 đến khoảng 14000 pg/ml, khoảng 9000 đến khoảng 13500 pg/ml, khoảng 9000 đến khoảng 13000 pg/ml, khoảng 10000 đến khoảng 18500 pg/ml, khoảng 10000 đến khoảng 18000 pg/ml, khoảng 10000 đến khoảng 17500 pg/ml, khoảng 10000 đến khoảng 17000 pg/ml, khoảng 10000 đến khoảng 16500 pg/ml, khoảng 10000 đến khoảng 16000 pg/ml, khoảng 10000 đến khoảng 15500 pg/ml, khoảng 10000 đến khoảng 15000 pg/ml, khoảng 10000 đến khoảng 14500 pg/ml hoặc khoảng 10000 đến khoảng 14000 pg/ml.

Theo một phương án, $C_{\max}$ đối với liều 60 mg betahistin, được sử dụng qua đường trong mũi, nằm trong khoảng từ khoảng 80% đến khoảng 125% của khoảng 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 hoặc 19000 pg/ml.

Theo các phương án khác, $C_{\max}$ đối với liều 60 mg betahistin, được sử dụng qua đường trong mũi, nằm trong khoảng từ khoảng 80% đến khoảng 125% của khoảng 13500 đến khoảng 19000 pg/ml, khoảng 13500 đến khoảng 18500 pg/ml, khoảng 13500 đến khoảng 18250 pg/ml, khoảng 13500 đến khoảng 18000 pg/ml, khoảng 13500 đến khoảng 17750 pg/ml, khoảng 13500 đến khoảng 17500 pg/ml, khoảng 13500 đến khoảng 17250 pg/ml, khoảng 13500 đến khoảng 17000 pg/ml, khoảng 13500 đến khoảng 16500 pg/ml, khoảng 13500 đến khoảng 16000 pg/ml, khoảng 14000 đến khoảng 19000 pg/ml, khoảng 14000 đến khoảng 18500 pg/ml, khoảng 14000 đến khoảng 18250 pg/ml, khoảng 14000 đến khoảng 18000 pg/ml, khoảng 14000 đến khoảng 17750 pg/ml, khoảng 14000 đến

khoảng 17500 pg/ml, khoảng 14000 đến khoảng 17250 pg/ml, khoảng 14000 đến khoảng 17000 pg/ml, khoảng 14000 đến khoảng 16500 pg/ml, khoảng 14000 đến khoảng 16000 pg/ml, khoảng 14500 đến khoảng 18500 pg/ml, khoảng 14500 đến khoảng 18250 pg/ml, khoảng 14500 đến khoảng 18000 pg/ml, khoảng 14500 đến khoảng 17750 pg/ml, khoảng 14500 đến khoảng 17500 pg/ml, khoảng 14500 đến khoảng 17250 pg/ml, khoảng 14500 đến khoảng 17000 pg/ml hoặc khoảng 14500 đến khoảng 16500 pg/ml.

Theo một phương án, $C_{\max}$ đối với liều 80mg betahistin, được sử dụng qua đường trong mũi, nằm trong khoảng từ khoảng 80% đến khoảng 125% của khoảng 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 hoặc 24000 pg/ml.

Theo các phương án khác, $C_{\max}$ đối với liều betahistin 80 mg, được sử dụng qua đường trong mũi, nằm trong khoảng từ khoảng 80% đến khoảng 125% của khoảng 18000 đến khoảng 25000 pg/ml, khoảng 18000 đến khoảng 24500 pg/ml, khoảng 18000 đến khoảng 24000 pg/ml, khoảng 18000 đến khoảng 23750 pg/ml, khoảng 18000 đến khoảng 23500 pg/ml, khoảng 18000 đến khoảng 23250 pg/ml, khoảng 18000 đến khoảng 23000 pg/ml, khoảng 18000 đến khoảng 22750 pg/ml, khoảng 18000 đến khoảng 22500 pg/ml, khoảng 18000 đến khoảng 22250 pg/ml, khoảng 18000 đến khoảng 22000 pg/ml, khoảng 18500 đến khoảng 25000 pg/ml, khoảng 18500 đến khoảng 24500 pg/ml, khoảng 18500 đến khoảng 24000 pg/ml, khoảng 18500 đến khoảng 23750 pg/ml, khoảng 18500 đến khoảng 23500 pg/ml, khoảng 18500 đến khoảng 23250 pg/ml, khoảng 18500 đến khoảng 23000 pg/ml, khoảng 18500 đến khoảng 22750 pg/ml, khoảng 18500 đến khoảng 22500 pg/ml, khoảng 18500 đến khoảng 22250 pg/ml, khoảng 18500 đến khoảng 22000 pg/ml, khoảng 19000 đến khoảng 25000 pg/ml, khoảng 19000 đến khoảng 24500 pg/ml, khoảng 19000 đến khoảng 24250 pg/ml, khoảng 19000 đến khoảng 24000 pg/ml, khoảng 19000 đến khoảng 23750 pg/ml, khoảng 19000 đến khoảng 23500 pg/ml, khoảng 19000 đến khoảng 23250 pg/ml, khoảng 19000 đến khoảng 23000 pg/ml, khoảng 19000 đến khoảng 22750 pg/ml, khoảng 19000 đến khoảng 22500 pg/ml, khoảng 19000 đến khoảng 22250

pg/ml, khoảng 19000 đến khoảng 22000 pg/ml, khoảng 19500 đến khoảng 24500 pg/ml, khoảng 19500 đến khoảng 24250 pg/ml, khoảng 19500 đến khoảng 24000 pg/ml, khoảng 19500 đến khoảng 23750 pg/ml, khoảng 19500 đến khoảng 23500 pg/ml, khoảng 19500 đến khoảng 23250 pg/ml, khoảng 19500 đến khoảng 23000 pg/ml, khoảng 19500 đến khoảng 22750 pg/ml, khoảng 19500 đến khoảng 22500 pg/ml, khoảng 19500 đến khoảng 22250 pg/ml hoặc khoảng 19500 đến khoảng 22000 pg/ml.

Theo một phương án, $C_{\max}$ của betahistin trong nồng độ huyết tương người sau khi sử dụng một liều đơn dược phẩm sử dụng qua đường trong mũi theo sáng chế ít nhất khoảng 0,2 ng/ml hoặc ít nhất khoảng 0,5ng/ml. Theo một phương án, $C_{\max}$ của betahistin trong nồng độ huyết tương người sau khi sử dụng một liều đơn dược phẩm sử dụng qua đường trong mũi theo sáng chế ít nhất khoảng 0,2 ng/ml, ít nhất khoảng 0,3ng/ml, ít nhất khoảng 0,4 ng/ml, ít nhất khoảng 0,5 ng/ml, ít nhất khoảng 0,6ng/ml, ít nhất khoảng 0,7 ng/ml, ít nhất khoảng 0,8 ng/ml, ít nhất khoảng 0,9 ng/ml, ít nhất khoảng 1 ng/ml, ít nhất khoảng 1,5 ng/ml, ít nhất khoảng 2 ng/ml, ít nhất khoảng 2,5 ng/ml, ít nhất khoảng 3 ng/ml, ít nhất khoảng 3,5 ng/ml, ít nhất khoảng 4 ng/ml, ít nhất khoảng 4,5 ng/ml, ít nhất khoảng 5 ng/ml, ít nhất khoảng 5,5 ng/ml, ít nhất khoảng 6 ng/ml, ít nhất khoảng 7,5 ng/ml, ít nhất khoảng 8 ng/ml, ít nhất khoảng 8,5 ng/ml, ít nhất khoảng 9 ng/ml, ít nhất khoảng 9,5 ng/ml hoặc ít nhất khoảng 10 ng/ml.

Theo một phương án, $C_{\max}$ của betahistin trong nồng độ huyết tương người sau khi sử dụng một liều đơn dược phẩm sử dụng qua đường trong mũi theo sáng chế ít nhất khoảng 10 ng/ml, ít nhất khoảng 11 ng/ml, ít nhất khoảng 12 ng/ml, ít nhất khoảng 13 ng/ml, ít nhất khoảng 14 ng/ml, ít nhất khoảng 15 ng/ml, ít nhất khoảng 16 ng/ml, ít nhất khoảng 17 ng/ml, ít nhất khoảng 18 ng/ml, ít nhất khoảng 19 ng/ml, ít nhất khoảng 20 ng/ml, ít nhất khoảng 21 ng/ml, ít nhất khoảng 22 ng/ml, ít nhất khoảng 23 ng/ml, ít nhất khoảng 24 ng/ml, ít nhất khoảng 25 ng/ml, ít nhất khoảng 26 ng/ml, ít nhất khoảng 27 ng/ml, ít nhất khoảng 28 ng/ml, ít nhất khoảng 29 ng/ml hoặc ít nhất khoảng 30 ng/ml,

Theo một phương án, $C_{\max}$ của betahistin trong nồng độ huyết tương người sau khi sử dụng một liều đơn dược phẩm sử dụng qua đường trong mũi theo sáng chế ít nhất khoảng 3,5 ng/ml. Theo một phương án, $C_{\max}$ của betahistin trong nồng độ huyết tương

người được đo sau khi sử dụng một liều đơn dược phẩm sử dụng qua đường trong mũi chứa khoảng 1mg đến khoảng 200mg betahistin hoặc một muối dược dụng. Theo một phương án, $C_{\max}$ được đo sau khi sử dụng một liều qua đường trong mũi khoảng 5 mg, 6 mg, khoảng 7 mg, khoảng 8 mg, khoảng 9 mg, khoảng 10 mg, khoảng 11 mg, khoảng 12 mg, khoảng 13 mg, khoảng 14 mg, khoảng 15 mg, khoảng 16 mg, khoảng 17 mg, khoảng 18 mg, khoảng 19 mg, khoảng 20 mg, khoảng 21 mg, khoảng 22 mg, khoảng 23 mg, khoảng 24 mg, khoảng 25 mg, khoảng 26 mg, khoảng 27 mg, khoảng 28 mg, khoảng 29 mg, khoảng 30 mg, khoảng 31 mg, khoảng 32 mg, khoảng 33 mg, khoảng 34 mg, khoảng 35 mg, khoảng 36 mg, khoảng 37 mg, khoảng 38 mg, khoảng 39 mg, khoảng 40 mg, khoảng 41 mg, khoảng 42 mg, khoảng 43 mg, khoảng 44 mg, khoảng 45 mg, khoảng 46 mg, khoảng 47 mg, khoảng 48 mg, khoảng 49 mg, khoảng 50 mg, khoảng 51 mg, khoảng 52 mg, khoảng 53 mg, khoảng 54 mg, khoảng 55 mg, khoảng 56 mg, khoảng 57 mg, khoảng 58 mg, khoảng 59 mg, khoảng 60 mg, khoảng 61 mg, khoảng 62 mg, khoảng 63 mg, khoảng 64 mg, khoảng 65 mg, khoảng 66 mg, khoảng 67 mg, khoảng 68 mg, khoảng 69 mg, khoảng 70 mg, khoảng 71 mg, khoảng 72 mg, khoảng 73 mg, khoảng 74 mg, khoảng 75 mg, khoảng 76 mg, khoảng 77 mg, khoảng 78 mg, khoảng 79 mg, khoảng 80 mg, khoảng 81 mg, khoảng 82 mg, khoảng 83 mg, khoảng 84 mg, khoảng 85 mg, khoảng 86 mg, khoảng 87 mg, khoảng 88 mg, khoảng 89 mg, khoảng 90 mg, khoảng 91 mg, khoảng 92 mg, khoảng 93 mg, khoảng 94 mg, khoảng 95 mg, khoảng 96 mg, khoảng 97 mg, khoảng 98 mg, khoảng 99 mg hoặc khoảng 100 mg betahistin hoặc một muối dược dụng.

Theo một phương án, $C_{\max}$ được đo sau khi sử dụng một liều qua đường trong mũi của khoảng 20mg hoặc khoảng 40mg betahistin hoặc một muối dược dụng. Theo một phương án khác, $C_{\max}$ được đo sau khi sử dụng một liều qua đường trong mũi vào khoảng 5 mg, khoảng 10 mg, khoảng 15 mg, khoảng 20 mg, khoảng 30 mg, khoảng 40 mg, khoảng 50 mg, khoảng 60 mg, khoảng 70 mg, khoảng 80 mg, khoảng 90 mg, khoảng 100 mg, khoảng 150 mg hoặc khoảng 200 mg betahistin hoặc một muối dược dụng.

Theo một phương án, dược phẩm sử dụng qua đường trong mũi theo sáng chế thể hiện sự dung nạp tốt và có sự tăng phụ thuộc liều của nồng độ trong huyết tương của

betahistin, cao hơn nồng độ có thể phát hiện được sau khi sử dụng betahistin qua đường miệng.

Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế đề xuất $t_{\max}$ của betahistin trong nồng độ huyết tương người sau khi sử dụng một liều đơn dược phẩm theo sáng chế. Theo một phương án, $t_{\max}$ của betahistin trong nồng độ huyết tương người sau khi sử dụng một liều đơn dược phẩm theo sáng chế là khoảng 0,05 giờ hoặc lớn hơn, 0,06 giờ hoặc lớn hơn, 0,07 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 0,08 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 0,09 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 0,1 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 0,11 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 0,12 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 0,13 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 0,14 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 0,15 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 0,16 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 0,17 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 0,18 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 0,19 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 0,2 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 0,25 giờ hoặc lớn hơn hoặc khoảng 0,3 giờ hoặc lớn hơn. Theo một phương án, $t_{\max}$ được đo sau một lần sử dụng một liều đơn khoảng 1 mg đến khoảng 250 mg betahistin hoặc một muối dược dụng. Theo một phương án, $t_{\max}$ được đo sau khi sử dụng liều đơn khoảng 5mg, khoảng 10 mg, khoảng 20 mg, khoảng 30 mg, khoảng 40 mg, khoảng 50 mg, khoảng 60 mg, khoảng 70 mg, khoảng 80 mg, khoảng 90 mg, khoảng 100 mg, khoảng 150 mg hoặc khoảng 200 mg betahistin hoặc một muối dược dụng.

Theo một phương án, $t_{\max}$ của betahistin trong nồng độ huyết tương người sau khi sử dụng một liều đơn dược phẩm sử dụng qua đường trong mũi theo sáng chế là khoảng 0, 05 giờ hoặc lớn hơn, 0, 06 giờ hoặc lớn hơn, 0, 07 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 0, 08 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 0, 09 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 0, 1 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 0, 11 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 0, 12 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 0, 13 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 0, 14 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 0, 15 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 0, 16 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 0, 17 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 0, 18 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 0, 19 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 0, 2 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 0, 25 giờ hoặc lớn hơn hoặc khoảng 0, 3 giờ hoặc lớn hơn. Theo một phương án, $t_{\max}$ của betahistin trong nồng độ huyết tương người sau khi sử dụng một liều đơn dược phẩm sử dụng qua đường trong mũi theo sáng chế là khoảng 0, 09 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 0, 1 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 0, 11 giờ hoặc lớn hơn hoặc khoảng 0, 12 giờ hoặc lớn hơn. Theo một phương án, $t_{\max}$ của betahistin trong

nồng độ huyết tương người được xác định sau khi sử dụng một liều đơn dược phẩm sử dụng qua đường trong mũi chứa khoảng 1 mg đến khoảng 200 mg betahistin hoặc một muối dược dụng. Theo một phương án, $t_{\max}$ được xác định sau khi sử dụng một liều qua đường trong mũi là khoảng 5 mg, 6 mg, khoảng 7 mg, khoảng 8 mg, khoảng 9 mg, khoảng 10 mg, khoảng 11 mg, khoảng 12 mg, khoảng 13 mg, khoảng 14 mg, khoảng 15 mg, khoảng 16 mg, khoảng 17 mg, khoảng 18 mg, khoảng 19 mg, khoảng 20 mg, khoảng 21 mg, khoảng 22 mg, khoảng 23 mg, khoảng 24 mg, khoảng 25 mg, khoảng 26 mg, khoảng 27 mg, khoảng 28 mg, khoảng 29 mg, khoảng 30 mg, khoảng 31 mg, khoảng 32 mg, khoảng 33 mg, khoảng 34 mg, khoảng 35 mg, khoảng 36 mg, khoảng 37 mg, khoảng 38 mg, khoảng 39 mg, khoảng 40 mg, khoảng 41 mg, khoảng 42 mg, khoảng 43 mg, khoảng 44 mg, khoảng 45 mg, khoảng 46 mg, khoảng 47 mg, khoảng 48 mg, khoảng 49 mg, khoảng 50 mg, khoảng 51 mg, khoảng 52 mg, khoảng 53 mg, khoảng 54 mg, khoảng 55 mg, khoảng 56 mg, khoảng 57 mg, khoảng 58 mg, khoảng 59 mg, khoảng 60 mg, khoảng 61 mg, khoảng 62 mg, khoảng 63 mg, khoảng 64 mg, khoảng 65 mg, khoảng 66 mg, khoảng 67 mg, khoảng 68 mg, khoảng 69 mg, khoảng 70 mg, khoảng 71 mg, khoảng 72 mg, khoảng 73 mg, khoảng 74 mg, khoảng 75 mg, khoảng 76 mg, khoảng 77 mg, khoảng 78 mg, khoảng 79 mg, khoảng 80 mg, khoảng 81 mg, khoảng 82 mg, khoảng 83 mg, khoảng 84 mg, khoảng 85 mg, khoảng 86 mg, khoảng 87 mg, khoảng 88 mg, khoảng 89 mg, khoảng 90 mg, khoảng 91 mg, khoảng 92 mg, khoảng 93 mg, khoảng 94 mg, khoảng 95 mg, khoảng 96 mg, khoảng 97 mg, khoảng 98 mg, khoảng 99 mg hoặc khoảng 100 mg betahistin hoặc một muối dược dụng.

Theo một phương án, $t_{\max}$ được xác định sau khi sử dụng một liều qua đường trong mũi là khoảng 20 mg hoặc khoảng 40 mg betahistin hoặc một muối dược dụng. Theo một phương án khác, $t_{\max}$ được xác định sau khi sử dụng một liều qua đường trong mũi khoảng 5 mg, khoảng 10 mg, khoảng 15 mg, khoảng 20 mg, khoảng 30 mg, khoảng 40 mg, khoảng 50 mg, khoảng 60 mg, khoảng 70 mg, khoảng 80 mg, khoảng 90 mg, khoảng 100 mg, khoảng 150 mg hoặc khoảng 200 mg betahistin hoặc một muối dược dụng.

Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế có AUC_{0-điểm cuối} của betahistin trong nồng độ huyết tương người sau khi sử dụng một liều đơn dược phẩm theo sáng chế

ít nhất khoảng 50 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 100 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 200 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 250 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 300 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 400 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 500 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 600 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 700 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 800 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 900 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 1000 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 1100 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 1200 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 1300 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 1400 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 1500 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 1600 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 1700 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 1800 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 1900 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 2000 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 2100 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 2200 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 2300 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 2400 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 2500 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 2600 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 2700 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 2800 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 2900 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 3000 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 3100 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 3200 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 3300 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 3400 giờ.pg/ml hoặc ít nhất khoảng 3500 giờ.pg/ml. Theo một phương án, $AUC_{0-\text{điểm cuối}}$ được đo sau một lần sử dụng một liều đơn khoảng 1 mg đến khoảng 250 mg betahistin hoặc một muối được dùng.

Theo một phương án, $AUC_{0-\text{điểm cuối}}$ của betahistin trong nồng độ huyết tương người sau khi sử dụng một liều đơn dược phẩm sử dụng qua đường trong mũi theo sáng chế ít nhất khoảng 0,05 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 0,1 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 0,2 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 0,25 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 0,3 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 0,4 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 0,5 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 0,6 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 0,7 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 0,8 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 0,9 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 1,0 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 1,1 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 1,2 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 1,3 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 1,4 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 1,5 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 1,6 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 1,7 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 1,8 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 1,9 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 2,0 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 2,1 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 2,2 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 2,3 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 2,4 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 2,5 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 2,6 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 2,7 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 2,8 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 2,9 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 3,0 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 3,1

giờ,ng/ml, ít nhất khoảng 3,2 giờ,ng/ml, ít nhất khoảng 3,3 giờ,ng/ml, ít nhất khoảng 3,4 giờ,ng/ml, ít nhất khoảng 3,5 giờ,ng/ml, ít nhất khoảng 3,6 giờ,ng/ml, ít nhất khoảng 3,7 giờ,ng/ml, ít nhất khoảng 3,8 giờ,ng/ml, ít nhất khoảng 3,9 giờ,ng/ml, ít nhất khoảng 4,0 giờ,ng/ml. Theo một phương án, $AUC_{0-\text{điểm cuối}}$ của betahistin trong nồng độ huyết tương người sau khi sử dụng một liều đơn dược phẩm sử dụng qua đường trong mũi theo sáng chế ít nhất khoảng 1,5 giờ.ng/ml hoặc ít nhất khoảng 3,0 giờ.ng/ml.

Theo một phương án, $AUC_{0-\text{điểm cuối}}$ của betahistin trong nồng độ huyết tương người được xác định sau khi sử dụng một liều đơn dược phẩm sử dụng qua đường trong mũi chứa khoảng 1 mg đến khoảng 200mg betahistin hoặc một muối dược dụng. Theo một phương án, $AUC_{0-\text{điểm cuối}}$ được xác định sau khi sử dụng một liều đơn qua đường trong mũi khoảng 5 mg, 6 mg, khoảng 7 mg, khoảng 8 mg, khoảng 9 mg, khoảng 10 mg, khoảng 11 mg, khoảng 12 mg, khoảng 13 mg, khoảng 14 mg, khoảng 15 mg, khoảng 16 mg, khoảng 17 mg, khoảng 18 mg, khoảng 19 mg, khoảng 20 mg, khoảng 21 mg, khoảng 22 mg, khoảng 23 mg, khoảng 24 mg, khoảng 25 mg, khoảng 26 mg, khoảng 27 mg, khoảng 28 mg, khoảng 29 mg, khoảng 30 mg, khoảng 31 mg, khoảng 32 mg, khoảng 33 mg, khoảng 34 mg, khoảng 35 mg, khoảng 36 mg, khoảng 37 mg, khoảng 38 mg, khoảng 39 mg, khoảng 40 mg, khoảng 41 mg, khoảng 42 mg, khoảng 43 mg, khoảng 44 mg, khoảng 45 mg, khoảng 46 mg, khoảng 47 mg, khoảng 48 mg, khoảng 49 mg, khoảng 50 mg, khoảng 51 mg, khoảng 52 mg, khoảng 53 mg, khoảng 54 mg, khoảng 55 mg, khoảng 56 mg, khoảng 57 mg, khoảng 58 mg, khoảng 59 mg, khoảng 60 mg, khoảng 61 mg, khoảng 62 mg, khoảng 63 mg, khoảng 64 mg, khoảng 65 mg, khoảng 66 mg, khoảng 67 mg, khoảng 68 mg, khoảng 69 mg, khoảng 70 mg, khoảng 71 mg, khoảng 72 mg, khoảng 73 mg, khoảng 74 mg, khoảng 75 mg, khoảng 76 mg, khoảng 77 mg, khoảng 78 mg, khoảng 79 mg, khoảng 80 mg, khoảng 81 mg, khoảng 82 mg, khoảng 83 mg, khoảng 84 mg, khoảng 85 mg, khoảng 86 mg, khoảng 87 mg, khoảng 88 mg, khoảng 89 mg, khoảng 90 mg, khoảng 91 mg, khoảng 92 mg, khoảng 93 mg, khoảng 94 mg, khoảng 95 mg, khoảng 96 mg, khoảng 97 mg, khoảng 98 mg, khoảng 99 mg hoặc khoảng 100mg betahistin hoặc một muối dược dụng. Theo một phương án, $AUC_{0-\text{điểm cuối}}$ được xác định sau khi sử dụng một liều qua đường trong mũi của khoảng 20mg hoặc khoảng 40mg

betahistin hoặc một muối được dụng. Theo một phương án khác, $AUC_{0-\text{điểm cuối}}$ được xác định sau khi sử dụng một liều qua đường trong mũi của khoảng 5 mg, khoảng 10 mg, khoảng 15 mg, khoảng 20 mg, khoảng 30 mg, khoảng 40 mg, khoảng 50 mg, khoảng 60 mg, khoảng 70 mg, khoảng 80 mg, khoảng 90 mg, khoảng 100 mg, khoảng 150 mg hoặc khoảng 200 mg betahistin hoặc một muối được dụng.

Theo các phương án khác nhau, $AUC_{0-\text{điểm cuối}}$ nằm trong khoảng từ khoảng 80%-125% của khoảng 210 pg.giờ/ml đối với liều betahistin 5mg được sử dụng qua đường trong mũi; khoảng 80%-125% của khoảng 500 pg.giờ/ml đối với liều betahistin 10mg được sử dụng qua đường trong mũi; khoảng 80%-125% của khoảng 1600 pg.giờ/ml đối với liều betahistin 20mg được sử dụng qua đường trong mũi và khoảng 80%-125% của khoảng 3500 pg.giờ/ml đối với liều betahistin 40mg được sử dụng qua đường trong mũi.

