



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110418643 A

(43)申请公布日 2019.11.05

(21)申请号 201880017726.2

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

(22)申请日 2018.02.02

代理人 封新琴

(30)优先权数据

62/453,931 2017.02.02 US

(51)Int.Cl.

A61K 31/4402(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 27/16(2006.01)

2019.09.11

A61K 47/32(2006.01)

A61K 9/08(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2018/052695 2018.02.02

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/141922 EN 2018.08.09

(71)申请人 欧托拉农股份有限公司

地址 瑞士,楚格

(72)发明人 C·J·赖特 T·迈耶

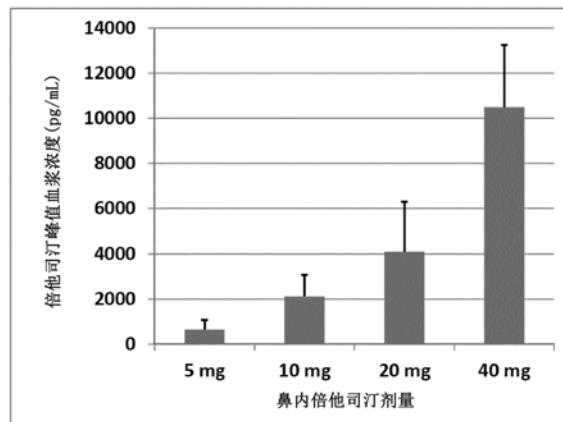
权利要求书4页 说明书49页 附图10页

(54)发明名称

包含倍他司汀的鼻内组合物

(57)摘要

本发明涉及包含倍他司汀或其药用盐作为活性物质的药物组合物,其通过经鼻内施用而用于治疗人类受试者的耳科或神经障碍。



1. 一种用于经鼻内递送至人类患者的药物组合物, 其包含治疗有效量的倍他司汀或其药用盐及黏度增强剂的溶液或悬浮液。

2. 如权利要求1的药物组合物, 其中在单次经鼻内投与人类之后, 倍他司汀的C_{max}在以下值的80%至125%的范围内:

对于5mg倍他司汀剂量, 约640pg/mL;

对于10mg倍他司汀剂量, 约2000pg/mL;

对于20mg倍他司汀剂量, 约4000pg/mL; 或

对于40mg倍他司汀剂量, 约10500pg/mL。

3. 如权利要求1或2的药物组合物, 其中在单次经鼻内投与人类之后, 倍他司汀的AUC_{0-∞}在以下值的约80%至125%的范围内:

对于5mg倍他司汀剂量, 约210pg*h/mL;

对于10mg倍他司汀剂量, 约500pg*h/mL;

对于20mg倍他司汀剂量, 约1600pg*h/mL; 或

对于40mg倍他司汀剂量, 约3500pg*h/mL。

4. 如权利要求1至3中任一项的药物组合物, 其中在单次经鼻内投与人类之后, 倍他司汀的AUC_{0-∞}在以下值的约80%至125%的范围内:

对于5mg倍他司汀剂量, 约275pg*h/mL;

对于10mg倍他司汀剂量, 约700pg*h/mL;

对于20mg倍他司汀剂量, 约1630pg*h/mL; 或

对于40mg倍他司汀剂量, 约3940pg*h/mL。

5. 如权利要求1至4中任一项的药物组合物, 其中在单次经鼻内投与人类之后, 倍他司汀的t_{max}在约0.08至0.5小时的范围内。

6. 如权利要求1至5中任一项的药物组合物, 其中该倍他司汀或其药用盐选自: 倍他司汀游离碱、盐酸倍他司汀、二盐酸倍他司汀、富马酸倍他司汀、马来酸倍他司汀、酒石酸倍他司汀、柠檬酸倍他司汀、琥珀酸倍他司汀、邻苯二甲酸倍他司汀及甲磺酸倍他司汀。

7. 如权利要求1至6中任一项的药物组合物, 其中该倍他司汀或其药用盐为二盐酸倍他司汀。

8. 如权利要求1至7中任一项的药物组合物, 其中该黏度增强剂选自: 聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚氧化乙烯、卡波普、聚乙二醇、丙二醇、甘油、海藻酸盐、角叉菜胶、果胶、麦芽糊精、淀粉乙醇酸钠、黄蓍胶、阿拉伯树胶、微晶纤维素及其组合。

9. 如权利要求8的药物组合物, 其中该黏度增强剂为聚乙烯吡咯烷酮。

10. 如权利要求1至9中任一项的药物组合物, 其进一步包含一或多种增湿剂。

11. 如权利要求10的药物组合物, 其中该一或多种增湿剂选自: 甘油、乙二醇、丙二醇、丙二醇400、己二醇、丁二醇、葡萄糖、三乙酸甘油酯、聚葡萄糖、甘油、三乙酸甘油酯、山梨醇、甘露醇及其组合。

12. 如权利要求11的药物组合物, 其中该一或多种增湿剂选自: 甘油、聚乙二醇400及丙二醇。

13. 如权利要求1至12中任一项的药物组合物, 其中该组合物包含约1mg/mL至约

1000mg/mL浓度的倍他司汀或其药用盐。

14. 如权利要求13的药物组合物,其中该组合物包含约10mg/mL至约400mg/mL浓度的倍他司汀或其药用盐。

15. 如权利要求1至14中任一项的药物组合物,其中该组合物呈包含约5mg至约100mg量的倍他司汀或其药用盐的单位剂量的形式。

16. 如权利要求1至15中任一项的药物组合物,其中该组合物呈包含约5mg、约10mg、约20mg、约40mg或约80mg量的倍他司汀或其药用盐的单位剂量的形式。

17. 如权利要求1至14中任一项的药物组合物,其中该组合物呈每单位剂量包含约1μL至约1000μL该组合物的单位剂量的形式。

18. 如权利要求1至17中任一项的药物组合物,其中该组合物能够呈喷雾剂或气雾剂形式投与。

19. 如权利要求1至18中任一项的药物组合物,其中该组合物为水溶液。

20. 如权利要求1至19中任一项的药物组合物,其中该组合物包含脂质。

21. 如权利要求1至20中任一项的药物组合物,其进一步包含至少一种其他药学活性剂。

22. 如权利要求21的药物组合物,其中该至少一种其他药学活性剂为谷氨酸受体拮抗剂。

23. 如权利要求1至22中任一项的药物组合物,其中在单次经鼻内剂量的该组合物之后,人类血浆中倍他司汀的C_{max}为至少约0.5ng/mL。

24. 如权利要求1至23中任一项的药物组合物,其中在单次经鼻内剂量的该组合物之后,人类血浆中倍他司汀的C_{max}为至少约4ng/mL。

25. 如权利要求1至24中任一项的药物组合物,其中该组合物的单次剂量包含20mg或40mg倍他司汀或其药用盐。

26. 如权利要求1至25中任一项的药物组合物,其中在单次经鼻内剂量的该组合物之后,人类血浆中倍他司汀的t_{max}为约0.08小时或0.08小时以上。

27. 如权利要求1至26中任一项的药物组合物,其中在单次经鼻内剂量的该组合物之后,人类血浆中倍他司汀的t_{max}为约0.12小时或0.12小时以上。

28. 如权利要求1至27中任一项的药物组合物,其中该组合物的单次剂量包含20mg或40mg倍他司汀或其药用盐。

29. 如权利要求1至28中任一项的药物组合物,其中在单次经鼻内剂量的该组合物之后,人类血浆中倍他司汀的AUC_{0-最后}为至少约0.2h*ng/mL。

30. 如权利要求1至29中任一项的药物组合物,其中在单次经鼻内剂量的该组合物之后,人类血浆中倍他司汀的AUC_{0-最后}为至少约1.5h*ng/mL。

31. 如权利要求30的药物组合物,其中该组合物的单次剂量包含20mg倍他司汀或其药用盐。

32. 如权利要求1至31中任一项的药物组合物,其中在单次经鼻内剂量的该组合物之后,人类血浆中倍他司汀的AUC_{0-最后}为至少约3.0h*ng/mL。

33. 如权利要求33的药物组合物,其中该组合物的单次剂量包含40mg倍他司汀或其药用盐。

34. 如权利要求1至33中任一项的药物组合物,其进一步包含至少一种酶抑制剂或吸收促进剂。

35. 一种药物组合,其包含如权利要求1至34中任一项的药物组合物及至少一种酶抑制剂或吸收促进剂。

36. 一种治疗内耳障碍、前庭障碍、神经耳科障碍、耳科障碍或神经障碍的方法,其包括向有需要的受试者经鼻内投与如权利要求1至34中任一项的药物组合物。

37. 如权利要求36的方法,其中该方法用于治疗前庭障碍。

38. 如权利要求37的方法,其中该前庭障碍为前庭性眩晕或美尼尔氏病。

39. 如权利要求36的方法,其中该方法用于治疗选自耳鸣或听力损失的内耳障碍。

40. 一种治疗内耳障碍、前庭障碍、神经耳科障碍、耳科障碍或神经障碍或减轻其症状的方法,其包括向有需要的受试者经鼻内投与如权利要求1至34中任一项的药物组合物。

41. 如权利要求40的方法,其中该方法用于治疗前庭障碍或减轻其症状。

42. 如权利要求41的方法,其中内耳障碍的症状为听力损失、耳鸣、恶心或眩晕。

43. 如权利要求43的方法,其中该听力损失为急性听力损失。

44. 一种向有需要的受试者投与如权利要求1至34中任一项的药物组合物以促进前庭复健的方法。

45. 一种预防内耳障碍、前庭障碍、神经耳科障碍、耳科障碍或神经障碍的方法,其包括向有需要的受试者经鼻内投与如权利要求1至34中任一项的药物组合物。

46. 如权利要求45的方法,其中该方法用于预防前庭障碍。

47. 如权利要求46的方法,其中该前庭障碍为前庭性眩晕或美尼尔氏病。

48. 如权利要求45的方法,其中该方法用于预防选自耳鸣或听力损失的内耳障碍。

49. 一种增加受试者的耳蜗血流量或前庭血流量的方法,其包括向有需要的受试者经鼻内投与如权利要求1至34中任一项的药物组合物。

50. 一种治疗受试者的肥胖、体重增加及/或进食障碍的方法,其包括向有需要的受试者经鼻内投与如权利要求1至34中任一项的药物组合物。

51. 一种减少受试者的体重增加的方法,其包括向有需要的受试者经鼻内投与如权利要求1至34中任一项的药物组合物。

52. 如权利要求51的方法,其中体重增加由投与作用于组织胺受体的抗精神病药物诱致。

53. 如权利要求52的方法,其中该抗精神病药物为奥氮平。

54. 如权利要求36至53中任一项的方法,其中该组合物以每天一次、每天两次、每天三次、每天四次、每天五次、每天六次、每天七次、每天八次、每天九次或每天十次进行投与。

55. 如权利要求36至54中任一项的方法,其中该倍他司汀或其药用盐的总每日剂量为每千克该人类患者体重约0.01mg至约20mg。

56. 如权利要求36至55中任一项的方法,其中该倍他司汀或其药用盐的总每日剂量为约1至200mg。

57. 如权利要求36至56中任一项的方法,其中该倍他司汀或其药用盐的总每日剂量为约5至100mg。

58. 如权利要求36至57中任一项的方法,其中该组合物以包含倍他司汀或其药用盐的

单位剂量,以每单位剂量约1mg至约100mg倍他司汀的量投与。

59. 如权利要求1至4中任一项的药物组合物,其中在单次经鼻内投与人类之后,经鼻内递送的倍他司汀的相对生物利用度相对于经口递送的倍他司汀高出多达约10至50倍。

包含倍他司汀的鼻内组合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2017年2月2日提交的美国临时申请号62/453,931的优先权的权益，其全部内容在此通过引用的方式并入。

技术领域

[0003] 本发明一般涉及包含倍他司汀 (betahistine) 或其药用盐的药物组合物，及其用于例如治疗耳科或神经障碍的方法。

背景技术

[0004] 已知用于治疗前庭障碍或减轻前庭障碍的症状的药剂 (诸如组织胺) 经由组胺能系统起作用。组织胺为已研究近乎一世纪的有效生物活性物质，其在神经系统中充当胺能神经递质且在肠道、皮肤及外周免疫系统中以及脑中充当局部介质。倍他司汀为组织胺的结构类似物，其具有类似的药理学性质，但不存在组织胺的潜在严重副作用，诸如过敏反应。

[0005] 已知倍他司汀在治疗前庭性眩晕，例如良性阵发性位置性眩晕、前庭神经炎或美尼尔氏病 (Meniere's disease) 中具有诸多治疗益处。已在大量临床试验中评估倍他司汀对美尼尔氏病，亦即以眩晕、耳鸣、听力损失及受影响耳朵的压力感或疼痛感为特征的病状的治疗效果。然而，这些试验的结果具有争议性，而且审阅者的一般意见为现有证据仍不足以断言倍他司汀对美尼尔氏病存在任何效果与否。亦已知倍他司汀在前庭复健方面具有治疗益处，例如，显著缩短美尼尔氏病患者在前庭神经切除术后恢复姿势稳定性及主观视觉垂线及头部取向的时间。

[0006] 亦已知倍他司汀在治疗神经障碍，诸如肥胖、注意力缺失过动症、脑血管疾病/痴呆、嗜睡症/睡眠障碍、帕金森病 (Parkinson)、成瘾、精神分裂症、Tourette综合征 (Gilles de la Tourette syndrome) 或阿兹海默氏病 (Alzheimer's disease) 方面具有治疗效果。

[0007] 在人类中，倍他司汀通常呈片剂或溶液形式经口投与，通常每日二至三次，至多每日6次。已知倍他司汀由于其短血浆半衰期 (3至4小时) 而必需频繁投与，并且可能导致不顺从性，尤其在老年患者中。另外，在经口投与之后，倍他司汀容易且几乎完全被胃肠道的所有部分吸收。吸收后，该药物快速且几乎完全被单胺氧化酶代谢成2-吡啶基乙酸 (2-PAA；其不具有药理学活性)。由于经口投与的倍他司汀首的过代谢极高，因此，据估计其绝对生物利用度为约1% (SmPC)。因此，血浆倍他司汀含量极低。

[0008] 因而，倍他司汀在经口投与后的强首过效应限制了该化合物在临床实践中的效力，且实际上可能必需实质上更高的剂量以便达成更显著的结果。因此，需要提供改良的包含倍他司汀的药物组合物及其投与方法，以便治疗耳科或神经障碍，包括内耳功能障碍，由此提高效力并且允许降低频率及/或每日剂量，以及获得更快速且延长的效果。

发明内容

[0009] 在各个实施方案中,本发明涉及经鼻内递送至人类患者的药物组合物,其包含治疗有效量的倍他司汀或其药用盐及黏度增强剂的溶液或悬浮液。

[0010] 在特定实施方案中,本发明涉及如本文中所描述的药物组合物,其中在单次经鼻内投与人类之后, C_{max} 在以下值的80%至125%的范围内:对于5mg倍他司汀剂量,约640pg/mL;对于10mg倍他司汀剂量,约2000pg/mL;对于20mg倍他司汀剂量,约4000pg/mL;或对于40mg倍他司汀剂量,约10500pg/mL。

[0011] 在特定实施方案中,本发明涉及如本文中所描述的药物组合物,其中在单次经鼻内投与人类之后, $AUC_{0-\infty}$ 在以下值的约80%至125%的范围内:对于5mg倍他司汀剂量,约210pg*h/mL;对于10mg倍他司汀剂量,约500pg*h/mL;对于20mg倍他司汀剂量,约1600pg*h/mL;或对于40mg倍他司汀剂量,约3500pg*h/mL。

[0012] 在特定实施方案中,本发明涉及如本文中所描述的药物组合物,其中在单次经鼻内投与人类之后, $AUC_{0-\infty}$ 在以下值的约80%至125%的范围内:对于5mg倍他司汀剂量,约275pg*h/mL;对于10mg倍他司汀剂量,约700pg*h/mL;对于20mg倍他司汀剂量,约1630pg*h/mL;或对于40mg倍他司汀剂量,约3940pg*h/mL。

[0013] 在其他实施方案中,本发明涉及在受试者中治疗内耳功能障碍或内耳障碍,或者治疗内耳障碍或减轻其症状,或者增加耳蜗血流量或脑血流量的方法,该方法包括对该受试者经鼻内投与本文中所公开的组合物中的任一种。

附图说明

[0014] 图1显示经鼻内投与单次剂量的二盐酸倍他司汀4、20或80mg后6只小猎犬的血浆中的倍他司汀浓度随时间变化。

[0015] 图2显示经鼻内投与单次剂量的二盐酸倍他司汀4、20或80mg后6只小猎犬的血浆中的2-吡啶基乙酸(2-PAA)浓度随时间变化。

[0016] 图3显示经鼻内投与单次剂量的二盐酸倍他司汀5、10、20或40mg后24名健康志愿者的血浆中的倍他司汀峰值浓度 C_{max} (触须线(whisker)=标准偏差)。

[0017] 图4显示经鼻内投与单次剂量的二盐酸倍他司汀5、10、20或40mg后24名健康志愿者的血浆中的2-吡啶基乙酸(2-PAA)峰值浓度 C_{max} (触须线=标准偏差)。

[0018] 图5显示以40、80或120mg的剂量经鼻内投与单次剂量的二盐酸倍他司汀后8只小猎犬的血浆中的中值倍他司汀浓度随时间变化。

[0019] 图6显示以40、80或120mg的剂量经鼻内投与单次剂量的二盐酸倍他司汀后8只小猎犬的血浆中的平均倍他司汀浓度随时间变化。

[0020] 图7显示经口投与倍他司汀后8只小猎犬的血浆中的中值倍他司汀浓度随时间变化。

[0021] 图8显示经口投与倍他司汀后8只小猎犬的血浆中的平均倍他司汀浓度随时间变化。

[0022] 图9显示经静脉内投与倍他司汀后8只小猎犬的血浆中的中值倍他司汀浓度随时间变化。

[0023] 图10显示经静脉内投与倍他司汀后8只小猎犬的血浆中的平均倍他司汀浓度随时

间变化。

具体实施方式

[0024] 尽管本领域普通技术人员已充分理解以下术语,但阐述以下定义以有助于说明本发明的主题。

[0025] 贯穿本说明书,术语“约”及/或“大约”可与数值及/或范围联合使用。术语“约”应理解为意指在所叙述值附近的那些值。举例而言,“约40[单位]”可意指在40的±25%内(例如30至50)、在±20%、±15%、±10%、±9%、±8%、±7%、±6%、±5%、±4%、±3%、±2%、±1%、小于±1%或者其中或其以下的任何其他值或值范围内。在其他情况下,术语“约”可意指介于数值序列中相邻值之间的值。此外,短语“小于约[某一值]”或“大于约[某一值]”应根据本文中所提供的术语“约”的定义加以理解。术语“约”与“大约”可互换使用。

[0026] 贯穿本说明书,数值范围提供某些量。应理解,这些范围包括其中的所有子范围。因而,范围“50至80”包括其中的所有可能范围(例如,51-79、52-78、53-77、54-76、55-75、60-70等)。此外,指定范围内的所有值均可为其所涵盖的范围的端点(例如,范围50-80包括具有诸如55-80、50-75等端点的范围)。

[0027] 术语“一(个/种)”指一或多(个/种)该实体;例如,“一种激酶抑制剂”指一或多种激酶抑制剂或至少一种激酶抑制剂。因而,术语“一(个/种)”、“一或多(个/种)”及“至少一(个/种)”在本文中可互换使用。另外,除非上下文清楚地要求存在一种且仅一种抑制剂,否则以不定冠词“一(个/种)”提及“一(种)抑制剂”不排除存在超过一种抑制剂的可能性。

[0028] 如本文中所使用,如说明书和权利要求书中使用的动词“包括”及其变化形式以其非限制性意义用于意指包括该词语后的诸项,但不排除未明确提及的项。本发明可适当地“包括”权利要求书中描述的步骤、要素及/或试剂,“由其组成”或“基本上由其组成”。

[0029] 此外应指出,可撰写权利要求书以排除任何任选的要素。因而,此陈述意欲充当结合权利要求要素的叙述来使用诸如“仅仅”、“仅”及其类似术语的排他性术语或使用“负”限制的引用基础。

[0030] 术语“治疗”包括减少或减轻与所治疗的病状、病症或疾病相关或由其引起的至少一种症状。治疗可为减少病症的一种或若干种症状或者完全根除病症或疾病。类似地,术语“预防”指通过在症状的预期发作之前投与活性剂而部分或完全预防此种症状。

[0031] 如本文中所使用,术语“受试者”、“个体”或“患者”可互换使用,并且指脊椎动物,优选为哺乳动物。非限制性实例包括小鼠、犬、兔、家畜、竞技动物(sport animal)、宠物及人类。

[0032] 如本文中所使用,“治疗有效量”或“有效量”指示对病状产生期望药理学及/或生理学效应的量。该效应就完全或部分预防病状或其症状而言可为预防性的,及/或就部分或完全治愈病状及/或可归因于该病状的副作用而言可为治疗性的。

[0033] 如本文中所使用,术语“倍他司汀的药用盐”指倍他司汀的药用酸加成盐,尤其是已知无毒且药学制剂领域中通常使用的那些。在一个实施方案中,倍他司汀盐为酸加成盐,其中酸的非限制性实例选自:1-羟基-2-萘甲酸、2,2-二氯乙酸、2-羟基乙磺酸、2-酮戊二酸、4-乙酰胺基苯甲酸、4-氨基水杨酸、乙酸、己二酸、抗坏血酸(L)、天冬氨酸(L)、苯磺酸、苯甲酸、樟脑酸(+)、樟脑-10-磺酸(+)、癸酸(capric acid/decanoic acid)、己酸(propioc acid)

acid/hexanoic acid)、辛酸(caprylic acid/octanoic acid)、碳酸、肉桂酸、柠檬酸、环己酸(cyclamic acid)、十二烷基硫酸、乙-1,2-二磺酸、乙磺酸、甲酸、富马酸、黏酸、龙胆酸、葡萄糖酸(D)、葡萄糖酸(D)、葡糖醛酸(D)、谷氨酸、戊二酸、甘油磷酸、乙醇酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、异丁酸、乳酸(DL)、乳糖酸、月桂酸、马来酸、苹果酸(-L)、丙二酸、扁桃酸(DL)、甲磺酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、烟酸、硝酸、油酸、草酸、棕榈酸、双羟萘酸、磷酸、丙酸、焦谷氨酸(-L)、水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸(+L)、硫氰酸、甲苯磺酸(对)或十一烯酸。在另一实施方案中，适合的倍他司汀盐亦包括但不限于盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、柠檬酸盐、磷酸盐、乙酸盐、双羟萘酸盐/恩波酸盐、硝酸盐、乳酸盐、硫酸盐、甲基硫酸盐、富马酸盐、草酸盐、邻苯二甲酸盐、马来酸盐及琥珀酸盐。此外，倍他司汀盐可为单盐或双盐。在一个实施方案中，盐酸倍他司汀可为单盐酸倍他司汀或双盐酸倍他司汀。

[0034] 在本发明的一个实施方案中，倍他司汀或其药用盐可以适合于通过各种途径投与的任何形式配制，包括经鼻(例如，溶液、喷雾剂、滴剂、气雾剂、凝胶剂、干粉剂)、经口(例如，片剂、胶囊剂、颗粒剂、糖浆、酏剂或粉剂)、经舌下、经颊、肠胃外(例如经皮下、经静脉内、经肌肉内、经鞘内或经脑池内注射)或输注技术(例如，作为无菌可注射水性或非水性溶液或悬浮液)、经局部(例如，释放药物的皮肤贴片、乳膏剂或软膏剂)、经阴道内、通过灌服、经皮、经真皮内、经肺、经子宫内、通过使用气雾剂或经直肠(例如，栓剂，呈含有无毒的、药用媒剂或稀释剂的剂量单位制剂形式)。在一个实施方案中，倍他司汀或其药用盐以适合经鼻或经鼻内投与的任何形式配制。

[0035] 在本发明的一个实施方案中，提供包含盐酸倍他司汀的药物组合物。在另一实施方案中，提供包含单盐酸倍他司汀的药物组合物。在另一实施方案中，提供包含二盐酸倍他司汀的药物组合物。

[0036] 在一个实施方案中，该药物组合物包含倍他司汀或其药用盐的特定多晶型物。在一个实施方案中，包含倍他司汀或其药用盐的特定多晶型物的药物组合物以适合经鼻或经鼻内投与的任何形式配制。