Theo một số phương án, $AUC_{0-\text{điểm cuối}}$ đối với liều betahistin 5mg, được sử dụng qua đường trong mũi, nằm trong khoảng từ khoảng 80% đến khoảng 125% là khoảng 200 pg.giờ/ml, 300 pg.giờ/ml, 400 pg.giờ/ml, 500 pg.giờ/ml, 600 pg.giờ/ml, 700 pg.giờ/ml, 800 pg.giờ/ml, 900 pg.giờ/ml, 1000 pg.giờ/ml, 1100 pg.giờ/ml, 1200 pg.giờ/ml, 1300 pg.giờ/ml, 1400 pg.giờ/ml hoặc 1500 pg.giờ/ml.

Theo một số phương án khác, $AUC_{0-\text{điểm cuối}}$ đối với liều betahistin 5mg, được sử dụng qua đường trong mũi, nằm trong khoảng từ khoảng 80% đến khoảng 125% của khoảng 200 đến khoảng 500 pg.giờ/ml, khoảng 200 đến khoảng 600 pg.giờ/ml, khoảng 300 đến khoảng 700 pg.giờ/ml, khoảng 400 đến khoảng 800 pg.giờ/ml, khoảng 500 đến khoảng 1000 pg.giờ/ml, khoảng 600 đến khoảng 1100 pg.giờ/ml, khoảng 750 đến khoảng 1250 pg.giờ/ml hoặc khoảng 800 đến khoảng 1400 pg.giờ/ml.

Theo một số phương án, $AUC_{0-\text{điểm cuối}}$ đối với liều betahistin 10mg, được sử dụng qua đường trong mũi, nằm trong khoảng từ khoảng 80% đến khoảng 125% của khoảng 500 pg.giờ/ml, 600 pg.giờ/ml, 700 pg.giờ/ml, 800 pg.giờ/ml, 900 pg.giờ/ml, 1000 pg.giờ/ml, 1100 pg.giờ/ml, 1200 pg.giờ/ml, 1300 pg.giờ/ml, 1400 pg.giờ/ml hoặc 1500 pg.giờ/ml.

Theo một số phương án khác, $AUC_{0-\text{điểm cuối}}$ đối với liều betahistin 10mg, được sử dụng qua đường trong mũi, nằm trong khoảng từ khoảng 80% đến khoảng 125% của

khoảng 400 đến khoảng 800 pg.giờ/ml, khoảng 500 đến khoảng 800 pg.giờ/ml, khoảng 500 đến khoảng 900 pg.giờ/ml, khoảng 500 đến khoảng 1000 pg.giờ/ml, khoảng 500 đến khoảng 1200 pg.giờ/ml, khoảng 600 đến khoảng 1000 pg.giờ/ml, khoảng 600 đến khoảng 1100 pg.giờ/ml, khoảng 600 đến khoảng 1200 pg.giờ/ml, khoảng 700 đến khoảng 1100 pg.giờ/ml, khoảng 700 đến khoảng 1200 pg.giờ/ml, khoảng 800 đến khoảng 1300 pg.giờ/ml, khoảng 800 đến khoảng 1200 pg.giờ/ml hoặc khoảng 900 đến khoảng 1200 pg.giờ/ml.

Theo một số phương án, $AUC_{0-\text{điểm cuối}}$ đối với liều betahistin 20mg, được sử dụng qua đường trong mũi, nằm trong khoảng từ khoảng 80% đến khoảng 125% của khoảng 1500 pg.giờ/ml, 1600 pg.giờ/ml, 1700 pg.giờ/ml, 1800 pg.giờ/ml, 1900 pg.giờ/ml, 2000 pg.giờ/ml, 2100 pg.giờ/ml, 2200 pg.giờ/ml, 2300 pg.giờ/ml, 2400 pg.giờ/ml, 2500 pg.giờ/ml, 2600 pg.giờ/ml, 2700 pg.giờ/ml, 2800 pg.giờ/ml, 2900 pg.giờ/ml hoặc 3000 pg.giờ/ml.

Theo một số phương án khác, $AUC_{0-\text{điểm cuối}}$ đối với liều betahistin 20mg, được sử dụng qua đường trong mũi, nằm trong khoảng từ khoảng 80% đến khoảng 125% của khoảng 1500 đến khoảng 2000 pg.giờ/ml, khoảng 1500 đến khoảng 2200 pg.giờ/ml, khoảng 1600 đến khoảng 2100 pg.giờ/ml, khoảng 1700 đến khoảng 2200 pg.giờ/ml, khoảng 1700 đến khoảng 2400 pg.giờ/ml, khoảng 1800 đến khoảng 2400 pg.giờ/ml, khoảng 1900 đến khoảng 2500 pg.giờ/ml, khoảng 2000 đến khoảng 2500 pg.giờ/ml, khoảng 2100 đến khoảng 2700 pg.giờ/ml hoặc khoảng 2200 đến khoảng 2900 pg.giờ/ml.

Theo một số phương án, $AUC_{0-\text{điểm cuối}}$ đối với liều betahistin 40mg, được sử dụng qua đường trong mũi, nằm trong khoảng từ khoảng 80% đến khoảng 125% của khoảng 3300 pg.giờ/ml, 3400 pg.giờ/ml, 3500 pg.giờ/ml, 3600 pg.giờ/ml, 3700 pg.giờ/ml, 3800 pg.giờ/ml, 3900 pg.giờ/ml, 4000 pg.giờ/ml, 4100 pg.giờ/ml, 4250 pg.giờ/ml, 4500 pg.giờ/ml, 4750 pg.giờ/ml, 5000 pg.giờ/ml, 5250 pg.giờ/ml, 5500 pg.giờ/ml, 5750 pg.giờ/ml, 6000 pg.giờ/ml, 6250 pg.giờ/ml, 6500 pg.giờ/ml hoặc 7000 pg.giờ/ml.

Theo một số phương án khác, $AUC_{0-\text{điểm cuối}}$ đối với liều betahistin 40mg, được sử dụng qua đường trong mũi, nằm trong khoảng từ khoảng 80% đến khoảng 125% của khoảng 3300 đến khoảng 3800 pg.giờ/ml, khoảng 3300 đến khoảng 4000 pg.giờ/ml,

khoảng 3300 đến khoảng 4200 pg.giờ/ml, khoảng 3300 đến khoảng 4500 pg.giờ/ml, khoảng 3500 đến khoảng 4000 pg.giờ/ml, khoảng 3500 đến khoảng 4200 pg.giờ/ml, khoảng 3500 đến khoảng 4500 pg.giờ/ml, khoảng 3750 đến khoảng 4250 pg.giờ/ml, khoảng 3750 đến khoảng 4500 pg.giờ/ml, khoảng 3750 đến khoảng 4750 pg.giờ/ml, khoảng 4000 đến khoảng 5000 pg.giờ/ml hoặc khoảng 4000 đến khoảng 5500 pg.giờ/ml.

Theo một số phương án, $AUC_{0-\text{điểm cuối}}$ đối với liều 60 mg betahistin, được sử dụng qua đường trong mũi, nằm trong khoảng từ khoảng 80% đến khoảng 125% của khoảng 5300 pg.giờ/ml, 5400 pg.giờ/ml, 5500 pg.giờ/ml, khoảng 5750 pg.giờ/ml, 6000 pg.giờ/ml, 6250 pg.giờ/ml, 6500 pg.giờ/ml, 6750 pg.giờ/ml, 7000 pg.giờ/ml, 7250 pg.giờ/ml, 7500 pg.giờ/ml, 7750 pg.giờ/ml hoặc khoảng 8000 pg.giờ/ml.

Theo một số phương án khác, $AUC_{0-\text{điểm cuối}}$ đối với liều 60 mg betahistin, được sử dụng qua đường trong mũi, nằm trong khoảng từ khoảng 80% đến khoảng 125% của khoảng 5300 đến khoảng 5800 pg.giờ/ml, khoảng 5400 đến khoảng 5900 pg.giờ/ml, khoảng 5500 đến khoảng 6000 pg.giờ/ml, khoảng 5400 đến khoảng 6200 pg.giờ/ml, khoảng 5500 đến khoảng 6400 pg.giờ/ml, khoảng 5500 đến khoảng 6700 pg.giờ/ml, khoảng 5500 đến khoảng 6900 pg.giờ/ml, khoảng 5700 đến khoảng 6300 pg.giờ/ml, khoảng 5700 đến khoảng 6500 pg.giờ/ml, khoảng 5700 đến khoảng 6700 pg.giờ/ml, khoảng 5900 đến khoảng 6500 pg.giờ/ml, khoảng 5900 đến khoảng 6700 pg.giờ/ml, khoảng 6000 đến khoảng 7250 pg.giờ/ml, khoảng 6000 đến khoảng 7000 pg.giờ/ml, khoảng 6000 đến khoảng 7500 pg.giờ/ml.

Theo một số phương án, $AUC_{0-\text{điểm cuối}}$ đối với liều 80mg betahistin, được sử dụng qua đường trong mũi, nằm trong khoảng từ khoảng 80% đến khoảng 125% của khoảng 7500 pg.giờ/ml, 7750 pg.giờ/ml, 8000 pg.giờ/ml, 8250 pg.giờ/ml, 8500 pg.giờ/ml, 8750 pg.giờ/ml, 9000 pg.giờ/ml, 9250 pg.giờ/ml, 9500 pg.giờ/ml, 9750 pg.giờ/ml hoặc 10000 pg.giờ/ml.

Theo một số phương án khác, $AUC_{0-\text{điểm cuối}}$ đối với liều 80mg betahistin, được sử dụng qua đường trong mũi, nằm trong khoảng từ khoảng 80% đến khoảng 125% của khoảng 7300 đến khoảng 8000 pg.giờ/ml, khoảng 7500 đến khoảng 8200 pg.giờ/ml, khoảng 7500 đến khoảng 8000 pg.giờ/ml, khoảng 7500 đến khoảng 8500 pg.giờ/ml,

khoảng 7750 đến khoảng 8500 pg.giờ/ml, khoảng 7750 đến khoảng 8750 pg.giờ/ml, khoảng 8000 đến khoảng 8500 pg.giờ/ml, khoảng 8000 đến khoảng 8750 pg.giờ/ml, khoảng 8000 đến khoảng 9000 pg.giờ/ml, khoảng 8250 đến khoảng 9000 pg.giờ/ml, khoảng 8250 đến khoảng 8750 pg.giờ/ml, khoảng 8250 đến khoảng 9250 pg.giờ/ml, khoảng 8500 đến khoảng 9500 pg.giờ/ml hoặc khoảng 8500 đến khoảng 9000 pg.giờ/ml.

Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế có $AUC_{0-vô cực}$ của betahistin trong nồng độ huyết tương người sau khi sử dụng một liều đơn dược phẩm theo sáng chế ít nhất khoảng 100 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 200 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 250 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 300 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 400 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 500 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 600 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 700 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 800 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 900 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 1000 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 1100 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 1200 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 1300 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 1400 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 1500 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 1600 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 1700 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 1800 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 1900 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 2000 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 2100 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 2200 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 2300 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 2400 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 2500 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 2600 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 2700 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 2800 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 2900 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 3000 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 3100 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 3200 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 3300 giờ.pg/ml, ít nhất khoảng 3400 giờ.pg/ml hoặc ít nhất khoảng 3500 giờ.pg/ml. Theo một phương án, $AUC_{0-vô cực}$ được đo sau một lần sử dụng một liều đơn khoảng 1 mg đến khoảng 250 mg betahistin hoặc một muối dược dụng.

Theo một phương án, $AUC_{0-vô cực}$ của betahistin trong nồng độ huyết tương người sau khi sử dụng một liều đơn dược phẩm sử dụng qua đường trong mũi theo sáng chế ít nhất khoảng 0,1 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 0,2 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 0,25 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 0,3 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 0,4 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 0,5 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 0,6 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 0,7 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 0,8 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 0,9 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 1,0 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 1,1 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 1,2 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 1,3 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 1,4 giờ.ng/ml, ít

nhất khoảng 1,5 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 1,6 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 1,7 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 1,8 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 1,9 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 2,0 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 2,1 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 2,2 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 2,3 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 2,4 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 2,5 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 2,6 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 2,7 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 2,8 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 2,9 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 3,0 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 3,1 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 3,2 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 3,3 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 3,4 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 3,5 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 3,6 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 3,7 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 3,8 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 3,9 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 4,0 giờ.ng/ml. Theo một phương án, $AUC_{0-vô cực}$ của betahistin trong nồng độ huyết tương người sau khi sử dụng một liều đơn được phẩm sử dụng qua đường trong mũi theo sáng chế ít nhất khoảng 1,5 giờ.ng/ml hoặc ít nhất khoảng 3,0 giờ.ng/ml.

Theo một phương án, $AUC_{0-vô cực}$ của betahistin trong nồng độ huyết tương người được xác định sau khi sử dụng một liều đơn được phẩm sử dụng qua đường trong mũi chứa khoảng 1 mg đến khoảng 200 mg betahistin hoặc một muối được dụng. Theo một phương án, $AUC_{0-vô cực}$ được xác định sau khi sử dụng một liều đơn qua đường trong mũi khoảng 5 mg, 6 mg, khoảng 7 mg, khoảng 8 mg, khoảng 9 mg, khoảng 10 mg, khoảng 11 mg, khoảng 12 mg, khoảng 13 mg, khoảng 14 mg, khoảng 15 mg, khoảng 16 mg, khoảng 17 mg, khoảng 18 mg, khoảng 19 mg, khoảng 20 mg, khoảng 21 mg, khoảng 22 mg, khoảng 23 mg, khoảng 24 mg, khoảng 25 mg, khoảng 26 mg, khoảng 27 mg, khoảng 28 mg, khoảng 29 mg, khoảng 30 mg, khoảng 31 mg, khoảng 32 mg, khoảng 33 mg, khoảng 34 mg, khoảng 35 mg, khoảng 36 mg, khoảng 37 mg, khoảng 38 mg, khoảng 39 mg, khoảng 40 mg, khoảng 41 mg, khoảng 42 mg, khoảng 43 mg, khoảng 44 mg, khoảng 45 mg, khoảng 46 mg, khoảng 47 mg, khoảng 48 mg, khoảng 49 mg, khoảng 50 mg, khoảng 51 mg, khoảng 52 mg, khoảng 53 mg, khoảng 54 mg, khoảng 55 mg, khoảng 56 mg, khoảng 57 mg, khoảng 58 mg, khoảng 59 mg, khoảng 60 mg, khoảng 61 mg, khoảng 62 mg, khoảng 63 mg, khoảng 64 mg, khoảng 65 mg, khoảng 66 mg, khoảng 67 mg, khoảng 68 mg, khoảng 69 mg, khoảng 70 mg, khoảng 71 mg, khoảng 72 mg, khoảng 73 mg, khoảng 74 mg, khoảng 75 mg, khoảng 76 mg, khoảng 77 mg, khoảng 78 mg, khoảng 79

mg, khoảng 80 mg, khoảng 81 mg, khoảng 82 mg, khoảng 83 mg, khoảng 84 mg, khoảng 85 mg, khoảng 86 mg, khoảng 87 mg, khoảng 88 mg, khoảng 89 mg, khoảng 90 mg, khoảng 91 mg, khoảng 92 mg, khoảng 93 mg, khoảng 94 mg, khoảng 95 mg, khoảng 96 mg, khoảng 97 mg, khoảng 98 mg, khoảng 99 mg hoặc khoảng 100mg betahistin hoặc một muối dược dụng. Theo một phương án, $AUC_{0-vô cực}$ được xác định sau khi sử dụng một liều qua đường trong mũi khoảng 20 mg hoặc khoảng 40 mg betahistin hoặc một muối dược dụng. Theo một phương án khác, $AUC_{0-vô cực}$ được xác định sau khi sử dụng một liều qua đường trong mũi của khoảng 5 mg, khoảng 10 mg, khoảng 15 mg, khoảng 20 mg, khoảng 30 mg, khoảng 40 mg, khoảng 50 mg, khoảng 60 mg, khoảng 70 mg, khoảng 80 mg, khoảng 90 mg, khoảng 100 mg, khoảng 150 mg hoặc khoảng 200 mg betahistin hoặc một muối dược dụng.

Theo các phương án khác nhau, $AUC_{0-vô cực}$ của betahistin nằm trong khoảng từ khoảng 80%-125% của khoảng 275 pg.giờ/ml đối với liều betahistin 5mg được sử dụng qua đường trong mũi; khoảng 80%-125% của khoảng 700 pg.giờ/ml đối với liều betahistin 10mg được sử dụng qua đường trong mũi; khoảng 80%-125% của khoảng 1630 pg.giờ/ml đối với liều betahistin 20mg được sử dụng qua đường trong mũi; và khoảng 80%-125% của khoảng 2940 pg.giờ/ml đối với liều betahistin 40mg được sử dụng qua đường trong mũi.

Theo một số phương án, $AUC_{0-vô cực}$ đối với liều betahistin 5mg, được sử dụng qua đường trong mũi, nằm trong khoảng từ khoảng 80% đến khoảng 125% của khoảng 250 pg.giờ/ml, 275 pg.giờ/ml, 300 pg.giờ/ml, 350 pg.giờ/ml, 400 pg.giờ/ml, 450 pg.giờ/ml, 500 pg.giờ/ml, 600 pg.giờ/ml, 700 pg.giờ/ml, 800 pg.giờ/ml, 900 pg.giờ/ml hoặc 1000 pg.giờ/ml.

Theo một số phương án khác, $AUC_{0-vô cực}$ đối với liều betahistin 5mg, được sử dụng qua đường trong mũi, nằm trong khoảng từ khoảng 80% đến khoảng 125% của khoảng 250 đến khoảng 350 pg.giờ/ml, khoảng 250 đến khoảng 500 pg.giờ/ml, khoảng 275 đến khoảng 375 pg.giờ/ml, khoảng 275 đến khoảng 475 pg.giờ/ml, khoảng 275 đến khoảng 575 pg.giờ/ml, khoảng 250 đến 850 pg.giờ/ml, khoảng 300 đến khoảng 800 pg.giờ/ml, khoảng 300 đến khoảng 700 pg.giờ/ml, khoảng 400 đến khoảng 800

pg.giờ/ml, khoảng 500 đến khoảng 1000 pg.giờ/ml, khoảng 750 đến khoảng 1250 pg.giờ/ml hoặc khoảng 750 đến khoảng 1500 pg.giờ/ml.

Theo một số phương án, $AUC_{0-vô cực}$ đối với liều betahistin 10mg, được sử dụng qua đường trong mũi, nằm trong khoảng từ khoảng 80% đến khoảng 125% của khoảng 650 pg.giờ/ml, khoảng 700 pg.giờ/ml, khoảng 800 pg.giờ/ml, khoảng 900 pg.giờ/ml, khoảng 1000 pg.giờ/ml, khoảng 1250 pg.giờ/ml, khoảng 1500 pg.giờ/ml, khoảng 1750 pg.giờ/ml hoặc khoảng 2000 pg.giờ/ml.

Theo một số phương án khác, $AUC_{0-vô cực}$ đối với liều betahistin 10mg, được sử dụng qua đường trong mũi, nằm trong khoảng từ khoảng 80% đến khoảng 125% của khoảng 650 đến khoảng 1000 pg.giờ/ml, khoảng 650 đến khoảng 1250 pg.giờ/ml, khoảng 700 đến khoảng 1400 pg.giờ/ml, khoảng 700 đến khoảng 1200 pg.giờ/ml, khoảng 700 đến 1000 pg.giờ/ml, khoảng 800 đến khoảng 1200 pg.giờ/ml, khoảng 800 đến khoảng 1400 pg.giờ/ml, khoảng 800 đến khoảng 1600 pg.giờ/ml, khoảng 1000 đến khoảng 1500 pg.giờ/ml hoặc khoảng 1000 đến khoảng 2000 pg.giờ/ml.

Theo một số phương án, $AUC_{0-vô cực}$ đối với liều betahistin 20mg, được sử dụng qua đường trong mũi, nằm trong khoảng từ khoảng 80% đến khoảng 125% của khoảng 1600 pg.giờ/ml, khoảng 1700 pg.giờ/ml, khoảng 1800 pg.giờ/ml, khoảng 1900 pg.giờ/ml, khoảng 2000 pg.giờ/ml, khoảng 2250 pg.giờ/ml, khoảng 2500 pg.giờ/ml, khoảng 2750 pg.giờ/ml, khoảng 3000 pg.giờ/ml hoặc khoảng 3500 pg.giờ/ml.

Theo một số phương án khác, $AUC_{0-vô cực}$ đối với liều betahistin 20mg, được sử dụng qua đường trong mũi, nằm trong khoảng từ khoảng 80% đến khoảng 125% của khoảng 1600 đến khoảng 2000 pg.giờ/ml, khoảng 1600 đến khoảng 2200 pg.giờ/ml, khoảng 1600 đến khoảng 2400 pg.giờ/ml, khoảng 1600 đến khoảng 2600 pg.giờ/ml, khoảng 1800 đến khoảng 2400 pg.giờ/ml, khoảng 1800 đến khoảng 2600 pg.giờ/ml, khoảng 1800 đến khoảng 2800 pg.giờ/ml, khoảng 2000 đến khoảng 3000 pg.giờ/ml, khoảng 2000 đến khoảng 2500 pg.giờ/ml, khoảng 2000 đến khoảng 2800 pg.giờ/ml, khoảng 2250 đến khoảng 3250 pg.giờ/ml, khoảng 2250 đến khoảng 3000 pg.giờ/ml, khoảng 2500 đến khoảng 3500 pg.giờ/ml hoặc khoảng 2500 đến khoảng 3000 pg.giờ/ml.

Theo một số phương án, $AUC_{0-vô cực}$ đối với liều betahistin 40mg, được sử dụng qua đường trong mũi, nằm trong khoảng từ khoảng 80% đến khoảng 125% của khoảng 2800 pg.giờ/ml, khoảng 2900 pg.giờ/ml, khoảng 2950 pg.giờ/ml, khoảng 3000 pg.giờ/ml, khoảng 3100 pg.giờ/ml, khoảng 3200 pg.giờ/ml, khoảng 3300 pg.giờ/ml, khoảng 3400 pg.giờ/ml, khoảng 3500 pg.giờ/ml, khoảng 3600 pg.giờ/ml, khoảng 3700 pg.giờ/ml, khoảng 3800 pg.giờ/ml, khoảng 3900 pg.giờ/ml, khoảng 4000 pg.giờ/ml, khoảng 4250 pg.giờ/ml, khoảng 4500 pg.giờ/ml, khoảng 4750 pg.giờ/ml, khoảng 5000 pg.giờ/ml, khoảng 5250 pg.giờ/ml, khoảng 5500 pg.giờ/ml, khoảng 5750 pg.giờ/ml hoặc khoảng 6000 pg.giờ/ml.

Theo một số phương án khác, $AUC_{0-vô cực}$ đối với liều betahistin 40mg, được sử dụng qua đường trong mũi, nằm trong khoảng từ khoảng 80% đến khoảng 125% của khoảng 2800 đến khoảng 3300 pg.giờ/ml, khoảng 2800 đến khoảng 3500 pg.giờ/ml, khoảng 2800 đến khoảng 3800 pg.giờ/ml, khoảng 3000 đến khoảng 3500 pg.giờ/ml, khoảng 3500 đến khoảng 3750 pg.giờ/ml, khoảng 3000 đến khoảng 4000 pg.giờ/ml, khoảng 3250 đến khoảng 4250 pg.giờ/ml, khoảng 3250 đến khoảng 4500 pg.giờ/ml, khoảng 3500 đến khoảng 4500 pg.giờ/ml, khoảng 3500 đến khoảng 4000 pg.giờ/ml, khoảng 3750 đến khoảng 4750 pg.giờ/ml, khoảng 3750 đến khoảng 4500 pg.giờ/ml, khoảng 4000 đến khoảng 5000 pg.giờ/ml, khoảng 4500 đến khoảng 5500 pg.giờ/ml hoặc khoảng 5000 đến khoảng 6000 pg.giờ/ml.

Theo một số phương án, $AUC_{0-vô cực}$ đối với liều 60 mg betahistin, được sử dụng qua đường trong mũi, nằm trong khoảng từ khoảng 80% đến khoảng 125% của khoảng 5300 pg.giờ/ml, 5400 pg.giờ/ml, 5500 pg.giờ/ml, khoảng 5750 pg.giờ/ml, 6000 pg.giờ/ml, 6250 pg.giờ/ml, 6500 pg.giờ/ml, 6750 pg.giờ/ml, 7000 pg.giờ/ml, 7250 pg.giờ/ml, 7500 pg.giờ/ml, 7750 pg.giờ/ml hoặc khoảng 8000 pg.giờ/ml.

Theo một số phương án khác, $AUC_{0-vô cực}$ đối với liều 60 mg betahistin, được sử dụng qua đường trong mũi, nằm trong khoảng từ khoảng 80% đến khoảng 125% của khoảng 5300 đến khoảng 5800 pg.giờ/ml, khoảng 5400 đến khoảng 5900 pg.giờ/ml, khoảng 5500 đến khoảng 6000 pg.giờ/ml, khoảng 5400 đến khoảng 6200 pg.giờ/ml, khoảng 5500 đến khoảng 6400 pg.giờ/ml, khoảng 5500 đến khoảng 6700 pg.giờ/ml,

khoảng 5500 đến khoảng 6900 pg.giờ/ml, khoảng 5700 đến khoảng 6300 pg.giờ/ml, khoảng 5700 đến khoảng 6500 pg.giờ/ml, khoảng 5700 đến khoảng 6700 pg.giờ/ml, khoảng 5900 đến khoảng 6500 pg.giờ/ml, khoảng 5900 đến khoảng 6700 pg.giờ/ml, khoảng 6000 đến khoảng 7250 pg.giờ/ml, khoảng 6000 đến khoảng 7000 pg.giờ/ml, khoảng 6000 đến khoảng 7500 pg.giờ/ml.

Theo một số phương án, $AUC_{0-vô cực}$ đối với liều 80 mg betahistin, được sử dụng qua đường trong mũi, nằm trong khoảng từ khoảng 80% đến khoảng 125% của khoảng 7500 pg.giờ/ml, 7750 pg.giờ/ml, 8000 pg.giờ/ml, 8250 pg.giờ/ml, 8500 pg.giờ/ml, 8750 pg.giờ/ml, 9000 pg.giờ/ml, 9250 pg.giờ/ml, 9500 pg.giờ/ml, 9750 pg.giờ/ml hoặc 10000 pg.giờ/ml.

Theo một số phương án khác, $AUC_{0-vô cực}$ đối với liều 80mg betahistin, được sử dụng qua đường trong mũi, nằm trong khoảng từ khoảng 80% đến khoảng 125% của khoảng 7300 đến khoảng 8000 pg.giờ/ml, khoảng 7500 đến khoảng 8200 pg.giờ/ml, khoảng 7500 đến khoảng 8000 pg.giờ/ml, khoảng 7500 đến khoảng 8500 pg.giờ/ml, khoảng 7750 đến khoảng 8500 pg.giờ/ml, khoảng 7750 đến khoảng 8750 pg.giờ/ml, khoảng 8000 đến khoảng 8500 pg.giờ/ml, khoảng 8000 đến khoảng 8750 pg.giờ/ml, khoảng 8000 đến khoảng 9000 pg.giờ/ml, khoảng 8250 đến khoảng 9000 pg.giờ/ml, khoảng 8250 đến khoảng 8750 pg.giờ/ml, khoảng 8250 đến khoảng 9250 pg.giờ/ml, khoảng 8500 đến khoảng 9500 pg.giờ/ml hoặc khoảng 8500 đến khoảng 9000 pg.giờ/ml.

Theo một phương án, độ sinh khả dụng tuyệt đối (%F) của betahistin được sử dụng qua đường trong mũi là khoảng 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% hoặc 90%. Theo một phương án, độ sinh khả dụng tuyệt đối (%F) của betahistin được sử dụng qua đường trong mũi là khoảng 30-80%, khoảng 25-75%, khoảng 20-60%, khoảng 10-50%, khoảng 30-60%, khoảng 40-60%, khoảng 40-70%, khoảng 40-80% hoặc khoảng 50-80%.

Theo một phương án, độ sinh khả dụng tương đối (F_{rel}) của 5mg betahistin được sử dụng qua đường trong mũi là gấp khoảng 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 hoặc 25 lần độ sinh khả dụng qua đường uống. Theo một phương án, độ sinh khả dụng tương đối của 10mg betahistin được sử dụng qua đường trong mũi là gấp

khoảng 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 hoặc 29 lần độ sinh khả dụng qua đường uống. Theo một phương án, độ sinh khả dụng tương đối của 20 mg betahistin được sử dụng qua đường trong mũi là khoảng 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41 hoặc 42 lần độ sinh khả dụng qua đường uống. Theo một phương án, độ sinh khả dụng tương đối của 40mg betahistin được sử dụng qua đường trong mũi là gấp khoảng 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45 hoặc 46 lần độ sinh khả dụng qua đường uống. Theo một phương án, độ sinh khả dụng tương đối của 60mg betahistin được sử dụng qua đường trong mũi là gấp khoảng 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 hoặc 70 lần độ sinh khả dụng qua đường uống. Theo một phương án, độ sinh khả dụng tương đối của 80 mg betahistin được sử dụng qua đường trong mũi là gấp khoảng 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 hoặc 80 lần độ sinh khả dụng qua đường uống. Theo một phương án, độ sinh khả dụng tương đối của 100 mg betahistin được sử dụng qua đường trong mũi là gấp khoảng 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 hoặc 90 lần độ sinh khả dụng qua đường uống.

Theo một phương án, độ sinh khả dụng tương đối của betahistin được sử dụng qua đường trong mũi lên đến khoảng 10-25, khoảng 15-30, khoảng 20-40, khoảng 20-30, khoảng 20-50, khoảng 25-40, khoảng 25-45, khoảng 25-50, khoảng 15-45, khoảng 30-60 times độ sinh khả dụng qua đường uống.

Theo một phương án, $t_{1/2}$ (thời gian bán hủy thấy được) của betahistin được xác định dựa vào một lần sử dụng liều đơn được phẩm theo sáng chế là khoảng 0,07 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 0,08 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 0,09 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 0,1 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 0,2 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 0,3 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 0,4 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 0,5 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 0,6 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 0,6 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 0,8 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 0,9 giờ hoặc lớn hơn hoặc khoảng 1,0 giờ hoặc lớn hơn. Theo một phương án, $t_{1/2}$ được xác định dựa trên một lần sử dụng một liều đơn khoảng từ 1 mg đến khoảng 250 mg betahistin hoặc một muối được dụng.

Theo một phương án, $t_{1/2}$ được xác định dựa trên một lần sử dụng một liều đơn khoảng 5 mg, khoảng 10 mg, khoảng 20 mg, khoảng 30 mg, khoảng 40 mg, khoảng 50 mg, khoảng 60 mg, khoảng 70 mg, khoảng 80 mg, khoảng 90 mg, khoảng 100 mg, khoảng 150 mg hoặc khoảng 200mg betahistin hoặc một muối được dùng.

Theo một phương án, $t_{1/2}$ (thời gian bán hủy thấy được) của betahistin được xác định dựa vào một lần sử dụng liều đơn được phẩm sử dụng qua đường trong mũi theo sáng chế là khoảng 0,07 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 0,08 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 0,09 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 0,1 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 0,2 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 0,3 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 0,4 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 0,5 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 0,6 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 0,6 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 0,8 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 0,9 giờ hoặc lớn hơn hoặc khoảng 1,0 giờ hoặc lớn hơn. Theo một phương án, $t_{1/2}$ của betahistin được xác định dựa vào một lần sử dụng liều đơn được phẩm sử dụng qua đường trong mũi theo sáng chế là khoảng 0,4 giờ hoặc lớn hơn hoặc khoảng 0,8 giờ hoặc lớn hơn. Theo một phương án, $t_{1/2}$ của betahistin được xác định dựa vào liều đơn của được phẩm sử dụng qua đường trong mũi theo sáng chế là khoảng 0,5 giờ hoặc khoảng 0,9 giờ.

Theo một phương án, $t_{1/2}$ được xác định dựa trên việc sử dụng một liều qua đường trong mũi khoảng 1 mg đến khoảng 200mg betahistin hoặc một muối được dùng. Theo một phương án, $t_{1/2}$ được xác định dựa trên việc sử dụng một liều qua đường trong mũi là khoảng 5 mg, 6 mg, khoảng 7 mg, khoảng 8 mg, khoảng 9 mg, khoảng 10 mg, khoảng 11 mg, khoảng 12 mg, khoảng 13 mg, khoảng 14 mg, khoảng 15 mg, khoảng 16 mg, khoảng 17 mg, khoảng 18 mg, khoảng 19 mg, khoảng 20 mg, khoảng 21 mg, khoảng 22 mg, khoảng 23 mg, khoảng 24 mg, khoảng 25 mg, khoảng 26 mg, khoảng 27 mg, khoảng 28 mg, khoảng 29 mg, khoảng 30 mg, khoảng 31 mg, khoảng 32 mg, khoảng 33 mg, khoảng 34 mg, khoảng 35 mg, khoảng 36 mg, khoảng 37 mg, khoảng 38 mg, khoảng 39 mg, khoảng 40 mg, khoảng 41 mg, khoảng 42 mg, khoảng 43 mg, khoảng 44 mg, khoảng 45 mg, khoảng 46 mg, khoảng 47 mg, khoảng 48 mg, khoảng 49 mg, khoảng 50 mg, khoảng 51 mg, khoảng 52 mg, khoảng 53 mg, khoảng 54 mg, khoảng 55 mg, khoảng 56 mg, khoảng 57 mg, khoảng 58 mg, khoảng 59 mg, khoảng 60 mg, khoảng 61 mg, khoảng 62

mg, khoảng 63 mg, khoảng 64 mg, khoảng 65 mg, khoảng 66 mg, khoảng 67 mg, khoảng 68 mg, khoảng 69 mg, khoảng 70 mg, khoảng 71 mg, khoảng 72 mg, khoảng 73 mg, khoảng 74 mg, khoảng 75 mg, khoảng 76 mg, khoảng 77 mg, khoảng 78 mg, khoảng 79 mg, khoảng 80 mg, khoảng 81 mg, khoảng 82 mg, khoảng 83 mg, khoảng 84 mg, khoảng 85 mg, khoảng 86 mg, khoảng 87 mg, khoảng 88 mg, khoảng 89 mg, khoảng 90 mg, khoảng 91 mg, khoảng 92 mg, khoảng 93 mg, khoảng 94 mg, khoảng 95 mg, khoảng 96 mg, khoảng 97 mg, khoảng 98 mg, khoảng 99 mg hoặc khoảng 100mg betahistin hoặc một muối dược dụng. Theo một phương án, $t_{1/2}$ được xác định dựa trên việc sử dụng một liều qua đường trong mũi của khoảng 20mg hoặc khoảng 40mg betahistin hoặc một muối dược dụng. Theo một phương án khác, $t_{1/2}$ được xác định dựa trên việc sử dụng một liều qua đường trong mũi của khoảng 5 mg, khoảng 10 mg, khoảng 15 mg, khoảng 20 mg, khoảng 30 mg, khoảng 40 mg, khoảng 50 mg, khoảng 60 mg, khoảng 70 mg, khoảng 80 mg, khoảng 90 mg, khoảng 100 mg, khoảng 150 mg hoặc khoảng 200mg betahistin hoặc một muối dược dụng.

Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế tạo ra $C_{\max}$ phát hiện được của 2-PAA (axit 2-pyridylaxetic) trong nồng độ huyết tương người sau khi sử dụng một liều đơn dược phẩm theo sáng chế. Theo một phương án, $C_{\max}$ của 2-PAA trong nồng độ huyết tương người sau khi sử dụng một liều đơn dược phẩm theo sáng chế ít nhất khoảng 15 ng/ml hoặc ít nhất khoảng 50 ng/ml. Theo một phương án, $C_{\max}$ của 2-PAA được đo sau một lần sử dụng một liều đơn khoảng 1 mg đến khoảng 250mg betahistin hoặc một muối dược dụng. Theo một phương án, $C_{\max}$ của 2-PAA được đo sau một lần sử dụng một liều đơn khoảng 5 mg, khoảng 10 mg, khoảng 20 mg, khoảng 30 mg, khoảng 40 mg, khoảng 50 mg, khoảng 60 mg, khoảng 70 mg, khoảng 80 mg, khoảng 90 mg, khoảng 100 mg, khoảng 150 mg hoặc khoảng 200mg betahistin hoặc một muối dược dụng. Theo các phương án khác, $C_{\max}$ của 2-PAA đối với liều betahistin 5mg, được sử dụng qua đường trong mũi, nằm trong khoảng từ khoảng 80% đến khoảng 125% của khoảng 65 ng/ml; khoảng 80% đến khoảng 125% của khoảng 150 ng/ml đối với liều betahistin 10mg, được sử dụng qua đường trong mũi; khoảng 80% đến khoảng 125% của khoảng 370 ng/ml đối

với liều betahistin 20mg, được sử dụng qua đường trong mũi; và khoảng 80% đến khoảng 125% của khoảng 520ng/ml của 40 mg betahistin, được sử dụng qua đường trong mũi. Theo các phương án khác, $C_{\max}$ của 2-PAA đối với liều betahistin 5mg, được sử dụng qua đường trong mũi, nằm trong khoảng từ khoảng 80% đến khoảng 125% của khoảng 16 đến khoảng 95 ng/ml; khoảng 80% đến khoảng 125% của khoảng 115 ng/ml đến khoảng 175 ng/ml đối với liều betahistin 10mg, được sử dụng qua đường trong mũi; khoảng 80% đến khoảng 125% của khoảng 250 đến khoảng 430 g/ml đối với liều betahistin 20mg, được sử dụng qua đường trong mũi; và khoảng 80% đến khoảng 125% của khoảng 290 đến khoảng 690 ng/ml của 40 mg betahistin dùng trong các ngày, được sử dụng qua đường trong mũi.

Theo một phương án, $C_{\max}$ của 2-PAA trong nồng độ huyết tương người sau khi sử dụng một liều đơn được phẩm sử dụng qua đường trong mũi theo sáng chế ít nhất khoảng 15 ng/ml hoặc ít nhất khoảng 50 ng/ml. Theo một phương án, $C_{\max}$ của 2-PAA trong nồng độ huyết tương người sau khi sử dụng một liều đơn được phẩm sử dụng qua đường trong mũi theo sáng chế là ít nhất khoảng 10 ng/ml, ít nhất khoảng 15 ng/ml, ít nhất khoảng 20 ng/ml, ít nhất khoảng 25 ng/ml, ít nhất khoảng 30 ng/ml, ít nhất khoảng 35 ng/ml, ít nhất khoảng 40 ng/ml, ít nhất khoảng 45 ng/ml, ít nhất khoảng 50 ng/ml, ít nhất khoảng 55 ng/ml, ít nhất khoảng 60 ng/ml, ít nhất khoảng 65 ng/ml, ít nhất khoảng 70 ng/ml, ít nhất khoảng 75 ng/ml, ít nhất khoảng 80 ng/ml, ít nhất khoảng 85 ng/ml, ít nhất khoảng 90 ng/ml, ít nhất khoảng 95 ng/ml, ít nhất khoảng 100 ng/ml, ít nhất khoảng 150 ng/ml, ít nhất khoảng 200 ng/ml, ít nhất khoảng 250 ng/ml, ít nhất khoảng 300 ng/ml, ít nhất khoảng 400 ng/ml, ít nhất khoảng 450 ng/ml, ít nhất khoảng 500 ng/ml hoặc ít nhất khoảng 550 ng/ml.

Theo một phương án, $C_{\max}$ của 2-PAA trong nồng độ huyết tương người sau khi sử dụng một liều đơn được phẩm sử dụng qua đường trong mũi theo sáng chế ít nhất khoảng 60 ng/ml. Theo một phương án, $C_{\max}$ của 2-PAA trong nồng độ huyết tương người được đo sau khi sử dụng một liều đơn được phẩm sử dụng qua đường trong mũi chứa khoảng 1 mg đến khoảng 200mg betahistin hoặc một muối được dùng. Theo một phương án, $C_{\max}$

của 2-PAA được đo sau khi sử dụng một liều qua đường trong mũi khoảng từ 5mg đến khoảng 100 mg betahistin hoặc một muối được dụng. Theo một phương án, $C_{\max}$ của 2-PAA được đo sau khi sử dụng một liều qua đường trong mũi của khoảng 20 mg hoặc khoảng 40mg betahistin hoặc một muối được dụng. Theo một phương án khác, $C_{\max}$ của 2-PAA được đo sau khi sử dụng một liều qua đường trong mũi của khoảng 5 mg, khoảng 10 mg, khoảng 15 mg, khoảng 20 mg, khoảng 30 mg, khoảng 40 mg, khoảng 50 mg, khoảng 60 mg, khoảng 70 mg, khoảng 80 mg, khoảng 90 mg, khoảng 100 mg, khoảng 150 mg hoặc khoảng 200 mg betahistin hoặc một muối được dụng.

Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế đề xuất $t_{\max}$ của 2-PAA trong nồng độ huyết tương người sau khi sử dụng một liều đơn dược phẩm theo sáng chế. Theo một phương án, $t_{\max}$ của 2-PAA trong nồng độ huyết tương người sau khi sử dụng một liều đơn dược phẩm theo sáng chế là khoảng 0,6 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 0,7 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 0,8 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 0,9 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 1 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 1,1 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 1,2 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 1,25 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 1,3 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 1,4 giờ hoặc lớn hơn hoặc khoảng 1,5 giờ hoặc lớn hơn. Theo một phương án, $t_{\max}$ được đo sau một lần sử dụng một liều đơn khoảng 1 mg đến khoảng 250 mg betahistin hoặc một muối được dụng. Theo một phương án, $t_{\max}$ được đo sau khi sử dụng liều đơn khoảng 5 mg, khoảng 10 mg, khoảng 20 mg, khoảng 30 mg, khoảng 40 mg, khoảng 50 mg, khoảng 60 mg, khoảng 70 mg, khoảng 80 mg, khoảng 90 mg, khoảng 100 mg, khoảng 150 mg hoặc khoảng 200 mg betahistin hoặc một muối được dụng.

Theo một phương án, $t_{\max}$ của 2-PAA trong nồng độ huyết tương người sau khi sử dụng một liều đơn dược phẩm sử dụng qua đường trong mũi theo sáng chế là khoảng 1,0 giờ. Theo một phương án, $t_{\max}$ của 2-PAA trong nồng độ huyết tương người sau khi sử dụng một liều đơn dược phẩm sử dụng qua đường trong mũi theo sáng chế là khoảng 0,9 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 1,0 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 1,1 giờ hoặc lớn hơn hoặc khoảng 1,2 giờ hoặc lớn hơn. Theo một phương án, $t_{\max}$ của 2-PAA trong nồng độ huyết tương người được xác định sau khi sử dụng một liều đơn dược phẩm sử dụng qua đường trong mũi chứa khoảng 1 mg đến khoảng 200 mg betahistin hoặc một muối được dụng.

Theo một phương án, $t_{\max}$ của 2-PAA được xác định sau khi sử dụng một liều qua đường trong mũi của khoảng 5 mg đến khoảng 100 mg của betahistin hoặc một muối được dụng. Theo một phương án, $t_{\max}$ của 2-PAA được xác định sau khi sử dụng một liều qua đường trong mũi của khoảng 20 mg hoặc khoảng 40 mg betahistin hoặc một muối được dụng. Theo một phương án khác, $t_{\max}$ của 2-PAA được xác định sau khi sử dụng một liều qua đường trong mũi của khoảng 5 mg, khoảng 10 mg, khoảng 15 mg, khoảng 20 mg, khoảng 30 mg, khoảng 40 mg, khoảng 50 mg, khoảng 60 mg, khoảng 70 mg, khoảng 80 mg, khoảng 90 mg, khoảng 100 mg, khoảng 150 mg hoặc khoảng 200 mg betahistin hoặc một muối được dụng.

Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế đề xuất $AUC_{0-\text{điểm cuối}}$ của 2-PAA trong nồng độ huyết tương người sau khi sử dụng một liều đơn được phẩm theo sáng chế là ít nhất khoảng 100 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 200 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 250 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 300 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 400 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 500 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 600 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 700 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 800 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 900 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 1000 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 1100 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 1200 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 1300 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 1400 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 1500 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 1600 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 1700 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 1800 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 1900 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 2000 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 2100 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 2200 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 2300 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 2400 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 2500 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 2600 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 2700 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 2800 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 2900 giờ.ng/ml hoặc ít nhất khoảng 3000 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 3100 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 3200 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 3300 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 3400 giờ.ng/ml hoặc ít nhất khoảng 3500 giờ.ng/ml. Theo một phương án, $AUC_{0-\text{điểm cuối}}$ của 2-PAA được đo sau một lần sử dụng một liều đơn khoảng 1 mg đến khoảng 200mg betahistin hoặc một muối được dụng.

Theo một phương án, $AUC_{0-\text{điểm cuối}}$ của 2-PAA trong nồng độ huyết tương người được xác định sau khi sử dụng một liều đơn dược phẩm sử dụng qua đường trong mũi chứa khoảng 1 mg đến khoảng 200 mg betahistin hoặc một muối dược dụng. Theo một phương án, $AUC_{0-\text{điểm cuối}}$ của 2-PAA được xác định sau khi sử dụng một liều đơn qua đường trong mũi khoảng 5 mg đến khoảng 100mg betahistin hoặc một muối dược dụng. Theo một phương án, $AUC_{0-\text{điểm cuối}}$ của 2-PAA được xác định sau khi sử dụng một liều qua đường trong mũi của khoảng 20mg hoặc khoảng 40mg betahistin hoặc một muối dược dụng. Theo một phương án khác, $AUC_{0-\text{điểm cuối}}$ của 2-PAA được xác định sau khi sử dụng một liều qua đường trong mũi của khoảng 5 mg, khoảng 10 mg, khoảng 15 mg, khoảng 20 mg, khoảng 30 mg, khoảng 40 mg, khoảng 50 mg, khoảng 60 mg, khoảng 70 mg, khoảng 80 mg, khoảng 90mg, khoảng 100mg, khoảng 150mg hoặc khoảng 200mg betahistin hoặc một muối dược dụng.

Theo các phương án khác nhau, $AUC_{0-\text{điểm cuối}}$ của 2-PAA nằm trong khoảng từ khoảng 80%-125% của khoảng 390 ng.giờ/ml đối với liều betahistin 5mg được sử dụng qua đường trong mũi; khoảng 80%-125% của khoảng 730 ng.giờ/ml đối với liều betahistin 10mg được sử dụng qua đường trong mũi; khoảng 80%-125% của khoảng 2000 ng.giờ/ml đối với liều betahistin 20mg được sử dụng qua đường trong mũi; và khoảng 80%-125% của khoảng 2800 ng.giờ/ml đối với liều betahistin 40mg được sử dụng qua đường trong mũi.

Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế đề xuất $AUC_{0-\text{vô cực}}$ của 2-PAA trong nồng độ huyết tương người sau khi sử dụng một liều đơn dược phẩm theo sáng chế ít nhất khoảng 100 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 200 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 250 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 300 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 400 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 500 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 600 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 700 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 800 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 900 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 1000 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 1100 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 1200 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 1300 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 1400 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 1500 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 1600 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 1700 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 1800 giờ.ng/ml, ít nhất

khoảng 1900 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 2000 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 2100 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 2200 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 2300 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 2400 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 2500 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 2600 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 2700 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 2800 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 2900 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 3000 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 3100 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 3200 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 3300 giờ.ng/ml, ít nhất khoảng 3400 giờ.ng/ml hoặc ít nhất khoảng 3500 giờ.ng/ml. Theo một phương án, $AUC_{0-vô cực}$ của 2-PAA được đo sau một lần sử dụng một liều đơn khoảng 1 mg đến khoảng 200mg betahistin hoặc một muối được dụng.

Theo một phương án, $AUC_{0-vô cực}$ của 2-PAA trong nồng độ huyết tương người được xác định sau khi sử dụng một liều đơn được phẩm sử dụng qua đường trong mũi chứa khoảng 1 mg đến khoảng 200mg betahistin hoặc một muối được dụng. Theo một phương án, $AUC_{0-vô cực}$ của 2-PAA được xác định sau khi sử dụng một liều đơn qua đường trong mũi khoảng 5mg đến khoảng 100mg betahistin hoặc một muối được dụng. Theo một phương án, $AUC_{0-vô cực}$ của 2-PAA được xác định sau khi sử dụng một liều qua đường trong mũi của khoảng 20mg hoặc khoảng 40mg betahistin hoặc một muối được dụng. Theo một phương án khác, $AUC_{0-vô cực}$ của 2-PAA được xác định sau khi sử dụng một liều qua đường trong mũi của khoảng 5 mg, khoảng 10 mg, khoảng 15 mg, khoảng 20 mg, khoảng 30 mg, khoảng 40 mg, khoảng 50 mg, khoảng 60 mg, khoảng 70 mg, khoảng 80 mg, khoảng 90 mg, khoảng 100 mg, khoảng 150 mg hoặc khoảng 200mg betahistin hoặc một muối được dụng.