[0037] 在本发明的一个实施方案中，提供包含倍他司汀或其药用盐的药物组合物。在特定实施方案中，本发明的药物组合物包含倍他司汀或其药用盐的溶液或悬浮液。在另一实施方案中，提供包含倍他司汀或其药用盐及一或多种黏度剂或者一或多种药用黏度增强剂的药物组合物。适合的黏度剂或黏度增强剂的非限制性实例包括聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚氧化乙烯、卡波普、聚乙二醇、丙二醇、甘油、海藻酸盐、角叉菜胶、果胶、麦芽糊精、淀粉乙醇酸钠、黄蓍胶、阿拉伯树胶、微晶纤维素及其衍生物。在一个实施方案中，黏度增强剂为聚乙烯吡咯烷酮。

[0038] 在另一实施方案中，本发明涉及包含倍他司汀或其药用盐及一或多种黏度剂的药物组合物，其为鼻内药物组合物。在一个实施方案中，用于经鼻内投与的制剂中的一或多种黏度剂允许该制剂保留在施加部位足够久以便倍他司汀或其药用盐得以吸收。在另一实施方案中，用于经鼻内投与的制剂中存在一或多种黏度剂不妨碍该制剂喷洒至鼻腔中。

[0039] 在一个实施方案中，本发明的药物组合物具有在约0.1厘泊至约1000厘泊或约1厘泊至约100厘泊范围内的黏度。在一个实施方案中，本发明的药物组合物的黏度为约0.1厘

泊、约0.5厘泊、约1厘泊、约5厘泊、约10厘泊、约15厘泊、约20厘泊、约25厘泊、约30厘泊、约40厘泊、约45厘泊、约50厘泊、约55厘泊、约60厘泊、约65厘泊、约70厘泊、约75厘泊、约80厘泊、约85厘泊、约90厘泊、约95厘泊、约100厘泊、约105厘泊、约110厘泊、约115厘泊、约120厘泊、约125厘泊、约130厘泊、约135厘泊、约140厘泊、约145厘泊、约150厘泊、约175厘泊、约200厘泊、约250厘泊、约300厘泊、约350厘泊、约400厘泊、约450厘泊、约500厘泊、约550厘泊、约600厘泊、约650厘泊、约700厘泊、约750厘泊、约800厘泊、约850厘泊、约900厘泊、约950厘泊或约1000厘泊。在一个实施方案中,可通过USP<911>黏度方法来测量本文中所描述的药物组合物的黏度。

[0040] 在一个实施方案中,用于经鼻递送的本发明药物组合物具有约0.5厘泊至约10.5厘泊、约1厘泊至约10厘泊或约1厘泊至约7厘泊的黏度。在一个实施方案中,用于经鼻递送的本发明药物组合物具有以下黏度:约0.5厘泊、约0.6厘泊、约0.7厘泊、约0.8厘泊、约0.9厘泊、约1.0厘泊、约1.1厘泊、约1.2厘泊、约1.3厘泊、约1.4厘泊、约1.5厘泊、约1.6厘泊、约1.7厘泊、约1.8厘泊、约1.9厘泊、约2.0厘泊、约2.1厘泊、约2.2厘泊、约2.3厘泊、约2.4厘泊、约2.5厘泊、约2.6厘泊、约2.7厘泊、约2.8厘泊、约2.9厘泊、约3.0厘泊、约3.1厘泊、约3.2厘泊、约3.3厘泊、约3.4厘泊、约3.5厘泊、约3.6厘泊、约3.7厘泊、约3.8厘泊、约3.9厘泊、约4.0厘泊、约4.1厘泊、约4.2厘泊、约4.3厘泊、约4.4厘泊、约4.5厘泊、约4.6厘泊、约4.7厘泊、约4.8厘泊、约4.9厘泊、约5.0厘泊、约5.1厘泊、约5.2厘泊、约5.3厘泊、约5.4厘泊、约5.5厘泊、约5.6厘泊、约5.7厘泊、约5.8厘泊、约5.9厘泊、约6.0厘泊、约6.1厘泊、约6.2厘泊、约6.3厘泊、约6.4厘泊、约6.5厘泊、约6.6厘泊、约6.7厘泊、约6.8厘泊、约6.9厘泊、约7.0厘泊、约7.1厘泊、约7.2厘泊、约7.3厘泊、约7.4厘泊、约7.5厘泊、约7.6厘泊、约7.7厘泊、约7.8厘泊、约7.9厘泊、约8.0厘泊、约8.1厘泊、约8.2厘泊、约8.3厘泊、约8.4厘泊、约8.5厘泊、约8.6厘泊、约8.7厘泊、约8.8厘泊、约8.9厘泊、约9.0厘泊、约9.1厘泊、约9.2厘泊、约9.3厘泊、约9.4厘泊、约9.5厘泊、约9.6厘泊、约9.7厘泊、约9.8厘泊、约9.9厘泊、约10.0厘泊、约10.1厘泊、约10.2厘泊、约10.3厘泊、约10.4厘泊、约10.5厘泊,或介于这些值中的任一者之间的任何范围。在一个实施方案中,用于经鼻递送的本发明药物组合物呈鼻内组合物形式。在一个实施方案中,可通过USP<911>黏度方法来测量本文中所描述的药物组合物的黏度。

[0041] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含一或多种药用增湿剂。这种增湿剂的非限制性实例包括甘油、乙二醇、丙二醇、丙二醇400、己二醇、丁二醇、葡萄糖、三乙酸甘油酯、聚葡萄糖、甘油、三乙酸甘油酯、山梨醇及甘露醇。在各种实施方案中,本发明的药物组合物可包含药用增湿剂的混合物。

[0042] 在一个实施方案中,该一或多种增湿剂系选自甘油、聚乙二醇400及丙二醇。在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含甘油。在另一实施方案中,本发明的药物组合物包含聚乙二醇400。在其他实施方案中,本发明的药物组合物包含丙二醇。在一些实施方案中,本发明的药物组合物包含甘油、聚乙二醇400及丙二醇。

[0043] 在一个实施方案中,包含一或多种药用增湿剂的本发明药物组合物为鼻内药物组合物。在一个实施方案中,用于经鼻内投与的鼻内药物组合物中的一或多种增湿剂保持鼻黏膜、鼻组织及/或鼻膜的湿度。在一个实施方案中,用于经鼻内投与的鼻内药物组合物中的一或多种增湿剂减轻投与之后在鼻腔中造成的刺激。在一些实施方案中,本发明的鼻内

药物组合物包含甘油、聚乙二醇400及丙二醇。

[0044] 在另一实施方案中,提供包含倍他司汀或其药用盐、一或多种黏度剂及一或多种增湿剂的药物组合物。在一个实施方案中,该药物组合物为鼻内药物组合物。

[0045] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含一或多种药用载剂及/或一或多种药用赋形剂。

[0046] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物进一步包含一或多种添加剂,包括但不限于防腐剂、影响渗透压的试剂、复合剂(诸如依地酸钠)、表面活性剂、影响pH值及张力的试剂及感觉掩蔽剂。在一个实施方案中,用于经鼻内递送的本发明药物组合物进一步包含一或多种添加剂,包括但不限于防腐剂、影响渗透压的试剂、复合剂(诸如依地酸钠)、表面活性剂、影响pH值及张力的试剂及感觉掩蔽剂。

[0047] 添加剂及/或赋形剂的非限制性实例包括苯甲醇、苯扎氯铵、羧甲基纤维素钠/微晶纤维素、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸甲酯、苯乙醇、氯丁醇、EDTA、乙醇、抗坏血酸、盐酸、硫酸、氢氧化钠、磷酸钾、磷酸钠、柠檬酸钠、氯化钠、无水葡萄糖、丁基化羟基苯甲醚、丁基化羟基甲苯、PEG400、PEG3500、聚乙二醇400硬脂酸酯、聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80、甘油、丙二醇、三乙酸甘油酯、丙三醇、乙二醇、山梨醇、甘露醇及海藻酸盐、角叉菜胶、果胶、黄蓍胶、阿拉伯树胶。

[0048] 出于本发明的目的,包含倍他司汀或其药用盐的药物组合物可被配制用于在包含药用载剂、佐剂及媒剂的制剂中通过各种手段投与,包括经口、肠胃外、通过吸入喷雾、局部或经直肠。如本文所使用的术语肠胃外包括利用多种输注技术进行皮下、静脉内、肌肉内及动脉内注射。如本文中所使用的动脉内及静脉内注射包括经由导管投与。

[0049] 本文中所公开的药物组合物可根据适于期望的投与途径的常规程序进行配制。因此,本文中的药物组合物可呈现诸如于油性或水性媒剂中的悬浮液、溶液或乳液的形式,且可含有调配剂,诸如悬浮剂、稳定剂及/或分散剂。替代地,倍他司汀或其药用盐可呈粉末形式以便在使用前以适合的媒剂,例如无菌无热原水构建。适用于这些投与方法中的每一种的制剂可见于例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy, A.Gennaro编,第20版,Lippincott, Williams&Wilkins, Philadelphia, PA中。

[0050] 在一个实施方案中,药用载剂是本领域技术人员熟知的,并且包括但不限于缓冲溶液、生理盐水及水。在一个实施方案中,药用载剂包括约0.01至约0.1M磷酸盐缓冲液或生理盐水(例如0.8%生理盐水)。在一个实施方案中,缓冲溶液包含磷酸氢二钠及磷酸二氢钠。在此种实施方案中,缓冲剂将组合物的pH调节在适于允许经由鼻黏膜快速吸收倍他司汀并且将刺激减至最小的范围内。举例而言,可将pH控制在约4至约9的范围内,包括约4、约4.2、约4.4、约4.8、约5、约5.2、约5.4、约5.6、约5.8、约6、约6.2、约6.4、约6.8、约7、约7.2、约7.4、约7.6、约7.8、约8、约8.2、约8.4、约8.6、约8.8或约9的pH值,包括介于这些值中的任一者之间的所有范围。在一个实施方案中,本发明的药物组合物具有约5的pH值。在另一实施方案中,具有约5的pH值的本发明药物组合物显示当与具有更大pH值的组合物相比时倍他司汀或其药用盐的溶解度及稳定性得以改良。

[0051] 这种药用载剂可为水性或非水性溶液、悬浮液及乳液。适用于本申请的非水性溶剂的实例包括但不限于丙二醇、聚乙二醇、诸如橄榄油的植物油及诸如油酸乙酯的可注射有机酯。

[0052] 适用于本申请的水性载剂包括但不限于水、醇/水溶液(诸如乙醇/水)、甘油及或甘油/水性混合物、乳液或悬浮液,包括生理盐水及缓冲介质。经口载剂可为酏剂、糖浆、胶囊剂、片剂等。

[0053] 适用于本申请的液体载剂可用于制备溶液、悬浮液或乳液。可使活性成分溶解或悬浮于药用液体载剂中,诸如水、有机溶剂、两者的混合物或药用油类或脂肪。液体载剂可含有其他适合的药学添加剂,诸如增溶剂、乳化剂、缓冲剂、防腐剂、甜味剂、调味剂、悬浮剂、增稠剂、颜料、黏度调节剂、稳定剂或渗透压调节剂。

[0054] 适用于本申请的液体载剂包括但不限于水(部分含有如上所述的添加剂,例如纤维素衍生物,优选为羧甲基纤维素钠溶液)、醇(包括一元醇及多元醇,例如乙二醇)及其衍生物,以及油类(例如分馏的椰子油及花生油)。若自加压容器(例如,加压计量型剂量分配器)投与本发明的组合物,则用于本文中所公开的加压组合物的液体载剂可为卤化烃、烃、二氧化碳或其他药用推进剂。

[0055] 适用于本申请的固体载剂(例如,当组合物提供为鼻内干粉剂时)包括但不限于惰性物质,诸如乳糖、淀粉、葡萄糖、甲基纤维素、硬脂酸镁、磷酸二钙、甘露醇等。

[0056] 在摄取一些经鼻内投与的组合物的情况下,调味剂及风味增强剂可使得剂型对患者更适口。可包括在本发明的组合物及/或组合中的用于药学产品的一般调味剂及风味增强剂包括麦芽醇、香草精、乙基香草精、薄荷醇、柠檬酸、富马酸、乙基麦芽醇及酒石酸。

[0057] 感觉掩蔽剂可用于对与投与药物组合物相关的感觉进行口味掩蔽及/或气味掩蔽。在一个实施方案中,气味掩蔽剂可包括芳香气味掩蔽剂。在一个实施方案中,可考虑药学文献中已知的任何已知感觉掩蔽剂。

[0058] 本发明的组合物亦可包括染料,在组分溶解或悬浮于诸如水、植物油、醇、聚乙二醇、丙二醇或甘油的液体载剂中的本发明液体药物组合物中,使用任何药用着色剂来改良其外观及/或有助于患者确定产品及单位剂量水平。

[0059] 举例而言,用于肠胃外投与的制剂可含有无菌水或生理盐水、聚二醇(诸如聚乙二醇)、植物来源的油类、氢化菜等作为一般赋形剂。具体而言,生物相容性、生物可降解性丙交酯聚合物、丙交酯/乙交酯共聚物或聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物可为控制活性化合物释放的有用赋形剂。用于吸入投与的制剂含有例如乳糖作为赋形剂,或可为含有例如聚氧乙烯-9-氧金根醚、甘胆酸盐及脱氧胆酸盐的水溶液或用于以滴鼻剂形式投与的油性溶液或经鼻内施用的凝胶。用于肠胃外投与的制剂亦可包括甘胆酸盐以供经颊投与,甲氧基水杨酸盐以供经直肠投与或柠檬酸以供经阴道投与。

[0060] 液体药物组合物及/或组合可含有乳化剂以使活性成分或不溶于液体载剂中的其他赋形剂均匀分散在该组合物及/或组合中。可用于本发明的液体组合物及/或组合的乳化剂包括例如明胶、蛋黄、酪蛋白、胆固醇、阿拉伯胶、黄芪胶、角叉菜胶、果胶、甲基纤维素、卡波姆、鲸蜡硬脂醇及鲸蜡醇。

[0061] 可添加甜味剂诸如阿斯巴甜、乳糖、山梨醇、糖精、糖精钠、蔗糖、阿斯巴甜、果糖、甘露醇及转化糖以改良口味。

[0062] 可按对投与而言安全的水平添加防腐剂及螯合剂,诸如醇;季铵化合物,诸如苄索氯铵、苯佐氯铵、苯度溴铵、溴化烷基三甲铵(alkyltrimethylammonium bromide)、西曲溴铵、苯扎氯铵;苯乙醇、苯甲酸以及其酯及盐,例如4-羟基苯甲酸的C₁-C₇烷基酯,诸如4-羟基

苯酸甲酯、4-羟基苯酸甲酯钠或4-羟基苯酸丙酯、丁基化羟基甲苯、丁基化羟基苯甲醚、氯化十六烷基吡啶、西曲溴胺；对羟基苯甲酸酯及衍生物，诸如对羟基苯甲酸丙酯或对羟基苯甲酸甲酯；烷基酸，诸如山梨酸钾、山梨酸、山梨酸钙、山梨酸钠；双胍，例如氯己定(chlorhexidine)或其经鼻可接受的盐，例如二葡萄糖酸氯己定、醋酸氯己定或氯化氯己定、2-苯氧基乙醇；硼酸；苯酚，诸如4-氯甲酚、4-氯二甲苯酚、双氯酚或六氯酚；及螯合剂，诸如乙二胺四乙酸(EDTA)或乙二胺-N,N'-二琥珀酸(EDDS)，以改良储存稳定性。

[0063] 液体组合物及/或组合亦可含有添加剂或赋形剂，诸如葡萄糖酸、乳酸、柠檬酸或乙酸、葡萄糖酸钠、乳酸钠、柠檬酸钠或乙酸钠。赋形剂及使用量的选择可由制剂研究员基于经验以及考虑本领域中的标准程序及参考数据而容易地确定。

[0064] 本发明的药物组合物及/或药物组合可呈水性或油质悬浮液形式。在一个实施方案中，本发明的药物组合物及/或药物组合可呈无菌水性或油质悬浮液形式。此悬浮液可根据已知技术使用适合的分散剂或润湿剂及悬浮剂配制。无菌溶液或悬浮液可溶解或分散于无毒的药用稀释剂或溶剂中，诸如于1,3-丁二醇中的溶液，或制备为冻干粉末以便呈干粉剂形式递送。可采用的可接受媒剂及溶剂为水、林格氏溶液及等渗氯化钠溶液。另外，照惯例可采用无菌不挥发性油类作为溶剂或悬浮介质。出于此目的，可采用任何温和的不挥发性油，包括合成单甘油酯或二甘油酯。

[0065] 剂型包括能够经由气化或气雾剂投与或者呈干粉剂形式的粉末或液体。可通过使用计量型泵分散装置来控制给药，诸如本领域中已知的。

[0066] 在本发明的一个实施方案中，倍他司汀或其药用盐可以适合经鼻或经鼻内投与的任何方式配制。在本发明的一个实施方案中，提供包含盐酸倍他司汀的鼻内药物组合物。在另一实施方案中，提供包含单盐酸倍他司汀的鼻内药物组合物。在另一实施方案中，提供包含二盐酸倍他司汀的鼻内药物组合物。

[0067] 在另一实施方案中，鼻内药物组合物包含倍他司汀游离碱。在另一实施方案中，鼻内药物组合物包含选自以下的倍他司汀药用盐：盐酸倍他司汀、二盐酸倍他司汀、富马酸倍他司汀、马来酸倍他司汀、酒石酸倍他司汀、柠檬酸倍他司汀、琥珀酸倍他司汀、邻苯二甲酸倍他司汀及甲磺酸倍他司汀、氢溴酸倍他司汀、氢碘酸倍他司汀、甲磺酸倍他司汀、磷酸倍他司汀、乙酸倍他司汀、双羟萘酸/恩波酸倍他司汀、硝酸倍他司汀、乳酸倍他司汀、硫酸倍他司汀、甲基硫酸倍他司汀、草酸倍他司汀，或者本文中所公开或本领域中已知的任何其他药用倍他司汀盐。

[0068] 在一个实施方案中，为了改良经鼻递送及滞留，可用环糊精封装或用预期增强递送及在鼻黏膜中滞留的其他试剂来配制倍他司汀或其药用盐。

[0069] 在一个实施方案中，本发明提供倍他司汀的持续或控制释放制剂。举例而言，生物黏附性聚合物已显示用于经鼻制剂的良好潜力，并且可控制药物释放的速率及程度。另外，通过生物黏附性聚合物在吸收部位提供延长的接触时间可改良药物生物利用度。因而，本发明涵盖包含生物黏附性聚合物，例如壳聚糖微球体的经鼻制剂。可用于配制持续释放经鼻组合物的各种生物相容性及生物可降解性聚合物包括聚乙烯醇、壳聚糖、卡波普、海藻酸盐、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、淀粉及结冷胶。在一些实施方案中，亦可使用脂质体制剂来提供持续释放。在其他实施方案中，可使用包含白蛋白、淀粉、葡聚糖及/或壳聚糖的经鼻微粒或微球体来提供持续释放。Ghori等人(American Journal of Pharmacological

Sciences, 2015, 第3卷, 第5号, 110–119) 综述了这些及其他持续的经鼻药物递送系统, 该文献出于所有目的以引用的方式整体并入本文中。

[0070] 在一些实施方案中, 可使用美国专利第8,574,622号中所公开的控制释放经鼻递送系统来提供活性剂的持续释放, 该美国专利出于所有目的以引用的方式整体并入本文中。

[0071] 在一些实施方案中, 可使用包含吸收增强剂的制剂来提供持续释放。在经鼻内药物递送中, 吸收增强的目的在于促进或增加药物的吸收。此目的可通过延长滞留时间以获得更大吸收时段或通过增加对黏膜组织的渗透来达成。通过黏膜黏附或原位胶凝以延长滞留时间, 有时通过其组合, 或通过削弱细胞接合或增加膜双层的流动性来增强渗透而达成吸收增强。因此, 包含黏膜黏附赋形剂及/或原位胶凝剂的制剂可用于经鼻内递送倍他司汀。举例而言, 在一个实施方案中, 本发明可使用包含诸如卡波姆、纤维素衍生物、淀粉衍生物或壳聚糖的黏膜黏附赋形剂的持续释放制剂。

[0072] 在另一实施方案中, 持续释放制剂呈包含刺激反应性聚合物的原位经鼻胶凝系统的形式。刺激反应性聚合物包括在与鼻黏膜接触后由于温度、pH值或离子的变化而改变原位胶凝制剂的流变特征的聚合物。刺激反应性聚合物或原位胶凝剂的实例包括但不限于基于泊洛沙姆、果胶及壳聚糖的聚合物。在一个实施方案中, 原位胶凝系统可进一步包含黏膜黏附赋形剂, 诸如卡波普934P、壳聚糖、羧甲基纤维素钠(NaCMC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素及甲基纤维素。在一些实施方案中, 包含刺激反应性聚合物的经鼻制剂可任选地进一步包含黏膜黏附赋形剂, 例如Chonkar等人, Indian J Pharm Sci., 2015年7月至8月; 77 (4) :367–375中所公开的这些黏膜黏附赋形剂, 该文献出于所有目的以引用的方式整体并入本文中, 该经鼻制剂可用作持续释放制剂以进行本发明。在其他实施方案中, Pilicheva等人(International Journal of Drug Delivery, 2013, 5 (4) :389–401) 中所公开的包含二盐酸倍他司汀的黏膜黏附微球体可经改适以便经鼻内递送根据本发明的倍他司汀, 该文献出于所有目的以引用的方式整体并入本文中。

[0073] 在一些实施方案中, 可使用美国授权前公开案第2006/0045868号、第2006/0045869号、第2008/0299079号中所公开的包含诸如烷基糖苷的吸收增强剂的制剂或包含大豆来源的固醇糖苷(steryl glycoside)及固醇混合物作为吸收增强剂的制剂(Ando等人, Biological and Pharmaceutical Bulletin, 21 (8), 862–865) 来提供持续释放, 这些文件中的每一者出于所有目的以引用的方式并入本文中。在一些其他实施方案中, 可使用包含甘胆酸钠的微团或与脂肪酸(例如亚油酸)混合的甘胆酸钠的微团作为吸收增强剂的制剂作为持续释放制剂。吸收增强剂的其他实例包括环糊精、磷脂及壳聚糖。

[0074] 以下文献公开了基于诸如泊洛沙姆的热胶凝聚合物的例示性经鼻制剂: Sharma等人(Drug Dev Ind Pharm. 2014年7月; 40 (7) :869–78); Cho等人(J Pharm Sci. 2011年2月; 100 (2) :681–91); Choi等人(Int Forum Allergy Rhinol. 2017年7月; 7 (7) :705–711); 及 Balakrishnan等人(Molecules. 2015年3月4日; 20 (3) :4124–35), 这些文件中的每一者出于所有目的以引用的方式整体并入本文中。这些参考文献中所公开的制剂可经改适以便经鼻内递送根据本发明的倍他司汀。

[0075] 在一个实施方案中, 本发明的药物组合物包含表1中所公开的成分。在另一实施方案中, 本发明的药物组合物实质上类似于表1中所公开的组成。在一个实施方案中, 本发明

的药物组合物包含表1中所公开的成分,各成分的量有变化。

[0076] 表1-样品倍他司汀制剂

成分	量	浓度 (mg/ml)
二盐酸倍他司汀	5g*	50.0
苯扎氯铵	20mg	0.2
甘油	100mg	1.0
依地酸二钠	20mg	0.2
聚乙烯吡咯烷酮	1.25g	12.5

[0077]	聚乙二醇 400	3.75g	37.5
	磷酸氢二钠	97.5mg	0.975
	丙二醇	2g	20
	磷酸二氢钠	552.5mg	5.525
	1M 氢氧化钠	4.38mL**	pH 5.0
	注射用水	至 100mL	

[0078] 对于200mg/mL二盐酸倍他司汀制剂,可替换为*20g二盐酸倍他司汀及**9.3mL 1M氢氧化钠。

[0079] 药效动力学

[0080] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物在单次剂量投与本发明的药物组合物之后提供倍他司汀人类血浆浓度的可检测的C_{max}。在一个实施方案中,在单次剂量投与本发明的药物组合物之后倍他司汀人类血浆浓度的C_{max}为至少约0.2ng/mL或至少约0.5ng/mL。在一个实施方案中,在单次剂量投与约1mg至约250mg倍他司汀或药用盐之后测量C_{max}。在一个实施方案中,在单次剂量投与约5mg、约10mg、约20mg、约30mg、约40mg、约50mg、约60mg、约70mg、约80mg、约90mg、约100mg、约150mg或约200mg倍他司汀或药用盐之后测量C_{max}。在其他实施方案中,C_{max}对于经鼻内投与5mg倍他司汀剂量而言在约640pg/mL的约80%至约125%的范围内;对于经鼻内投与10mg倍他司汀剂量而言在约2000pg/mL的约80%至约125%的范围内;对于经鼻内投与20mg倍他司汀剂量而言在约4000pg/mL的约80%至约125%的范围内;且对于经鼻内投与40mg倍他司汀剂量而言在约10500pg/mL的约80%至约125%的范围内。在其他实施方案中,C_{max}对于经鼻内投与5mg倍他司汀剂量而言在约230至约1260pg/mL的约80%至约125%的范围内;对于经鼻内投与10mg倍他司汀剂量而言在约790至约3470pg/mL的约80%至约125%的范围内;对于经鼻内投与20mg倍他司汀剂量而言在约1900至约8300pg/mL的约80%至约125%的范围内;且对于经鼻内投与40mg倍他司汀剂量而言在约8000至约16000pg/mL的约80%至约125%的范围内。

[0081] 在一个实施方案中,C_{max}对于经鼻内投与5mg倍他司汀剂量而言在以下值的约80%至约125%的范围内:约500pg/mL、550pg/mL、600pg/mL、650pg/mL、700pg/mL、750pg/mL、800pg/mL、850pg/mL、900pg/mL、950pg/mL、1000pg/mL、1050pg/mL、1100pg/mL、1150pg/mL、1200pg/mL、1250pg/mL、1300pg/mL、1350pg/mL、1400pg/mL、1450pg/mL、1500pg/mL、1550pg/mL、1600pg/mL、1650pg/mL、1700pg/mL、1750pg/mL、1800pg/mL、1850pg/mL、1900pg/mL、1950pg/mL、2000pg/mL、2050pg/mL、2100pg/mL、2150pg/mL、2200pg/mL、2250pg/mL、2300pg/

mL、2350pg/mL、2400pg/mL、2450pg/mL、2500pg/mL、2550pg/mL、2600pg/mL、2650pg/mL、2700pg/mL、2750pg/mL、2800pg/mL、2850pg/mL、2900pg/mL、2950pg/mL或约3000pg/mL。

[0082] 在其他实施方案中,C_{max}对于经鼻内投与5mg倍他司汀剂量而言在以下值的约80%至约125%的范围内:约600至约3000pg/mL、约600至约2800pg/mL、约600至约2600pg/mL、约600至约2400pg/mL、约600至约2200pg/mL、约600至约2000pg/mL、约600至约1800pg/mL、约600至约1600pg/mL、约600至约1400pg/mL、约600至约1200pg/mL、约600至约1000pg/mL、约500至约2500pg/mL、约500至约2300pg/mL、约500至约2100pg/mL、约500至约1900pg/mL、约500至约1700pg/mL、约500至约1500pg/mL、约500至约1300pg/mL或约500至约1100pg/mL。

[0083] 在一个实施方案中,C_{max}对于经鼻内投与10mg倍他司汀剂量而言在以下值的约80%至约125%的范围内:约1800pg/mL、2000pg/mL、2200pg/mL、2400pg/mL、2600pg/mL、2800pg/mL、3000pg/mL、3200pg/mL、3400pg/mL、3600pg/mL、3800pg/mL、4000pg/mL、4200pg/mL、4400pg/mL、4600pg/mL、4800pg/mL、5000pg/mL、5200pg/mL、5400pg/mL、5600pg/mL、5800pg/mL、6000pg/mL、6200pg/mL、6400pg/mL、6600pg/mL、6800pg/mL、7000pg/mL、7200pg/mL、7400pg/mL、7600、7800pg/mL或约8000pg/mL。

[0084] 在其他实施方案中,C_{max}对于经鼻内投与10mg倍他司汀剂量而言在以下值的约80%至约125%的范围内:约1800至约4500pg/mL、约2000至约5000pg/mL、约2200至约5500pg/mL、约2500至约5500pg/mL、约1600至约3000pg/mL、约1600至约3300pg/mL或约1600至约3500pg/mL。在一个实施方案中,C_{max}对于经鼻内投与20mg倍他司汀剂量而言在以下值的约80%至约125%的范围内:约3600pg/mL、3800pg/mL、4000pg/mL、4200pg/mL、4400pg/mL、4600pg/mL、4800pg/mL、5000pg/mL、5200pg/mL、5400pg/mL、5600pg/mL、5800pg/mL、6000pg/mL、6200pg/mL、6400pg/mL、6600pg/mL、6800pg/mL、7000pg/mL、7200pg/mL、7400pg/mL、7600pg/mL、7800pg/mL、8000pg/mL、8200pg/mL、8400pg/mL、8600pg/mL、8800pg/mL或9000pg/mL。

[0085] 在其他实施方案中,C_{max}对于经鼻内投与20mg倍他司汀剂量而言在以下值的约80%至约125%的范围内:约3000至约8000pg/mL、约3000至约7700pg/mL、约3000至约7500pg/mL、约3000至约7300pg/mL、约3000至约7100pg/mL、约3000至约6900pg/mL、约3000至约6700pg/mL、约3000至约6500pg/mL、约3000至约6300pg/mL、约3000至约6100pg/mL、约3000至约5800pg/mL、约3000至约5600pg/mL、约3000至约5400pg/mL、约3000至约5200pg/mL、约3000至约5000pg/mL、约3250至约8000pg/mL、约3250至约7750pg/mL、约3250至约7500pg/mL、约3250至约7250pg/mL、约3250至约7000pg/mL、约3250至约6800pg/mL、约3250至约6600pg/mL、约3250至约6400pg/mL、约3250至约6200pg/mL、约3250至约6000pg/mL、约3250至约5800pg/mL、约3250至约5600pg/mL、约3250至约5400pg/mL、约3250至约5200pg/mL、约3250至约5000pg/mL、约3250至约4800pg/mL、约3500至约8000pg/mL、约3500至约7800pg/mL、约3500至约7600pg/mL、约3500至约7400pg/mL、约3500至约7200pg/mL、约3500至约7000pg/mL、约3500至约6800pg/mL、约3500至约6600pg/mL、约3500至约6400pg/mL、约3500至约6200pg/mL、约3500至约6000pg/mL、约3500至约5800pg/mL、约3500至约5600pg/mL、约3500至约5400pg/mL、约3500至约5200pg/mL、约3500至约5000pg/mL、约3700至约7000pg/mL、约3700至约6800pg/mL、约3700至约6600pg/mL、约3700至约6400pg/mL、约3700至约6200pg/mL、约3500至约5100pg/mL、约3700至约7500pg/mL、约3700至约7200pg/mL、约3700至约7000pg/mL、约3700至约6800pg/mL、约3700至约6500pg/mL、约3700至约6300pg/mL、约3700至约6100pg/mL、约3700至约5900pg/mL、约3700至约5700pg/mL、约

3700至约5500pg/mL、约3700至约5300pg/mL或约3700至约5100pg/mL。

[0086] 在一个实施方案中,C_{max}对于经鼻内投与40mg倍他司汀剂量而言在以下值的约80%至约125%的范围内:约8000pg/mL、8500pg/mL、9000pg/mL、9500pg/mL、9800pg/mL、10000pg/mL、10300pg/mL、10500pg/mL、10750pg/mL、11000pg/mL、11250pg/mL、11500pg/mL、11750pg/mL、12000pg/mL、12250pg/mL、12500pg/mL、12750pg/mL、13000pg/mL、13250pg/mL、13500pg/mL、13750pg/mL、14000pg/mL、14250pg/mL、14500pg/mL、14750pg/mL、15000pg/mL、15250pg/mL、15500pg/mL、15750pg/mL、16000pg/mL、16500pg/mL、17000pg/mL、17500pg/mL、18000pg/mL、18500pg/mL、19000pg/mL、19500pg/mL或20000pg/mL。

[0087] 在其他实施方案中,C_{max}对于经鼻内投与40mg倍他司汀剂量而言在以下值的约80%至约125%的范围内:约8000至约20000pg/mL、约8000至约19000pg/mL、约8000至约18500pg/mL、约8000至约18000pg/mL、约8000至约17500pg/mL、约8000至约17000pg/mL、约8000至约16500pg/mL、约8000至约16000pg/mL、约8000至约15500pg/mL、约8000至约15000pg/mL、约8000至约14500pg/mL、约8000至约14000pg/mL、约8000至约13500pg/mL、约8000至约13000pg/mL、约8000至约12500pg/mL、约9000至约19500pg/mL、约9000至约19000pg/mL、约9000至约18500pg/mL、约9000至约18000pg/mL、约9000至约17500pg/mL、约9000至约17000pg/mL、约9000至约16500pg/mL、约9000至约16000pg/mL、约9000至约15500pg/mL、约9000至约15000pg/mL、约9000至约15000pg/mL、约9000至约14500pg/mL、约9000至约14000pg/mL、约9000至约13500pg/mL、约9000至约13000pg/mL、约10000至约18500pg/mL、约10000至约18000pg/mL、约10000至约17500pg/mL、约10000至约17000pg/mL、约10000至约16500pg/mL、约10000至约16000pg/mL、约10000至约15500pg/mL、约10000至约15000pg/mL、约10000至约14500pg/mL或约10000至约14000pg/mL。

[0088] 在一个实施方案中,C_{max}对于经鼻内投与60mg倍他司汀剂量而言在以下值的约80%至约125%的范围内:约14000pg/mL、14250pg/mL、14500pg/mL、14750pg/mL、15000pg/mL、15250pg/mL、15500pg/mL、15750pg/mL、16000pg/mL、16250pg/mL、16500pg/mL、16750pg/mL、17000pg/mL、17250pg/mL、17500pg/mL、17750pg/mL、18000pg/mL、18250pg/mL、18500pg/mL或19000pg/mL。

[0089] 在其他实施方案中,C_{max}对于经鼻内投与60mg倍他司汀剂量而言在以下值的约80%至约125%的范围内:约13500至约19000pg/mL、约13500至约18500pg/mL、约13500至约18250pg/mL、约13500至约18000pg/mL、约13500至约17750pg/mL、约13500至约17500pg/mL、约13500至约17250pg/mL、约13500至约17000pg/mL、约13500至约16500pg/mL、约13500至约16000pg/mL、约14000至约19000pg/mL、约14000至约18500pg/mL、约14000至约18250pg/mL、约14000至约18000pg/mL、约14000至约17750pg/mL、约14000至约17500pg/mL、约14000至约17250pg/mL、约14000至约17000pg/mL、约14000至约16500pg/mL、约14000至约16000pg/mL、约14500至约18500pg/mL、约14500至约18250pg/mL、约14500至约18000pg/mL、约14500至约17750pg/mL、约14500至约17500pg/mL、约14500至约17250pg/mL、约14500至约17000pg/mL、约14500至约16500pg/mL或约14500至约16000pg/mL。

[0090] 在一个实施方案中,C_{max}对于经鼻内投与80mg倍他司汀剂量而言在以下值的约80%至约125%的范围内:约18000pg/mL、18500pg/mL、19000pg/mL、19250pg/mL、19500pg/mL、19750pg/mL、20000pg/mL、20250pg/mL、20500pg/mL、20750pg/mL、21000pg/mL、21250pg/

mL、21500pg/mL、21750pg/mL、22000pg/mL、22250pg/mL、22500pg/mL、22750pg/mL、23000pg/mL、23250pg/mL、23500pg/mL、23750pg/mL或24000pg/mL。

[0091] 在其他实施方案中, C_{max} 对于经鼻内投与80mg倍他司汀剂量而言在以下值的约80%至约125%的范围内: 约18000至约25000pg/mL、约18000至约24500pg/mL、约18000至约24000pg/mL、约18000至约23750pg/mL、约18000至约23500pg/mL、约18000至约23250pg/mL、约18000至约23000pg/mL、约18000至约22750pg/mL、约18000至约22500pg/mL、约18000至约22250pg/mL、约18000至约22000pg/mL、约18500至约25000pg/mL、约18500至约24500pg/mL、约18500至约24000pg/mL、约18500至约23750pg/mL、约18500至约23500pg/mL、约18500至约23250pg/mL、约18500至约23000pg/mL、约18500至约22750pg/mL、约18500至约22500pg/mL、约18500至约22250pg/mL、约18500至约22000pg/mL、约19000至约25000pg/mL、约19000至约24500pg/mL、约19000至约24250pg/mL、约19000至约24000pg/mL、约19000至约23750pg/mL、约19000至约23500pg/mL、约19000至约23250pg/mL、约19000至约23000pg/mL、约19000至约22750pg/mL、约19000至约22500pg/mL、约19000至约22250pg/mL、约19000至约22000pg/mL、约19500至约24500pg/mL、约19500至约24250pg/mL、约19500至约24000pg/mL、约19500至约23750pg/mL、约19500至约23500pg/mL、约19500至约23250pg/mL、约19500至约23000pg/mL、约19500至约22750pg/mL、约19500至约22500pg/mL、约19500至约22250pg/mL或约19500至约22000pg/mL。

[0092] 在一个实施方案中, 在单次剂量投与本发明的鼻内药物组合物之后倍他司汀人类血浆浓度的 C_{max} 为至少约0.2ng/mL或至少约0.5ng/mL。在一个实施方案中, 在单次剂量投与本发明的鼻内药物组合物之后倍他司汀人类血浆浓度的 C_{max} 为至少约0.2ng/mL、至少约0.3ng/mL、至少约0.4ng/mL、至少约0.5ng/mL、至少约0.6ng/mL、至少约0.7ng/mL、至少约0.8ng/mL、至少约0.9ng/mL、至少约1ng/mL、至少约1.5ng/mL、至少约2ng/mL、至少约2.5ng/mL、至少约3ng/mL、至少约3.5ng/mL、至少约4ng/mL、至少约4.5ng/mL、至少约5ng/mL、至少约5.5ng/mL、至少约6ng/mL、至少约7.5ng/mL、至少约8ng/mL、至少约8.5ng/mL、至少约9ng/mL、至少约9.5ng/mL或至少约10ng/mL。

[0093] 在一个实施方案中, 在单次剂量投与本发明的鼻内药物组合物之后倍他司汀人类血浆浓度的 C_{max} 为至少约10ng/mL、至少约11ng/mL、至少约12ng/mL、至少约13ng/mL、至少约14ng/mL、至少约15ng/mL、至少约16ng/mL、至少约17ng/mL、至少约18ng/mL、至少约19ng/mL、至少约20ng/mL、至少约21ng/mL、至少约22ng/mL、至少约23ng/mL、至少约24ng/mL、至少约25ng/mL、至少约26ng/mL、至少约27ng/mL、至少约28ng/mL、至少约29ng/mL或至少约30ng/mL。

[0094] 在一个实施方案中, 在单次剂量投与本发明的鼻内药物组合物之后倍他司汀人类血浆浓度的 C_{max} 为至少约3.5ng/mL。在一个实施方案中, 在单次剂量投与包含约1mg至约200mg倍他司汀或药用盐的鼻内药物组合物之后测量倍他司汀人类血浆浓度的 C_{max} 。在一个实施方案中, 在单次鼻内剂量投与以下量的倍他司汀或药用盐之后测量 C_{max} : 约5mg、6mg、约7mg、约8mg、约9mg、约10mg、约11mg、约12mg、约13mg、约14mg、约15mg、约16mg、约17mg、约18mg、约19mg、约20mg、约21mg、约22mg、约23mg、约24mg、约25mg、约26mg、约27mg、约28mg、约29mg、约30mg、约31mg、约32mg、约33mg、约34mg、约35mg、约36mg、约37mg、约38mg、约39mg、约40mg、约41mg、约42mg、约43mg、约44mg、约45mg、约46mg、约47mg、约48mg、约49mg、约50mg、约

51mg、约52mg、约53mg、约54mg、约55mg、约56mg、约57mg、约58mg、约59mg、约60mg、约61mg、约62mg、约63mg、约64mg、约65mg、约66mg、约67mg、约68mg、约69mg、约70mg、约71mg、约72mg、约73mg、约74mg、约75mg、约76mg、约77mg、约78mg、约79mg、约80mg、约81mg、约82mg、约83mg、约84mg、约85mg、约86mg、约87mg、约88mg、约89mg、约90mg、约91mg、约92mg、约93mg、约94mg、约95mg、约96mg、约97mg、约98mg、约99mg或约100mg。

[0095] 在一个实施方案中,在单次鼻内剂量投与约20mg或约40mg倍他司汀或药用盐之后测量 C_{max} 。在另一实施方案中,在单次鼻内剂量投与以下量的倍他司汀或药用盐之后测量 C_{max} :约5mg、约10mg、约15mg、约20mg、约30mg、约40mg、约50mg、约60mg、约70mg、约80mg、约90mg、约100mg、约150mg或约200mg。

[0096] 在一个实施方案中,本发明的鼻内药物组合物显示出良好耐受性及倍他司汀血浆浓度的剂量依赖性增加,比经口倍他司汀投与之后可检测到的倍他司汀血浆浓度更高。

[0097] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物在单次剂量投与本发明的药物组合物之后提供倍他司汀人类血浆浓度的 t_{max} 。在一个实施方案中,在单次剂量投与本发明的药物组合物之后倍他司汀人类血浆浓度的 t_{max} 为约0.05h或0.05h以上、0.06h或0.06h以上、0.07h或0.07h以上、约0.08h或0.08h以上、约0.09h或0.09h以上、约0.1h或0.1h以上、约0.11h或0.11h以上、约0.12h或0.12h以上、约0.13h或0.13h以上、约0.14h或0.14h以上、约0.15h或0.15h以上、约0.16h或0.16h以上、约0.17h或0.17h以上、约0.18h或0.18h以上、约0.19h或0.19h以上、约0.2h或0.2h以上、约0.25h或0.25h以上、或者约0.3h或0.3h以上。在一个实施方案中,在单次剂量投与约1mg至约250mg倍他司汀或药用盐之后测量 t_{max} 。在一个实施方案中,在单次剂量投与约5mg、约10mg、约20mg、约30mg、约40mg、约50mg、约60mg、约70mg、约80mg、约90mg、约100mg、约150mg或约200mg倍他司汀或药用盐之后测量 t_{max} 。

[0098] 在一个实施方案中,在单次剂量投与本发明的鼻内药物组合物之后倍他司汀人类血浆浓度的 t_{max} 为约0.05h或0.05h以上、0.06h或0.06h以上、0.07h或0.07h以上、约0.08h或0.08h以上、约0.09h或0.09h以上、约0.1h或0.1h以上、约0.11h或0.11h以上、约0.12h或0.12h以上、约0.13h或0.13h以上、约0.14h或0.14h以上、约0.15h或0.15h以上、约0.16h或0.16h以上、约0.17h或0.17h以上、约0.18h或0.18h以上、约0.19h或0.19h以上、约0.2h或0.2h以上、约0.25h或0.25h以上、或者约0.3h或0.3h以上。在一个实施方案中,在单次剂量投与本发明的鼻内药物组合物之后倍他司汀人类血浆浓度的 t_{max} 为约0.09h或0.09h以上、约0.1h或0.1h以上、约0.11h或0.11h以上、或者约0.12h或0.12h以上。在一个实施方案中,在单次剂量投与包含约1mg至约200mg倍他司汀或药用盐的鼻内药物组合物之后测定倍他司汀人类血浆浓度的 t_{max} 。在一个实施方案中,在单次鼻内剂量投与以下量的倍他司汀或药用盐之后测定 t_{max} :约5mg、6mg、约7mg、约8mg、约9mg、约10mg、约11mg、约12mg、约13mg、约14mg、约15mg、约16mg、约17mg、约18mg、约19mg、约20mg、约21mg、约22mg、约23mg、约24mg、约25mg、约26mg、约27mg、约28mg、约29mg、约30mg、约31mg、约32mg、约33mg、约34mg、约35mg、约36mg、约37mg、约38mg、约39mg、约40mg、约41mg、约42mg、约43mg、约44mg、约45mg、约46mg、约47mg、约48mg、约49mg、约50mg、约51mg、约52mg、约53mg、约54mg、约55mg、约56mg、约57mg、约58mg、约59mg、约60mg、约61mg、约62mg、约63mg、约64mg、约65mg、约66mg、约67mg、约68mg、约69mg、约70mg、约71mg、约72mg、约73mg、约74mg、约75mg、约76mg、约77mg、约78mg、约79mg、约80mg、约81mg、约82mg、约83mg、约84mg、约85mg、约86mg、约87mg、约88mg、约89mg、约90mg、约91mg、约92mg、约93mg、约94mg、约95mg、约96mg、约97mg、约98mg、约99mg或约100mg。

91mg、约92mg、约93mg、约94mg、约95mg、约96mg、约97mg、约98mg、约99mg或约100mg。

[0099] 在一个实施方案中,在单次鼻内剂量投与约20mg或约40mg倍他司汀或药用盐之后测定 t_{max} 。在另一实施方案中,在单次鼻内剂量投与以下量的倍他司汀或药用盐之后测定 t_{max} :约5mg、约10mg、约15mg、约20mg、约30mg、约40mg、约50mg、约60mg、约70mg、约80mg、约90mg、约100mg、约150mg或约200mg。

[0100] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物在单次剂量投与本发明的药物组合物之后提供以下的倍他司汀人类血浆浓度的 $AUC_{0-\text{最后}}$:至少约50h*pg/mL、至少约100h*pg/mL、至少约200h*pg/mL、至少约250h*pg/mL、至少约300h*pg/mL、至少约400h*pg/mL、至少约500h*pg/mL、至少约600h*pg/mL、至少约700h*pg/mL、至少约800h*pg/mL、至少约900h*pg/mL、至少约1000h*pg/mL、至少约1100h*pg/mL、至少约1200h*pg/mL、至少约1300h*pg/mL、至少约1400h*pg/mL、至少约1500h*pg/mL、至少约1600h*pg/mL、至少约1700h*pg/mL、至少约1800h*pg/mL、至少约1900h*pg/mL、至少约2000h*pg/mL、至少约2100h*pg/mL、至少约2200h*pg/mL、至少约2300h*pg/mL、至少约2400h*pg/mL、至少约2500h*pg/mL、至少约2600h*pg/mL、至少约2700h*pg/mL、至少约2800h*pg/mL、至少约2900h*pg/mL、至少约3000h*pg/mL、至少约3100h*pg/mL、至少约3200h*pg/mL、至少约3300h*pg/mL、至少约3400h*pg/mL或至少约3500h*pg/mL。在一个实施方案中,在单次剂量投与约1mg至约250mg倍他司汀或药用盐之后测量 $AUC_{0-\text{最后}}$ 。

[0101] 在一个实施方案中,在单次剂量投与本发明的鼻内药物组合物之后倍他司汀人类血浆浓度的 $AUC_{0-\text{最后}}$ 为至少约0.05h*ng/mL、至少约0.1h*ng/mL、至少约0.2h*ng/mL、至少约0.25h*ng/mL、至少约0.3h*ng/mL、至少约0.4h*ng/mL、至少约0.5h*ng/mL、至少约0.6h*ng/mL、至少约0.7h*ng/mL、至少约0.8h*ng/mL、至少约0.9h*ng/mL、至少约1.0h*ng/mL、至少约1.1h*ng/mL、至少约1.2h*ng/mL、至少约1.3h*ng/mL、至少约1.4h*ng/mL、至少约1.5h*ng/mL、至少约1.6h*ng/mL、至少约1.7h*ng/mL、至少约1.8h*ng/mL、至少约1.9h*ng/mL、至少约2.0h*ng/mL、至少约2.1h*ng/mL、至少约2.2h*ng/mL、至少约2.3h*ng/mL、至少约2.4h*ng/mL、至少约2.5h*ng/mL、至少约2.6h*ng/mL、至少约2.7h*ng/mL、至少约2.8h*ng/mL、至少约2.9h*ng/mL、至少约3.0h*ng/mL、至少约3.1h*ng/mL、至少约3.2h*ng/mL、至少约3.3h*ng/mL、至少约3.4h*ng/mL、至少约3.5h*ng/mL、至少约3.6h*ng/mL、至少约3.7h*ng/mL、至少约3.8h*ng/mL、至少约3.9h*ng/mL、至少约4.0h*ng/mL。在一个实施方案中,在单次剂量投与本发明的鼻内药物组合物之后倍他司汀人类血浆浓度的 $AUC_{0-\text{最后}}$ 为至少约1.5h*ng/mL或至少约3.0h*ng/mL。