Theo các phương án khác nhau, $AUC_{0-vô cực}$ của 2-PAA nằm trong khoảng từ khoảng 80%-125% của khoảng 430 ng.giờ/ml đối với liều betahistin 5mg được sử dụng qua đường trong mũi; khoảng 80% đến 125% của khoảng 760 ng.giờ/ml đối với liều betahistin 10mg được sử dụng qua đường trong mũi; khoảng 80% đến 125% của khoảng 2000 ng.giờ/ml đối với liều betahistin 20mg được sử dụng qua đường trong mũi; và khoảng 80%-125% của khoảng 2900 ng.giờ/ml đối với liều betahistin 40mg được sử dụng qua đường trong mũi.

Theo một phương án, $t_{1/2}$ (thời gian bán hủy thấy được) của 2-PAA được xác định dựa vào một lần sử dụng liều đơn được phẩm theo sáng chế là khoảng 2,5 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 2,6 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 2,7 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 2,8 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 2,9 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 3,0 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 3,1 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 3,2 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 3,3 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 3,4 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 3,5 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 3,6 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 3,7 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 3,8 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 3,9 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 4,0 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 4,1 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 4,2 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 4,3 giờ hoặc lớn hơn, khoảng 4,4 giờ hoặc lớn hơn hoặc khoảng 4,5 giờ hoặc lớn hơn. Theo một phương án, $t_{1/2}$ của 2-PAA được xác định dựa trên một lần sử dụng một liều đơn khoảng 1 mg đến khoảng 200mg betahistin hoặc một muối được dụng. Theo một phương án, $t_{1/2}$ của 2-PAA được xác định dựa vào một lần sử dụng một liều đơn khoảng 5mg, khoảng 10mg, khoảng 20mg, khoảng 30mg, khoảng 40mg, khoảng 50mg, khoảng 60mg, khoảng 70mg, khoảng 80mg, khoảng 90mg, khoảng 100mg, khoảng 150mg hoặc khoảng 200mg betahistin hoặc một muối được dụng.

Theo một phương án, được phẩm theo sáng chế có thể hữu dụng trong phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn tiền đình. Theo một phương án khác, được phẩm theo sáng chế có thể hữu dụng trong phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa các rối loạn thần kinh. Theo một số phương án, được phẩm theo sáng chế có thể hữu dụng trong phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa các rối loạn về thính giác và/hoặc rối loạn thần kinh.

Theo một phương án, được phẩm theo sáng chế có thể hữu dụng trong phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn chức năng bên trong tai hoặc rối loạn bên trong tai. Theo một phương án, rối loạn bên trong tai bao gồm ù tai, chóng mặt do tiền đình, Bệnh Meniere, viêm hoặc nhiễm khuẩn bên trong tai, rối loạn tai tự miễn hoặc mất thính lực. Theo một phương án, được phẩm theo sáng chế có thể hữu dụng trong phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ù tai, chóng mặt do tiền đình, Bệnh Meniere và mất thính lực. Theo một phương án, được phẩm theo sáng chế có thể hữu dụng để điều trị chóng mặt do tiền đình. Theo một phương án khác, được phẩm theo sáng chế có thể hữu dụng để điều trị

Bệnh Meniere. Theo một phương án, chóng mặt do tiền đình có thể bao gồm chóng mặt kịch phát lành tính do tư thế, bệnh thần kinh tiền đình và chóng mặt do tiền đình ngoại vi khác.

Theo một phương án, được phẩm theo sáng chế có thể hữu dụng trong phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa hoặc phòng tránh chóng mặt, chóng mặt do tiền đình, và/hoặc các cơn chóng mặt. Theo một phương án khác, được phẩm theo sáng chế có thể hữu dụng để giảm hoặc giảm triệu chứng của chóng mặt, chóng mặt do tiền đình, và/hoặc các cơn chóng mặt.

Theo một phương án, được phẩm theo sáng chế có thể hữu dụng trong phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn chức năng vò nhĩ.

Theo một phương án, được phẩm theo sáng chế có thể hữu dụng để điều trị hoặc làm giảm nhẹ các triệu chứng rối loạn bên trong tai. Theo một phương án, rối loạn chức năng bên trong tai và/hoặc các triệu chứng của rối loạn bên trong tai bao gồm mất thính lực (bao gồm mất thính lực cấp), ù tai, buồn nôn và hoa mắt. Theo một phương án, được phẩm theo sáng chế có thể hữu dụng để điều trị mất thính lực. Theo một phương án khác, được phẩm theo sáng chế có thể hữu dụng để điều trị mất thính lực cấp.

Theo một phương án, được phẩm theo sáng chế có thể hữu dụng làm một phần của liệu pháp tiền đình. Theo một số phương án, liệu pháp tiền đình là phục hồi cơ năng tiền đình.

Theo một phương án, được phẩm theo sáng chế có thể hữu dụng để phục hồi cơ năng tiền đình. Theo một phương án, được phẩm theo sáng chế có thể hữu dụng để điều trị rối loạn bên trong tai hoặc các triệu chứng của nó đồng thời hoặc bổ sung cho phục hồi cơ năng tiền đình. Theo một phương án, được phẩm theo sáng chế có thể hữu dụng để điều trị rối loạn bên trong tai hoặc các triệu chứng của nó để thuận lợi cho phục hồi cơ năng tiền đình.

Không bị giới hạn bởi lý thuyết bất kỳ, betahistin hoặc muối được dụng của nó được cho là có tác dụng làm chất chủ vận một phần thụ thể H1 (H1R) và/hoặc chất đối vận ngược thụ thể H3 (H3R). H1R và H3R cùng với thụ thể H2 H2R) và thụ thể H4

(H4R) là các nhóm nhỏ thụ thể kết hợp với protein G của thụ thể histamin, nghĩa là các thụ thể liên kết với histamin.

Không bị giới hạn bởi lý thuyết bất kỳ, dược phẩm theo sáng chế có thể đóng góp vào việc làm tăng dòng máu bên trong tai, như dòng máu trong ốc tai và máu ở tiền đình, và/hoặc tăng lưu lượng máu não. Theo một phương án khác, dược phẩm theo sáng chế có thể làm tăng mức chu chuyển histamin và tăng cường sự giải phóng histamin ở hệ thần kinh trung ương (central nervous system: CNS), có thể làm cân bằng lại hoạt động thần kinh của các phức hợp nhân tiền đình ở cả hai phía của hệ tiền đình. Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế có thể ức chế xung động thần kinh tại nhân tiền đình. Theo một phương án khác, dược phẩm theo sáng chế có thể đóng góp vào việc điều hòa tăng histamin, bao gồm hoạt động cảm giác vận động ưu tiên cả ngày đêm ở não nói chung. Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế có thể tạo điều kiện thuận lợi cho việc bù tiền đình và/hoặc bù tiền đình trung tâm.

Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế có thể hữu dụng để điều trị các bệnh hoặc tình trạng bệnh được điều biến bởi histamin. Theo một phương án khác, dược phẩm theo sáng chế có thể hữu dụng để điều trị các bệnh hoặc tình trạng bệnh được điều biến bởi H1R. Theo một số phương án, dược phẩm theo sáng chế có thể hữu dụng để điều trị các bệnh hoặc tình trạng bệnh được điều biến bởi H3R.

Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế có thể hữu dụng để điều trị bệnh béo phì, chứng rối loạn ăn uống, các rối loạn nhận thức, các rối loạn giảm chú ý, lão hóa năng lực trí nhớ, chứng mất trí và các rối loạn nhận thức như bệnh Alzheimer và rối loạn tăng động giảm chú ý, rối loạn lưỡng cực, tăng cường nhận thức, thiếu hụt nhận thức trong các rối loạn tâm thần, giảm sút trí nhớ, giảm khả năng học, chứng mất trí, suy giảm nhận thức nhẹ, đau nửa đầu, thay đổi cảm xúc và chú ý, chứng say tàu xe, chứng ngủ rũ, viêm thần kinh, rối loạn ám ảnh cưỡng bức, bệnh Parkinson, bệnh tâm thần phân liệt, trầm cảm, chứng động kinh và co giật; rối loạn giấc ngủ như chứng ngủ rũ, rối loạn chức năng tiền đình như bệnh Meniere, đau nửa đầu, say tàu xe, đau, lạm dụng thuốc, trầm cảm, động kinh, mệt mỏi sau chuyến bay, mất ngủ, hội chứng Tourette, chóng mặt, và các dạng tương tự, cũng như các rối loạn tim mạch như nhồi máu cơ tim cấp, ung thư như

ung thư da, ung thư tuyến giáp thể vảy và ung thư hắc tố; các rối loạn hô hấp như hen, các rối loạn dạ dày-ruột, viêm và sốc nhiễm khuẩn, tiểu đường, tiểu đường typ II, hội chứng kháng insulin, hội chứng chuyển hóa, hội chứng đa nang buồng trứng, Hội chứng X và các dạng tương tự.

Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế có thể hữu dụng để điều trị bệnh béo phì, rối loạn tăng động thiếu chú ý, bệnh mạch não, chứng mất trí, chứng ngủ rũ, rối loạn giấc ngủ, Parkinson, chứng nghiện, bệnh tâm thần phân liệt, hội chứng Gilles de la Tourette, và/hoặc Bệnh Alzheimer.

Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế có thể hữu dụng để điều trị hoặc làm giảm cân. Theo một số phương án, việc tăng cân không mong muốn có thể có có nguyên nhân từ việc sử dụng một số dược chất nhất định. Ví dụ, các chất chống loạn thần tác dụng lên thụ thể histamin, như olanzapin, có thể gây tăng cân (Barak et al. *Journal of Psychopharmacology*, 2016, Vol. 30(3) 237–241; được viện dẫn đầy đủ ở đây). Theo đó, theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp làm giảm cân mà việc tăng cân là chất chống loạn thần tác dụng lên thụ thể histamin, bao gồm việc sử dụng qua đường trong mũi dược phẩm theo sáng chế.

Theo một phương án theo sáng chế, betahistin hoặc muối dược dụng của nó có thể được sử dụng cho các đối tượng cần điều trị bằng các cách khác nhau bao gồm đường mũi (ví dụ, dung dịch, dạng xịt, dạng giọt, dạng sol khí, dạng gel), qua đường miệng (ví dụ, viên nén, viên nang, dạng viên hạt, si-rô, cốm ngọt hoặc dạng bột) qua đường dưới lưỡi, ngậm trong má, ngoài đường tiêu hóa (ví dụ, dưới da, tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, tiêm tủy sống hoặc tiêm khoang não tủy), hoặc các kỹ thuật tiêm truyền (ví dụ như dung dịch hoặc huyền phù không có nước hoặc có nước vô trùng dùng để tiêm), sử dụng tại chỗ (ví dụ, miếng dán trên da giải phóng thuốc, kem bôi hoặc thuốc mỡ), qua đường âm đạo, thuốc ngậm, qua da, trong da, trong phổi, trong tử cung, bằng cách sử dụng dạng sol khí hoặc qua đường trực tràng (ví dụ, viên đạn đặt hậu môn, ở dạng bào chế liều đơn vị chứa chất dẫn hoặc chất pha loãng không độc dược dụng). Theo một phương án, betahistin hoặc muối dược dụng của nó được sử dụng qua đường mũi. Theo một phương

án, betahistin hoặc muối được dụng của nó được sử dụng bằng cách phân phối qua đường trong mũi.

Theo một phương án, việc phân phối qua đường trong mũi của dược phẩm theo sáng chế có lợi để phân phối toàn thân không xâm lấn. Theo một phương án khác, việc phân phối qua đường trong mũi của dược phẩm theo sáng chế tránh hoặc làm giảm việc chuyển hóa qua gan lần thứ nhất của betahistin (so với sử dụng betahistin qua đường miệng). Theo một phương án, việc phân phối qua đường trong mũi của dược phẩm theo sáng chế tránh hoặc làm giảm các tác dụng phụ trong dạ dày (so với sử dụng betahistin qua đường miệng). Theo một phương án khác, việc phân phối qua đường trong mũi của dược phẩm theo sáng chế có lợi cho việc đạt được tác dụng khởi đầu nhanh của betahistin.

Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế được sử dụng qua đường mũi ở dạng giọt, dạng xịt, gel, thuốc mỡ, kem bôi, dạng bột hoặc huyền phù. Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế được sử dụng qua đường mũi bằng cách sử dụng dụng cụ phân phối hoặc thiết bị (ví dụ ống thuốc định liều, dạng xịt định liều, dụng cụ phun mù, máy khí dung, bơm, miếng dán mũi, miếng bột đưa vào mũi hoặc viên nang gelatin cứng) hoặc phương pháp sử dụng theo đường mũi bất kỳ khác đã biết trong lĩnh vực dược.

Theo một phương án, các dụng cụ để sử dụng qua đường mũi cho dược phẩm lỏng theo sáng chế bao gồm pipet (ví dụ pipet đơn vị liều); dụng cụ nhỏ mũi bao gồm dụng cụ nhỏ nhiều liều; máy hít xông nhỏ giọt; máy hít xông khí; bơm phun mù cơ học, bao gồm lọ để nhỏ thuốc, bơm phun mù định liều đa liều, bơm phun mù liều đơn hoặc liều kép, bơm phun mù đa liều có hai hướng phun; hệ thống phun mù vận hành bằng khí / dụng cụ phun mù và máy khí dung/dụng cụ phun mù sạc điện. Theo một phương án, các dụng cụ để sử dụng qua đường mũi dùng cho dược phẩm dạng bột theo sáng chế bao gồm dụng cụ phun mù bột cơ học, ống hít kích hoạt bằng hơi thở và dụng cụ bơm hít, bao gồm dụng cụ phân phối có hai hướng kích hoạt bằng hơi thở. Các dụng cụ này được mô tả vắn tắt trong tài liệu của Djupesland (*Drug Deliv. and Transl. Res.* (2013) 3:42–62), được kết hợp ở đây theo cách tham khảo.

Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế được sử dụng cho khoang mũi theo các liều định trước. Theo một phương án, phun mù định liều cho mũi có thể được dùng để sử dụng dược phẩm theo sáng chế. Theo một phương án khác, bơm phun mù định liều cho mũi có thể dùng để sử dụng dược phẩm theo sáng chế theo các liều định trước. Theo một phương án, bơm phun mù xịt định liều có thể dùng để sử dụng dược phẩm theo sáng chế theo các liều định trước.

Theo một phương án, ống hít định liều được nén dùng cho mũi (nasal pressurized metered-dose inhaler:pMDI) có thể được dùng để sử dụng dược phẩm theo sáng chế theo các liều định trước. Theo một phương án, chế phẩm dùng cho mũi được nén theo sáng chế có thể là dạng sol khí. Chế phẩm dạng sol khí như vậy, theo một phương án, chứa betahistin hoặc muối được đựng của nó trong một hộp được nén với chất đẩy thích hợp như hydrofloalkan (HFAs), cacbon dioxit hoặc các chất đẩy thích hợp khác đã biết trong lĩnh vực này. Dạng sol khí có thể, theo một phương án, chứa chất hoạt động bề mặt như lexitin. Liều betahistin hoặc muối được đựng của nó có thể được kiểm soát bằng lượng chứa của van định liều.

Theo một phương án khác, dược phẩm theo sáng chế được sử dụng cho khoang mũi bằng các phương pháp thông thường, ví dụ, bằng lọ để nhỏ giọt, pipet hoặc dạng xịt phun mù.

Theo một phương án, dược phẩm sử dụng tại chỗ theo sáng chế có thể được cung cấp dưới dạng bột khô, ví dụ hỗn hợp dạng bột của hợp chất dưới dạng bột nền như lactoza, tinh bột, các dẫn xuất của tinh bột như hydroxypropylmetyl xenluloza và polyvinylpyrrolidon (PVP). Theo một phương án, chất mang dạng bột sẽ tạo thành dạng gel ở trong khoang mũi. Chế phẩm dạng bột có thể ở dạng liều đơn vị ví dụ trong viên nang hoặc viên đạn, ví dụ, gelatin hoặc vỉ bấm mà thuốc dạng bột có thể được sử dụng bằng ống hít.

Trong các dạng bào chế để sử dụng cho đường hô hấp, bao gồm dạng bào chế sử dụng qua đường trong mũi, cỡ hạt của dược phẩm, khi sử dụng, có thể nhỏ hơn 100 micron, nhỏ hơn 50 micron, nhỏ hơn 25 micron, nhỏ hơn 20 micron, nhỏ hơn 15 micron, hoặc nhỏ hơn 10 micron. Theo một phương án, cỡ hạt của dược phẩm sử dụng qua đường

mũi nhỏ hơn 10 micron khi sử dụng. Theo một phương án, D_{50} của cỡ hạt của dược phẩm sử dụng qua đường mũi nhỏ hơn 10 micron khi sử dụng. Theo một phương án, D_{90} của cỡ hạt của dược phẩm sử dụng qua đường mũi nhỏ hơn 10 micron khi sử dụng.

Theo một phương án, dược phẩm sử dụng qua đường trong mũi theo sáng chế ở dạng xịt có sự phân bố cỡ giọt $D_v(50)$ là khoảng 150 μm đến khoảng 300 μm , bao gồm khoảng 160 μm , khoảng 170 μm , khoảng 180 μm , khoảng 190 μm , khoảng 200 μm , khoảng 210 μm , khoảng 220 μm , khoảng 230 μm , khoảng 240 μm , khoảng 250 μm , khoảng 260 μm , khoảng 270 μm , khoảng 280 μm , khoảng 290 μm , hoặc khoảng 300 μm , bao gồm tất cả các khoảng nằm giữa giá trị bất kỳ trong các giá trị này, khi thử nghiệm ở khoảng cách nhỏ thuốc là khoảng 20 mm đến khoảng 50 mm với lực nhỏ là khoảng 5 kg, khoảng 6 kg, hoặc khoảng 7 kg.

Theo một phương án, dược phẩm sử dụng qua đường trong mũi theo sáng chế ở dạng xịt có sự phân bố cỡ giọt $D_v(90)$ là khoảng 380 μm đến khoảng 650 μm , bao gồm khoảng 380 μm , khoảng 390 μm , khoảng 400 μm , khoảng 410 μm , khoảng 420 μm , khoảng 430 μm , khoảng 440 μm , khoảng 450 μm , khoảng 460 μm , khoảng 470 μm , khoảng 480 μm , khoảng 490 μm , khoảng 500 μm , khoảng 510 μm , khoảng 520 μm , khoảng 530 μm , khoảng 540 μm , khoảng 550 μm , khoảng 560 μm , khoảng 570 μm , khoảng 580 μm , khoảng 590 μm , khoảng 600 μm , khoảng 610 μm , khoảng 620 μm , khoảng 630 μm , khoảng 640 μm , khoảng 650 μm , bao gồm tất cả các khoảng nằm giữa giá trị bất kỳ trong các giá trị này, khi thử nghiệm ở khoảng cách nhỏ thuốc là khoảng 20 mm đến khoảng 50 mm với lực nhỏ thuốc là khoảng 5 kg, khoảng 6 kg hoặc khoảng 7 kg.

Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế được sử dụng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 lần một ngày. Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế được sử dụng một hoặc nhiều lần mỗi ngày, trong đó mỗi liều sử dụng một lượng định liều được kiểm soát của betahistin hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế được sử dụng cho khoang mũi với một liều đơn vị chứa khoảng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 hoặc 50mg betahistin hoặc muối dược dụng của nó. Ví dụ, nếu

dạng xịt định liều qua đường mũi được sử dụng, một liều dạng xịt chứa khoảng 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 hoặc 50mg betahistin hoặc muối được dụng của nó. Theo một phương án khác, được phẩm theo sáng chế được sử dụng cho khoang mũi với liều đơn vị chứa khoảng 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, hoặc 50mg betahistin hoặc muối được dụng của nó. Theo một phương án, được phẩm theo sáng chế được sử dụng cho khoang mũi với liều đơn vị chứa khoảng 20mg betahistin hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án, được phẩm theo sáng chế được sử dụng cho khoang mũi với liều đơn vị chứa khoảng 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 hoặc 200mg betahistin hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án, được phẩm theo sáng chế được sử dụng cho khoang mũi với liều đơn vị hoặc liều định trước tạo ra độ đồng đều hàm lượng liều với độ lệch chuẩn tương ứng nhỏ hơn 5,0%, nhỏ hơn 4,5%, nhỏ hơn 4,0%, nhỏ hơn 3,5%, nhỏ hơn 2,0%, nhỏ hơn 1,5%, nhỏ hơn 1,0% hoặc nhỏ hơn 0,5%.

Theo một phương án, được phẩm sử dụng qua đường trong mũi theo sáng chế được sử dụng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 8, 9 hoặc 10 lần một ngày. Theo một phương án, được phẩm sử dụng qua đường trong mũi theo sáng chế được sử dụng ngày một lần, ngày hai lần, ngày ba lần, ngày bốn lần, ngày năm lần, hoặc ngày sáu lần trong đó mỗi mỗi liều sử dụng một lượng định liều được kiểm soát của betahistin hoặc muối được dụng của nó. Theo một số phương án, được phẩm sử dụng qua đường trong mũi theo sáng chế được sử dụng ba lần một ngày. Theo một số phương án, được phẩm sử dụng qua đường trong mũi theo sáng chế được sử dụng đến mức ngày sáu lần.

Theo một phương án, được phẩm sử dụng qua đường trong mũi theo sáng chế được sử dụng để cung cấp liều hàng ngày của betahistin hoặc muối được dụng của nó ở mức khoảng 0,01 mg/kg đến khoảng 20 mg/kg thể trọng của bệnh nhân, bao gồm khoảng 0,01 mg/kg, khoảng 0,02 mg/kg, khoảng 0,03 mg/kg, khoảng 0,04 mg/kg, khoảng 0,05

mg/kg, khoảng 0,06 mg/kg, khoảng 0,07 mg/kg, khoảng 0,08 mg/kg, khoảng 0,09 mg/kg, khoảng 0,1 mg/kg, khoảng 0,12 mg/kg, khoảng 0,14 mg/kg, khoảng 0,16 mg/kg, khoảng 0,18 mg/kg, khoảng 0,2 mg/kg, khoảng 0,22 mg/kg, khoảng 0,24 mg/kg, khoảng 0,26 mg/kg, khoảng 0,28 mg/kg, khoảng 0,3 mg/kg, khoảng 0,32 mg/kg, khoảng 0,34 mg/kg, khoảng 0,36 mg/kg, khoảng 0,38 mg/kg, khoảng 0,4 mg/kg, khoảng 0,42 mg/kg, khoảng 0,44 mg/kg, khoảng 0,46 mg/kg, khoảng 0,48 mg/kg, khoảng 0,5 mg/kg, khoảng 0,52 mg/kg, khoảng 0,54 mg/kg, khoảng 0,56 mg/kg, khoảng 0,58 mg/kg, khoảng 0,6 mg/kg, khoảng 0,62 mg/kg, khoảng 0,64 mg/kg, khoảng 0,66 mg/kg, khoảng 0,68 mg/kg, khoảng 0,7 mg/kg, khoảng 0,72 mg/kg, khoảng 0,74 mg/kg, khoảng 0,76 mg/kg, khoảng 0,78 mg/kg, khoảng 0,8 mg/kg, khoảng 0,82 mg/kg, khoảng 0,84 mg/kg, khoảng 0,86 mg/kg, khoảng 0,88 mg/kg, khoảng 0,9 mg/kg, khoảng 0,92 mg/kg, khoảng 0,94 mg/kg, khoảng 0,96 mg/kg, khoảng 0,98 mg/kg, khoảng 1,0 mg/kg, khoảng 1,1 mg/kg, khoảng 1,2 mg/kg, khoảng 1,3 mg/kg, khoảng 1,4 mg/kg, khoảng 1,5 mg/kg, khoảng 1,6 mg/kg, khoảng 1,7 mg/kg, khoảng 1,8 mg/kg, khoảng 1,9 mg/kg, khoảng 2 mg/kg, khoảng 2,1 mg/kg, khoảng 2,2 mg/kg, khoảng 2,3 mg/kg, khoảng 2,4 mg/kg, khoảng 2,5 mg/kg, khoảng 2,6 mg/kg, khoảng 2,7 mg/kg, khoảng 2,8 mg/kg, khoảng 2,9 mg/kg, khoảng 3 mg/kg, khoảng 3,1 mg/kg, khoảng 3,2 mg/kg, khoảng 3,3 mg/kg, khoảng 3,4 mg/kg, khoảng 3,5 mg/kg, khoảng 3,6 mg/kg, khoảng 3,7 mg/kg, khoảng 3,8 mg/kg, khoảng 3,9 mg/kg, khoảng 4 mg/kg, khoảng 4,1 mg/kg, khoảng 4,2 mg/kg, khoảng 4,3 mg/kg, khoảng 4,4 mg/kg, khoảng 4,5 mg/kg, khoảng 4,6 mg/kg, khoảng 4,7 mg/kg, khoảng 4,8 mg/kg, khoảng 4,9 mg/kg, khoảng 5 mg/kg, khoảng 5,1 mg/kg, khoảng 5,2 mg/kg, khoảng 5,3 mg/kg, khoảng 5,4 mg/kg, khoảng 5,5 mg/kg, khoảng 5,6 mg/kg, khoảng 5,7 mg/kg, khoảng 5,8 mg/kg, khoảng 5,9 mg/kg, khoảng 6 mg/kg, khoảng 6,1 mg/kg, khoảng 6,2 mg/kg, khoảng 6,3 mg/kg, khoảng 6,4 mg/kg, khoảng 6,5 mg/kg, khoảng 6,6 mg/kg, khoảng 6,7 mg/kg, khoảng 6,8 mg/kg, khoảng 6,9 mg/kg, khoảng 7 mg/kg, khoảng 7,1 mg/kg, khoảng 7,2 mg/kg, khoảng 7,3 mg/kg, khoảng 7,4 mg/kg, khoảng 7,5 mg/kg, khoảng 7,6 mg/kg, khoảng 7,7 mg/kg, khoảng 7,8 mg/kg, khoảng 7,9 mg/kg, khoảng 8 mg/kg, khoảng 8,1 mg/kg, khoảng 8,2 mg/kg, khoảng 8,3 mg/kg, khoảng 8,4 mg/kg, khoảng 8,5 mg/kg, khoảng 8,6 mg/kg, khoảng 8,7 mg/kg, khoảng 8,8 mg/kg,