[0102] 在一个实施方案中,在单次剂量投与包含约1mg至约200mg倍他司汀或药用盐的鼻内药物组合物之后测定倍他司汀人类血浆浓度的 $AUC_{0-\text{最后}}$ 。在一个实施方案中,在以下量的倍他司汀或药用盐的单次鼻内剂量之后测定 $AUC_{0-\text{最后}}$:约5mg、6mg、约7mg、约8mg、约9mg、约10mg、约11mg、约12mg、约13mg、约14mg、约15mg、约16mg、约17mg、约18mg、约19mg、约20mg、约21mg、约22mg、约23mg、约24mg、约25mg、约26mg、约27mg、约28mg、约29mg、约30mg、约31mg、约32mg、约33mg、约34mg、约35mg、约36mg、约37mg、约38mg、约39mg、约40mg、约41mg、约42mg、约43mg、约44mg、约45mg、约46mg、约47mg、约48mg、约49mg、约50mg、约51mg、约52mg、约53mg、约54mg、约55mg、约56mg、约57mg、约58mg、约59mg、约60mg、约61mg、约62mg、约63mg、约64mg、约65mg、约66mg、约67mg、约68mg、约69mg、约70mg、约71mg、约72mg、约73mg、约74mg、约75mg、约

76mg、约77mg、约78mg、约79mg、约80mg、约81mg、约82mg、约83mg、约84mg、约85mg、约86mg、约87mg、约88mg、约89mg、约90mg、约91mg、约92mg、约93mg、约94mg、约95mg、约96mg、约97mg、约98mg、约99mg或约100mg。在一个实施方案中,在单次鼻内剂量投与约20mg或约40mg倍他司汀或药用盐之后测定AUC_{0-最后}。在另一实施方案中,在单次鼻内剂量投与以下量的倍他司汀或药用盐之后测定AUC_{0-最后}:约5mg、约10mg、约15mg、约20mg、约30mg、约40mg、约50mg、约60mg、约70mg、约80mg、约90mg、约100mg、约150mg或约200mg。

[0103] 在各种实施方案中,AUC_{0-最后}对于经鼻内投与5mg倍他司汀剂量而言在约210pg*h/mL的约80%至125%的范围内;对于经鼻内投与10mg倍他司汀剂量而言在约500pg*h/mL的约80%至125%的范围内;对于经鼻内投与20mg倍他司汀剂量而言在约1600pg*h/mL的约80%至125%的范围内;且对于经鼻内投与40mg倍他司汀剂量在约3500pg*h/mL的约80%至125%的范围内。

[0104] 在一些实施方案中,AUC_{0-最后}对于经鼻内投与5mg倍他司汀剂量而言在以下值的约80%至约125%的范围内:约200pg*h/mL、300pg*h/mL、400pg*h/mL、500pg*h/mL、600pg*h/mL、700pg*h/mL、800pg*h/mL、900pg*h/mL、1000pg*h/mL、1100pg*h/mL、1200pg*h/mL、1300pg*h/mL、1400pg*h/mL或1500pg*h/mL。

[0105] 在一些其他实施方案中,AUC_{0-最后}对于经鼻内投与5mg倍他司汀剂量而言在以下值的约80%至约125%的范围内:约200至约500pg*h/mL、约200至约600pg*h/mL、约300至约700pg*h/mL、约400至约800pg*h/mL、约500至约1000pg*h/mL、约600至约1100pg*h/mL、约750至约1250pg*h/mL或约800至约1400pg*h/mL。

[0106] 在一些实施方案中,AUC_{0-最后}对于经鼻内投与10mg倍他司汀剂量而言在以下值的约80%至约125%的范围内:约500pg*h/mL、600pg*h/mL、700pg*h/mL、800pg*h/mL、900pg*h/mL、1000pg*h/mL、1100pg*h/mL、1200pg*h/mL、1300pg*h/mL、1400pg*h/mL或1500pg*h/mL。

[0107] 在一些其他实施方案中,AUC_{0-最后}对于经鼻内投与10mg倍他司汀剂量而言在以下值的约80%至约125%的范围内:约400至约800pg*h/mL、约500至约800pg*h/mL、约500至约900pg*h/mL、约500至约1000pg*h/mL、约500至约1200pg*h/mL、约600至约1000pg*h/mL、约600至约1100pg*h/mL、约600至约1200pg*h/mL、约700至约1100pg*h/mL、约700至约1200pg*h/mL、约800至约1300pg*h/mL、约800至约1200pg*h/mL或约900至约1200pg*h/mL。

[0108] 在一些实施方案中,AUC_{0-最后}对于经鼻内投与20mg倍他司汀剂量而言在以下值的约80%至约125%的范围内:约1500pg*h/mL、1600pg*h/mL、1700pg*h/mL、1800pg*h/mL、1900pg*h/mL、2000pg*h/mL、2100pg*h/mL、2200pg*h/mL、2300pg*h/mL、2400pg*h/mL、2500pg*h/mL、2600pg*h/mL、2700pg*h/mL、2800pg*h/mL、2900pg*h/mL或3000pg*h/mL。

[0109] 在一些其他实施方案中,AUC_{0-最后}对于经鼻内投与20mg倍他司汀剂量而言在以下值的约80%至约125%的范围内:约1500至约2000pg*h/mL、约1500至约2200pg*h/mL、约1600至约2100pg*h/mL、约1700至约2200pg*h/mL、约1700至约2400pg*h/mL、约1800至约2400pg*h/mL、约1900至约2500pg*h/mL、约2000至约2500pg*h/mL、约2100至约2700pg*h/mL或约2200至约2900pg*h/mL。

[0110] 在一些实施方案中,AUC_{0-最后}对于经鼻内投与40mg倍他司汀剂量而言在以下值的约80%至约125%的范围内:约3300pg*h/mL、3400pg*h/mL、3500pg*h/mL、3600pg*h/mL、3700pg*h/mL、3800pg*h/mL、3900pg*h/mL、4000pg*h/mL、4100pg*h/mL、4250pg*h/mL、

4500pg*h/mL、4750pg*h/mL、5000pg*h/mL、5250pg*h/mL、5500pg*h/mL、5750pg*h/mL、6000pg*h/mL、6250pg*h/mL、6500pg*h/mL或7000pg*h/mL。

[0111] 在一些其他实施方案中,AUC_{0-最后}对于经鼻内投与40mg倍他司汀剂量而言在以下值的约80%至约125%的范围内:约3300至约3800pg*h/mL、约3300至约4000pg*h/mL、约3300至约4200pg*h/mL、约3300至约4500pg*h/mL、约3500至约4000pg*h/mL、约3500至约4200pg*h/mL、约3500至约4500pg*h/mL、约3750至约4250pg*h/mL、约3750至约4500pg*h/mL、约3750至约4750pg*h/mL、约4000至约5000pg*h/mL或约4000至约5500pg*h/mL。

[0112] 在一些实施方案中,AUC_{0-最后}对于经鼻内投与60mg倍他司汀剂量而言在以下值的约80%至约125%的范围内:约5300pg*h/mL、5400pg*h/mL、5500pg*h/mL、约5750pg*h/mL、6000pg*h/mL、6250pg*h/mL、6500pg*h/mL、6750pg*h/mL、7000pg*h/mL、7250pg*h/mL、7500pg*h/mL、7750pg*h/mL或约8000pg*h/mL。

[0113] 在一些其他实施方案中,AUC_{0-最后}对于经鼻内投与60mg倍他司汀剂量而言在以下值的约80%至约125%的范围内:约5300至约5800pg*h/mL、约5400至约5900pg*h/mL、约5500至约6000pg*h/mL、约5400至约6200pg*h/mL、约5500至约6400pg*h/mL、约5500至约6700pg*h/mL、约5500至约6900pg*h/mL、约5700至约6300pg*h/mL、约5700至约6500pg*h/mL、约5700至约6700pg*h/mL、约5900至约6500pg*h/mL、约5900至约6700pg*h/mL、约6000至约7250pg*h/mL、约6000至约7000pg*h/mL、约6000至约7500pg*h/mL。

[0114] 在一些实施方案中,AUC_{0-最后}对于经鼻内投与80mg倍他司汀剂量而言在以下值的约80%至约125%的范围内:约7500pg*h/mL、7750pg*h/mL、8000pg*h/mL、8250pg*h/mL、8500pg*h/mL、8750pg*h/mL、9000pg*h/mL、9250pg*h/mL、9500pg*h/mL、9750pg*h/mL或10000pg*h/mL。

[0115] 在一些其他实施方案中,AUC_{0-最后}对于经鼻内投与80mg倍他司汀剂量而言在以下值的约80%至约125%的范围内:约7300至约8000pg*h/mL、约7500至约8200pg*h/mL、约7500至约8000pg*h/mL、约7500至约8500pg*h/mL、约7750至约8500pg*h/mL、约7750至约8750pg*h/mL、约8000至约8500pg*h/mL、约8000至约8750pg*h/mL、约8000至约9000pg*h/mL、约8250至约9000pg*h/mL、约8250至约8750pg*h/mL、约8250至约9250pg*h/mL、约8500至约9500pg*h/mL或约8500至约9000pg*h/mL。

[0116] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物在单次剂量投与本发明的药物组合物之后提供以下的倍他司汀人类血浆浓度的AUC_{0-∞}:至少约100h*pg/mL、至少约200h*pg/mL、至少约250h*pg/mL、至少约300h*pg/mL、至少约400h*pg/mL、至少约500h*pg/mL、至少约600h*pg/mL、至少约700h*pg/mL、至少约800h*pg/mL、至少约900h*pg/mL、至少约1000h*pg/mL、至少约1100h*pg/mL、至少约1200h*pg/mL、至少约1300h*pg/mL、至少约1400h*pg/mL、至少约1500h*pg/mL、至少约1600h*pg/mL、至少约1700h*pg/mL、至少约1800h*pg/mL、至少约1900h*pg/mL、至少约2000h*pg/mL、至少约2100h*pg/mL、至少约2200h*pg/mL、至少约2300h*pg/mL、至少约2400h*pg/mL、至少约2500h*Pg/mL、至少约2600h*pg/mL、至少约2700h*pg/mL、至少约2800h*pg/mL、至少约2900h*pg/mL、至少约3000h*pg/mL、至少约3100h*pg/mL、至少约3200h*pg/mL、至少约3300h*pg/mL、至少约3400h*pg/mL或至少约3500h*pg/mL。在一个实施方案中,在单次剂量投与约1mg至约250mg倍他司汀或药用盐之后测量AUC_{0-∞}。

[0117] 在一个实施方案中,在单次剂量投与本发明的鼻内药物组合物之后倍他司汀人类血浆浓度的 $AUC_{0-\infty}$ 为至少约0.1h*ng/mL、至少约0.2h*ng/mL、至少约0.25h*ng/mL、至少约0.3h*ng/mL、至少约0.4h*ng/mL、至少约0.5h*ng/mL、至少约0.6h*ng/mL、至少约0.7h*ng/mL、至少约0.8h*ng/mL、至少约0.9h*ng/mL、至少约1.0h*ng/mL、至少约1.1h*ng/mL、至少约1.2h*ng/mL、至少约1.3h*ng/mL、至少约1.4h*ng/mL、至少约1.5h*ng/mL、至少约1.6h*ng/mL、至少约1.7h*ng/mL、至少约1.8h*ng/mL、至少约1.9h*ng/mL、至少约2.0h*ng/mL、至少约2.1h*ng/mL、至少约2.2h*ng/mL、至少约2.3h*ng/mL、至少约2.4h*ng/mL、至少约2.5h*ng/mL、至少约2.6h*ng/mL、至少约2.7h*ng/mL、至少约2.8h*ng/mL、至少约2.9h*ng/mL、至少约3.0h*ng/mL、至少约3.1h*ng/mL、至少约3.2h*ng/mL、至少约3.3h*ng/mL、至少约3.4h*ng/mL、至少约3.5h*ng/mL、至少约3.6h*ng/mL、至少约3.7h*ng/mL、至少约3.8h*ng/mL、至少约3.9h*ng/mL、至少约4.0h*ng/mL。在一个实施方案中,在单次剂量投与本发明的鼻内药物组合物之后倍他司汀人类血浆浓度的 $AUC_{0-\infty}$ 为至少约1.5h*ng/mL或至少约3.0h*ng/mL。

[0118] 在一个实施方案中,在单次剂量投与包含约1mg至约200mg倍他司汀或药用盐的鼻内药物组合物之后测定倍他司汀人类血浆浓度的 $AUC_{0-\infty}$ 。在一个实施方案中,在以下量的倍他司汀或药用盐的单次鼻内剂量之后测定 $AUC_{0-\infty}$:约5mg、6mg、约7mg、约8mg、约9mg、约10mg、约11mg、约12mg、约13mg、约14mg、约15mg、约16mg、约17mg、约18mg、约19mg、约20mg、约21mg、约22mg、约23mg、约24mg、约25mg、约26mg、约27mg、约28mg、约29mg、约30mg、约31mg、约32mg、约33mg、约34mg、约35mg、约36mg、约37mg、约38mg、约39mg、约40mg、约41mg、约42mg、约43mg、约44mg、约45mg、约46mg、约47mg、约48mg、约49mg、约50mg、约51mg、约52mg、约53mg、约54mg、约55mg、约56mg、约57mg、约58mg、约59mg、约60mg、约61mg、约62mg、约63mg、约64mg、约65mg、约66mg、约67mg、约68mg、约69mg、约70mg、约71mg、约72mg、约73mg、约74mg、约75mg、约76mg、约77mg、约78mg、约79mg、约80mg、约81mg、约82mg、约83mg、约84mg、约85mg、约86mg、约87mg、约88mg、约89mg、约90mg、约91mg、约92mg、约93mg、约94mg、约95mg、约96mg、约97mg、约98mg、约99mg或约100mg。在一个实施方案中,在单次鼻内剂量投与约20mg或约40mg倍他司汀或药用盐之后测定 $AUC_{0-\infty}$ 。在另一实施方案中,在单次鼻内剂量投与以下量的倍他司汀或药用盐之后测定 $AUC_{0-\infty}$:约5mg、约10mg、约15mg、约20mg、约30mg、约40mg、约50mg、约60mg、约70mg、约80mg、约90mg、约100mg、约150mg或约200mg。

[0119] 在各种实施方案中,倍他司汀的 $AUC_{0-\infty}$ 对于经鼻内投与5mg倍他司汀剂量而言在约275pg*h/mL的约80%至125%的范围内;对于经鼻内投与10mg倍他司汀剂量而言在约700pg*h/mL的约80%至125%的范围内;对于经鼻内投与20mg倍他司汀剂量而言在约1630pg*h/mL的约80%至125%的范围内;且对于经鼻内投与40mg倍他司汀剂量在约2940pg*h/mL的约80%至125%的范围内。

[0120] 在一些实施方案中, $AUC_{0-\infty}$ 对于经鼻内投与5mg倍他司汀剂量而言在以下值的约80%至约125%的范围内:约250pg*h/mL、275pg*h/mL、300pg*h/mL、350pg*h/mL、400pg*h/mL、450pg*h/mL、500pg*h/mL、600pg*h/mL、700pg*h/mL、800pg*h/mL、900pg*h/mL或1000pg*h/mL。

[0121] 在一些其他实施方案中, $AUC_{0-\infty}$ 对于经鼻内投与5mg倍他司汀剂量而言在以下值的约80%至约125%的范围内:约250至约350pg*h/mL、约250至约500pg*h/mL、约275至约375pg*h/mL、约275至约475pg*h/mL、约275至约575pg*h/mL、约250至850pg*h/mL、约300至

约800pg*h/mL、约300至约700pg*h/mL、约400至约800pg*h/mL、约500至约1000pg*h/mL、约750至约1250pg*h/mL或约750至约1500pg*h/mL。

[0122] 在一些实施方案中,AUC_{0-∞}对于经鼻内投与10mg倍他司汀剂量而言在以下值的约80%至约125%的范围内:约650pg*h/mL、约700pg*h/mL、约800pg*h/mL、约900pg*h/mL、约1000pg*h/mL、约1250pg*h/mL、约1500pg*h/mL、约1750pg*h/mL或约2000pg*h/mL。

[0123] 在一些其他实施方案中,AUC_{0-∞}对于经鼻内投与10mg倍他司汀剂量而言在以下值的约80%至约125%的范围内:约650至约1000pg*h/mL、约650至约1250pg*h/mL、约700至约1400pg*h/mL、约700至约1200pg*h/mL、约700至1000pg*h/mL、约800至约1200pg*h/mL、约800至约1400pg*h/mL、约800至约1600pg*h/mL、约1000至约1500pg*h/mL或约1000至约2000pg*h/mL。

[0124] 在一些实施方案中,AUC_{0-∞}对于经鼻内投与20mg倍他司汀剂量而言在以下值的约80%至约125%的范围内:约1600pg*h/mL、约1700pg*h/mL、约1800pg*h/mL、约1900pg*h/mL、约2000pg*h/mL、约2250pg*h/mL、约2500pg*h/mL、约2750pg*h/mL、约3000pg*h/mL或约3500pg*h/mL。

[0125] 在一些其他实施方案中,AUC_{0-∞}对于经鼻内投与20mg倍他司汀剂量而言在以下值的约80%至约125%的范围内:约1600至约2000pg*h/mL、约1600至约2200pg*h/mL、约1600至约2400pg*h/mL、约1600至约2600pg*h/mL、约1800至约2400pg*h/mL、约1800至约2600pg*h/mL、约1800至约2800pg*h/mL、约2000至约3000pg*h/mL、约2000至约2500pg*h/mL、约2000至约2800pg*h/mL、约2250至约3250pg*h/mL、约2250至约3000pg*h/mL、约2500至约3500pg*h/mL或约2500至约3000pg*h/mL。

[0126] 在一些实施方案中,AUC_{0-∞}对于经鼻内投与40mg倍他司汀剂量而言在以下值的约80%至约125%的范围内:约2800pg*h/mL、约2900pg*h/mL、约2950pg*h/mL、约3000pg*h/mL、约3100pg*h/mL、约3200pg*h/mL、约3300pg*h/mL、约3400pg*h/mL、约3500pg*h/mL、约3600pg*h/mL、约3700pg*h/mL、约3800pg*h/mL、约3900pg*h/mL、约4000pg*h/mL、约4250pg*h/mL、约4500pg*h/mL、约4750pg*h/mL、约5000pg*h/mL、约5250pg*h/mL、约5500pg*h/mL、约5750pg*h/mL或约6000pg*h/mL。

[0127] 在一些其他实施方案中,AUC_{0-∞}对于经鼻内投与40mg倍他司汀剂量而言在以下值的约80%至约125%的范围内:约2800至约3300pg*h/mL、约2800至约3500pg*h/mL、约2800至约3800pg*h/mL、约3000至约3500pg*h/mL、约3500至约3750pg*h/mL、约3000至约4000pg*h/mL、约3250至约4250pg*h/mL、约3250至约4500pg*h/mL、约3500至约4500pg*h/mL、约3500至约4000pg*h/mL、约3750至约4750pg*h/mL、约3750至约4500pg*h/mL、约4000至约5000pg*h/mL、约4500至约5500pg*h/mL或约5000至约6000pg*h/mL。

[0128] 在一些实施方案中,AUC_{0-∞}对于经鼻内投与60mg倍他司汀剂量而言在以下值的约80%至约125%的范围内:约5300pg*h/mL、5400pg*h/mL、5500pg*h/mL、约5750pg*h/mL、6000pg*h/mL、6250pg*h/mL、6500pg*h/mL、6750pg*h/mL、7000pg*h/mL、7250pg*h/mL、7500pg*h/mL、7750pg*h/mL或约8000pg*h/mL。

[0129] 在一些其他实施方案中,AUC_{0-∞}对于经鼻内投与60mg倍他司汀剂量而言在以下值的约80%至约125%的范围内:约5300至约5800pg*h/mL、约5400至约5900pg*h/mL、约5500至约6000pg*h/mL、约5400至约6200pg*h/mL、约5500至约6400pg*h/mL、约5500至约6700pg*

h/mL、约5500至约6900pg*h/mL、约5700至约6300pg*h/mL、约5700至约6500pg*h/mL、约5700至约6700pg*h/mL、约5900至约6500pg*h/mL、约5900至约6700pg*h/mL、约6000至约7250pg*h/mL、约6000至约7000pg*h/mL、约6000至约7500pg*h/mL。

[0130] 在一些实施方案中,AUC_{0-∞}对于经鼻内投与80mg倍他司汀剂量而言在以下值的约80%至约125%的范围内:约7500pg*h/mL、7750pg*h/mL、8000pg*h/mL、8250pg*h/mL、8500pg*h/mL、8750pg*h/mL、9000pg*h/mL、9250pg*h/mL、9500pg*h/mL、9750pg*h/mL或10000pg*h/mL。

[0131] 在一些其他实施方案中,AUC_{0-∞}对于经鼻内投与80mg倍他司汀剂量而言在以下值的约80%至约125%的范围内:约7300至约8000pg*h/mL、约7500至约8200pg*h/mL、约7500至约8000pg*h/mL、约7500至约8500pg*h/mL、约7750至约8500pg*h/mL、约7750至约8750pg*h/mL、约8000至约8500pg*h/mL、约8000至约8750pg*h/mL、约8000至约9000pg*h/mL、约8250至约9000pg*h/mL、约8250至约8750pg*h/mL、约8250至约9250pg*h/mL、约8500至约9500pg*h/mL或约8500至约9000pg*h/mL。

[0132] 在一个实施方案中,经鼻内投与的倍他司汀的绝对生物利用度(%F)为约10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%或90%。在一个实施方案中,经鼻内投与的倍他司汀的绝对生物利用度(%F)为约30-80%、约25-75%、约20-60%、约10-50%、约30-60%、约40-60%、约40-70%、约40-80%或约50-80%。

[0133] 在一个实施方案中,经鼻内投与5mg倍他司汀的相对生物利用度(F_相)为经口生物利用度的约10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25倍。在一个实施方案中,经鼻内投与10mg倍他司汀的相对生物利用度为经口生物利用度的约15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28或29倍。在一个实施方案中,经鼻内投与20mg倍他司汀的相对生物利用度为经口生物利用度的约27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41或42倍。在一个实施方案中,经鼻内投与40mg倍他司汀的相对生物利用度为经口生物利用度的约36、37、38、39、40、41、42、43、44、45或46倍。在一个实施方案中,经鼻内投与60mg倍他司汀的相对生物利用度为经口生物利用度的约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或70倍。在一个实施方案中,经鼻内投与80mg倍他司汀的相对生物利用度为经口生物利用度的约50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79或80倍。在一个实施方案中,经鼻内投与100mg倍他司汀的相对生物利用度为经口生物利用度的约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或90倍。

[0134] 在一个实施方案中,经鼻内投与的倍他司汀的相对生物利用度为经口生物利用度的高达约10-25、约15-30、约20-40、约20-30、约20-50、约25-40、约25-45、约25-50、约15-45、约30-60倍。

[0135] 在一个实施方案中,基于单次剂量投与本发明的药物组合物而测定的倍他司汀的t_{1/2}(表观半衰期)为约0.07h或0.07h以上、约0.08h或0.08h以上、约0.09h或0.09h以上、约0.1h或0.1h以上、约0.2h或0.2h以上、约0.3h或0.3h以上、约0.4h或0.4h以上、约0.5h或0.5h以上、约0.6h或0.6h以上、约0.6h或0.6h以上、约0.8h或0.8h以上、约0.9h或0.9h以上、

或者约1.0h或1.0h以上。在一个实施方案中,基于单次剂量投与约1mg至约250mg倍他司汀或药用盐而测定 $t_{1/2}$ 。在一个实施方案中,基于单次剂量投与约5mg、约10mg、约20mg、约30mg、约40mg、约50mg、约60mg、约70mg、约80mg、约90mg、约100mg、约150mg或约200mg倍他司汀或药用盐来测定 $t_{1/2}$ 。

[0136] 在一个实施方案中,基于单次剂量投与本发明的鼻内药物组合物而测定的倍他司汀的 $t_{1/2}$ (表观半衰期)为约0.07h或0.07h以上、约0.08h或0.08h以上、约0.09h或0.09h以上、约0.1h或0.1h以上、约0.2h或0.2h以上、约0.3h或0.3h以上、约0.4h或0.4h以上、约0.5h或0.5h以上、约0.6h或0.6h以上、约0.6h或0.6h以上、约0.8h或0.8h以上、约0.9h或0.9h以上、或者约1.0h或1.0h以上。在一个实施方案中,基于单次剂量投与本发明的鼻内药物组合物而测定的倍他司汀的 $t_{1/2}$ 为约0.4h或0.4h以上或者约0.8h或0.8h以上。在一个实施方案中,基于单次剂量的本发明的鼻内药物组合物而测定的倍他司汀的 $t_{1/2}$ 为约0.5h或约0.9h。

[0137] 在一个实施方案中,基于单次鼻内剂量投与约1mg至约200mg倍他司汀或药用盐而测定 $t_{1/2}$ 。在一个实施方案中,基于单次鼻内剂量投与以下量的倍他司汀或药用盐而测定 $t_{1/2}$:约5mg、约6mg、约7mg、约8mg、约9mg、约10mg、约11mg、约12mg、约13mg、约14mg、约15mg、约16mg、约17mg、约18mg、约19mg、约20mg、约21mg、约22mg、约23mg、约24mg、约25mg、约26mg、约27mg、约28mg、约29mg、约30mg、约31mg、约32mg、约33mg、约34mg、约35mg、约36mg、约37mg、约38mg、约39mg、约40mg、约41mg、约42mg、约43mg、约44mg、约45mg、约46mg、约47mg、约48mg、约49mg、约50mg、约51mg、约52mg、约53mg、约54mg、约55mg、约56mg、约57mg、约58mg、约59mg、约60mg、约61mg、约62mg、约63mg、约64mg、约65mg、约66mg、约67mg、约68mg、约69mg、约70mg、约71mg、约72mg、约73mg、约74mg、约75mg、约76mg、约77mg、约78mg、约79mg、约80mg、约81mg、约82mg、约83mg、约84mg、约85mg、约86mg、约87mg、约88mg、约89mg、约90mg、约91mg、约92mg、约93mg、约94mg、约95mg、约96mg、约97mg、约98mg、约99mg或约100mg。在一个实施方案中,基于单次鼻内剂量投与约20mg或约40mg倍他司汀或药用盐而测定 $t_{1/2}$ 。在另一实施方案中,基于单次鼻内剂量投与以下量的倍他司汀或药用盐而测定 $t_{1/2}$:约5mg、约10mg、约15mg、约20mg、约30mg、约40mg、约50mg、约60mg、约70mg、约80mg、约90mg、约100mg、约150mg或约200mg。

[0138] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物在单次剂量投与本发明的药物组合物之后提供2-吡啶基乙酸(2-PAA)人类血浆浓度的可检测的 C_{max} 。在一个实施方案中,在单次剂量投与本发明的药物组合物之后2-PAA人类血浆浓度的 C_{max} 为至少约15ng/mL或至少约50ng/mL。在一个实施方案中,在单次剂量投与约1mg至约250mg倍他司汀或药用盐之后测量2-PAA的 C_{max} 。在一个实施方案中,在单次剂量投与以下量的倍他司汀或药用盐之后测量2-PAA的 C_{max} :约5mg、约10mg、约20mg、约30mg、约40mg、约50mg、约60mg、约70mg、约80mg、约90mg、约100mg、约150mg或约200mg。在其他实施方案中,2-PAA的 C_{max} 对于经鼻内投与5mg倍他司汀剂量而言在约65ng/ml的约80%至约125%的范围内;对于经鼻内投与10mg倍他司汀剂量而言在约150ng/ml的约80%至约125%的范围内;对于经鼻内投与20mg倍他司汀剂量而言在约370ng/ml的约80%至约125%的范围内;且对于经鼻内投与40mg倍他司汀剂量而言在约520ng/ml的约80%至约125%的范围内。在其他实施方案中,2-PAA的 C_{max} 对于经鼻内投与5mg倍他司汀剂量而言在约16至约95ng/ml的约80%至约125%的范围内;对于经鼻内投与10mg倍他司汀剂量而言在约115ng/ml至约175ng/ml的约80%至约125%的范围内;对于经鼻内投与20mg倍他司汀剂量而言在约250至约430ng/ml的约80%至约125%的范围内;

且对于经鼻内投与40mg倍他司汀剂量而言在约290至约690ng/mL的约80%至约125%的范围内。

[0139] 在一个实施方案中,在单次剂量投与本发明的鼻内药物组合物之后2-PAA人类血浆浓度的C_{max}为至少约15ng/mL或至少约50ng/mL。在一个实施方案中,在单次剂量投与本发明的鼻内药物组合物之后2-PAA人类血浆浓度的C_{max}为至少约10ng/mL、至少约15ng/mL、至少约20ng/mL、至少约25ng/mL、至少约30ng/mL、至少约35ng/mL、至少约40ng/mL、至少约45ng/mL、至少约50ng/mL、至少约55ng/mL、至少约60ng/mL、至少约65ng/mL、至少约70ng/mL、至少约75ng/mL、至少约80ng/mL、至少约85ng/mL、至少约90ng/mL、至少约95ng/mL、至少约100ng/mL、至少约150ng/mL、至少约200ng/mL、至少约250ng/mL、至少约300ng/mL、至少约400ng/mL、至少约450ng/mL、至少约500ng/mL或至少约550ng/mL。

[0140] 在一个实施方案中,在单次剂量投与本发明的鼻内药物组合物之后2-PAA人类血浆浓度的C_{max}为至少约60ng/mL。在一个实施方案中,在单次剂量投与包含约1mg至约200mg倍他司汀或药用盐的鼻内药物组合物之后测量2-PAA人类血浆浓度的C_{max}。在一个实施方案中,在单次鼻内剂量投与约5mg至约100mg倍他司汀或药用盐之后测量2-PAA的C_{max}。在一个实施方案中,在单次鼻内剂量投与约20mg或约40mg倍他司汀或药用盐之后测量2-PAA的C_{max}。在另一实施方案中,在单次鼻内剂量投与以下量的倍他司汀或药用盐之后测量2-PAA的C_{max}:约5mg、约10mg、约15mg、约20mg、约30mg、约40mg、约50mg、约60mg、约70mg、约80mg、约90mg、约100mg、约150mg或约200mg。

[0141] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物在单次剂量投与本发明的药物组合物之后提供2-PAA人类血浆浓度的t_{max}。在一个实施方案中,在单次剂量投与本发明的药物组合物之后2-PAA人类血浆浓度的t_{max}为约0.6h或0.6h以上、约0.7h或0.7h以上、约0.8h或0.8h以上、约0.9h或0.9h以上、约1h或1h以上、约1.1h或1.1h以上、约1.2h或1.2h以上、约1.25h或1.25h以上、约1.3h或1.3h以上、约1.4h或1.4h以上或者约1.5h或1.5h以上。在一个实施方案中,在单次剂量投与约1mg至约250mg倍他司汀或药用盐之后测量t_{max}。在一个实施方案中,在约5mg、约10mg、约20mg、约30mg、约40mg、约50mg、约60mg、约70mg、约80mg、约90mg、约100mg、约150mg或约200mg的单次剂量的倍他司汀或药用盐之后测量t_{max}。

[0142] 在一个实施方案中,在单次剂量投与本发明的鼻内药物组合物之后2-PAA人类血浆浓度的t_{max}为约1.0h。在一个实施方案中,在单次剂量投与本发明的鼻内药物组合物之后2-PAA人类血浆浓度的t_{max}为约0.9h或0.9h以上、约1.0h或1.0h以上、约1.1h或1.1h以上、或者约1.2h或1.2h以上。在一个实施方案中,在单次剂量投与包含约1mg至约200mg倍他司汀或药用盐的鼻内药物组合物之后测定2-PAA人类血浆浓度的t_{max}。在一个实施方案中,在单次鼻内剂量投与约5mg至约100mg倍他司汀或药用盐之后测定2-PAA的t_{max}。在一个实施方案中,在单次鼻内剂量投与约20mg或约40mg倍他司汀或药用盐之后测定2-PAA的t_{max}。在另一实施方案中,在单次鼻内剂量投与约5mg、约10mg、约15mg、约20mg、约30mg、约40mg、约50mg、约60mg、约70mg、约80mg、约90mg、约100mg、约150mg或约200mg倍他司汀或药用盐之后测定2-PAA的t_{max}。

[0143] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物在单次剂量投与本发明的药物组合物之后提供以下的2-PAA人类血浆浓度的AUC_{0-最后}:至少约100h*ng/mL、至少约200h*ng/mL、至少约250h*ng/mL、至少约300h*ng/mL、至少约400h*ng/mL、至少约500h*ng/mL、至少约600h*

ng/mL、至少约700h*ng/mL、至少约800h*ng/mL、至少约900h*ng/mL、至少约1000h*ng/mL、至少约1100h*ng/mL、至少约1200h*ng/mL、至少约1300h*ng/mL、至少约1400h*ng/mL、至少约1500h*ng/mL、至少约1600h*ng/mL、至少约1700h*ng/mL、至少约1800h*ng/mL、至少约1900h*ng/mL、至少约2000h*ng/mL、至少约2100h*ng/mL、至少约2200h*ng/mL、至少约2300h*ng/mL、至少约2400h*ng/mL、至少约2500h*ng/mL、至少约2600h*ng/mL、至少约2700h*ng/mL、至少约2800h*ng/mL、至少约2900h*ng/mL或至少约3000h*ng/mL、至少约3100h*ng/mL、至少约3200h*ng/mL、至少约3300h*ng/mL、至少约3400h*ng/mL或至少约3500h*ng/mL。在一个实施方案中,在单次剂量投与约1mg至约200mg倍他司汀或药用盐之后测量2-PAA的AUC_{0-∞}。

[0144] 在一个实施方案中,在单次剂量投与包含约1mg至约200mg倍他司汀或药用盐的鼻内药物组合物之后测定2-PAA人类血浆浓度的AUC_{0-∞}。在一个实施方案中,在约5mg至约100mg倍他司汀或药用盐的单次鼻内剂量之后测定2-PAA的AUC_{0-∞}。在一个实施方案中,在单次鼻内剂量投与约20mg或约40mg倍他司汀或药用盐之后测定2-PAA的AUC_{0-∞}。在另一实施方案中,在单次鼻内剂量投与约5mg、约10mg、约15mg、约20mg、约30mg、约40mg、约50mg、约60mg、约70mg、约80mg、约90mg、约100mg、约150mg或约200mg倍他司汀或药用盐之后测定2-PAA的AUC_{0-∞}。

[0145] 在各种实施方案中,2-PAA的AUC_{0-∞}对于经鼻内投与5mg倍他司汀剂量而言在约390ng • h/mL的约80%至125%的范围内;对于经鼻内投与10mg倍他司汀剂量而言在约730ng • h/mL的约80%至125%的范围内;对于经鼻内投与20mg倍他司汀剂量而言在约2000ng • h/mL的约80%至125%的范围内;且对于经鼻内投与40mg倍他司汀剂量而言在约2800ng • h/mL的约80%至125%的范围内。

[0146] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物在单次剂量投与本发明的药物组合物之后提供以下的2-PAA人类血浆浓度的AUC_{0-∞}:至少约100h*ng/mL、至少约200h*ng/mL、至少约250h*ng/mL、至少约300h*ng/mL、至少约400h*ng/mL、至少约500h*ng/mL、至少约600h*ng/mL、至少约700h*ng/mL、至少约800h*ng/mL、至少约900h*ng/mL、至少约1000h*ng/mL、至少约1100h*ng/mL、至少约1200h*ng/mL、至少约1300h*ng/mL、至少约1400h*ng/mL、至少约1500h*ng/mL、至少约1600h*ng/mL、至少约1700h*ng/mL、至少约1800h*ng/mL、至少约1900h*ng/mL、至少约2000h*ng/mL、至少约2100h*ng/mL、至少约2200h*ng/mL、至少约2300h*ng/mL、至少约2400h*ng/mL、至少约2500h*ng/mL、至少约2600h*ng/mL、至少约2700h*ng/mL、至少约2800h*ng/mL、至少约2900h*ng/mL、至少约3000h*ng/mL、至少约3100h*ng/mL、至少约3200h*ng/mL、至少约3300h*ng/mL、至少约3400h*ng/mL或至少约3500h*ng/mL。在一个实施方案中,在单次剂量投与约1mg至约200mg倍他司汀或药用盐之后测量2-PAA的AUC_{0-∞}。

[0147] 在一个实施方案中,在单次剂量投与包含约1mg至约200mg倍他司汀或药用盐的鼻内药物组合物之后测定2-PAA人类血浆浓度的AUC_{0-∞}。在一个实施方案中,在约5mg至约100mg倍他司汀或药用盐的单次鼻内剂量之后测定2-PAA的AUC_{0-∞}。在一个实施方案中,在单次鼻内剂量投与约20mg或约40mg倍他司汀或药用盐之后测定2-PAA的AUC_{0-∞}。在另一实施方案中,在单次鼻内剂量投与以下量的倍他司汀或药用盐之后测定2-PAA的AUC_{0-∞}:约5mg、约10mg、约15mg、约20mg、约30mg、约40mg、约50mg、约60mg、约70mg、约80mg、约90mg、约100mg、

约150mg或约200mg。

[0148] 在各种实施方案中,2-PAA的AUC_{0-∞}对于经鼻内投与5mg倍他司汀剂量而言在约430ng • h/mL的约80%至125%的范围内;对于经鼻内投与10mg倍他司汀剂量而言在约760ng • h/mL的约80%至125%的范围内;对于经鼻内投与20mg倍他司汀剂量而言在约2000ng • h/mL的约80%至125%的范围内;且对于经鼻内投与40mg倍他司汀剂量在约2900ng • h/mL的约80%至125%的范围内。

[0149] 在一个实施方案中,基于单次剂量投与本发明的药物组合物而测定的2-PAA的t_{1/2}(表观半衰期)为约2.5h或2.5h以上、约2.6h或2.6h以上、约2.7h或2.7h以上、约2.8h或2.8h以上、约2.9h或2.9h以上、约3.0h或3.0h以上、约3.1h或3.1h以上、约3.2h或3.2h以上、约3.3h或3.3h以上、约3.4h或3.4h以上、约3.5h或3.5h以上、约3.6h或3.6h以上、约3.7h或3.7h以上、约3.8h或3.8h以上、约3.9h或3.9h以上、约4.0h或4.0h以上、约4.1h或4.1h以上、约4.2h或4.2h以上、约4.3h或4.3h以上、约4.4h或4.4h以上或者约4.5h或4.5h以上。在一个实施方案中,基于单次剂量投与约1mg至约200mg倍他司汀或药用盐而测定2-PAA的t_{1/2}:约5mg、约10mg、约20mg、约30mg、约40mg、约50mg、约60mg、约70mg、约80mg、约90mg、约100mg、约150mg或约200mg。

[0150] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物可适用于用于治疗或预防前庭障碍的方法中。在另一实施方案中,本发明的药物组合物可适用于用于治疗或预防神经耳科障碍的方法中。在一些实施方案中,本发明的药物组合物可适用于用于治疗或预防耳科及/或神经障碍的方法中。

[0151] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物可适用于用于治疗或预防内耳功能障碍或内耳障碍的方法中。在一个实施方案中,内耳障碍包括耳鸣、前庭性眩晕、美尼尔氏病、内耳炎症或感染、自体免疫性耳障碍或听力损失。在一个实施方案中,本发明的药物组合物可适用于用于治疗或预防耳鸣、前庭性眩晕、美尼尔氏病及听力损失的方法。在一个实施方案中,本发明的药物组合物可适用于治疗前庭性眩晕。在另一实施方案中,本发明的药物组合物可适用于治疗美尼尔氏病。在一个实施方案中,前庭性眩晕可包括良性阵发性位置性眩晕、前庭神经炎及其他前庭周围性眩晕。

[0152] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物可适用于用于治疗或预防或防止眩晕、前庭性眩晕及/或眩晕发作的方法。在另一实施方案中,本发明的药物组合物可适用于减少或减轻眩晕、前庭性眩晕及/或眩晕发作的症状。

[0153] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物可适用于用于治疗或预防耳咽管功能障碍的方法中。

[0154] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物可适用于治疗或减轻内耳障碍的症状。在一个实施方案中,内耳功能障碍及/或内耳障碍的症状包括听力损失(包括急性听力损失)、耳鸣、恶心及眩晕。在一个实施方案中,本发明的药物组合物可适用于治疗听力损失。在另一实施方案中,本发明的药物组合物可适用于治疗急性听力损失。

[0155] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物可适用作前庭疗法的一部分。在一些实施方案中,前庭疗法为前庭复健。

[0156] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物可适用于前庭复健。在一个实施方案中,

本发明的药物组合物可适用于治疗内耳障碍或其症状以及前庭复健。在一个实施方案中，本发明的药物组合物可适用于治疗内耳障碍或其症状以促进前庭复健。

[0157] 不希望受任何理论束缚，据信倍他司汀或其药用盐充当部分H1受体(H1R)激动剂及/或逆H3受体(H3R)拮抗剂。H1R及H3R以及H2受体(H2R)及H4受体(H4R)为组织胺受体的G蛋白偶联受体亚型，亦即，结合组织胺的受体。

[0158] 不受任何理论束缚，本发明的药物组合物可有助于增加内耳血流量，诸如耳蜗及前庭血流量及/或脑血流量。在另一实施方案中，本发明的药物组合物可在中枢神经系统(CNS)中增加组织胺周转率并且增强组织胺释放，由此可使前庭系统两侧的前庭神经核复合物的神经元活性重新平衡。在一个实施方案中，本发明的药物组合物可抑制前庭神经核中的神经元放电。在另一实施方案中，本发明的药物组合物可有助于上调组织胺，由此诱导一般脑激发，从而有利于感觉运动活动。在一个实施方案中，本发明的药物组合物可促进前庭代偿及/或前庭中枢代偿。

[0159] 在一个实施方案中，本发明的药物组合物可适用于治疗组织胺调节的疾病或病状。在另一实施方案中，本发明的药物组合物可适用于治疗H1R调节的疾病或病状。在一些实施方案中，本发明的药物组合物可适用于治疗H3R调节的疾病或病状。

[0160] 在一个实施方案中，本发明的药物组合物可适用于治疗肥胖、进食障碍、认知障碍、注意力缺乏障碍、记忆历程、痴呆及认知障碍，诸如阿兹海默氏病及注意力缺失过动症、双相障碍、认知增强、精神障碍中的认知缺陷、记忆缺陷、学习缺陷、痴呆、轻微认知损伤、偏头痛、情绪及注意力变化、运动病、嗜睡病、神经源性炎症、强迫症、帕金森氏病、精神分裂症、抑郁、癫痫症及癫痫发作或惊厥；睡眠障碍，诸如嗜睡病；前庭功能障碍，诸如美尼尔氏病、偏头痛、运动病、疼痛、药物滥用、抑郁、癫痫症、时差反应、不眠症、Tourette综合征(Tourette's syndrome)、眩晕及其类似疾病，以及心血管病症，诸如急性心肌梗塞；癌症，诸如皮肤癌、甲状腺髓样癌及黑色素瘤；呼吸障碍，诸如哮喘；胃肠障碍、炎症及败血性休克、糖尿病、II型糖尿病、胰岛素抵抗综合征、代谢综合征、多囊卵巢综合征、X综合征及其类似疾病。

[0161] 在一个实施方案中，本发明的药物组合物可适用于治疗肥胖、注意力缺失过动症、脑血管疾病、痴呆、嗜睡症、睡眠障碍、帕金森病、成瘾、精神分裂症、Tourette综合征及/或阿兹海默氏病。

[0162] 在一个实施方案中，本发明的药物组合物可适用于治疗或减少体重增加。在一些实施方案中，可通过投与某些药物来触发不期望的体重增加。举例而言，作用于组织胺受体的抗精神病药，诸如奥氮平，可触发体重增加(Barak等人.Journal of Psychopharmacology, 2016, 第30卷(3) 237-241;其以引用的方式整体并入本文中)。因此，在一个实施方案中，本发明提供减少由作用于组织胺受体的抗精神病药诱导的体重增加的方法，该方法包括经鼻内投与本发明的药物组合物。

[0163] 在本发明的一个实施方案中，倍他司汀或其药用盐可通过诸多途径投与有需要的受试者，包括经鼻(例如，溶液、喷雾剂、滴剂、气雾剂、凝胶剂)、经口(例如，片剂、胶囊剂、颗粒剂、糖浆、酏剂或粉剂)、经舌下、经颊、肠胃外(例如，经皮下、经静脉内、经肌肉内、经鞘内或经脑池内注射)或输注技术(例如，作为无菌可注射水性或非水性溶液或悬浮液)、经局部(例如，释放药物的皮肤贴片、乳膏剂或软膏剂)、经阴道内、通过灌服、经皮、经真皮内、经

肺、经子宫内、通过使用气雾剂或经直肠(例如，栓剂，呈含有无毒的、药用媒剂或稀释剂的剂量单位制剂形式)。在一个实施方案中，经鼻投与倍他司汀或其药用盐。在一个实施方案中，通过经鼻内递送来投与倍他司汀或其药用盐。

[0164] 在一个实施方案中，经鼻内递送本发明的药物组合物有利于允许非侵袭性全身性递送。在另一实施方案中，经鼻内递送本发明的药物组合物避免或减少了倍他司汀的首过代谢(与经口倍他司汀相比)。在一个实施方案中，经鼻内递送本发明的药物组合物避免或减少了胃部副作用(与经口倍他司汀相比)。在另一实施方案中，经鼻内递送本发明的药物组合物有利于达成快速发挥倍他司汀的作用。

[0165] 在一个实施方案中，本发明的药物组合物以滴剂、喷雾剂、凝胶剂、软膏剂、乳膏剂、粉剂或悬浮液形式经鼻投与。在一个实施方案中，使用分配器或装置(例如单剂量安瓿、计量型喷雾器、雾化器、喷雾器、泵、鼻垫、鼻用海绵或硬明胶胶囊)或药学文献中已知的任何其他经鼻投与方法来经鼻投与本发明的药物组合物。

[0166] 在一个实施方案中，用于经鼻投与本发明的液体药物组合物的装置包括吸移管(例如单位剂量吸移管)；滴管，包括多剂量滴管；鼻用导管；蒸气吸入器；机械喷雾泵，包括挤压瓶、多剂量计量型剂量喷雾泵、单剂量或双剂量喷雾泵、双向多剂量喷雾泵；气动喷雾系统/雾化器及电力喷雾器/雾化器。在一个实施方案中，用于经鼻投与本发明的粉末状药物组合物的装置包括机械喷粉器、呼吸驱动的吸入器及吹入器，包括呼吸驱动型双向递送装置。这些装置简单汇总于Djupesland (Drug Deliv. And Transl. Res. (2013) 3:42-62) 的综述中，该文献以引用的方式整体并入本文中。

[0167] 在一个实施方案中，将本发明的药物组合物以计量剂量投与鼻腔。在一个实施方案中，可使用计量型剂量鼻用喷雾器来投与本发明的药物组合物。在另一实施方案中，可使用计量型鼻用泵式喷雾器以计量的剂量投与本发明的药物组合物。在一个实施方案中，可使用计量型雾化喷雾泵以计量剂量投与本发明的药物组合物。

[0168] 在一个实施方案中，可使用鼻用加压计量型剂量吸入器(pMDI)以计量剂量投与本发明的药物组合物。在一个实施方案中，本发明的加压鼻用制剂可为气雾剂制剂。在一个实施方案中，这种气雾剂制剂包括与适合的推进剂，诸如氢氟烷烃(HFA)、二氧化碳或本领域中已知的其他适合推进剂一起处于加压包装中的倍他司汀或其药用盐。在一个实施方案中，气雾剂亦可含有表面活性剂，诸如卵磷脂。可通过提供计量阀来控制倍他司汀或其药用盐的剂量。

[0169] 在另一实施方案中，通过常规手段，例如用滴管、吸移管或喷雾器将本发明的药物组合物投与鼻腔。

[0170] 在一个实施方案中，本发明的局部药物组合物可提供为干粉形式，例如化合物于适合的粉末状基质，诸如乳糖、淀粉、淀粉衍生物(诸如羟丙基甲基纤维素)及聚乙烯吡咯烷酮(PVP)中的粉末混合物。在一个实施方案中，粉末状载剂将在鼻腔中形成凝胶。粉末状组合物可呈单位剂量形式例如存在于(例如明胶的)胶囊或药筒，或可利用吸入器自其投与粉末的泡罩包装中。

[0171] 在意欲投与呼吸道的制剂，包括鼻内制剂中，当应用时，药物组合物的粒度应小于100微米、小于50微米、小于25微米、小于20微米、小于15微米或小于10微米。在一个实施方案中，当应用时，鼻用药物组合物的粒度小于10微米。在一个实施方案中，当应用时，鼻用药