khoảng 8,9 mg/kg, khoảng 9 mg/kg, khoảng 9,1 mg/kg, khoảng 9,2 mg/kg, khoảng 9,3 mg/kg, khoảng 9,4 mg/kg, khoảng 9,5 mg/kg, khoảng 9,6 mg/kg, khoảng 9,7 mg/kg, khoảng 9,8 mg/kg, khoảng 9,9 mg/kg, khoảng 10 mg/kg, khoảng 11,1 mg/kg, khoảng 11,2 mg/kg, khoảng 11,3 mg/kg, khoảng 11,4 mg/kg, khoảng 11,5 mg/kg, khoảng 11,6 mg/kg, khoảng 11,7 mg/kg, khoảng 11,8 mg/kg, khoảng 11,9 mg/kg, khoảng 12 mg/kg, khoảng 12,1 mg/kg, khoảng 12,2 mg/kg, khoảng 12,3 mg/kg, khoảng 12,4 mg/kg, khoảng 12,5 mg/kg, khoảng 12,6 mg/kg, khoảng 12,7 mg/kg, khoảng 12,8 mg/kg, khoảng 12,9 mg/kg, khoảng 13 mg/kg, khoảng 13,1 mg/kg, khoảng 13,2 mg/kg, khoảng 13,3 mg/kg, khoảng 13,4 mg/kg, khoảng 13,5 mg/kg, khoảng 13,6 mg/kg, khoảng 13,7 mg/kg, khoảng 13,8 mg/kg, khoảng 13,9 mg/kg, khoảng 14 mg/kg, khoảng 14,1 mg/kg, khoảng 14,2 mg/kg, khoảng 14,3 mg/kg, khoảng 14,4 mg/kg, khoảng 14,5 mg/kg, khoảng 14,6 mg/kg, khoảng 14,7 mg/kg, khoảng 14,8 mg/kg, khoảng 14,9 mg/kg, khoảng 15 mg/kg, khoảng 15,1 mg/kg, khoảng 15,2 mg/kg, khoảng 15,3 mg/kg, khoảng 15,4 mg/kg, khoảng 15,5 mg/kg, khoảng 15,6 mg/kg, khoảng 15,7 mg/kg, khoảng 15,8 mg/kg, khoảng 15,9 mg/kg, khoảng 16 mg/kg, khoảng 16,1 mg/kg, khoảng 16,2 mg/kg, khoảng 16,3 mg/kg, khoảng 16,4 mg/kg, khoảng 16,5 mg/kg, khoảng 16,6 mg/kg, khoảng 16,7 mg/kg, khoảng 16,8 mg/kg, khoảng 16,9 mg/kg, khoảng 17 mg/kg, khoảng 17,1 mg/kg, khoảng 17,2 mg/kg, khoảng 17,3 mg/kg, khoảng 17,4 mg/kg, khoảng 17,5 mg/kg, khoảng 17,6 mg/kg, khoảng 17,7 mg/kg, khoảng 17,8 mg/kg, khoảng 17,9 mg/kg, khoảng 18 mg/kg, khoảng 18,1 mg/kg, khoảng 18,2 mg/kg, khoảng 18,3 mg/kg, khoảng 18,4 mg/kg, khoảng 18,5 mg/kg, khoảng 18,6 mg/kg, khoảng 18,7 mg/kg, khoảng 18,8 mg/kg, khoảng 18,9 mg/kg, khoảng 19 mg/kg, khoảng 19,1 mg/kg, khoảng 19,2 mg/kg, khoảng 19,3 mg/kg, khoảng 19,4 mg/kg, khoảng 19,5 mg/kg, khoảng 19,6 mg/kg, khoảng 19,7 mg/kg, khoảng 19,8 mg/kg, khoảng 19,9 mg/kg hoặc khoảng 20 mg/kg, bao gồm tất cả các khoảng nằm giữa giá trị bất kỳ trong các giá trị này.

Theo một phương án, dược phẩm sử dụng qua đường trong mũi theo sáng chế được sử dụng để cung cấp liều hàng ngày betahistin hoặc muối được dụng của nó với lượng khoảng 1 mg đến khoảng 200 mg cho mỗi bệnh nhân. Theo một phương án khác,

được phẩm dùng qua đường trong mũi theo sáng chế được sử dụng để cung cấp liều hàng ngày betahistin hoặc muối được dùng của nó với lượng khoảng 5 mg đến khoảng 100 mg.

Theo một phương án, dược phẩm sử dụng qua đường trong mũi theo sáng chế chứa betahistin hoặc muối được dùng của nó với nồng độ khoảng 1 mg/ml đến khoảng 1000 mg/ml. Theo một phương án khác, dược phẩm sử dụng qua đường trong mũi theo sáng chế chứa betahistin hoặc muối được dùng của nó trong khoảng 10 mg/ml đến khoảng 400 mg/ml, bao gồm khoảng 10 mg/ml, khoảng 15 mg/ml, khoảng 20 mg/ml, khoảng 25 mg/ml, khoảng 30 mg/ml, khoảng 35 mg/ml, khoảng 40 mg/ml, khoảng 45 mg/ml, khoảng 50 mg/ml, khoảng 55 mg/ml, khoảng 60 mg/ml, khoảng 65 mg/ml, khoảng 70 mg/ml, khoảng 75 mg/ml, khoảng 80 mg/ml, khoảng 85 mg/ml, khoảng 90 mg/ml, khoảng 95 mg/ml, khoảng 100 mg/ml, khoảng 105 mg/ml, khoảng 110 mg/ml, khoảng 115 mg/ml, khoảng 120 mg/ml, khoảng 125 mg/ml, khoảng 130 mg/ml, khoảng 135 mg/ml, khoảng 140 mg/ml, khoảng 145 mg/ml, khoảng 150 mg/ml, khoảng 155 mg/ml, khoảng 160 mg/ml, khoảng 165 mg/ml, khoảng 170 mg/ml, khoảng 175 mg/ml, khoảng 180 mg/ml, khoảng 185 mg/ml, khoảng 190 mg/ml, khoảng 195 mg/ml, khoảng 200 mg/ml, khoảng 205 mg/ml, khoảng 210 mg/ml, khoảng 215 mg/ml, khoảng 220 mg/ml, khoảng 225 mg/ml, khoảng 230 mg/ml, khoảng 235 mg/ml, khoảng 240 mg/ml, khoảng 245 mg/ml, khoảng 250 mg/ml, khoảng 255 mg/ml, khoảng 260 mg/ml, khoảng 265 mg/ml, khoảng 270 mg/ml, khoảng 275 mg/ml, khoảng 280 mg/ml, khoảng 285 mg/ml, khoảng 290 mg/ml, khoảng 295 mg/ml, khoảng 300 mg/ml, khoảng 305 mg/ml, khoảng 310 mg/ml, khoảng 315 mg/ml, khoảng 320 mg/ml, khoảng 325 mg/ml, khoảng 330 mg/ml, khoảng 335 mg/ml, khoảng 340 mg/ml, khoảng 345 mg/ml, khoảng 350 mg/ml, khoảng 355 mg/ml, khoảng 360 mg/ml, khoảng 365 mg/ml, khoảng 370 mg/ml, khoảng 375 mg/ml, khoảng 380 mg/ml, khoảng 385 mg/ml, khoảng 390 mg/ml, khoảng 395 mg/ml, hoặc khoảng 400 mg/ml, bao gồm tất cả các khoảng nằm giữa các giá trị này.

Theo một phương án, dược phẩm sử dụng qua đường trong mũi theo sáng chế chứa betahistin hoặc muối được dùng của nó khi sử dụng với liều đơn vị hoặc liều định trước của khoảng 1 μ L đến khoảng 1000 μ L, bao gồm khoảng 1 μ L, khoảng 10 μ L, khoảng 20 μ L, khoảng 30 μ L, khoảng 40 μ L, khoảng 50 μ L, khoảng 60 μ L, khoảng 70

μL , khoảng 80 μL , khoảng 90 μL , khoảng 100 μL , khoảng 110 μL , khoảng 120 μL ,
 khoảng 130 μL , khoảng 140 μL , khoảng 150 μL , khoảng 160 μL , khoảng 170 μL ,
 khoảng 180 μL , khoảng 190 μL , khoảng 200 μL , khoảng 210 μL , khoảng 220 μL ,
 khoảng 230 μL , khoảng 240 μL , khoảng 250 μL , khoảng 260 μL , khoảng 270 μL ,
 khoảng 280 μL , khoảng 290 μL , khoảng 300 μL , khoảng 310 μL , khoảng 320 μL ,
 khoảng 330 μL , khoảng 340 μL , khoảng 350 μL , khoảng 360 μL , khoảng 370 μL ,
 khoảng 380 μL , khoảng 390 μL , khoảng 400 μL , khoảng 410 μL , khoảng 420 μL ,
 khoảng 430 μL , khoảng 440 μL , khoảng 450 μL , khoảng 460 μL , khoảng 470 μL ,
 khoảng 480 μL , khoảng 490 μL , khoảng 500 μL , khoảng 510 μL , khoảng 520 μL ,
 khoảng 530 μL , khoảng 545 μL , khoảng 550 μL , khoảng 560 μL , khoảng 570 μL ,
 khoảng 580 μL , khoảng 590 μL , khoảng 600 μL , khoảng 610 μL , khoảng 620 μL ,
 khoảng 630 μL , khoảng 640 μL , khoảng 650 μL , khoảng 660 μL , khoảng 670 μL ,
 khoảng 680 μL , khoảng 690 μL , khoảng 700 μL , khoảng 710 μL , khoảng 720 μL ,
 khoảng 730 μL , khoảng 740 μL , khoảng 750 μL , khoảng 760 μL , khoảng 770 μL ,
 khoảng 780 μL , khoảng 790 μL , khoảng 800 μL , khoảng 810 μL , khoảng 820 μL ,
 khoảng 830 μL , khoảng 840 μL , khoảng 850 μL , khoảng 860 μL , khoảng 870 μL ,
 khoảng 880 μL , khoảng 890 μL , khoảng 900 μL , khoảng 910 μL , khoảng 920 μL ,
 khoảng 930 μL , khoảng 940 μL , khoảng 950 μL , khoảng 960 μL , khoảng 970 μL ,
 khoảng 980 μL , khoảng 990 μL hoặc khoảng 1000 μL , bao gồm tất cả các khoảng nằm
 giữa các giá trị này. Theo một số phương án, dược phẩm sử dụng qua đường trong mũi
 theo sáng chế chứa betahistin hoặc muối dược dụng của nó khi sử dụng với liều đơn vị
 hoặc liều định trước là khoảng 10 μL đến khoảng 200 μL . Theo một phương án khác,
 dược phẩm sử dụng qua đường trong mũi theo sáng chế chứa betahistin hoặc muối dược
 dụng của nó được sử dụng theo liều đơn vị hoặc liều định trước vào khoảng 10 μL đến
 khoảng 100 μL .

Theo một phương án, liều đơn vị hoặc liều định trước của dược phẩm dùng qua
 đường trong mũi theo sáng chế chứa betahistin hoặc muối dược dụng của nó có thể được
 sử dụng trong một liều đơn vị hoặc liều định trước vào một thời điểm, hai liều đơn vị

hoặc liều định trước vào một thời điểm, ba liều đơn vị hoặc liều định trước vào một thời điểm, hoặc bốn liều đơn vị hoặc liều định trước vào một thời điểm.

Theo một phương án, chu trình điều trị bằng dược phẩm theo sáng chế có thể là từ khoảng 1 ngày đến khoảng 7 ngày, khoảng 1 tuần đến khoảng 5 tuần, hoặc khoảng 1 tháng khoảng 12 tháng. Theo một phương án, chu kỳ điều trị bằng dược phẩm sử dụng qua đường trong mũi có thể khoảng 1 day đến khoảng 7 ngày, khoảng 1 tuần đến khoảng 5 tuần, hoặc khoảng 1 tháng đến khoảng 12 tháng. Theo một phương án, chu kỳ điều trị bằng dược phẩm sử dụng qua đường trong mũi có thể khoảng 1 tháng, khoảng 2 tháng, khoảng 3 tháng, khoảng 4 tháng, khoảng 5 tháng, khoảng 6 tháng, khoảng 7 tháng, khoảng 8 tháng, khoảng 9 tháng, khoảng 10 tháng, khoảng 11 tháng hoặc khoảng 12 tháng. Theo một phương án, chu kỳ điều trị bằng dược phẩm sử dụng qua đường trong mũi có thể khoảng 3 tháng hoặc khoảng 6 tháng. Theo một phương án, chu kỳ điều trị bằng dược phẩm sử dụng qua đường trong mũi theo sáng chế có thể hơn một năm. Theo một phương án khác, chu kỳ điều trị có thể hơn một năm, hơn 1,5 năm, hơn 2 năm, hơn 2.5 năm, hơn 3 năm, hơn 4 năm hoặc hơn 5 năm. Độ dài thích hợp của việc điều trị bằng dược phẩm theo sáng chế có thể được xác định bởi bác sĩ điều trị cho bệnh nhân và được sử dụng theo hướng dẫn.

Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế là dạng dung dịch, huyền dịch, bột hoặc hoặc sol khí. Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế dung dịch nước.

Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với ít nhất một chất ức chế enzym hoặc chất thúc đẩy hấp thụ. Theo một phương án, ít nhất một chất ức chế enzym được chọn từ nhóm bao gồm betastatin, amastatin, boroleucin, borvovalin, aprotinin, chất ức chế trypsin, axit fusidic và muối mật. Theo một phương án khác, ít nhất một chất thúc đẩy hấp thụ được chọn từ nhóm bao gồm β -cyclodextrin, các dẫn xuất của axit fusidic (natri taurodihydrofusidat), vi hạt, liposom, muối mật, lauareth-9, saponin, BL-9, glycolat, chitosan, dideanoyl-L-phosphatidylcolin và lysophosphatidylcolin.

Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế có thể có thêm ít nhất một chất có hoạt tính dược lý bổ sung. Theo một số phương án, ít nhất một chất có hoạt tính dược lý

bổ sung là chất có tác dụng điều trị rối loạn tiền đình, các rối loạn thần kinh, các rối loạn về thính giác và/hoặc rối loạn thần kinh. Theo một số phương án, ít nhất một chất có hoạt tính dược lý bổ sung là chất điều trị rối loạn chức năng bên trong tai hoặc rối loạn bên trong tai và/hoặc chất để điều trị hoặc làm giảm nhẹ các triệu chứng của rối loạn bên trong tai và các rối loạn chức năng bên trong tai.

Theo một phương án, ít nhất một chất có hoạt tính dược lý bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm các chất điều biến thụ thể glutamat. Các ví dụ không làm giới hạn về các chất điều biến thụ thể glutamat bao gồm các chất đối kháng thụ thể glutamat, các chất đối kháng thụ thể AMPA (axit α -amino-3-hydroxy-5-metyl-4-isoxazolepropionic) và các chất đối kháng thụ thể NMDA (N-metyl-D-aspartat). Theo một phương án, chất đối kháng thụ thể AMPA được chọn từ nhóm bao gồm 6-xyano-7-nitroquinoxalin-2,3-dion, 2,3-dihydroxy-6-nitro-7-sulfamoyl-benzo[f]quinoxalin-2,3-dion, 6,7-dinitroquinoxalin-2,3-dion, axit kynurenic, 2,3-dihydroxy-6-nitro-7-sulfamoylbenzo-[f]quinoxalin, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án, chất đối kháng thụ thể glutamat, bao gồm chất đối kháng thụ thể NMDA, được chọn từ nhóm bao gồm 1-aminoadamantan; dextromethorphan; dextrorphan; ibogain; ifenprodil; (S)-ketamin; (R)-ketamin; memantin; dizocilpin; gacyclidin; traxoprodil; axit D-2-amino-5-phosphonopentanoic; 3-(($\pm$)-2-cacboxypiperazin-4-yl)-propyl-1-phosphonic axit; conantokin; 7-clokyurenat; licostinel; oxit nitrous ; phenxyclicidin; riluzol; tiletamin; aptiganel; remaximit; 5,7-dicloaxit kynurenic; axit kynurenic; axit 1-aminoxyclopropanecacboxylic; axit 2-amino-7-phosphonoheptanoic; R-2-amino-5-phosphonopentanoat; axit 3-[(R)-2-cacboxypiperazin-4-yl]-prop-2-enyl-1-phosphonic; (+)-(1S,2S)-1-(4-hydroxy-phenyl)-2-(4-hydroxy-4-phenylpiperidino)-1-propanol; (1S,2 S)-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-(4-hydroxy-4-phenylpiperidino)-1-propanol; (3R,4S)-3-(4-(4-fluorophenyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)-chroman-4,7-diol; (1R*,2R*)-1-(4-hydroxy-3-metylphenyl)-2-(4-(4-fluoro-phenyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)-propan-1-ol-mesylat; hoặc các hỗn hợp của chúng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Dạng bào chế mẫu

Các dạng bào chế phân phối qua đường trong mũi của dược phẩm theo sáng chế chứa betahistin dihydroclorua được cung cấp bởi Otifex Therapeutics và được bảo quản trong tủ sấy ở điều kiện môi trường đến khi cần.

Các dạng bào chế chứa betahistin 10, 50 hoặc 200 mg/ml được bào chế như sau:

Dạng bào chế betahistin 10mg/ml. 20mg benzalkonium clorua (được gia nhiệt đến xấp xỉ 65°C để dễ thao tác) và 20 mg edetat dinatri được cho vào một cốc thí nghiệm và hòa tan trong khoảng 10ml nước để tiêm bằng cách sử dụng thìa khuấy. 1g betahistin dihydroclorua được cho vào chai chất dẻo tiệt trùng và 97,5mg natri phosphat dibazơ và 552,5 mg natri phosphat monobazơ được cho vào đó. Khoảng 25 ml nước để tiêm được cho vào chai này và dung dịch thu được được trộn kỹ. Sau đó, 100 mg glyxerin, 1,25g polyvinyl pyrolidon, 3,75g polyetylen glycol 400 và 2g propylen glycol được cho vào (sử dụng một lượng nhỏ nước để chuyển). Dung dịch chứa benzalkonium clorua và edetat dinatri đã được bào chế được cho vào hỗn hợp thu được, bằng cách sử dụng khoảng 10 ml nước để tiêm.

pH của dung dịch thu được được điều chỉnh đến độ pH 5,0 bằng cách bổ sung 3,88 ml natri hydroxit 1M. Độ pH của dung dịch được kiểm tra trước khi chuyển có định lượng vào bình nón đo thể tích có dung dịch 100 ml bằng cách sử dụng một lượng nhỏ nước để tiêm.

Nước để tiêm được cho vào thu được 100 ml dạng bào chế. Độ pH được kiểm tra/ điều chỉnh đến 5,0 và dạng bào chế được bảo quản ở 2-8°C đến khi cần.

Do đó dạng bào chế sử dụng qua đường trong mũi chứa betahistin 10 mg/ml được bào chế chứa các thành phần sau (tất cả các nồng độ được tính theo trọng lượng/trọng lượng, trừ khi có chỉ định khác): betahistin dihydroclorua 1,0% làm hoạt chất, glyxerin 0,1%, polyetylen glycol 400 3,75% và propylen glycol 2% làm chất làm ẩm, polyvinyl pyrolidon 1,25% để tăng độ nhớt và tăng khả năng làm sạch lông mao trong mũi, edetat dinatri 0,02% làm chất bảo quản / chất ổn định, benzalkonium clorua 0,02% làm chất bảo quản, natri phosphat dibazơ 0,0975% và natri phosphat monobazơ 0.5525% làm chất

đệm, 3.88 ml natri hydroxit 1M để điều chỉnh độ pH đến 5,0, và nước để tiêm với lượng vừa đủ đến 100 ml làm dung môi.

Dạng bào chế betahistin 50 và 200 mg/ml. Nồng độ của betahistin dihydroclorua cần lần lượt là 5,0 và 20,0%, và 4,38 ml natri hydroxit 5 M và 9,3 ml natri hydroxit 10 M.

Bảng 2 – Dạng bào chế mẫu được điều chế theo Ví dụ 1

Thành phần	Lượng	Nồng độ (mg/ml)	Chức năng
betahistin Dihydroclorua	1 g	10,0	Hoạt chất
	5 g	50,0	
	20 g	200,0	
Benzalkonium Clorua	20 mg	0.2	Chất bảo quản
Glycerin	100 mg	1,0	Chất làm ẩm
Edetat Dinatri	20 mg	0,2	Chất bảo quản/Chất làm ổn định
Polyvinyl Pyrolidon	1,25 g	12,5	Viscosity / Nasal Ciliary Clearance
Polyetylen Glycol 400	3,75 g	37.5	Chất làm ẩm
Propylen Glycol	2 g	20	Chất làm ẩm
Natri Phosphat Dibazơ	97,5 mg	0,975	Chất đệm
Natri Phosphat Monobazơ	552,5 mg	5,525	Chất đệm
Natri Hydroxit 1M	3,88 ml 4,38 ml 9,3 ml		độ pH được điều chỉnh đến 5,0
Nước	to 100 ml		Dung môi

Ví dụ 2: Đánh giá độ an toàn và đặc điểm dược động học ở chó

Độ an toàn và đặc điểm dược động học của betahistin sử dụng qua đường trong mũi trước tiên được đánh giá trước tiên bằng nghiên cứu độc học của liều đơn ở chó becgie đực và cái (14-21 tháng tuổi, trọng lượng từ 8,2 đến 11,8 kg). Cả chất dẫn và chất thử nghiệm được đưa vào một liều đơn bằng một bơm xịt mũi (Aptar Classic Line) có thể tích phân phối là 100 μ L vào cả hai lỗ mũi với tổng liều là 0 (chất dẫn), 4, 20 hoặc 80 mg betahistin dihydroclorua. Mỗi nhóm điều trị bao gồm 1 chó / giới tính. Các con vật được quan sát trong 7 ngày, sau đó đến giai đoạn rửa sạch kéo dài 3 ngày trước khi được sử dụng cho nghiên cứu liều lặp lại, trong đó các con vật này nhận trong 14 ngày liên tiếp, mỗi ngày ba liều cách nhau khoảng 4 giờ: 0 (chất dẫn), 12, 60 hoặc 240 mg betahistin dihydroclorua.

Để đánh giá động độc học, các mẫu máu được thu gom vào các thời điểm như sau: trước khi sử dụng liều và xấp xỉ 5, 15 và 30 phút, 1, 2, 6, 24 và 168 giờ sau khi sử dụng liều trong pha liều đơn và trước khi dùng liều thứ nhất vào các ngày 1, 8 và 14 cũng như 2 giờ sau liều thứ ba của ngày vào các ngày 1 và 14 và ngày 15, trước khi mổ tử thi. Các nồng độ trong huyết tương được đo bằng phép sắc ký lỏng khối phổ (liquid chromatographic tandem mass spectrometry) (LC-MS/MS; SCIEX API 5000 cho betahistin và SCIEX API 4000 cho axit 2-pyridylaxetic (2-PAA)) bằng phương pháp đã được chấp nhận. Betahistin- $^{13}\text{CD}_3$ dihydroclorua và 2-PAA- D_4 hydroclorua có vai trò làm chất chuẩn nội. Phạm vi hiệu chuẩn tiêu chuẩn – bằng cách sử dụng thể tích mẫu huyết tương 0,05 ml – đối với betahistin là 0,05 đến 50 ng/ml và đối với 2-PAA thì giá trị này là từ 1 đến 1000 ng/ml. Giới hạn lượng tử hóa là 0,0 ng/ml đối với betahistin và 1,0 ng/ml đối với 2-PAA.

Đối với betahistin, phương pháp bao gồm phương pháp chiết lỏng-lỏng; đối với 2-PAA phương pháp bao gồm kết tủa protein. Đối với betahistin, các mẫu được chiết trong các điều kiện cơ bản với dung môi hữu cơ; pha hữu cơ được làm khô và được hoàn nguyên trong dung môi hoàn nguyên. Xấp xỉ 0,1 ml lớp nước được chuyển vào các bình polypropylen để phân tích LC-MS/MS. Đối với 2-PAA, các mẫu huyết tương được kết tủa bằng hỗn hợp các dung môi hữu cơ, dịch nổi được pha loãng và 0,12ml được chuyển

vào các bình polypropylen để phân tích LC-MS/MS. Phân tích mẫu được thực hiện bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo.

Betahistin sử dụng qua đường trong mũi được dung nạp tốt. Các dấu hiệu lâm sàng liên quan đến chất thử nghiệm này bao gồm sự tiết nước bọt từ nhẹ đến trung bình được ghi lại sau khi sử dụng qua đường trong mũi 80mg hợp chất thử nghiệm ở cả pha liều đơn và liều lặp lại (240 mg/ngày) của nghiên cứu. Sự tiết nước bọt sau khi điều trị bằng betahistin đã được báo cáo trước đây là xảy ra ở chó, hiện tượng này xảy ra thoáng qua trong nghiên cứu này và tan đi rất nhanh. Thử nghiệm, bệnh lý lâm sàng và các kết quả giải phẫu tổng thể không có gì nổi bật. Không có kết quả vi mô nào liên quan đến tác dụng ngược trong nghiên cứu này.

Betahistin được hấp thụ nhanh sau khi sử dụng một liều đơn qua đường trong mũi, với nồng độ đỉnh quan sát được tại thời điểm 5-phút (T_{max}) (Fig.1). Không bị giới hạn bởi lý thuyết bất kỳ, T_{max} 5 phút sau khi sử dụng liều cho thấy hoạt tính dược lý của betahistin. Việc tăng C_{max} tuyến tính với liều được sử dụng, nhưng không theo tỷ lệ – C_{max} lên đến 26, 81 và 248 ng/ml đối với các nhóm 4, 20 và 80mg (giá trị trung bình của con đực và con cái). Nồng độ giảm nhanh hơn 90% tại thời điểm 1 giờ. Nồng độ trong huyết tương định lượng được không quan sát được sau các thời điểm 2- hoặc 6- giờ ở các nhóm sử dụng liều 4 và 20mg, nhưng quan sát được tại thời điểm 24 giờ ở nhóm sử dụng liều 80mg. Chất chuyển hóa 2-PAA, giống chất gốc của nó, xuất hiện nhanh vào thời điểm 5 phút, cho thấy sự hình thành nhanh chóng ở các mức độ liều được đánh giá với các tốc độ tương tự (Fig. 2). Các nồng độ đỉnh đạt được 2-PAA là 606, 2195 và 4615 ng/ml đối với các nhóm liều 4, 20 và 80mg (giá trị trung bình của con đực và con cái) vào các khoảng thời gian từ 15 phút đến 1 giờ. Việc tăng giá trị C_{max} về đại thể là tương xứng theo liều ở các nhóm sử dụng liều từ 4 đến 20mg và kém tương xứng ở các nhóm sử dụng liều từ 20 đến 80mg, cho thấy sự bão hòa của quy trình thải loại ở mức trên liều 20mg. Sau các đỉnh, 2-PAA giảm nhanh và gần như tuyến tính, nói chung các giá trị đo được cuối cùng là vào thời điểm 24 giờ sau khi sử dụng liều.

Khi đánh giá liều lặp lại, các mức độ đo được của betahistin và 2-PAA có ở tất cả các mẫu trong các nhóm sử dụng liều 20 và 80mg, và ở hầu hết các mẫu của nhóm sử

dụng liều 4mg. Việc tăng nồng độ betahistin ở các mức độ liều kém tương xứng ở các thời điểm lấy mẫu huyết tương tương đương nhau. Mặc dù betahistin tổng thể bị loại trừ nhanh, nhưng vẫn có thể quan sát thấy các nồng độ huyết tương nhỏ ở các hộp đựng mẫu từ các ngày nghiên cứu từ ngày 8 đến ngày 14, cho thấy sự duy trì ở một mức nào đó, dù chỉ là mức thấp.

Các kết quả từ các nghiên cứu độc tính ở liều đơn và liều lặp lại thể hiện là việc sử dụng betahistin qua đường trong mũi là khả thi và các kết quả bộc lộ toàn thân nhanh và có ý nghĩa. Việc điều trị được dung nạp tốt ở chó.

Ví dụ 3: Đánh giá profin dược động học và độ an toàn ở người

Profin dược động học và độ an toàn ở người của betahistin sử dụng qua đường trong mũi được đánh giá bằng thử nghiệm lâm sàng mù kép, ngẫu nhiên, có đối chứng giả dược, tăng dần liều đơn, sử dụng tổng số 32 nam và nữ tình nguyện khỏe mạnh. Các tiêu chí lựa chọn chính là các đối tượng trong độ tuổi từ 18 đến 45 tuổi và có chỉ số khối cơ thể nằm trong khoảng từ 18 đến 30 kg/m². Các đối tượng cần nhịn ăn trong 8 giờ trước khi thực hiện nghiên cứu sử dụng thuốc và 2 giờ sau khi đã sử dụng thuốc. Không uống nước 1 giờ trước khi thực hiện nghiên cứu và 1 giờ sau khi sử dụng thuốc.

Betahistin dihydroclorua được thử nghiệm trong các đoàn hệ bốn liều 5, 10, 20 và 40 mg; trong mỗi đoàn hệ 6 người được sử dụng hoạt chất và hai người được nhận giả dược theo cặp. Betahistin được cung cấp ở dạng dung dịch có nồng độ 50 và 200 mg/ml trong chai HDPE và bình bơm xịt (Aptar Classic Line) phân phối liều chính xác 100 µL mỗi lần xịt. Dược chất nghiên cứu được xịt vào lỗ mũi phải của đối tượng khi đối tượng ở vị trí nằm ngửa. Đối với các liều 5 và 20mg, cần lần lượt các lần xịt nồng độ thuốc là 50 và 200 mg/ml, trong đó với các liều 10 và 40mg thì cần hai lần xịt thuốc có nồng độ 50 và 200 mg/ml.

Các mẫu pha loãng máu bậc thang được thu gom trong 24 giờ, sau đó sử dụng liều vào ngày 1, ngày 4 và ngày 7 để xác định các nồng độ betahistin và chất chuyển hóa chính của nó, 2-PAA, trong huyết tương. Các mẫu huyết tương được phân tích hàm lượng BH bằng cách sử dụng các thủ tục và phương pháp đã được chấp nhận. Các mẫu máu (6

ml) được cho vào các ống có chứa K_2EDTA và được quay ly tâm với tốc độ xấp xỉ 2000 g trong 10 phút ở $+4^{\circ}C$ và huyết tương thu được được chuyển sang hai ống bảo quản đông lạnh dung tích sạch, được dán nhãn. Tất cả các mẫu huyết tương được bảo quản ở $-70^{\circ}C$ hoặc nhiệt độ thấp hơn đến khi tất cả các mẫu được thu lại và gửi thành một mẻ đi phân tích. Các phần bằng nhau 1 và 2 được gửi đi theo các lần chuyển tách biệt. Các nồng độ được xác định bằng cách sử dụng sắc ký lỏng khối phổ (liquid chromatographic tandem mass spectrometry: LC-MS/MS; SCIEX API 5000 dùng cho betahistin và SCIEX API 4000 dùng cho 2-PAA) bằng các phương pháp đã được chấp nhận. betahistin- $^{13}CD_3$ dihydroclorua và 2-PAA- D_4 hydroclorua đóng vai trò là các chất chuẩn nội. Phạm vi hiệu chỉnh tiêu chuẩn – bằng cách sử dụng thể tích mẫu huyết tương lần lượt là 0,2 và 0,1 ml, đối với betahistin là từ 10 đến 800 pg/ml và đối với 2-PAA là từ 2 đến 2000 ng/ml. Giới hạn định lượng là 10pg/ml đối với betahistin và 2,0ng/ml đối với 2-PAA.

Trong trường hợp betahistin, phương pháp này bao gồm một bước chiết lỏng lỏng, trong trường hợp 2-PAA, phương pháp này là việc kết tủa protein. Đối với betahistin, các mẫu huyết tương được chiết ở các điều kiện cơ bản với dung môi hữu cơ; pha hữu cơ được làm khô và hoàn nguyên trong dung môi hoàn nguyên. Xấp xỉ 0,120ml lớp nước được chuyển vào ống polypropylen để thực hiện phép phân tích LC-MS/MS. Đối với 2-PAA, các mẫu huyết tương được kết tủa bằng hỗn hợp các dung môi hữu cơ, dịch nổi được hòa tan và 0,120ml được chuyển vào ống polypropylen để thực hiện phép phân tích LC-MS/MS. Việc phân tích mẫu được tiến hành bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo.

Việc điều trị bằng betahistin với các liều thử nghiệm 5, 10, 20 và 40mg được dung nạp tốt. Không có sự khác biệt về các dấu hiệu về huyết học, sinh hóa, nước tiểu, dấu hiệu sống còn và các đánh giá điện tâm đồ giữa các đối tượng được điều trị bằng hoạt chất và giả dược. Ảnh hưởng của việc điều trị cấp cứu sự kiện bất lợi cũng là tương đương ở hai nhóm đối tượng và không thấy xu hướng liên quan đến liều rõ ràng khi xảy ra các sự kiện bất lợi ở các đối tượng được điều trị bằng hoạt chất. Các thông số được động học khi điều trị toàn thân bằng betahistin và 2-PAA tăng theo liều. Đối với betahistin, các nồng độ đỉnh trong huyết tương là 4,1 và 10,5ng/ml ở hai liều cao nhất (Fig.3), cao hơn đáng kể so với $C_{max} < 0,5$ ng/ml được báo cáo trong tài liệu Chen et al.

(Xenobiotica, **2003**, 3(12)3, 1261) sau khi sử dụng betahistin qua đường miệng 24mg. Đỉnh đạt được xấp xỉ 10 phút sau khi sử dụng liều. Đối với chất chuyển hóa 2-PAA, các nồng độ đỉnh là 370 và 519ng/ml đối với hai liều cao nhất (Fig. 4), tương đương với nồng độ được báo cáo trong tài liệu của Val và cộng sự (*Arzneimittelforschung*, **2010**, 60(7), 440) sau khi sử dụng betahistin qua đường miệng 16 mg (522 ng/ml). T_{max} đạt được sau 1,2 giờ, cũng tương đương với các kết quả từ các nghiên cứu về việc sử dụng qua đường miệng betahistin 16 hoặc 50 mg, được báo cáo bởi Chen và cộng sự (**2003**) vào thời điểm 1 giờ và Moorthy và cộng sự (*Biopharm. Drug Dispos.*, **2015**, 36(12), 429) vào thời điểm 1,5 giờ.

Với mỗi đối tượng đã hoàn thành nghiên cứu, số liệu nồng độ trong huyết tương theo thời gian của betahistin và 2-PAA được sử dụng để tính các thông số dược động học sau đây:

C_{max}	Nồng độ tối đa trong huyết tương quan sát được thu được trực tiếp từ các số liệu.
t_{max}	Thời gian đạt đến nồng độ tối đa quan sát được, lấy trực tiếp từ số liệu. Nếu nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được tại hơn một thời điểm, chọn thời điểm đầu tiên.
$AUC_{0-\text{điểm cuối}}$	Vùng dưới đường cong của nồng độ huyết tương theo thời gian, được tính bằng cách sử dụng quy tắc hình thang tuyến tính từ thời điểm 0 đến thời điểm t , trong đó t là thời gian có nồng độ định lượng được cuối cùng.
λ_z	Hằng số tốc độ thải trừ cuối cùng thu được từ đoạn dốc của đường, phù hợp với hồi quy bình phương tối thiểu đi qua điểm cuối của profin nồng độ theo thời gian theo hàm logarit (đôi khi được gọi là k_{el}).
$AUC_{0-\text{vô cực}}$	Vùng dưới đường cong nồng độ huyết tương theo thời gian từ 0 đến vô cực, được tính là $(AUC_{0-t} + C_t/\lambda_z)$, trong đó C_t là nồng độ định lượng được cuối cùng.

$t_{1/2}$ Thời gian bán hủy thấy được rõ ràng, được tính là $t_{1/2} = \ln(2)/\lambda_z$.

Các thông số chuẩn hóa liều C_{max} /liều và AUC/liều cũng được tính.

Tóm tắt các thông số dược động học được quyết định của betahistin khi điều trị được thể hiện trong các bảng 3-4.

Bảng 3 – Tóm tắt các thông số dược động học của betahistin

	Liều	N	Giá trị trung bình (CV%)				Gía trị giữa (khoảng giá trị)
			C_{max}	$AUC_{(0 - cuối\ cùng)}$ (giờ.pg/ml)	$AUC_{(0 - vô\ cực)}$ (giờ.pg/ml)	T1/2 (giờ)	Tmax (giờ)
Nhóm 1	5mg	6	638	209	277 ^a	0,208 ^a	0,208
Tuyến tính			(67%)	(75%)	(60%)	(83%)	(0,08-0,33)
Nhóm 2	10mg	6	2112	533	697 ^a	0,883 ^a	0,167
Tuyến tính			(46%)	(45%)	(39%)	(140%)	(0,08-0,17)
Nhóm 3	20mg	6	4105	1608	1626	0,519	0,167
Tuyến tính			(53%)	(65%)	(65%)	(116%)	(0,08-0,33)
Nhóm 4	40mg	6	10490	3531	2941 ^b	0,926 ^b	0,125
Tuyến tính			(26%)	(31%)	(2,3%)	(108%)	(0,08-0,27)

^a n=3; ^b n=2; NA=không khả dụng (n=0)

*tuyến tính – thực hiện tại Linear Clinical Research.

Bảng 4 – Các thông số dược động học khác của betahistin

Thông số dược động học	Nhóm	Liều (mg)	N	Trung bình	CV(%)
Kel (1/giờ)	1L	5	3	5,09	68%
Kel (1/giờ)	2L	10	3	2,83	78%
Kel (1/giờ)	3L	20	6	2,27	48%
Kel (1/giờ)	4L	40	2	1,79	108%

Tóm tắt các thông số dược động học được xác định của 2-PAA được nêu trong các Bảng 5-6.

Bảng 5 – Tóm tắt các thông số dược động học của 2-PAA

	Liều	N	Giá trị trung bình (CV%)				Gía trị giữa (khoảng giá trị)
			C_{max}	$AUC_{(0 - cuối\ cùng)}$ (giờ.pg/ml)	$AUC_{(0 - vô\ cực)}$ (giờ.pg/ml)	T1/2 (giờ)	Tmax (giờ)
	(mg)						

Nhóm 1	5mg	6	67,8	387	427	4,36	1,008
Tuyển tính			(61%)	(57%)	(54%)	(41%)	(1,00-1,50)
Nhóm 2	10mg	6	148	736	768	3,76	1,250
Tuyển tính			(19%)	(13%)	(13%)	29%	(0,55-2,00)
Nhóm 3	20mg	6	370	2000	2029	3,49	1,250
Tuyển tính			(18%)	(20%)	(19%)	(15%)	(0,55-1,50)
Nhóm 4	40mg	6	519	2828	2901	3,93	1,000
Tuyển tính			(29%)	(24%)	(24%)	(23%)	(1,00-1,50)

Chú thích: ^a n=3; ^b n=2; NA=không khả dụng (n=0)

*tuyển tính – thực hiện tại Linear Clinical Research.

Bảng 6 – Các thông số dược động học khác của 2-PAA

Thông số dược động học	Nhóm	Liều (mg)	N	Trung bình	CV(%)
Kel (1/giờ)	1L	5	6	0,180	36%
Kel (1/giờ)	2L	10	6	0,199	30%
Kel (1/giờ)	3L	20	6	0,203	18%
Kel (1/giờ)	4L	40	6	0,187	32%

Số liệu nêu trên trong các Bảng 3-6 chỉ ra các thông số dược động học của việc phơi nhiễm toàn thân với betahistin và 2-PAA tăng cùng mức độ liều. Hình biểu hiện đáp ứng liều cho thấy việc phơi nhiễm với betahistin là cân xứng theo liều trong phạm vi liều trong nghiên cứu này là từ 5 đến 40 mg. Đối với betahistin, các nồng độ đỉnh đạt được tại các thời điểm từ 5 đến 20 phút và thời gian bán hủy thấy được là dưới 1 giờ. Đối với chất chuyển hóa 2-PAA, các nồng độ đỉnh đạt được vào thời điểm xấp xỉ 1 – 1,25 giờ sau khi sử dụng liều (trong phạm vi từ 20 đến 2 giờ), và thời gian bán hủy thấy được là xấp xỉ 4 giờ.

Một cách ngắn gọn, các kết quả từ nghiên cứu này cho thấy betahistin sử dụng qua đường trong mũi được dung nạp tốt và – không giống như sử dụng qua đường miệng – đạt được nồng độ hoạt chất gốc trong huyết tương có thể định lượng và có ý nghĩa. Nồng độ đỉnh đạt được vào thời điểm khoảng 10 phút sau khi sử dụng liều và không bị giới hạn bởi lý thuyết bất kỳ, cho thấy tác dụng nhanh, có thể có hiệu quả điều trị đặc biệt, ví dụ trong trường hợp cần điều trị cấp. Thử nghiệm này cho thấy đây là lần đầu betahistin có thể được sử dụng toàn thân một cách an toàn và hiệu quả theo cách không xâm lấn bằng cách sử dụng trong mũi.

Ví dụ 4: Hàm lượng liều đồng nhất

Dạng bào chế chứa betahistin 10 và 200 mg/ml được bào chế theo ví dụ 1 và Bảng 2 ngoại trừ là điều chỉnh độ pH đến 5,5.

Các dạng bào chế này được nạp vào bơm xịt mũi Aptar Classic Line dung tích 100 μL và sau đó được chuyển vào bình nón có đánh dấu thể tích thích hợp, đưa đến thể tích cân bằng chất pha loãng. Bảng 7-8 thể hiện sự đồng nhất hàm lượng liều.

Bảng 7 – Hàm lượng liều đồng nhất là dạng bào chế 10 mg/ml

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
Trung bình	0,99	
% RSD	2,60	

Bảng 8 – Hàm lượng liều đồng nhất là dạng bào chế 200 mg/ml

Chế phẩm	Thử nghiệm µg	% trung bình
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
Trung bình	20,66	
% RSD	1,18	

Ví dụ 5: đánh giá profin được động học ở chó

Trong nghiên cứu này, profin được động học của betahistin được đánh giá sau khi sử dụng một liều betahistin ở các con chó bec giê đực và cái (5-7 tháng tuổi; trọng lượng 5-11 kg, trong khoảng 3 kg đối với mỗi giới tính) theo ba đường sử dụng: qua đường miệng, đường trong mũi và trong đường tĩnh mạch.

Vào ngày 1 của nghiên cứu, betahistin (BH) được phân phối qua đường miệng với liều 12mg/kg, 24mg/kg hoặc 48mg/kg. Mỗi nhóm điều trị bao gồm 8 con vật (4 con đực và 4 con cái). Để đánh giá được động học, các mẫu huyết tương được thu gom trước khi sử dụng liều, và sau đó thu vào các thời điểm 5, 10, 20 và 30 phút, 1, 2, 3, 6, 24 giờ sau khi sử dụng liều.

Vào ngày 8 của nghiên cứu, các con vật được nhận BH qua đường miệng với liều 12 mg/kg sử dụng chế phẩm thử nghiệm betahistin, qua đường trong mũi với liều 40mg betahistin dihydroclorua; các con vật được nhận liều BH qua đường miệng với liều 24 mg/kg chế phẩm thử nghiệm betahistin, qua đường mũi với liều 80mg betahistin

dihydroclorua; và các con vật nhận BH qua đường miệng với liều 48mg/kg được sử dụng chế phẩm betahistin thử nghiệm qua đường trong mũi với liều 120 mg betahistin dihydroclorua. Chế phẩm thử nghiệm betahistin được phân phối theo đường trong mũi bằng một liều qua thiết bị bơm xịt mũi Aptar với tổng liều 40, 80 và 120 mg betahistin dihydroclorua. Các mẫu huyết tương được thu gom trước khi sử dụng liều và sau đó thu gom vào các thời điểm 5, 10, 20 và 30 phút, 1, 2, 3, 6, 24 giờ trước khi sử dụng liều.

Vào ngày 15 của nghiên cứu, các con vật được sử dụng BH qua đường miệng với liều 12mg/kg và chế phẩm thử nghiệm betahistin được sử dụng qua đường trong mũi với liều 40mg, betahistin dihydroclorua được tiêm tĩnh mạch liều lớn betahistin với liều 0,44 mg/kg. Các mẫu huyết tương được thu gom trước khi sử dụng liều và sau đó thu gom vào các thời điểm 5, 10, 20 và 30 phút, 1, 2, 3, 6, 24 giờ trước khi sử dụng liều.

Nồng độ trong huyết tương được đo bằng phương pháp sắc ký lỏng khối phổ (liquid chromatographic tandem mass spectrometric method (LC-MS/MS; SCIEX API 5000 đối với betahistin, SCIEX API 4000 đối với axit 2-pyridylaxetic (2-PAA)) bằng các phương pháp được chấp nhận. Betahistin 13CD3 dihydroclorua và axit 2-pyridylaxetic-D4 hydroclorua được sử dụng làm các chất chuẩn nội tương ứng. Phạm vi hiệu chỉnh của betahistin là 0,05 – 250ng/ml và của 2-PAA là 2,00 – 3000 ng/ml bằng cách sử dụng thể tích mẫu huyết tương 0,50 ml.

Để xác định betahistin, sử dụng phương pháp chiết lỏng-lỏng, còn đối với 2-PAA, sử dụng phương pháp kết tủa protein. Các mẫu huyết tương được chuẩn bị cho betahistin bằng cách chiết trong các điều kiện cơ bản với dung môi hữu cơ, sau đó pha hữu cơ được làm khô, hồi nguyên và chuyển sang phân tích LC/MS-MS. Đối với 2-PAA, các mẫu huyết tương được kết tủa bằng hỗn hợp các dung môi hữu cơ, dịch nổi được làm khô, hoàn nguyên và chuyển sang phân tích LC/MS-MS. Phân tích mẫu được thực hiện bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo.

Sử dụng qua đường trong mũi, betahistin được dung nạp tốt ở chó. ở nhóm có nồng độ betahistin cao nhất, sự tiết nước bọt được thấy ở hầu hết các con chó và có 2/8 con hắt hơi ở mức độ liều này.

Nồng độ trong huyết tương của betahistin và 2-PAA trong các động vật nghiên cứu được thể hiện trong các bảng từ 9 đến 17 dưới đây.