物组合物的粒度的D₅₀小于10微米。在一个实施方案中,当应用时,鼻用药物组合物的粒度的D₉₀小于10微米。

[0172] 在一个实施方案中,当以约20mm至约50mm的发射距离,以约5kg、约6kg或约7kg的发射力进行测试时,呈喷雾剂形式的本发明的鼻内药物组合物提供以下液滴尺寸分布D_v(50):约150μm至约300μm,包括约160μm、约170μm、约180μm、约190μm、约200μm、约210μm、约220μm、约230μm、约240μm、约250μm、约260μm、约270μm、约280μm、约290μm或约300μm,包括介于这些值中的任一者之间的所有范围。

[0173] 在一个实施方案中,当以约20mm至约50mm的发射距离,以约5kg、约6kg或约7kg的发射力进行测试时,呈喷雾剂形式的本发明的鼻内药物组合物提供以下液滴尺寸分布D_v(90):约380μm至约650μm,包括约380μm、约390μm、约400μm、约410μm、约420μm、约430μm、约440μm、约450μm、约460μm、约470μm、约480μm、约490μm、约500μm、约510μm、约520μm、约530μm、约540μm、约550μm、约560μm、约570μm、约580μm、约590μm、约600μm、约610μm、约620μm、约630μm、约640μm、约650μm,包括介于这些值中的任一者之间的所有范围。

[0174] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物每天投与1、2、3、4、5、6、7、8、9或10次。在一个实施方案中,本发明的药物组合物每天投与一或多次,其中各剂量投与受控、计量或设定量的倍他司汀或其药用盐。

[0175] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物以含有约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或50mg倍他司汀或其药用盐的单位剂量投与鼻腔。举例而言,若使用计量型经鼻喷雾剂,则一个喷雾剂剂量含有约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或50mg倍他司汀或其药用盐。在另一实施方案中,本发明以含有约10、15、20、25、30、35、40、45或50mg倍他司汀或其药用盐的单位剂量投与鼻腔。在一个实施方案中,本发明系以含有约20mg倍他司汀或其药用盐的单位剂量投与鼻腔。

[0176] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物以含有约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或200mg倍他司汀或其药用盐的单位剂量投与鼻腔。

[0177] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物以提供存在小于5.0%、小于4.5%、小于4.0%、小于3.5%、小于2.0%、小于1.5%、小于1.0%或小于0.5%的相对标准偏差的剂量含量均匀性的单位剂量或计量剂量投与鼻腔。

[0178] 在一个实施方案中,本发明的鼻内药物组合物每天投与1、2、3、4、5、6、7、8、9或10次。在一个实施方案中,本发明的鼻内药物组合物按每天一次、每天两次、每天三次、每天四次、每天五次或每天六次投与,其中所投与的各剂量为受控、计量或设定量的倍他司汀或其药用盐。在一些实施方案中,本发明的鼻内药物组合物每天投与三次。在一些实施方案中,本发明的鼻内药物组合物每天投与至多六次。

[0179] 在一个实施方案中,投与本发明的鼻内药物组合物以便以约0.01mg/kg至约20mg/kg人类患者体重提供倍他司汀或其药用盐的每日剂量,包括约0.01mg/kg、约0.02mg/kg、约0.03mg/kg、约0.04mg/kg、约0.05mg/kg、约0.06mg/kg、约0.07mg/kg、约0.08mg/kg、约

0.09mg/kg、约0.1mg/kg、约0.12mg/kg、约0.14mg/kg、约0.16mg/kg、约0.18mg/kg、约0.2mg/kg、约0.22mg/kg、约0.24mg/kg、约0.26mg/kg、约0.28mg/kg、约0.3mg/kg、约0.32mg/kg、约0.34mg/kg、约0.36mg/kg、约0.38mg/kg、约0.4mg/kg、约0.42mg/kg、约0.44mg/kg、约0.46mg/kg、约0.48mg/kg、约0.5mg/kg、约0.52mg/kg、约0.54mg/kg、约0.56mg/kg、约0.58mg/kg、约0.6mg/kg、约0.62mg/kg、约0.64mg/kg、约0.66mg/kg、约0.68mg/kg、约0.7mg/kg、约0.72mg/kg、约0.74mg/kg、约0.76mg/kg、约0.78mg/kg、约0.8mg/kg、约0.82mg/kg、约0.84mg/kg、约0.86mg/kg、约0.88mg/kg、约0.9mg/kg、约0.92mg/kg、约0.94mg/kg、约0.96mg/kg、约0.98mg/kg、约1.0mg/kg、约1.1mg/kg、约1.2mg/kg、约1.3mg/kg、约1.4mg/kg、约1.5mg/kg、约1.6mg/kg、约1.7mg/kg、约1.8mg/kg、约1.9mg/kg、约2mg/kg、约2.1mg/kg、约2.2mg/kg、约2.3mg/kg、约2.4mg/kg、约2.5mg/kg、约2.6mg/kg、约2.7mg/kg、约2.8mg/kg、约2.9mg/kg、约3mg/kg、约3.1mg/kg、约3.2mg/kg、约3.3mg/kg、约3.4mg/kg、约3.5mg/kg、约3.6mg/kg、约3.7mg/kg、约3.8mg/kg、约3.9mg/kg、约4mg/kg、约4.1mg/kg、约4.2mg/kg、约4.3mg/kg、约4.4mg/kg、约4.5mg/kg、约4.6mg/kg、约4.7mg/kg、约4.8mg/kg、约4.9mg/kg、约5mg/kg、约5.1mg/kg、约5.2mg/kg、约5.3mg/kg、约5.4mg/kg、约5.5mg/kg、约5.6mg/kg、约5.7mg/kg、约5.8mg/kg、约5.9mg/kg、约6mg/kg、约6.1mg/kg、约6.2mg/kg、约6.3mg/kg、约6.4mg/kg、约6.5mg/kg、约6.6mg/kg、约6.7mg/kg、约6.8mg/kg、约6.9mg/kg、约7mg/kg、约7.1mg/kg、约7.2mg/kg、约7.3mg/kg、约7.4mg/kg、约7.5mg/kg、约7.6mg/kg、约7.7mg/kg、约7.8mg/kg、约7.9mg/kg、约8mg/kg、约8.1mg/kg、约8.2mg/kg、约8.3mg/kg、约8.4mg/kg、约8.5mg/kg、约8.6mg/kg、约8.7mg/kg、约8.8mg/kg、约8.9mg/kg、约9mg/kg、约9.1mg/kg、约9.2mg/kg、约9.3mg/kg、约9.4mg/kg、约9.5mg/kg、约9.6mg/kg、约9.7mg/kg、约9.8mg/kg、约9.9mg/kg、约10mg/kg、约11.1mg/kg、约11.2mg/kg、约11.3mg/kg、约11.4mg/kg、约11.5mg/kg、约11.6mg/kg、约11.7mg/kg、约11.8mg/kg、约11.9mg/kg、约12mg/kg、约12.1mg/kg、约12.2mg/kg、约12.3mg/kg、约12.4mg/kg、约12.5mg/kg、约12.6mg/kg、约12.7mg/kg、约12.8mg/kg、约12.9mg/kg、约13mg/kg、约13.1mg/kg、约13.2mg/kg、约13.3mg/kg、约13.4mg/kg、约13.5mg/kg、约13.6mg/kg、约13.7mg/kg、约13.8mg/kg、约13.9mg/kg、约14mg/kg、约14.1mg/kg、约14.2mg/kg、约14.3mg/kg、约14.4mg/kg、约14.5mg/kg、约14.6mg/kg、约14.7mg/kg、约14.8mg/kg、约14.9mg/kg、约15mg/kg、约15.1mg/kg、约15.2mg/kg、约15.3mg/kg、约15.4mg/kg、约15.5mg/kg、约15.6mg/kg、约15.7mg/kg、约15.8mg/kg、约15.9mg/kg、约16mg/kg、约16.1mg/kg、约16.2mg/kg、约16.3mg/kg、约16.4mg/kg、约16.5mg/kg、约16.6mg/kg、约16.7mg/kg、约16.8mg/kg、约16.9mg/kg、约17mg/kg、约17.1mg/kg、约17.2mg/kg、约17.3mg/kg、约17.4mg/kg、约17.5mg/kg、约17.6mg/kg、约17.7mg/kg、约17.8mg/kg、约17.9mg/kg、约18mg/kg、约18.1mg/kg、约18.2mg/kg、约18.3mg/kg、约18.4mg/kg、约18.5mg/kg、约18.6mg/kg、约18.7mg/kg、约18.8mg/kg、约18.9mg/kg、约19mg/kg、约19.1mg/kg、约19.2mg/kg、约19.3mg/kg、约19.4mg/kg、约19.5mg/kg、约19.6mg/kg、约19.7mg/kg、约19.8mg/kg、约19.9mg/kg或约20mg/kg，包括介于此等值中的任一者之间的所有范围。

[0180] 在一个实施方案中，投与本发明的鼻内药物组合物以便以约1mg至约200mg/患者提供倍他司汀或其药用盐的每日剂量。在另一实施方案中，投与本发明的鼻内药物组合物以便以约5mg至约100mg提供倍他司汀或其药用盐的每日剂量。

[0181] 在一个实施方案中，本发明的鼻内药物组合物包含浓度为约1mg/mL至约1000mg/

mL的倍他司汀或其药用盐。在另一实施方案中,本发明的鼻内药物组合物包含约10mg/mL至约400mg/mL的倍他司汀或其药用盐,包括约10mg/mL、约15mg/mL、约20mg/mL、约25mg/mL、约30mg/mL、约35mg/mL、约40mg/mL、约45mg/mL、约50mg/mL、约55mg/mL、约60mg/mL、约65mg/mL、约70mg/mL、约75mg/mL、约80mg/mL、约85mg/mL、约90mg/mL、约95mg/mL、约100mg/mL、约105mg/mL、约110mg/mL、约115mg/mL、约120mg/mL、约125mg/mL、约130mg/mL、约135mg/mL、约140mg/mL、约145mg/mL、约150mg/mL、约155mg/mL、约160mg/mL、约165mg/mL、约170mg/mL、约175mg/mL、约180mg/mL、约185mg/mL、约190mg/mL、约195mg/mL、约200mg/mL、约205mg/mL、约210mg/mL、约215mg/mL、约220mg/mL、约225mg/mL、约230mg/mL、约235mg/mL、约240mg/mL、约245mg/mL、约250mg/mL、约255mg/mL、约260mg/mL、约265mg/mL、约270mg/mL、约275mg/mL、约280mg/mL、约285mg/mL、约290mg/mL、约295mg/mL、约300mg/mL、约305mg/mL、约310mg/mL、约315mg/mL、约320mg/mL、约325mg/mL、约330mg/mL、约335mg/mL、约340mg/mL、约345mg/mL、约350mg/mL、约355mg/mL、约360mg/mL、约365mg/mL、约370mg/mL、约375mg/mL、约380mg/mL、约385mg/mL、约390mg/mL、约395mg/mL或约400mg/mL,包括介于这些值中的任一者之间的所有范围。

[0182] 在一个实施方案中,本发明的鼻内药物组合物包含倍他司汀或其药用盐,其以约1 μ L至约1000 μ L的单位剂量或计量剂量投与,包括约1 μ L、约10 μ L、约20 μ L、约30 μ L、约40 μ L、约50 μ L、约60 μ L、约70 μ L、约80 μ L、约90 μ L、约100 μ L、约110 μ L、约120 μ L、约130 μ L、约140 μ L、约150 μ L、约160 μ L、约170 μ L、约180 μ L、约190 μ L、约195 μ L、约200 μ L、约205 μ L、约210 μ L、约215 μ L、约220 μ L、约225 μ L、约230 μ L、约235 μ L、约240 μ L、约245 μ L、约250 μ L、约255 μ L、约260 μ L、约265 μ L、约270 μ L、约275 μ L、约280 μ L、约285 μ L、约290 μ L、约295 μ L、约300 μ L、约305 μ L、约310 μ L、约315 μ L、约320 μ L、约325 μ L、约330 μ L、约335 μ L、约340 μ L、约345 μ L、约350 μ L、约355 μ L、约360 μ L、约365 μ L、约370 μ L、约375 μ L、约380 μ L、约385 μ L、约390 μ L、约395 μ L或约400 μ L,包括介于这些值中的任一者之间的所有范围。在一些实施方案中,本发明的鼻内药物组合物包含倍他司汀或其药用盐,其以约10 μ L至约200 μ L的单位剂量或计量剂量投与。在另一实施方案中,本发明的鼻内药物组合物包含倍他司汀或其药用盐,其系以约10 μ L至约100 μ L的单位剂量或计量剂量投与。

[0183] 在一个实施方案中,包含倍他司汀或药用盐的本发明的鼻内药物组合物的单位剂量或计量剂量可以每次一个单位剂量或计量剂量、每次两个单位剂量或计量剂量、每次三个单位剂量或计量剂量或者每次四个单位剂量或计量剂量的形式投与。

[0184] 在一个实施方案中,利用本发明的药物组合物的治疗周期可为约1天至约7天、约1周至约5周或约1个月至约12个月。在一个实施方案中,利用本发明的鼻内药物组合物的治疗周期可为约1天至约7天、约1周至约5周或约1个月至约12个月。在一个实施方案中,利用鼻内药物组合物的治疗周期可为约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约10个月、约11个月或约12个月。在一个实施方案中,利用鼻内药物组合物的治疗周期可为约3个月或约6个月。在一个实施方案中,利用本发明的鼻内药

物组合物的治疗周期可超过一年。在另一实施方案中,治疗周期可超过一年、超过1.5年、超过2年、超过2.5年、超过3年、超过4年或超过5年。利用本发明的药物组合物的适当治疗长度可由患者的医师决定并且依指导加以使用。

[0185] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物为溶液、悬浮液、粉剂或气雾剂。在一个实施方案中,本发明的药物组合物为水溶液。

[0186] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物可与至少一种酶抑制剂或吸收促进剂组合投与。在一个实施方案中,至少一种酶抑制剂系选自倍他他汀(betastatin)、阿玛他汀(amastatin)、博罗柳辛(boroleucin)、博罗伐林(borvovaline)、抑肽酶(aprotinin)、胰蛋白酶抑制剂、夫西地酸(fusidic acid)及胆汁盐。在另一实施方案中,至少一种吸收促进剂选自 β -环糊精、梭链孢酸衍生物(牛磺双氢褐霉素钠(sodium taurodihydrofusidate))、微球体、脂质体、胆汁盐、月桂醇聚醚(lauareth)-9、皂昔、BL-9、乙醇酸盐、壳聚糖、二癸酰基-L-磷脂酰胆碱及溶血磷脂酰胆碱。

[0187] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物可进一步包含至少一种其他药学活性剂。在一些实施方案中,至少一种其他药学活性剂为治疗前庭障碍、神经耳科障碍、耳科及/或神经障碍的药物。在一些实施方案中,至少一种其他药学活性剂为治疗内耳功能障碍或内耳障碍的药物及/或治疗内耳障碍及功能障碍或减轻其症状的药物。

[0188] 在一个实施方案中,至少一种其他药学活性剂选自谷氨酸受体调节剂。谷氨酸受体调节剂的非限制性实例包括谷氨酸受体拮抗剂、AMPA(α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸)受体拮抗剂及NMDA(N-甲基-D-天冬胺酸)受体拮抗剂。在一个实施方案中,AMPA受体拮抗剂选自6-氰基-7-硝基喹喔啉-2,3-二酮、2,3-二羟基-6-硝基-7-胺磺酰基-苯并[f]喹喔啉-2,3-二酮)、6,7-二硝基喹喔啉-2,3-二酮、犬尿喹啉酸、2,3-二羟基-6-硝基-7-胺磺酰基苯并[f]喹喔啉或其组合。

[0189] 在一个实施方案中,谷氨酸受体拮抗剂,包括NMDA受体拮抗剂,选自1-胺基金刚烷;右美沙芬(dextromethorphan);去甲右美沙芬(dextrorphan);伊波加因(ibogaine);艾芬地尔(ifenprodil);(S)-氯胺酮(ketamine);(R)-氯胺酮;美金刚(memantine);地佐环平(dizocilpine);加赛西定(gacyclidine);曲索罗地(traxoprodil);D-2-氨基-5-膦酰基戊酸;3-((\pm)2-羧基哌嗪-4-基)-丙基-1-膦酸;芋螺睡眠肽(conantokin);7-氯犬尿喹啉酸盐;利可替奈(licostinel);一氧化氮;苯环利定(phencyclidine);利鲁唑(riluzole);替来他明(tiletamine);阿替加奈(aptiganel);瑞玛米德(remacimide);5,7-二氯犬尿喹啉酸;犬尿喹啉酸;1-胺基环丙烷甲酸;2-胺基-7-膦酰基庚酸;R-2-胺基-5-膦酰基戊酸盐;3-[(R)-2-羧基哌嗪-4-基]-丙-2-烯基-1-膦酸;(+)-(1S,2S)-1-(4-羟基-苯基)-2-(4-羟基-4-苯基哌啶基)-1-丙醇;(1S,2S)-1-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-2-(4-羟基-4-苯基哌啶基)-1-丙醇;(3R,4S)-3-(4-(4-氟苯基)-4-羟基哌啶-1-基)-色满-4,7-二醇;(1R*,2R*)-1-(4-羟基-3-甲基苯基)-2-(4-(4-氟-苯基)-4-羟基哌啶-1-基)-丙-1-醇-甲磺酸盐;或其组合。

[0190] 实施例

[0191] 实施例1:样品制剂

[0192] 根据本发明的包含二盐酸倍他司汀的药物组合物的经鼻内递送制剂由Otifex Therapeutics提供,且在环境条件下储存于干燥器中直至有需要。

[0193] 如下制备含10、50或200mg/mL倍他司汀的制剂:

[0194] 10mg/mL倍他司汀制剂。将20mg苯扎氯铵(加热至大约65°C以有助于转移)及20mg依地酸二钠添加至同一烧杯中,并且使用搅拌器将其溶解于大约10mL注射用水中。将1g二盐酸倍他司汀放入无菌塑料瓶中且向其中添加97.5mg磷酸氢二钠及552.5mg磷酸二氢钠。向瓶中添加大约25mL注射用水并且充分混合所得溶液。随后,添加100mg甘油、1.25g聚乙烯吡咯烷酮、3.75g聚乙二醇400及2g丙二醇(使用少量水以便转移)。使用大约10mL注射用水,向所得混合物中添加所制备的苯扎氯铵及依地酸二钠溶液。

[0195] 通过添加3.88mL 1M氢氧化钠将所得溶液的pH值调节至pH 5.0。检查溶液的pH值,随后使用少量注射用水将其定量转移至100mL容量瓶中。

[0196] 添加注射用水以获得100mL制剂。再检查pH值/调节至5.0,并且将制剂储存在2°C至8°C直至有需要。

[0197] 如此制备的10mg/mL倍他司汀鼻内制剂含有以下成分(除非另外指示,否则所有浓度均提供为重量/重量):作为活性物质的1.0%二盐酸倍他司汀、0.1%甘油、作为增湿剂的3.75%聚乙二醇400及2%丙二醇、用于黏度及增加鼻纤毛清除率的1.25%聚乙烯吡咯烷酮、作为防腐剂/稳定剂的0.02%依地酸二钠、作为防腐剂的0.02%苯扎氯铵、作为缓冲剂的0.0975%磷酸氢二钠及0.5525%磷酸二氢钠、用于将pH值调节至5.0的1M氢氧化钠3.88mL,以及适量注射用水(至100mL)作为溶剂。

[0198] 50mg/mL及200mg/mL倍他司汀制剂。所需二盐酸倍他司汀浓度分别为5.0%及20.0%,且5M氢氧化钠及10M氢氧化钠的量分别为4.38mL及9.3mL。

[0199] 表2-实施例1制备的样品制剂

[0200]

成分	量	浓度(mg/mL)	功能
二盐酸倍他司汀	1g	10.0	活性物质
	5g	50.0	
	20g	200.0	
苯扎氯铵	20mg	0.2	防腐剂
甘油	100mg	1.0	增湿剂
依地酸二钠	20mg	0.2	防腐剂/稳定剂
聚乙烯吡咯烷酮	1.25g	12.5	黏度/鼻纤毛清除
聚乙二醇 400	3.75g	37.5	增湿剂
丙二醇	2g	20	增湿剂
磷酸氢二钠	97.5mg	0.975	缓冲剂
磷酸二氢钠	552.5mg	5.525	缓冲剂
1M 氢氧化钠	3.88mL		pH 值调节至 5.0
	4.38mL		
	9.3mL		
水	至 100mL		溶剂

[0201] 实施例2:犬类中的安全性及药效动力学轮廓评估

[0202] 首先在雄性及雌性小猎犬(14至21个月龄,体重8.2至11.8kg)中进行的单剂量毒理学研究中评估鼻内倍他司汀的安全性及药效动力学轮廓。经由鼻用喷雾泵(Aptar Classic Line)以100μL的递送体积,以0(媒剂)、4、20或80mg二盐酸倍他司汀的总剂量水平将媒剂与测试物品二者以单次剂量的形式递送至两个鼻孔中。各处理组由1只犬/性别组成。观察动物7天,随后允许3天清洗时段,随后用于重复剂量研究,在该研究中,这些动物每日接受呈间隔大约4小时的三次剂量的形式的0(媒剂)、12、60或240mg二盐酸倍他司汀,持续连续14天。

[0203] 对于毒理动力学评定而言,如下收集血液样品:给药前,以及单次剂量阶段中给药后大约5、15及30分钟、1、2、6、24及168小时,及研究第1天、第8天及第14天的第一剂量之前以及研究第1天及第14天及研究第15天当天的第三剂量后2小时,尸检之前。利用液相层析串联质谱(LC-MS/MS; SCIEX API 5000用于倍他司汀且SCIEX API 4000用于2-吡啶基乙酸(2-PAA)),用经验证的方法来测量血浆浓度。二盐酸倍他司汀-¹³CD₃及盐酸2-PAA-D₄充当内标物。使用0.05mL血浆样晶液体积时,标准标定范围对于倍他司汀为0.05至50ng/mL,且对于2-PAA,其为1至1000ng/mL。定量界限对于倍他司汀为0.05ng/mL且对于2-PAA为1.0ng/mL。

[0204] 在倍他司汀的情况下,该方法涉及液-液提取;在2-PAA的情况下,其涉及蛋白质沉

淀。对于倍他司汀,在碱性条件下用有机溶剂提取血浆样品;干燥有机相并且在重构溶剂中重构。将大约0.1mL水层转移至聚丙烯小瓶中以进行LC-MS/MS分析。对于2-PAA,用有机溶剂混合物使血浆样品沉淀,稀释上清液并且将0.12mL转移至聚丙烯小瓶中以进行LC-MS/MS分析。使用逆相层析法进行样品分析。

[0205] 鼻内倍他司汀得到良好耐受。在该研究的单次剂量与重复剂量(240mg/天)阶段中,经鼻内递送80mg测试物品后注意到由轻度至中度流涎组成的测试物品相关的临床征象。先前已报导犬类在倍他司汀处理之后流涎,在本研究中此现象本质上为暂时性的并且快速消除。体重、临床病理学及肉眼尸检发现不显著。该研究中未注意到不利的与治疗相关的显微镜检发现。

[0206] 倍他司汀在单次剂量经鼻内投与后被快速吸收,在5分钟时间点(T_{max})观测到峰值浓度(图1)。不受任何理论束缚,给药后5分钟的 T_{max} 表明倍他司汀快速发挥药理学活性。 C_{max} 增加相对于所投与剂量为线性的而非成比例的:对于4、20及80mg群组, C_{max} 达至26、81及248ng/mL(雄性及雌性动物的平均值)。浓度在1小时时间点快速下降超过90%。在4及20mg剂量组中,2或6小时时间点之后便不再观测到可定量的血浆浓度,但在80mg剂量组中,直至24小时时间点不可观测到可定量的血浆浓度。在所评估的剂量水平下,2-PAA代谢物如同其母体化合物一般在5分钟时间点快速出现,表明以类似速率快速形成(图2)。对于4、20及80mg群组,2-PAA在介于15分钟与1小时之间的范围内的时间达到峰值浓度606、2195及4615ng/mL(雄性及雌性动物的平均值)。 C_{max} 增加在4及20mg剂量组之间大致与剂量成比例,且在20及80mg剂量组之间低于成比例,表明在20mg剂量水平以上消除过程达到饱和。峰值水平后,2-PAA快速且大致线性地下降,一般而言,最后可测量值在给药后24小时。