Bảng 9: Nồng độ trong huyết tương của betahistin sau khi sử dụng qua đường trong mũi chế phẩm betahistin với tổng liều là 40, 80 và 120mg betahistin dihydroclorua (các giá trị của con đực và con cái được tách riêng)

Thời gian (giờ)	Nồng độ trong huyết tương của betahistin (pg/ml)					
	Con đực 40 mg	Con cái 40 mg	Con đực 80 mg	Con cái 80 mg	Con đực 120 mg	Con cái 120 mg
0	0	54.25	29.25	0	90	25.5
0,08333333	469250	733750	606500	1639750	661750	1144000
0,167	440300	457750	619750	1178000	515250	825250
0,333	333883	295950	179300	605000	295000	244750
0,5	52123	15475	14540	50450	27175	31200
1	9045	5088	12143	20975	13060	16510
2	2319	879	546	8680	3718	5010
3	453	850	252	2078	945	1894
6	244	361	340	712	266	1118
24	221	96	67	189	288	314

Bảng 10: Nồng độ trong huyết tương của betahistin sau khi sử dụng qua đường trong mũi chế phẩm betahistin thử nghiệm với tổng liều là 40, 80 và 120mg betahistin dihydroclorua (các giá trị của con đực và con cái được gom chung lại)

Thời gian (giờ)	Nồng độ trong huyết tương của betahistin (pg/ml)		
	40 mg	80 mg	120 mg
0	27	15	58
0,08333333	601500	1123125	902875
0,167	449025	898875	670250
0,333	314916	392150	269875
0,5	33799	32495	29188
1	7066	16559	14785
2	1599	4613	4364
3	652	1165	1419
6	303	526	692
24	158	128	301

Bảng 11: Nồng độ trong huyết tương của betahistin sau khi sử dụng betahistin qua đường miệng với liều 12 mg/kg, 24 mg/kg và 48 mg/kg (các giá trị của con đực và con cái được tách riêng)

	Nồng độ trong huyết tương của betahistin (pg/ml)					
Thời gian (giờ)	Con đực 12 mg/kg	Con cái 12 mg/kg	Con đực 24 mg/kg	Con cái 24 mg/kg	Con đực 48 mg/kg	Con cái 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

Bảng 12: Nồng độ trong huyết tương của betahistin sau khi sử dụng betahistin qua đường miệng với liều 12 mg/kg, 24 mg/kg, và 48 mg/kg (các giá trị của con đực và con cái được gom chung lại)

	Nồng độ trong huyết tương của betahistin (pg/ml)		
Thời gian (giờ)	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

Bảng 13: Nồng độ trong huyết tương của betahistin sau khi tiêm tĩnh mạch betahistin với liều 0,44 mg/kg (các giá trị của con đực và con cái được tách riêng)

	Nồng độ trong huyết tương của betahistin (pg/ml)	
Thời gian (giờ)	Con đực 0,44 mg/kg	Con cái 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

Bảng 14: Nồng độ trong huyết tương của betahistin sau khi tiêm tĩnh mạch betahistin với liều 0,44 mg/kg (các giá trị của con đực và con cái được gom chung lại)

	Nồng độ trong huyết tương của betahistin (pg/ml)
Thời gian (giờ)	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

Bảng 15: Mức độ trong huyết tương của 2-PAA sau khi sử dụng qua đường trong mũi chế phẩm betahistin thử nghiệm với tổng liều 40, 80 và 120mg betahistin dihydroclorua (các giá trị của con đực và con cái được gom chung lại)

	nồng độ trong huyết tương của 2-PAA (ng/ml)		
Thời gian (giờ)	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

Bảng 16: Nồng độ trong huyết tương của 2-PAA sau khi sử dụng betahistin qua đường miệng với liều 12 mg/kg, 24 mg/kg và 48 mg/kg (các giá trị của con đực và con cái được gom chung lại)

	nồng độ trong huyết tương của 2-PAA(ng/ml)		
Thời gian (giờ)	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

Bảng 17: Nồng độ trong huyết tương của 2-PAA sau khi sử dụng trong tĩnh mạch với liều 0,44 mg/kg (các giá trị của con đực và con cái được gom chung lại)

	nồng độ trong huyết tương của 2-PAA(ng/ml)
Thời gian (giờ)	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

Fig. 5 và 6 là biểu đồ thể hiện giá trị giữa (FIG. 5) và giá trị trung bình (FIG. 6) của nồng độ trong huyết tương của betahistin sau khi sử dụng qua đường trong mũi betahistin dihydroclorua với tổng liều 40, 80 và 120mg theo thời gian, với các giá trị của con đực và con cái được gom chung lại. Biểu đồ dựa trên các giá trị giữa, FIG. 5, thể hiện sự tăng phụ thuộc vào liều của nồng độ trong huyết tương của betahistin. Trong biểu đồ phụ thuộc vào giá trị trung bình (FIG. 6), C_{max} trung bình của liều 80mg có vẻ cao hơn giá trị C_{max} trung bình của liều 120mg. Sự khác nhau này là do một số giá trị nằm bên ngoài.

Fig. 7 và 8 là các biểu đồ thể hiện giá trị giữa (FIG. 7) và giá trị trung bình (FIG. 8) của nồng độ trong huyết tương của betahistin, trong đó các giá trị của con đực và con cái được gom chung lại, sau khi sử dụng betahistin qua đường miệng theo thời gian.

Fig. 9 và 10 là các biểu đồ thể hiện giá trị giữa (FIG. 9) và trung bình (FIG. 10) của nồng độ trong huyết tương của betahistin, trong đó các giá trị của con đực và con cái được gom chung lại, sau khi sử dụng betahistin qua tĩnh mạch theo thời gian.

Bảng 18 đến 20 thể hiện tóm tắt các thông số dược động học của betahistin (BH) sau khi sử dụng qua đường miệng, qua đường trong mũi và qua đường tĩnh mạch. Các bảng 21-23 thể hiện tóm tắt các thông số dược động học của 2-PAA sau khi sử dụng betahistin qua đường miệng, qua đường trong mũi và qua đường tĩnh mạch.

Bảng 18: Tóm tắt các thông số dược động học của BH (trung bình $\pm$ SD) ở huyết tương chó Bec giê sau khi sử dụng BH qua đường miệng vào ngày 1

Ngày	Chất phân tích	Đường dùng	Giới	Liều (mg/kg)	T _{max} ^a (hr)	C _{max} (ng/ml)	C _{max} /D (ng/ml/(mg/kg))	AUC ₍₀₋₆₎ (giờ.ng/ml)	AUC ₍₀₋₁₎ (giờ.ng/ml)	AUC _{(0-1)/D} (giờ.ng/ml/(mg/kg))	AUC _(0-inf) (giờ.ng/ml)	T _{1/2} (hr)
1	BH	Đường miệng	Đực	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
			Cái	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
			Cả hai giới tính	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 Median T_{max} (Min – Max); NC = Không tính; ID = Số liệu không đủ.

Bảng 19: Tóm tắt các thông số dược động học của BH (trung bình ± SD) ở huyết tương chó Bec giê sau khi sử dụng BH qua đường trong mũi (AM-125) vào ngày 8

Ngày	Chất phân tích	Đường dùng	Giới	Liều trung bình (mg/kg)	Liều (mg/kg)	T _{max} ^a (hr)	C _{max} (ng/ml)	C _{max} /D (ng/ml/(mg/kg))	AUC ₍₀₋₆₎ (giờ.ng/ml)	AUC ₍₀₋₆₎ (giờ.ng/ml)	AUC _{(0-6)/D} (giờ.ng/ml/(mg/kg))	AUC _(0-inf) (giờ.ng/ml)	T _{1/2} (hr)
8	BH	Trong mũi	Đực	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
				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
			Cái	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 Median T_{max} (Min – Max); NM = Không có ý nghĩa; NC = Không tính; ID = Số liệu không đủ.

Table 20: Tóm tắt các thông số dược động học của BH (trung bình ± SD) ở huyết tương chó Bec giê sau khi tiêm tĩnh mạch liều lớn BH vào ngày 15

Ngày	Chất phân tích	Đường dùng	Giới	Liều (mg/kg)	T _{max} ^a (hr)	C _{max} (ng/ml)	C _{max} /D (ng/ml/(mg/kg))	AUC ₍₀₋₆₎ (giờ.ng/ml)	AUC ₍₀₋₆₎ (giờ.ng/ml)	AUC _{(0-6)/D} (giờ.ng/ml/(mg/kg))	AUC _(0-inf) (giờ.ng/ml)	T _{1/2} (hr)	CL (ml/hr/kg)	Vd (ml/kg)
15	BH	Tiêm tĩnh mạch liều lớn	Đực	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
					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
			Kết hợp hai giới tính	0,44	0,08 (0,08 - 0,11)	50,9 ± 11,0	116 ± 24,9	17,9 ± 5,67	23,0 ± 12,6	52,3 ± 28,5	16,3 ± ID	0,584 ± ID	27400 ± ID	21300 ± ID

^a Median T_{max} (Min – Max); ID = Số liệu không đủ.

Bảng 21: Tóm tắt các thông số dược động học của 2-PAA (trung bình ± SD) ở huyết tương chó Bec giê Sau khi sử dụng BH qua đường miệng vào ngày 1

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

^a Giá trị giữa T_{max} (Min – Max).

Bảng 22: Tóm tắt các thông số dược động học của 2-PAA (trung bình $\pm$ SD) ở huyết tương chó Bec giê sau khi sử dụng BHqua đường trong mũi vào ngày 8

Ngày	Chất Phân tích	Đường dùng	Giới	Liều trung bình (mg)	Liều (mg/kg)	T _{max} ^a (hr)	C _{max} (ng/ml)	C _{max} /D (ng/ml/(mg/kg))	AUC ₍₀₋₆₎ (giờ.ng/ml)	AUC _(0-t) (giờ.ng/ml)	AUC _{(0-t)/D} (giờ.ng/ml/(mg/kg))	AUC _(0-inf) (giờ.ng/ml)	T _{1/2} (hr)
8	2-PAA	Đường trong mũi	Đực	40	5	0,5 (0,5 - 1)	3480 $\pm$ 2270	695 $\pm$ 454	9440 $\pm$ 7580	12200 $\pm$ 10800	2440 $\pm$ 2160	12200 $\pm$ 10800	2.96 $\pm$ 0.536
				80	9,8	1 (0,5 - 1)	3320 $\pm$ 1070	339 $\pm$ 109	8450 $\pm$ 2870	10400 $\pm$ 3600	1060 $\pm$ 368	10400 $\pm$ 3610	2.86 $\pm$ 0.186
				120	15,8	1 (0,33 - 1)	3930 $\pm$ 987	249 $\pm$ 62,5	10200 $\pm$ 2640	12700 $\pm$ 3110	806 $\pm$ 197	12800 $\pm$ 3090	2.87 $\pm$ 0.434
			Cái	40	6	0,75 (0,5 - 1)	5570 $\pm$ 1290	928 $\pm$ 215	14800 $\pm$ 3710	19000 $\pm$ 4870	3170 $\pm$ 812	19000 $\pm$ 4860	2.66 $\pm$ 0.275
				80	13	1 (1 - 1)	7030 $\pm$ 3020	541 $\pm$ 232	19300 $\pm$ 7760	25200 $\pm$ 10900	1940 $\pm$ 838	25300 $\pm$ 10900	2.97 $\pm$ 0.348
				120	17,7	1 (1 - 2)	3810 $\pm$ 765	215 $\pm$ 43,2	10600 $\pm$ 3470	14000 $\pm$ 5440	790 $\pm$ 307	14100 $\pm$ 5470	3.46 $\pm$ 0.239

^a Giá trị giữa T_{max} (Min – Max).

Bảng 23: Tóm tắt các thông số dược động học của 2-PAA (trung bình $\pm$ SD) ở huyết tương chó Bec giê sau khi tiêm tĩnh mạch liều lớn BH vào ngày 15

Ngày	Chất Phân tích	Đường dùng	Giới	Liều trung bình (mg)	T _{max} ^a (giờ)	C _{max} (ng/ml)	C _{max} /D (ng/ml/(mg/kg))	AUC ₍₀₋₆₎ (giờ.ng/ml)	AUC _(0-t) (giờ.ng/ml)	AUC _{(0-t)/D} (giờ.ng/ml/(mg/kg))	AUC _(0-inf) (giờ.ng/ml)	T _{1/2} (hr)
15	2-PAA	Tiêm tĩnh mạch liều lớn	Đực	0,44	0,13 (0,08 - 0,33)	736 $\pm$ 53,5	1670 $\pm$ 121	1450 $\pm$ 388	1740 $\pm$ 641	3960 $\pm$ 1460	1760 $\pm$ 642	2,59 $\pm$ 1,07
			Cái	0,44	0,18 (0,11 - 0,2)	722 $\pm$ 75,3	1640 $\pm$ 171	1540 $\pm$ 101	1830 $\pm$ 209	4160 $\pm$ 475	1860 $\pm$ 188	2,78 $\pm$ 1,01
			Kết hợp giới	0,44	0,17 (0,08 - 0,33)	729 $\pm$ 60,9	1660 $\pm$ 138	1500 $\pm$ 267	1790 $\pm$ 444	4060 $\pm$ 1010	1810 $\pm$ 441	2,69 $\pm$ 0,968

^a Giá trị giữa T_{max} (Min – Max).

Bảng 24 và 25 thể hiện độ sinh khả dụng tuyệt đối (%F) của betahistin (BH) ở các con chó sau khi sử dụng qua đường miệng và sử dụng qua đường trong mũi.

Bảng 24: Độ sinh khả dụng tuyệt đối (%F) của BH ở huyết tương chó Bec giê sau khi sử dụng BH qua đường miệng

So sánh đường dùng	Chất phân tích	Giới tính	Liều (mg/kg)	%F AUC _{(0-t)/D}
Đường miệng/ tiêm tĩnh mạch liều lớn	BH	Đực	12/0,44	2,35
			24/0,44	3,24
			48/0,44	6,17
		Cái	12/0,44	2,20
			24/0,44	2,84
			48/0,44	2,68
		Cả hai giới tính	12/0,44	2,26
			24/0,44	3,01
			48/0,44	4,01

Bảng 25: Độ sinh khả dụng tuyệt đối (%) của BH ở huyết tương chó bec giê sau khi sử dụng qua đường trong mũi BH

So sánh đường dùng	Chất phân tích	Giới tính	Liều (mg/kg)	%F AUC _{(0-t)/D}
Đường miệng/ tiêm tĩnh mạch liều lớn	BH	Đực	5/0,44	82,1
			9,8/0,44	39,5
			15,8/0,44	28,4
		Cái	6/0,44	50,2
			13/0,44	56,1
			17,7/0,44	27,1

Bảng 26 thể hiện độ sinh khả dụng tương đối (Frel) của betahistin (BH) được sử dụng qua đường trong mũi so với sử dụng qua đường miệng.

Bảng 26: Độ sinh khả dụng của betahistin ở chó khi sử dụng qua đường trong mũi so với sử dụng qua đường miệng

Liều (mg)	Qua đường trong mũi		Qua đường miệng		Tương quan về sinh khả dụng
	Liều (mg/kg)	AUC / Liều (h.ng/ml) / (mg/kg)	mg/kg	AUC /liều (h.ng/ml) / (mg/kg)	
	Chó đực				
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
	Chó cái				
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

Ví dụ 6: Tương quan về độ sinh khả dụng của betahistin khi sử dụng qua đường trong mũi so với sử dụng qua đường miệng ở người

Để tính độ sinh khả dụng tương đối của betahistin sử dụng qua đường trong mũi so với betahistin sử dụng qua đường miệng, vùng dưới đường cong nồng độ theo thời gian (area under the concentration-time curve: AUC) được xác định trong Ví dụ 3 so với AUC được xác định trong nghiên cứu sử dụng betahistin qua đường miệng ở người tình nguyện khỏe mạnh được Barak và cộng sự mô tả (*Journal of Psychopharmacology*, 2016, Vol. 30(3) 237-241). Mô tả ngắn gọn, trong nghiên cứu này, 48 phụ nữ khỏe mạnh được tuyển chọn và được sử dụng ngẫu nhiên qua đường miệng betahistin 144 mg/ngày (48 mg ba lần mỗi ngày) hoặc dùng giả dược tương ứng trong 4 tuần. Thể trọng trung bình của họ là 60,2kg ở nhóm được điều trị bằng hoạt chất (n=24) và 59,8kg ở nhóm được điều trị bằng giả dược (n=24). Nghiên cứu (betahistin hoặc giả dược tương ứng) được thực hiện ít nhất 30 trước khi ăn. Vào ngày 8, mỗi mẫu máu dung tích 6ml được thu lấy vào các thời điểm 8 giờ sáng và 30, 60, 150 và 300 phút sau đó. Nồng độ trong huyết tương của betahistin và chất chuyển hóa của nó 2-PAA được xác định bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao. AUC_(0-5h) là 121 pg.h/ml với liều xấp xỉ 0,8 mg/kg.

Với liều sử dụng qua đường trong mũi 40 mg (hoặc 0,57mg/kg) trong Ví dụ 3, thu được kết quả AUC là 3531 pg.h/ml (xem bảng 3).

Dựa vào các giá trị AUC khi sử dụng qua đường miệng trong các nghiên cứu của Barak và cộng sự và các giá trị AUC khi sử dụng qua đường trong mũi nêu trong Ví dụ 3, độ sinh khả dụng so sánh của khi sử dụng qua đường miệng và qua đường mũi thể hiện là xấp xỉ bằng 2,4%, còn độ sinh khả dụng tương đối khi sử dụng qua đường trong mũi so với đường miệng được tóm tắt trong bảng dưới đây.

Bảng 27: Độ sinh khả dụng của betahistin khi sử dụng qua đường trong mũi so với khi sử dụng qua đường miệng:

Số liệu của Barak và cộng sự (qua đường miệng)					
Liều (mg)	Cân nặng (kg)	Liều (mg/kg)	AUC (h*ng/ml)	AUC / Liều (h.ng/ml) / (mg/kg)	Rel. Bioavail.
48	60,2	0,8	0,121	0,15	
Số liệu của Ví dụ 3 (qua đường trong mũi)					
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

Bảng 27 thể hiện là độ sinh khả dụng khi sử dụng qua đường trong mũi là cao gấp 20-40 lần so với sử dụng qua đường miệng. Khi độ sinh khả dụng so sánh ở các liều tuyệt đối tương đương – 40mg theo đường trong mũi so với 48mg theo đường miệng – tỉ số gấp là 41,1 x. Mức độ 0,8mg/kg trong các nghiên cứu của Barak và cộng sự cho thấy liều hàng ngày 48mg trong một liều đơn hiện đang được chấp nhận; mặc dù các bệnh nhân sử dụng liều 3 x 48mg hàng ngày, nhưng mỗi liều được coi là riêng biệt do sự thải loại nhanh.

Tất cả các tài liệu tham khảo, bài báo, tài liệu công bố, bằng sáng chế, công bố sáng chế và các đơn sáng chế được kết hợp ở đây để tham khảo cho tất cả các mục đích. Tuy nhiên, việc chỉ dẫn đến tài liệu tham khảo, bài báo, tài liệu công bố, bằng sáng chế, công bố sáng chế và các đơn sáng chế bất kỳ được nêu ở đây không được coi là việc thừa nhận hoặc dạng bất kỳ để gợi ý là nó cấu tạo nên tài liệu kỹ thuật đã biết có hiệu lực hoặc tạo thành một phần kiến thức chung thông thường ở quốc gia bất kỳ trên thế giới.

Yêu cầu bảo hộ

1. Dược phẩm để sử dụng qua đường mũi cho bệnh nhân là người, bao gồm dung dịch hoặc huyền phù chứa lượng có tác dụng điều trị của betahistin dihydroclorua, chất tăng cường độ nhớt, chất làm ẩm và chất đệm, trong đó độ pH của dược phẩm nằm trong khoảng từ 4,4 đến 6,4.
2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó trong đó chất tăng cường độ nhớt được chọn từ nhóm bao gồm polyvinyl pyrrolidon, rượu polyvinyllic, metylxenluloza, cacboxymetyl xenluloza-Na, hydroxyetylxenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, polyetylen-oxit, cacbopol, polyetylen glycol, propylen glycol, glyxerin, alginat, caragenan, pectin, maltodextrin, tinh bột natri glycolat, gồm tragacanth, gồm arabic, xenluloza vi tinh thể và các hỗn hợp của chúng.
3. Dược phẩm theo điểm 2, trong đó chất tăng cường độ nhớt là polyvinyl pyrrolidon.
4. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó chất làm ẩm được chọn từ nhóm bao gồm glyxerin, etylen glycol, propylen glycol, propylen glycol 400, hexalen glycol, butylen glycol, dextroza, glyxeryl triaxetat, polydextroza, glyxerol, glyxeryl triaxetat, sorbitol, mannitol và các hỗn hợp của chúng.
5. Dược phẩm theo điểm 4, trong đó một hoặc nhiều chất làm ẩm được chọn từ nhóm bao gồm glyxerin, polyetylen glycol 400 và propylen glycol.
6. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm chứa betahistin dihydroclorua này có nồng độ từ khoảng 1 mg/ml đến khoảng 1000 mg/ml.
7. Dược phẩm theo điểm 6, trong đó dược phẩm chứa betahistin dihydroclorua này có nồng độ từ khoảng 10 mg/ml đến khoảng 400 mg/ml.
8. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này ở dạng liều đơn vị chứa betahistin với lượng từ khoảng 5mg đến khoảng 100 mg.
9. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này ở dạng liều đơn vị chứa betahistin với lượng khoảng 5mg, khoảng 10mg, khoảng 20mg, khoảng 40mg hoặc khoảng 80mg.
10. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này ở dạng liều đơn vị, chứa khoảng 1 μ L đến từ khoảng 1000 μ L chế phẩm trong một đơn vị liều.

11. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này có thể được sử dụng ở dạng xịt hoặc dạng sol khí.
12. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này ở dạng dung dịch trong nước.
13. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó liều đơn của dược phẩm chứa 20mg betahistin hoặc 40mg betahistin.
14. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa thêm ít nhất một chất ức chế enzym hoặc chất tăng cường hấp thụ.
15. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa chất bảo quản.
16. Dược phẩm theo điểm 15, trong đó chất bảo quản được chọn từ nhóm bao gồm benzethonium clorua, benzoxonium clorua, benzododecinium bromua, alkyltrimethylammonium bromua, cetrimonium bromua, benzalkonium clorua, rượu phenyletyl, axit benzoic và các este và các muối của nó, paraben, kali sorbat, axit sorbic, canxi sorbat, natri sorbat, clorhexidin, axit boric và phenol.