[0207] 在重复剂量评估中,20及80mg剂量组中的所有收集的样品以及4mg剂量组的大部分样品中存在可测量水平的倍他司汀及2-PAA。全部剂量水平下的倍他司汀浓度增加在相当的血浆取样时间低于成比例。虽然总体倍他司汀快速消除,但在研究第8天及第14天的样品中仍可观测到少量血浆浓度水平,表明维持一定但较低的基础水平。

[0208] 来自单次剂量及重复剂量毒理学研究的结果显示鼻内倍他司汀为可行的并且产生快速且有意义的全身暴露。该治疗在犬类中得到良好耐受。

[0209] 实施例3:在人类中的安全性及药效动力学轮廓评估

[0210] 在包括总计32名健康男性及女性志愿者的双盲、随机分组、安慰剂对照的单次递增剂量临床试验中进一步评估鼻内倍他司汀之安全性及药效动力学轮廓。主要入选准则为受试者必须年龄为18至45岁并且显示处于18至30kg/m²范围内的身体质量指数。要求受试者在研究药物投与之前禁食8小时且在给药后禁食2小时。研究药物投与之前1小时及给药后1小时拒绝给水。

[0211] 在5、10、20及40mg四个剂量群组中测试二盐酸倍他司汀;在各群组中,6名受试者接受活性药物且2名受试者接受相匹配的安慰剂。倍他司汀供应为于HDPE瓶中的50及200mg/mL溶液以及每次启动递送准确100μL的喷雾泵包装(Aptar Classic Line)。在受试者呈背卧位时将研究药物递送至其右鼻孔中。对于5及20mg剂量,分别需要一次施用50及200mg/mL,而对于10及40mg剂量,需要两次施用50及200mg/mL。

[0212] 第1天、第4天及第7天给药后收集连续血液样品直至24小时,以测定血浆中倍他司汀及其主要代谢物2-PAA的浓度。使用经验证的程序及方法分析血浆样品的BH含量。将血液

样品(6mL)收集至含有K₂EDTA的管中且在+4℃、在大约2000g离心10分钟，并且将所得血浆转移至2个洁净、有标签的2mL冷冻小瓶中。将所有血浆样品储存在-70℃或-70℃以下，直至已收集所有样品并作为单一批次发出以供分析。等分试样1及等分试样2单独装货发出。使用液相层析串联质谱(LC-MS/MS; SCIEX API 5000用于倍他司汀且SCIEX API 4000用于2-PAA)，用经验证的方法来测定浓度。二盐酸倍他司汀-¹³CD₃及盐酸2-PAA-D₄充当内标物。分别使用0.2及0.1mL的血浆样品体积时，标准标定范围对于倍他司汀为10至800pg/mL，且对于2-PAA，其为2至2000ng/mL。定量界限对于倍他司汀为10pg/mL且对于2-PAA为2.0ng/mL。

[0213] 在倍他司汀的情况下，该方法涉及液-液提取；在2-PAA的情况下，其涉及蛋白质沉淀。对于倍他司汀，在碱性条件下用有机溶剂提取血浆样品；干燥有机相并且在重构溶剂中重构。将大约0.120mL水层转移至聚丙烯小瓶中以进行LC-MS/MS分析。对于2-PAA，用有机溶剂混合物使血浆样品沉淀，稀释上清液并且将0.120mL转移至聚丙烯小瓶中以进行LC-MS/MS分析。使用逆相层析法进行样品分析。

[0214] 利用5、10、20及40mg测试剂量的倍他司汀的治疗得到良好耐受。在经活性剂与安慰剂治疗的受试者之间，血液学、生物化学、尿分析、生命体征及心电图评定方面不存在差异。两组受试者的治疗紧急不良事件的发生率亦类似，且经活性剂治疗的受试者的不良事件发生率不存在明显剂量相关倾向。倍他司汀及2-PAA的全身性暴露的药效动力学参数随剂量水平而增加。对于倍他司汀，两个最高剂量的血浆峰值浓度为4.1及10.5ng/mL(图3)，显著高于Chen等人(Xenobiotica, 2003, 3 (12) 3, 1261)所报导的经口投与倍他司汀24mg后<0.5ng/mL的C_{max}。在给药后大约10分钟达成峰值。对于代谢物2-PAA，两个最高剂量的峰值浓度为370及519ng/mL(图4)，与Val等人(Arzneimittelforschung, 2010, 60 (7), 440)所报导的经口投与倍他司汀16mg后的水平(522ng/mL)类似。1.2小时之后达到T_{max}，亦与陈等人(2003)所报导的(1小时)及Moorthy等人(Biopharm. Drug Dispos., 2015, 36 (12), 429)所报导的(1.5小时)经口投与倍他司汀16或50mg的研究的结果类似。

[0215] 对于完成研究的各受试者，将倍他司汀及2-PAA的血浆浓度-时间数据用于计算以下药效动力学参数：

[0216] C_{max}最大观测血浆浓度，直接获自该数据。

[0217] t_{max}达到最大观测浓度的时间，直接获自该数据。若最大血浆浓度出现在超过一个时间点，则选择第一个。

[0218] AUC_{0-最后}自时间0至时间t的血浆浓度相对于时间曲线下面积，使用线性梯形法则计算，其中t为最后可定量浓度的时间。

[0219] λ_z终末消除速率常数，获自线的斜率，通过线性最小二乘回归加以拟合，直至对数浓度-时间曲线的终点(有时亦称为k_{e1})。

[0220] AUC_{0-∞}自零至无穷大的血浆浓度相对于时间曲线下面积，计算为(AUC_{0-t}+C_t/λ_z)，其中C_t为最后可定量浓度。

[0221] t_{1/2}表观终末半衰期，计算为t_{1/2}=ln (2) /λ_z。

[0222] 亦计算剂量标准化参数C_{max}/剂量及AUC/剂量。

[0223] 表3至表4中提供所测定的由治疗所致的倍他司汀的药效动力学参数的汇总。

[0224] 表3-倍他司汀的药效动力学参数的汇总

[0225]

群组 *	剂量 (mg)	N	平均值 (CV%)				中值(范围)
			C _{max} (pg/mL)	AUC _{0- 最后} (h * pg/mL)	AUC _{0-∞} (h * pg/mL)	t _{1/2} (h)	
群组 1 Linear	5 mg	6	638 (67%)	209 (75%)	277 ^a (60%)	0.208 ^a (83%)	0.208 (0.08-0.33)
群组 2 Linear	10 mg	6	2112 (46%)	533 (45%)	697 ^a (39%)	0.883 ^a (140%)	0.167 (0.08-0.17)
群组 3 Linear	20 mg	6	4105 (53%)	1608 (65%)	1626 (65%)	0.519 (116%)	0.167 (0.08-0.33)
群组 4 Linear	40 mg	6	10490 (26%)	3531 (31%)	2941 ^b (2.3%)	0.926 ^b (108%)	0.125 (0.08-0.27)

[0226] 说明:^an=3; ^bn=2; NA=不适用(n=0)

[0227] *Linear-在Linear Clinical Research公司进行。

[0228] 表4-倍他司汀的其他药效动力学参数

[0229]

药效动力学参数	群组	剂量 (mg)	N	平均值	CV(%)
Kel (1/h)	1L	5	3	5.09	68%
Kel (1/h)	2L	10	3	2.83	78%
Kel (1/h)	3L	20	6	2.27	48%
Kel (1/h)	4L	40	2	1.79	108%

[0230] 表5至表6中提供所测定的2-PAA的药物效力学参数的汇总。

[0231] 表5-2-PAA的药效动力学参数的汇总

[0232]

群组 *	剂量 (mg)	N	平均值 (CV%)				中值(范围)
			C _{max} (ng/mL)	AUC _{0- 最后} (h * ng/mL)	AUC _{0-∞} (h * ng/mL)	t _{1/2} (h)	
群组 1 Linear	5 mg	6	67.8 (61%)	387 (57%)	427 (54%)	4.36 (41%)	1.008 (1.00-1.50)
群组 2 Linear	10 mg	6	148 (19%)	736 (13%)	768 (13%)	3.76 (29%)	1.250 (0.55-2.00)
群组 3 Linear	20 mg	6	370 (18%)	2000 (20%)	2029 (19%)	3.49 (15%)	1.250 (0.50-1.50)
群组 4 Linear	40 mg	6	519 (29%)	2828 (24%)	2901 (24%)	3.93 (23%)	1.000 (1.00-1.50)

[0233] 说明:^an=3; ^bn=2; NA=不适用(n=0)

[0234] *Linear-在Linear Clinical Research公司进行。

[0235] 表6-2-PAA的其他药效动力学参数

[0236]

药效动力学参数	群组	剂量 (mg)	N	平均值	CV(%)
Kel (1/h)	1L	5	6	0.180	36%
Kel (1/h)	2L	10	6	0.199	30%
Kel (1/h)	3L	20	6	0.203	18%
Kel (1/h)	4L	40	6	0.187	32%

[0237] 表3至表6中的以上数据表明倍他司汀及2-PAA的全身暴露的药效动力学参数随剂量水平而增加。剂量反应的图表表示表明在该研究中的5至40mg的倍他司汀剂量范围内,倍他司汀的暴露与剂量成比例。对于倍他司汀,在5至20分钟达到峰值浓度,且表观半衰期小于1小时。对于代谢物2-PAA,在给药后大约1至1.25小时(在20分钟至2小时的范围内)达到峰值浓度,且表观半衰期为大约4小时。

[0238] 总之,该研究结果显示鼻内倍他司汀得到良好耐受,并且与经口投与不同,提供活性母体化合物的可定量且有意义的血浆浓度。给药后约10分钟达到峰值浓度,且不受任何理论束缚,表明快速发挥作用,这可具有特定治疗效用,例如在急性医学需要的情况下。本实验首次证明倍他司汀可经由鼻内途径以非侵袭性方式有效且安全地全身投与。

[0239] 实施例4:剂量含量均一性

[0240] 根据实施例1及表2制备含10及200mg/mL倍他司汀的制剂,但将pH值调节至5.5。

[0241] 将制剂填充至100μL Aptar Classic Line泵式喷雾器中,随后射至适当容量瓶中,用稀释剂使得达到预定体积。表7至表8显示剂量含量均一性。

[0242] 表7-10mg/mL制剂的剂量含量均一性

制剂	分析 μg	% 平均值
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
平均值	0.99	
%RSD	2.60	

[0244] 表8-200mg/mL制剂的剂量含量均一性

制剂	分析 μg	% 平均值
[0245]	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
平均值		20.66
%RSD		1.18

[0246] 实施例5:犬类中的药效动力学轮廓评估

[0247] 在该研究中,对于三种投与途径:经口、经鼻内及经静脉内,在雄性及雌性小猎犬(5至7个月龄;体重5至11kg,各性别在3kg的范围内)中单次剂量投与倍他司汀之后,评估倍他司汀的药效动力学轮廓。

[0248] 在研究第1天,以12mg/kg、24mg/kg或48mg/kg的剂量经口递送倍他司汀(BH)。各处理组包括8只动物(4只雄性及4只雌性)。对于药效动力学评定,在给药之前,随后在给药之后5、10、20及30分钟、1、2、3、6、24小时收集血浆样品。

[0249] 在研究第8天,对以12mg/kg的剂量接受经口BH的动物以40mg二盐酸倍他司汀的剂量经鼻内投与测试倍他司汀组合物;对以24mg/kg的剂量接受经口BH的动物以80mg二盐酸倍他司汀的剂量经鼻内投与测试倍他司汀组合物;且对以48mg/kg的剂量接受经口BH的动物以120mg二盐酸倍他司汀的剂量经鼻内投与测试倍他司汀组合物。经由Aptar鼻用喷雾泵装置,以40、80及120mg二盐酸倍他司汀的总剂量水平以单次剂量形式经鼻内递送测试倍他司汀组合物。在给药之前,随后在给药之后5、10、20及30分钟、1、2、3、6、24小时收集血浆样品。

[0250] 在研究第15天,对以12mg/kg的剂量接受经口BH且以40mg二盐酸倍他司汀的剂量经鼻内投与测试倍他司汀组合物的动物以0.44mg/kg的剂量静脉内团注投与倍他司汀。在给药之前,随后在给药之后5、10、20及30分钟、1、2、3、6、24小时收集血浆样品。

[0251] 利用液相层析串联质谱法(LC-MS/MS; SCIEX API 5000用于倍他司汀,SCIEX API 4000用于2-吡啶基乙酸(2-PAA)),用经验证的方法来测量血浆浓度。使用二盐酸倍他司汀-13CD3及盐酸2-吡啶基乙酸-D4作为相应的内标物。使用0.50mL的血浆样品体积时,标定范围对于倍他司汀为0.05至250ng/mL,且对于2-PAA为2.00至3000ng/mL。

[0252] 对于倍他司汀的测定,该方法涉及液-液提取;对于2-PAA,该方法涉及蛋白质沉淀。对于倍他司汀,通过在碱性条件下用有机溶剂提取,随后干燥有机相,重构并转移以供

进行LC/MS-MS分析来制备血浆样品。对于2-PAA,用有机溶剂混合物使血浆样品沉淀,干燥上清液,重构并转移以供进行LC/MS-MS分析。使用逆相层析法进行样品分析。

[0253] 经鼻内投与倍他司汀在犬类中得到良好耐受。在最高浓度倍他司汀组中,在大部分动物中注意到流涎且在该剂量水平下有2/8动物出现打喷嚏。

[0254] 研究动物的倍他司汀及2-PAA血浆水平如表9至表17中所示。

[0255] 表9:以40、80及120mg二盐酸倍他司汀的总剂量经鼻内投与测试倍他司汀组合物后的倍他司汀血浆水平(分开显示雄性动物及雌性动物的值)

[0256]

时间(h)	倍他司汀血浆浓度(pg/mL)						
	雄 性 40mg	雌 性 40mg	雄 性 80mg	雌 性 80mg	雄 性 120mg	雌 性 120mg	
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	

[0257]

6	244	361	340	712	266	1118
24	221	96	67	189	288	314

[0258] 表10:以40、80及120mg二盐酸倍他司汀的总剂量经鼻内投与测试倍他司汀组合物后的倍他司汀血浆水平(合并雄性动物及雌性动物的值)

	倍他司汀血浆浓度(pg/mL)		
时间(h)	40mg	80mg	120mg
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

[0260] 表11:以12mg/kg、24mg/kg及48mg/kg的剂量经口投与倍他司汀后的倍他司汀血浆水平(分开显示雄性动物及雌性动物的值)

[0261]

	倍他司汀血浆浓度(pg/mL)						
时间(h)	雄性 12mg/kg	雌性 12mg/kg	雄性 24mg/kg	雌性 24mg/kg	雄性 48mg/kg	雌性 48mg/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	

[0262] 表12:以12mg/kg、24mg/kg及48mg/kg的剂量经口投与倍他司汀后的倍他司汀血浆水平(合并雄性动物及雌性动物的值)

	倍他司汀血浆浓度(pg/mL)		
时间(h)	12mg/kg	24mg/kg	48mg/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

[0264] 表13:以0.44mg/kg的剂量经静脉内投与倍他司汀后的倍他司汀血浆水平(分开显示雄性动物及雌性动物的值)

	倍他司汀血浆浓度(pg/mL)	
时间(h)	雄性 0.44mg/kg	雌性 0.44mg/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

[0266] 表14:以0.44mg/kg的剂量经静脉内投与倍他司汀后的倍他司汀血浆水平(合并雄性动物及雌性动物的值)

	倍他司汀血浆浓度(pg/mL)
时间(h)	0.44mg/kg
0	82.525

[0268]	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

[0269] 表15:以40、80及120mg二盐酸倍他司汀的总剂量经鼻内投与测试倍他司汀组合物后的2-PAA血浆水平(合并雄性动物及雌性动物的值)

时间(h)	2-PAA 血浆浓度(ng/mL)		
	40mg	80mg	120mg
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

[0271] 表16:以12mg/kg、24mg/kg及48mg/kg的剂量经口投与倍他司汀后的2-PAA血浆水平(合并雄性动物及雌性动物的值)

时间(h)	2-PAA 血浆浓度(ng/mL)		
	12mg/kg	24mg/kg	48mg/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

[0273]	2	11664	21963	39113
	3	6443.8	14701	33845
	6	1611.5	3966.3	10266
	24	7.73125	13.7863	35.675

[0274] 表17:以0.44mg/kg的剂量经静脉内投与后的2-PAA血浆水平(合并雄性动物及雌性动物的值)

[0275]

	2-PAA血浆浓度 (ng/mL)
时间 (h)	0.44mg/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

[0276] 图5及图6为显示以40、80及120mg的总剂量经鼻内投与二盐酸倍他司汀后中值(图5)及平均(图6)倍他司汀血浆浓度随时间变化的图,其中合并了雄性动物及雌性动物的值。基于中值的图(图5)显示了倍他司汀血浆浓度的剂量依赖性增加。在基于平均值的图(图6)中,80mg剂量的平均C_{max}看似高于120mg剂量的平均C_{max}。这种不一致性是由于某些离群值。

[0277] 图7及图8为显示经口投与倍他司汀后中值(图7)及平均(图8)倍他司汀血浆浓度随时间变化的图,其中合并了雄性动物及雌性动物的值。

[0278] 图9及图10为显示经静脉内投与倍他司汀后中值(图9)及平均(图10)倍他司汀血浆浓度随时间变化的图,其中合并了雄性动物及雌性动物的值。

[0279] 表18至表20显示经口、经鼻内及经静脉内投与后倍他司汀(BH)的药效动力学参数的汇总。表21至表23显示经口、经鼻内及经静脉内投与倍他司汀后2-PAA的药效动力学参数的汇总。

[0280]

表18：第1天经口投与BH后小猪犬血浆中BH药效动力学参数的汇总(平均值±SD)

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

^a 中值 T_{max} (最小值-最大值); NC = 未计算; ID = 不充分数据。

表19：第8天经鼻内投与BH(AM-125)后小猪犬血浆中BH药效动力学参数的汇总(平均值±SD)

天	分析物	途径	性别	剂量 (mg)	标称剂量 (mg/kg)	T _{max} ^a (h)	C _{max} (ng/mL)	C _{max} /D (ng/mL/ mg/kg)	AUC ₍₀₋₆₎ (h [*] ng/mL)	AUC ₍₀₋₁₎ (h [*] ng/mL)	AUC _{(0-1)/D} (h [*] ng/mL/ mg/kg)	AUC _(0-∞) / (h [*] ng/mL)	T _{1/2} (h)
8	BH	鼻内	雄性	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
			雌性	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

[0281]

天	分析物	途径	性别	剂量 (mg)	标称剂量 (mg/kg)	T _{max} ^a (h)	C _{max} (ng/mL)	C _{max/D} (ng/mL/ mg/kg)	AUC ₀₋₆ (h*ng/mL)	AUC ₀₋₆ /D (h*ng/mL/ mg/kg))	AUC ₀₋₆ /D (h*ng/mL/ mg/kg))	AUC ₀₋₆ /D (h*ng/mL/ mg/kg))	T _{1/2} (h)
				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 ± 1D	NM

^a 中值 T_{max}(最小值-最大值); NM = 无意义; NC = 未计算; ID = 不充分数据。

表 20: 第 15 天经静脉内团注 BH 后小猪犬血浆中的 BH 药效动力学参数汇总(平均值±SD)

天	分析物	途径	性别	剂量 (mg/kg)	T _{max} ^a (h)	C _{max} (ng/mL)	C _{max/D} (ng/mL/ mg/kg)	AUC ₀₋₆ (h*ng/mL)	AUC ₀₋₆ /D (h*ng/mL)	AUC ₀₋₆ /D (h*ng/mL/ mg/kg))	AUC ₀₋₆ /D (h*ng/mL/ mg/kg))	T _{1/2} (h)	CL (mL/h/kg)	Vd (mL/kg)
15	BH	静脉内团注	雄性	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 ± 1D	0.930 ± 1D	23900 ± 1D	32100 ± 1D
			雌性	0.44	0.09 (0.08 - 0.11)	43.7 ± 8.84	99.3 ± 20.1	16.3 ± 6.54	26.5 ± 17.6	60.3 ± 40.0	14.3 ± 1D	0.238 ± 1D	30800 ± 1D	10600 ± 1D
			组合性别	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 ± 1D	0.584 ± 1D	27400 ± 1D	21300 ± 1D

^a 中值 T_{max}(最小值-最大值); ID = 不充分数据。

表 21: 第 1 天经口服与 BH 后小猪犬血浆中 2-PAA 药效动力学参数的汇总(平均值±SD)

天	分析物	途径	性别	剂量 (mg/kg)	T _{max} ^a (h)	C _{max} (ng/mL)	C _{max/D} (ng/mL/ mg/kg)	AUC ₀₋₆ (h*ng/mL)	AUC ₀₋₆ /D (h*ng/mL)	AUC ₀₋₆ /D (h*ng/mL/ mg/kg))	AUC ₀₋₆ /D (h*ng/mL/ mg/kg))	T _{1/2} (h)
1	2-PAA	经口	雄性	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	
49		雌性	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	

[0282]

天	分析物	途径	性别	剂量 (mg/kg)	T _{max} ^a (h)	C _{max} (ng/mL)	C _{max} /D (ng/mL/ mg/kg))	AUC ₍₀₋₆₎ (h [*] ng/mL)	AUC ₍₀₋₁₎ (h [*] ng/mL)	AUC _(0-0.9) /D (h [*] ng/mL/ mg/kg))	AUC _(0-0.9) (h [*] ng/mL)	T _{1/2} (h)
组合性别	48	2 (2 - 3)		37500 ± 8560	781 ± 178	144000 ± 35400	237000 ± 63500	4930 ± 1320	208000 ± 35000	2.24 ± 0.170		
	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 中值 T_{max} (最小值-最大值)。

表 22：第 8 天经鼻内投与 BH 后小猪犬血浆中 2-PAA 药效动力学参数的汇总(平均值±SD)

天	分析物	途径	性别	剂量 (mg)	标称剂量 (mg)	T _{max} ^a (h)	C _{max} (ng/mL)	C _{max} /D (ng/mL/ mg/kg))	AUC ₍₀₋₆₎ (h [*] ng/mL)	AUC ₍₀₋₁₎ (h [*] ng/mL)	AUC _(0-0.9) /D (h [*] ng/mL/ mg/kg))	AUC _(0-0.9) (h [*] ng/mL)	T _{1/2} (h)
8	2-PAA	鼻内	雄性	40	5	0.5 (0.5 - 1)	3480 ± 2270	695 ± 454	9440 ± 7580	12200 ± 10800	2440 ± 2160	12200 ± 10800	2.96 ± 0.536
				80	9.8	1 (0.5 - 1)	3320 ± 1070	339 ± 109	8450 ± 2870	10400 ± 3600	1060 ± 368	10400 ± 3610	2.86 ± 0.186
				120	15.8	1 (0.33 - 1)	3930 ± 987	249 ± 62.5	10200 ± 2640	12700 ± 3110	806 ± 197	12800 ± 3090	2.87 ± 0.434
15	雌性		40	6	0.75 (0.5 - 1)	5570 ± 1290	928 ± 215	14800 ± 3710	19000 ± 4870	3170 ± 812	19000 ± 4860	2.66 ± 0.275	
			80	13	1 (1 - 1)	7030 ± 3020	541 ± 232	19300 ± 7760	25200 ± 10900	1940 ± 838	25300 ± 10900	2.97 ± 0.348	
			120	17.7	1 (1 - 2)	3810 ± 765	215 ± 43.2	10600 ± 3470	14000 ± 5440	790 ± 307	14100 ± 5470	3.46 ± 0.239	

^a 中值 T_{max} (最小值-最大值)。

表 23：第 15 天经静脉内团注 BH 后小猪犬血浆中的 2-PAA 药效动力学参数汇总(平均值±SD)

[0283]