FIG. 1

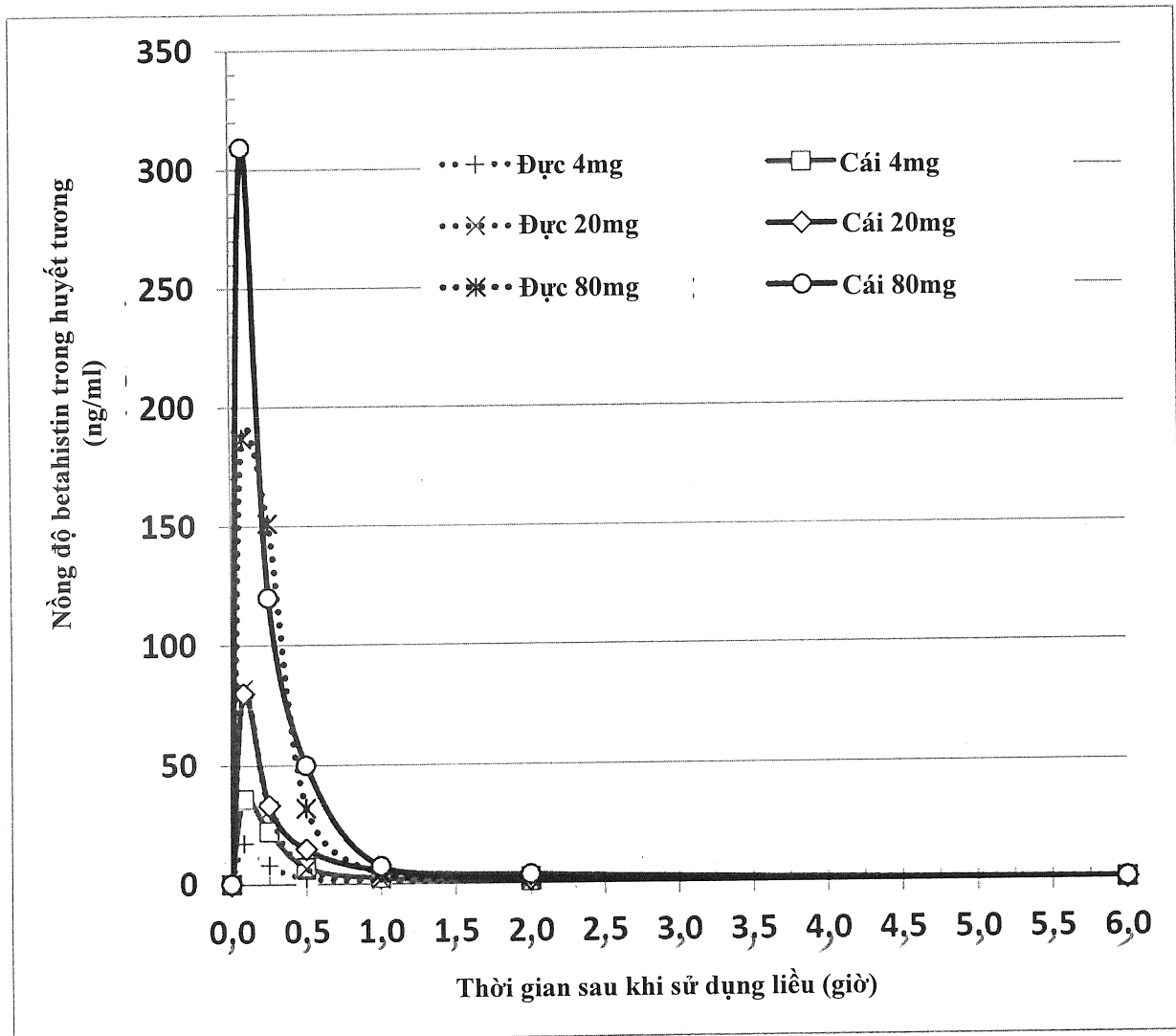


FIG. 2

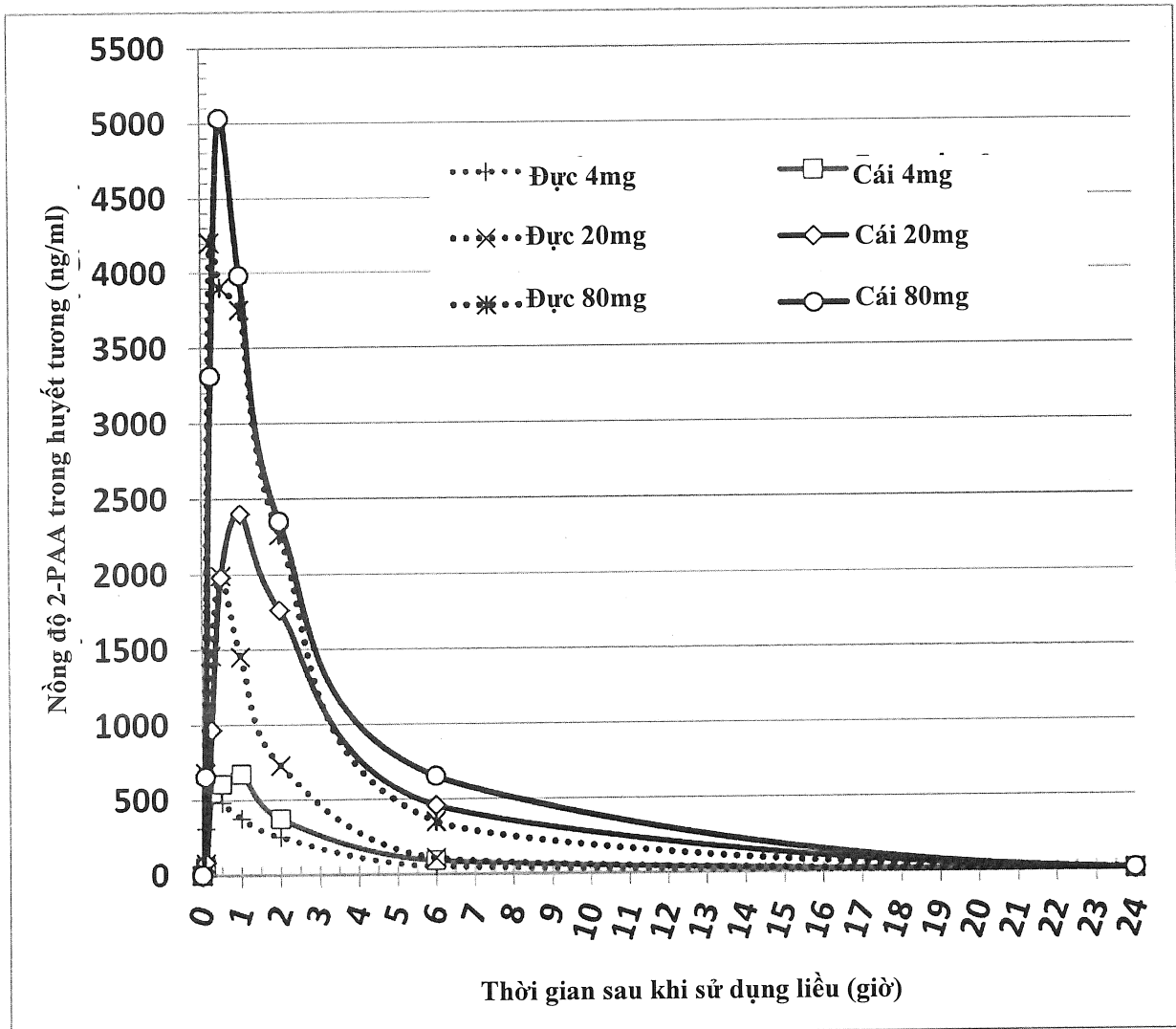


FIG. 3

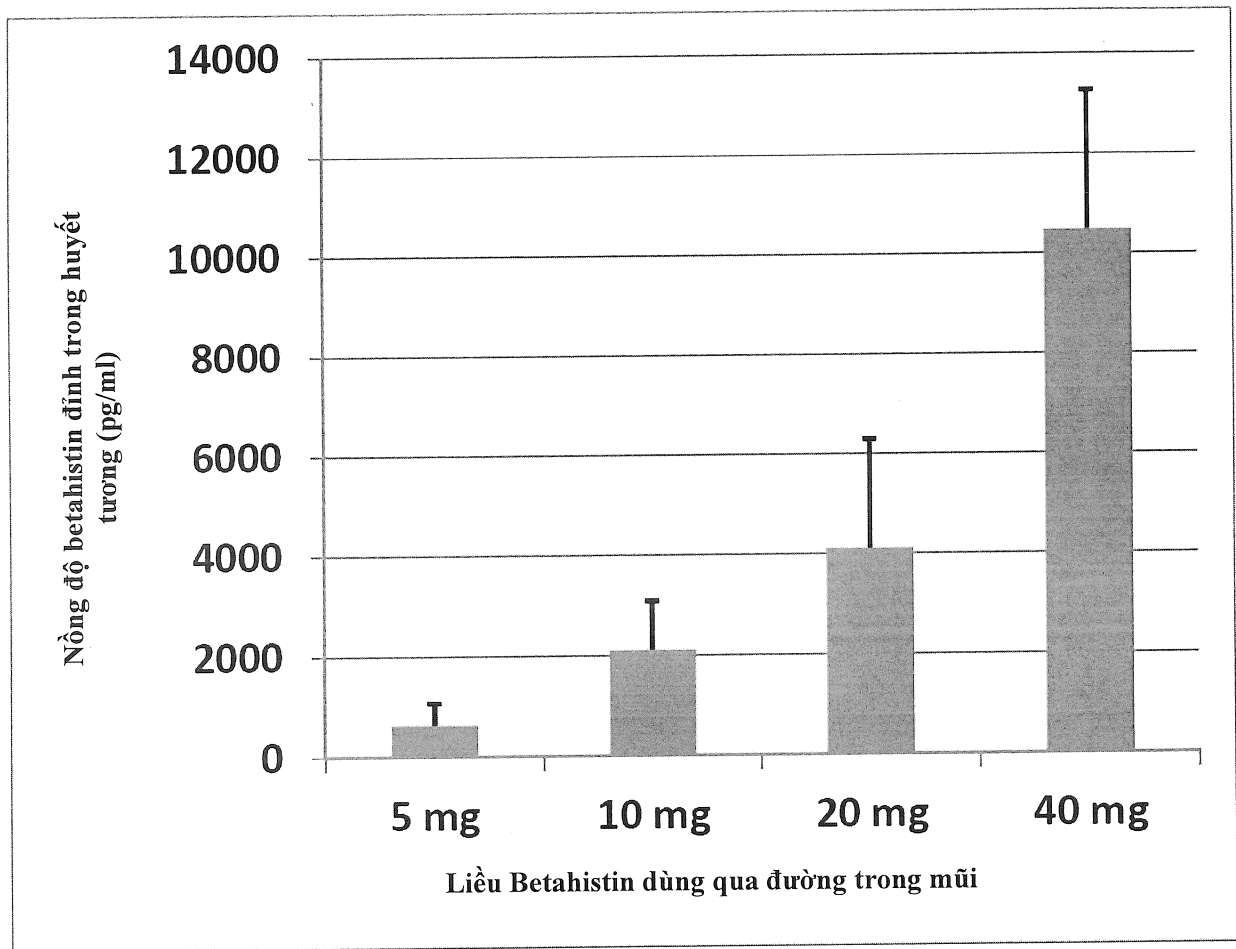


FIG. 4

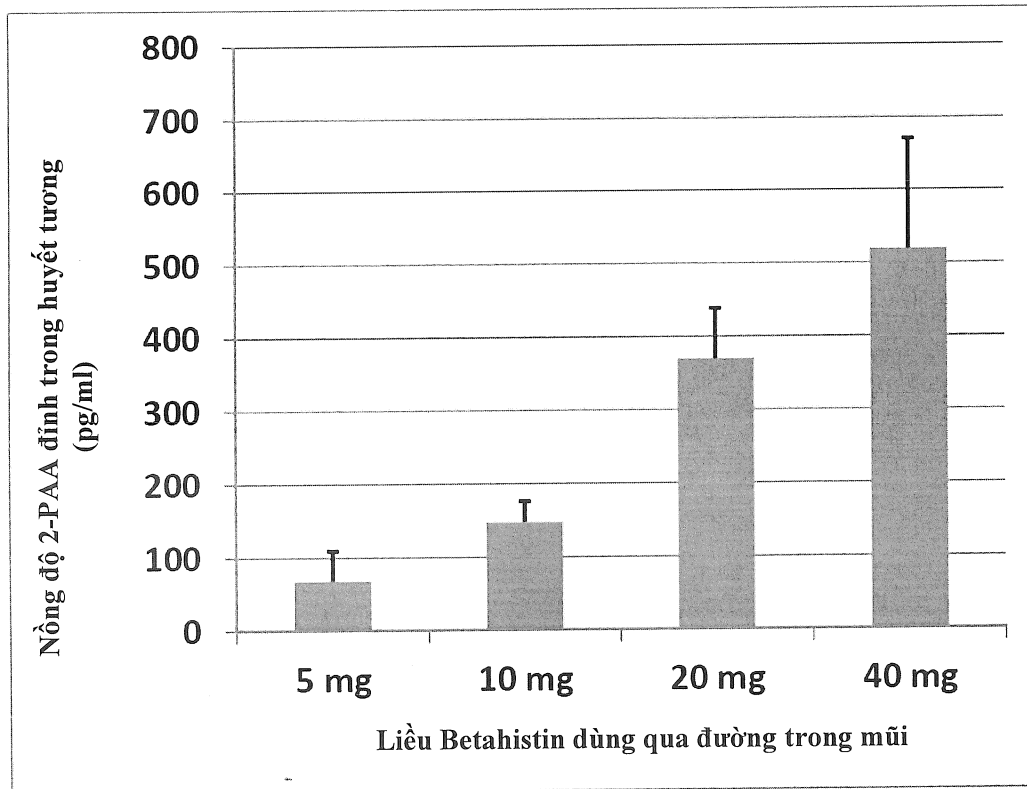


FIG. 5

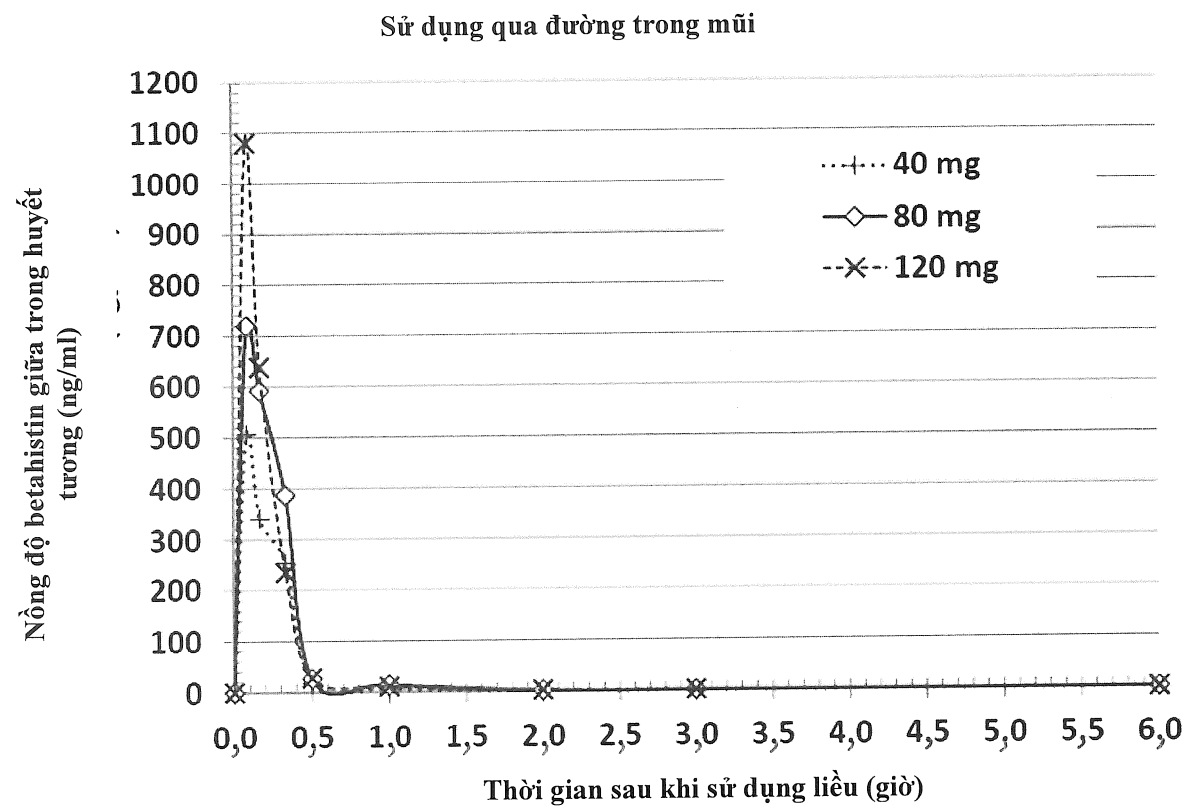


FIG. 6

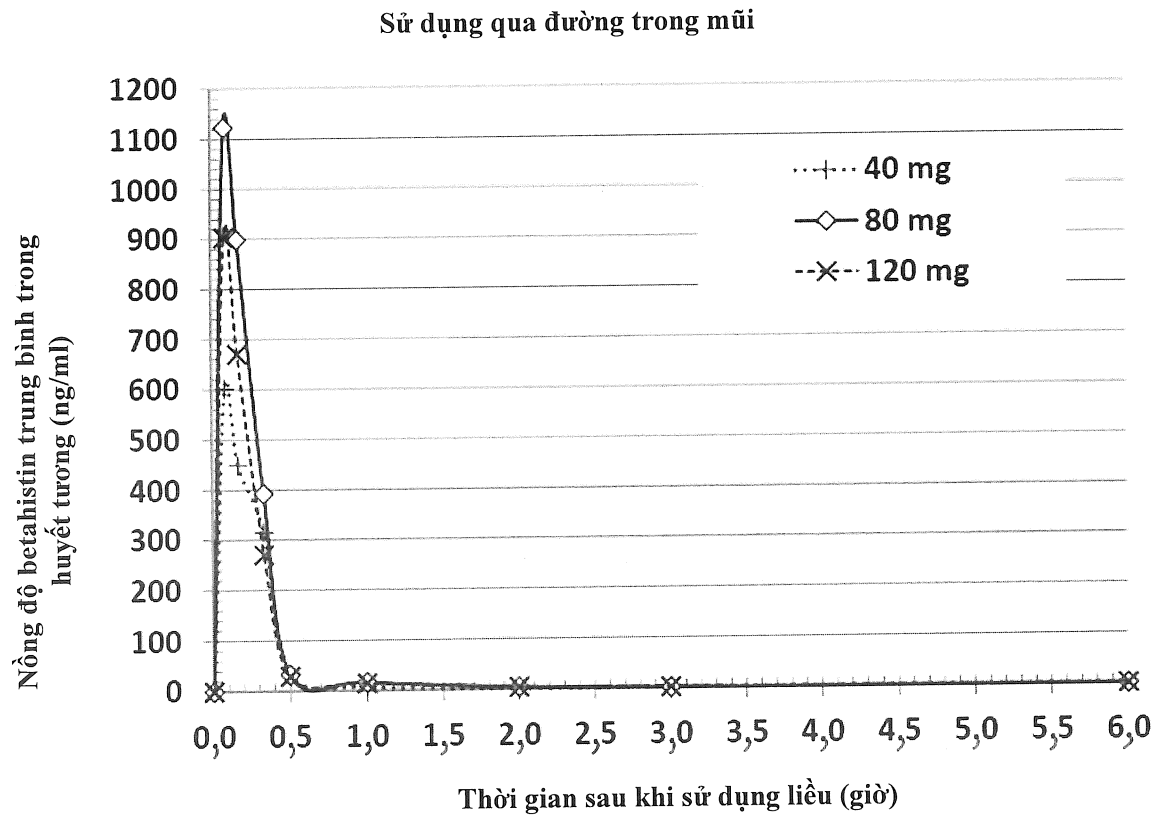


FIG. 7

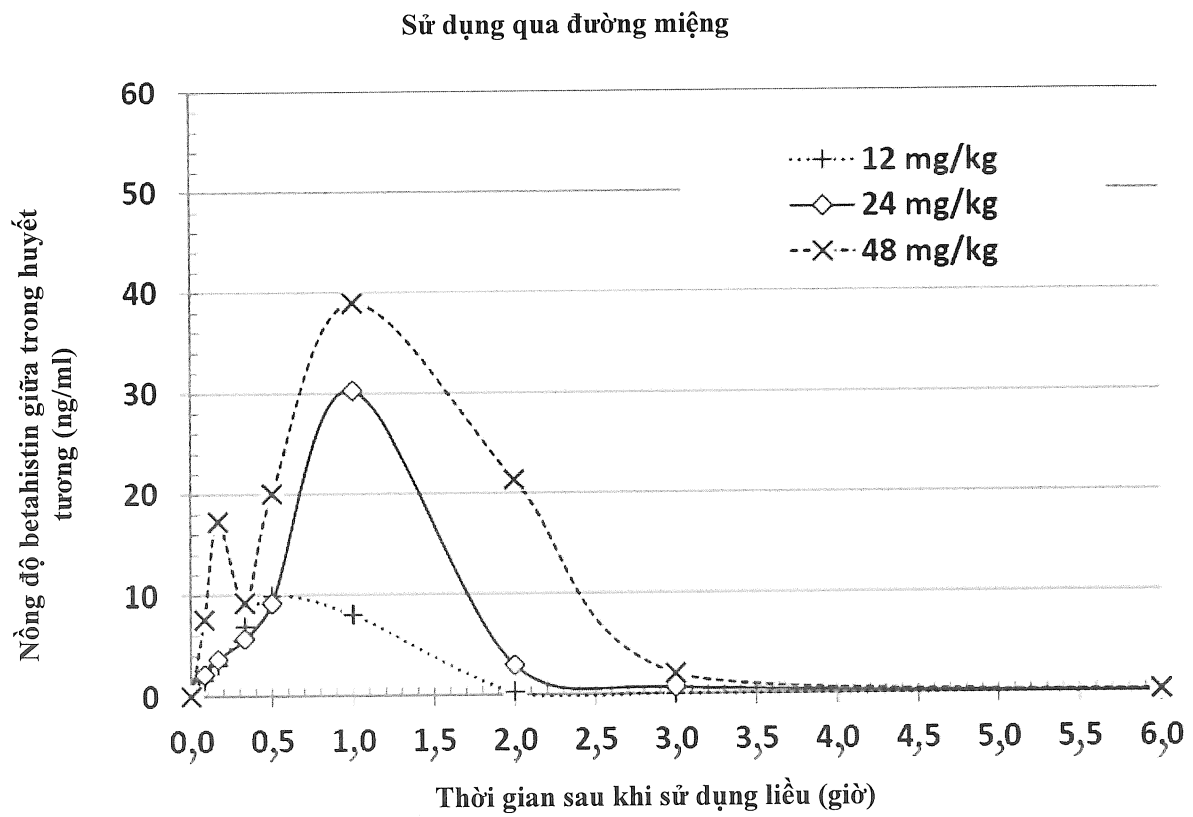


FIG. 8

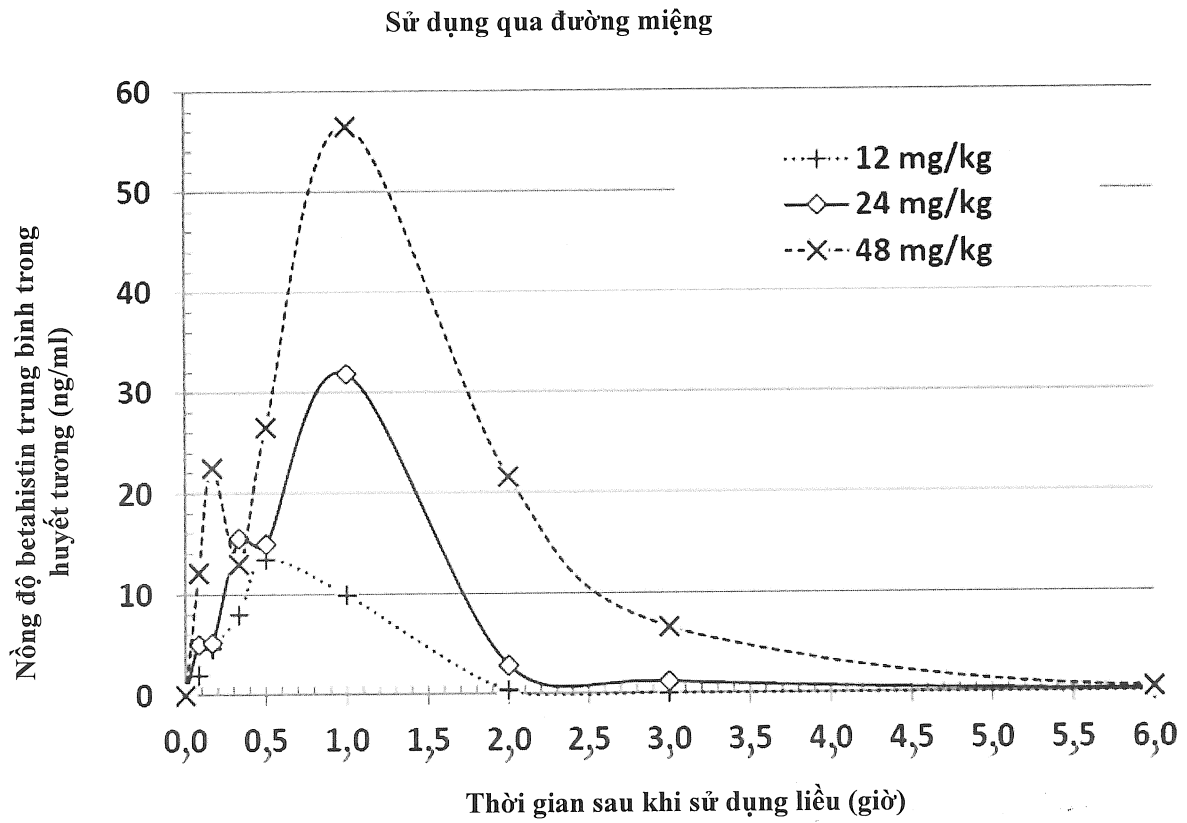


FIG. 9

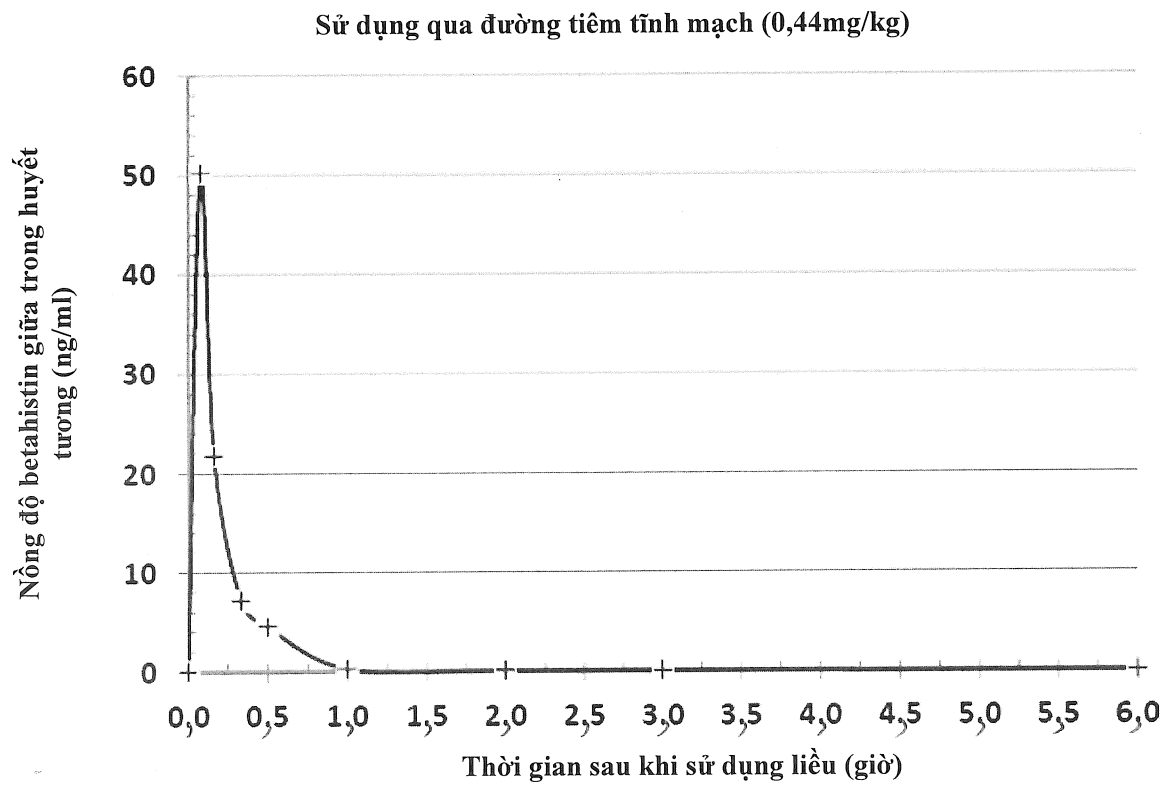


FIG. 10