天	分析物	途径	性别	剂量 (mg/kg)	T _{max} (h) ^a	C _{max} (ng/mL)	C _{max} /D (ng/mL/ mg/kg)	AUC ₍₀₋₆₎ (h*ng/mL)	AUC ₍₀₋₁₎ (h*ng/mL)	AUC _(0->) /D (h*ng/mL/ mg/kg))	AUC _(0->) (h*ng/mL)	T _{1/2} (h)
15	2-PAA	静脉内团注	雄性	0.44	0.13 (0.08 - 0.33)	736 ± 53.5	1670 ± 121	1450 ± 388	1740 ± 641	3960 ± 1460	1760 ± 642	2.59 ± 1.07
			雄性	0.44	0.18 (0.11 - 0.2)	722 ± 75.3	1640 ± 171	1540 ± 101	1830 ± 209	4160 ± 475	1860 ± 188	2.78 ± 1.01
			组合性别	0.44	0.17 (0.08 - 0.33)	729 ± 60.9	1660 ± 138	1500 ± 267	1790 ± 444	4060 ± 1010	1810 ± 441	2.69 ± 0.968

^a 中值 T_{max} (最小值-最大值)。

[0284] 表24及表25显示经口及经鼻内投与后犬类中倍他司汀(BH)的绝对生物利用度(%)

F)。

[0285] 表24:经口投与BH后小猎犬血浆中BH的绝对生物利用度(%F)

[0286]

途径比较	分析物	性别	剂量 (mg/kg)	%F AUC _{(0-t)/D}
经口/静脉内团注	BH	雄性	12/0.44	2.35
			24/0.44	3.24
			48/0.44	6.17
	BH	雌性	12/0.44	2.20
			24/0.44	2.84
			48/0.44	2.68
	BH	组合性别	12/0.44	2.26
			24/0.44	3.01
			48/0.44	4.01

[0287] 表25:经鼻内投与BH后小猎犬血浆中BH的绝对生物利用度(%)

[0288]

途径比较	分析物	性别	剂量 (mg/kg)	%F AUC _{(0-t)/D}
经鼻内/静脉内团注	BH	雄性	5/0.44	82.1
			9.8/0.44	39.5
			15.8/0.44	28.4
	BH	雌性	6/0.44	50.2
			13/0.44	56.1
			17.7/0.44	27.1

[0289] 表26显示经鼻内投与相对于经口投与的倍他司汀(BH)的相对生物利用度(Frel)。

[0290] 表26:经鼻内投与相对于经口投与时犬类中倍他司汀的生物利用度

[0291]

剂量 (mg)	经鼻内		经口		相对生 物利用 度
	剂量 (mg/kg)	AUC/剂量 (h·ng/mL)/(mg/kg)	mg/kg	AUC/剂量 (h·ng/mL)/(mg/kg)	
雄性犬					
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
雌性犬					
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

[0292] 实施例6:经由鼻内投与相对于经口投与的倍他司汀在人类中的生物利用度

[0293] 为了计算鼻内倍他司汀相较于经口倍他司汀的相对生物利用度,将实施例3中所测定的浓度-时间曲线下面积(AUC)与Barak等人(Journal of Psychopharmacology, 2016, Vol. 30 (3) 237-241)中所描述的用经口倍他司汀在健康志愿者中进行的研究中所测定的AUC相比较。简而言之,在该研究中,募集四十八名健康女性并且随机分组以接受经口倍他司汀144mg/天(48mg,每日三次)或匹配的安慰剂,持续4周。其平均体重为60.2kg(活性剂治疗组,n=24)及59.8kg(安慰剂组,n=24)。在进食之前至少30分钟投与研究药物(倍他司汀或匹配的安慰剂)。第8天,在上午8点及其后30、60、150及300分钟收集各6mL血液样品。通过高效液相层析来测定倍他司汀及其代谢物2-PAA的血浆浓度。在约0.8mg/kg的剂量,AUC_(0-5h)为121pg · h/mL。

[0294] 对于实施例3中40mg(或0.57mg/kg)的鼻内剂量,获得3531pg · h/mL的AUC(参见表3)。

[0295] 基于Barak等人研究中经口投与时的AUC值及实施例3中经鼻内投与时的AUC值,经口投与相对于经鼻内投与的相对生物利用度(亦即,经口生物利用度相对于经鼻内生物利用度)结果为约2.4%,而经鼻内相对于经口的相对生物利用度(经鼻内生物利用度相对于经口生物利用度)汇总于下表中。

[0296] 表27:经由鼻内投与相对于经口投与的倍他司汀的生物利用度

[0297]

Barak 等人数据(经口)						
剂量(mg)	体重(kg)	剂量(mg/kg)	AUC(h*ng/mL)	AUC/剂量(h·ng/mL)/(mg/kg)	相对生物利用度	
48	60.2	0.8	0.121	0.15		
实施例 3 数据(鼻内)						
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	

[0298] 表27显示经鼻内投与的生物利用度比经口投与高出20至40倍。当使用相当的绝对剂量(亦即,40mg鼻内相对于48mg经口)的相对生物利用度时,倍数因子为41.1倍。Barak等人研究中的0.8mg/kg表示当前批准的一次单次投与48mg每日剂量;但其中患者每日接受3×48mg,各剂量由于快速消除而被视为独立的。

[0299] 以引用的方式并入

[0300] 本文中所引用的所有参考文献、文章、出版物、专利、专利公开案及专利申请案出于所有目的以引用的方式整体并入。然而,提及本文中所引用的任何参考文献、文章、出版物、专利、专利公开案及专利申请案并非而且不应被视为承认或以任何形式暗示其在世界上任何国家构成有效先前技术或形成普通常识的一部分。

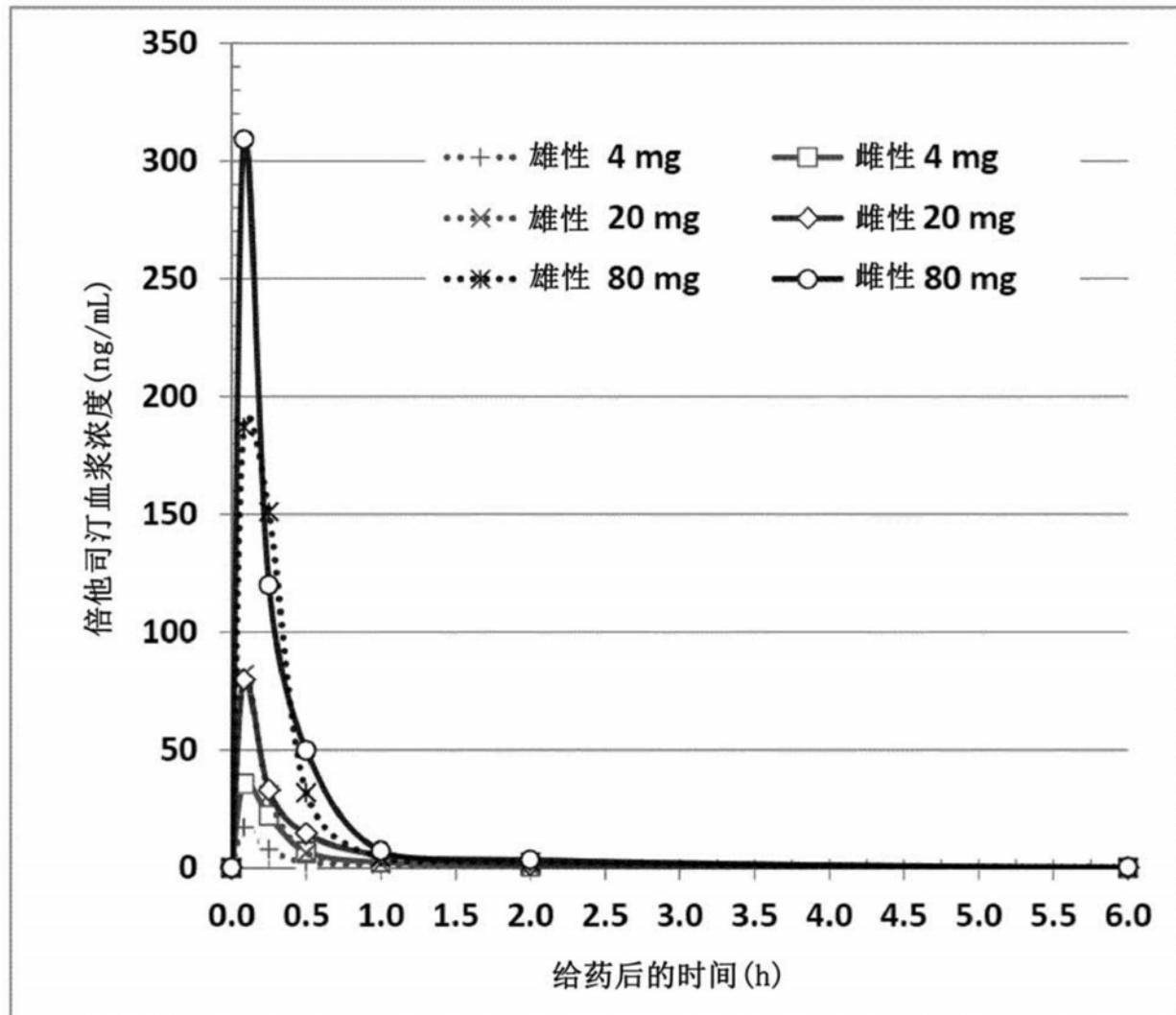


图1

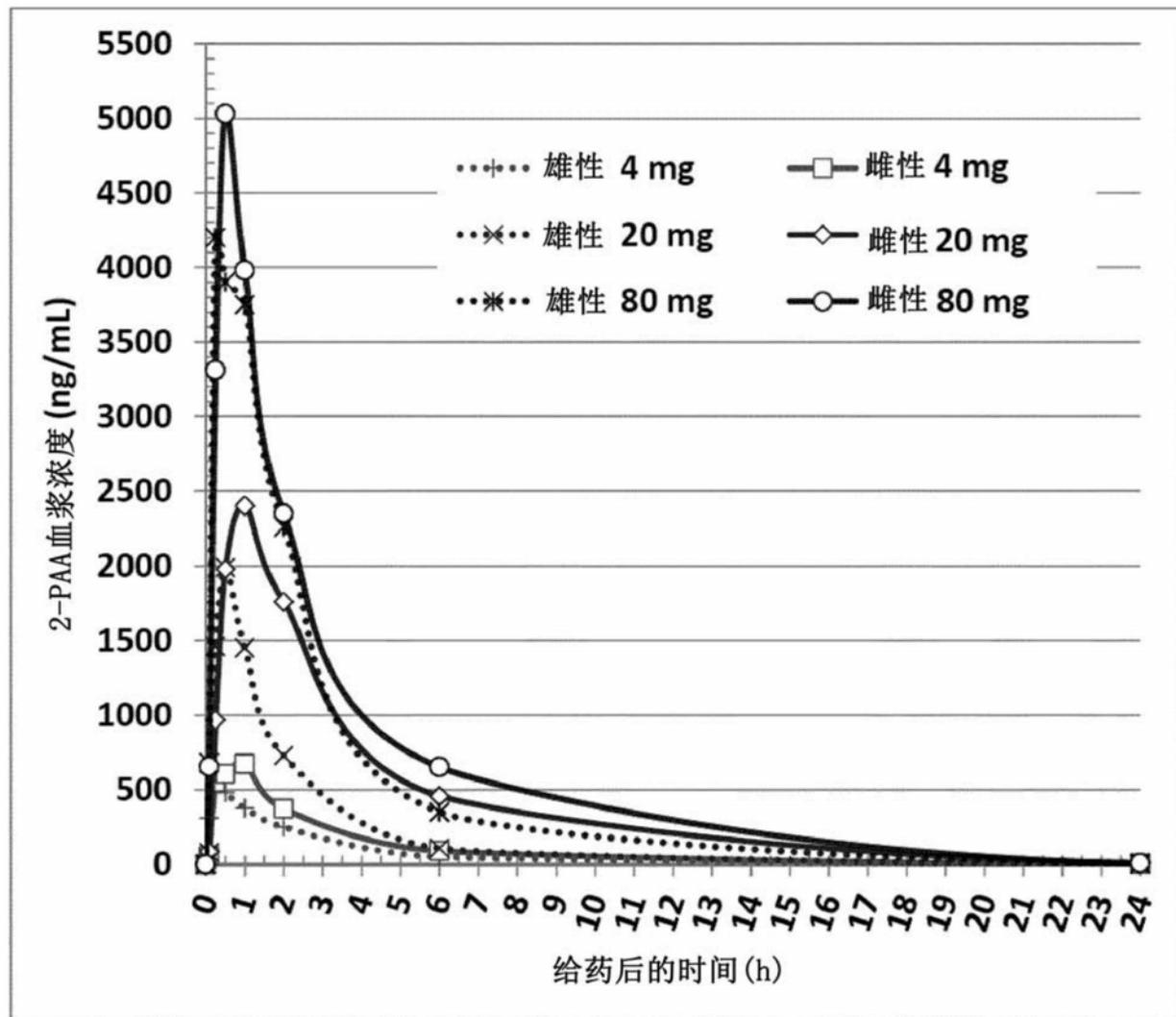


图2

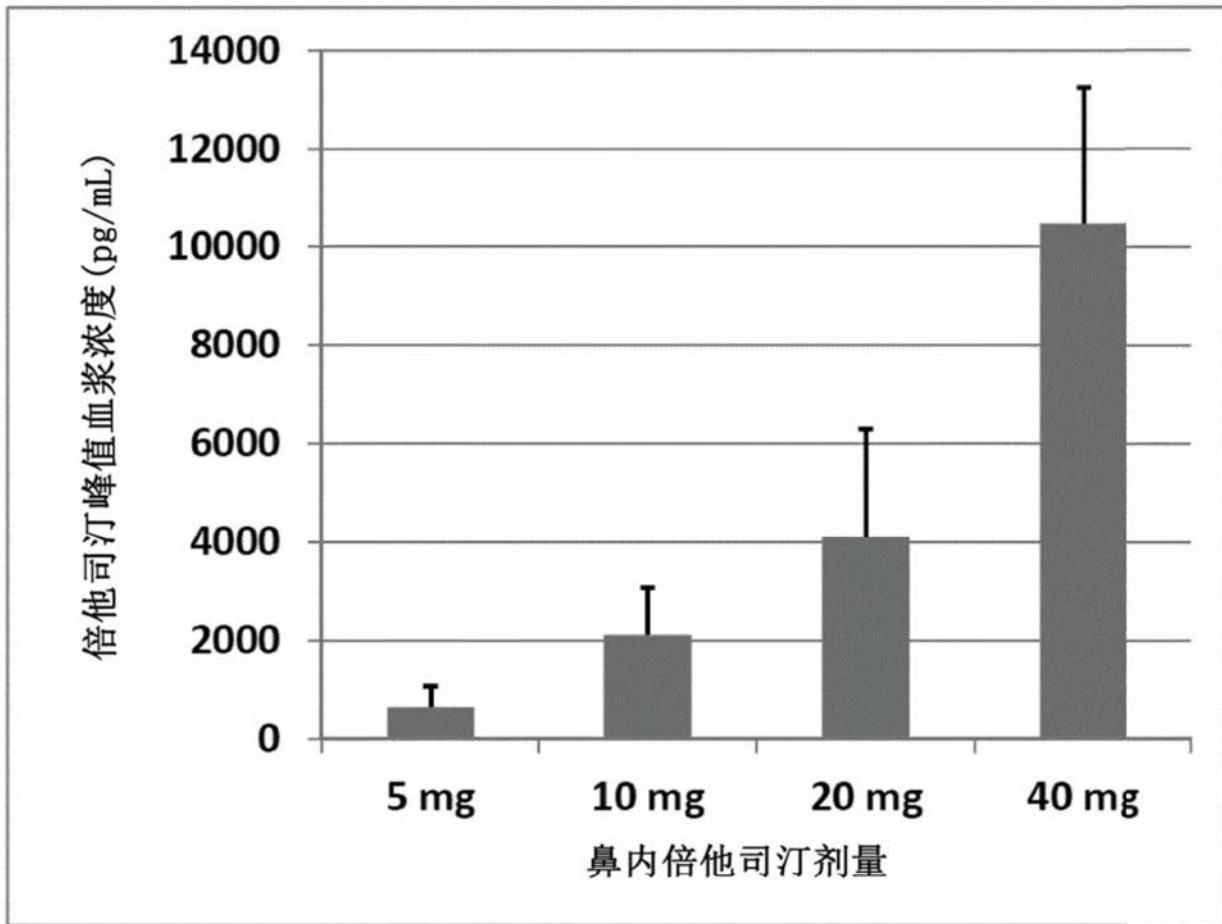


图3

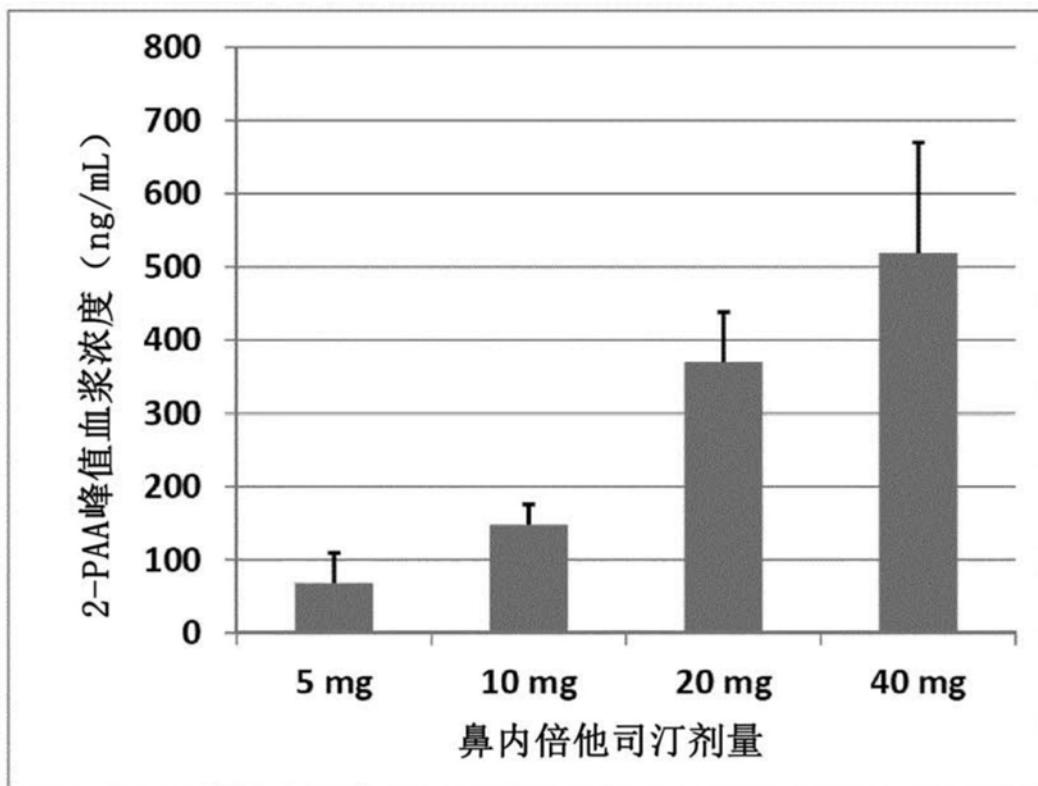


图4

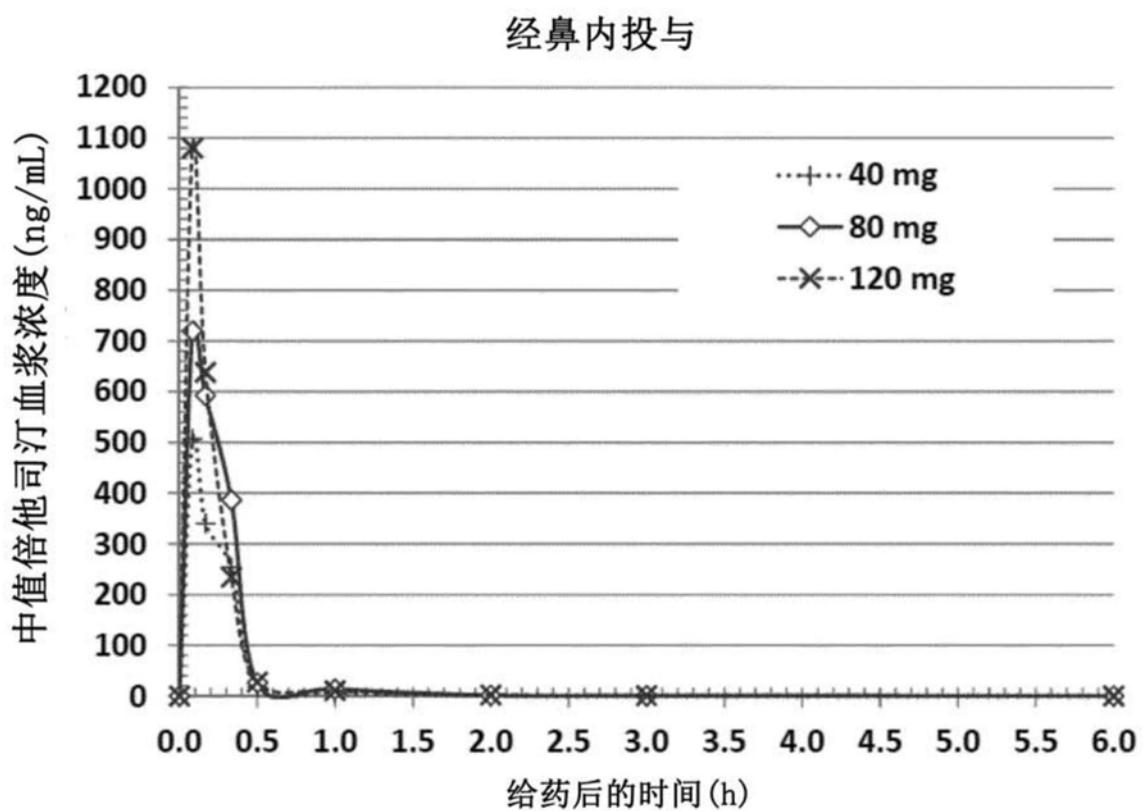


图5

经鼻内投与

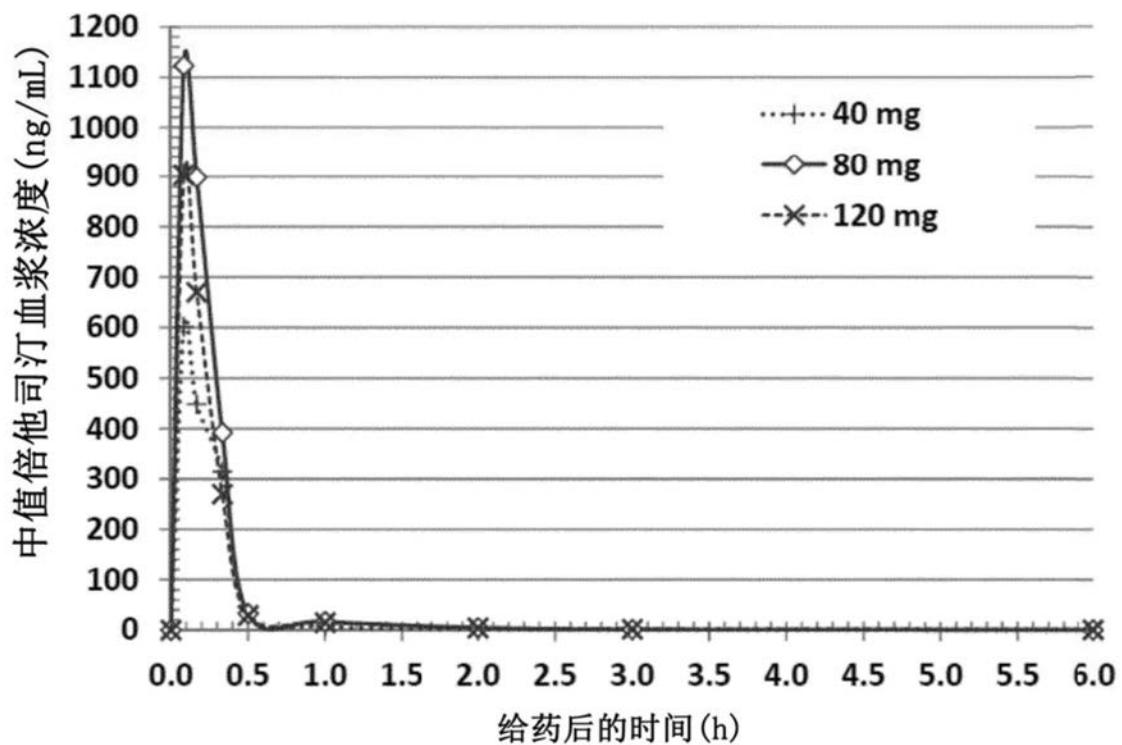


图6

经口投与

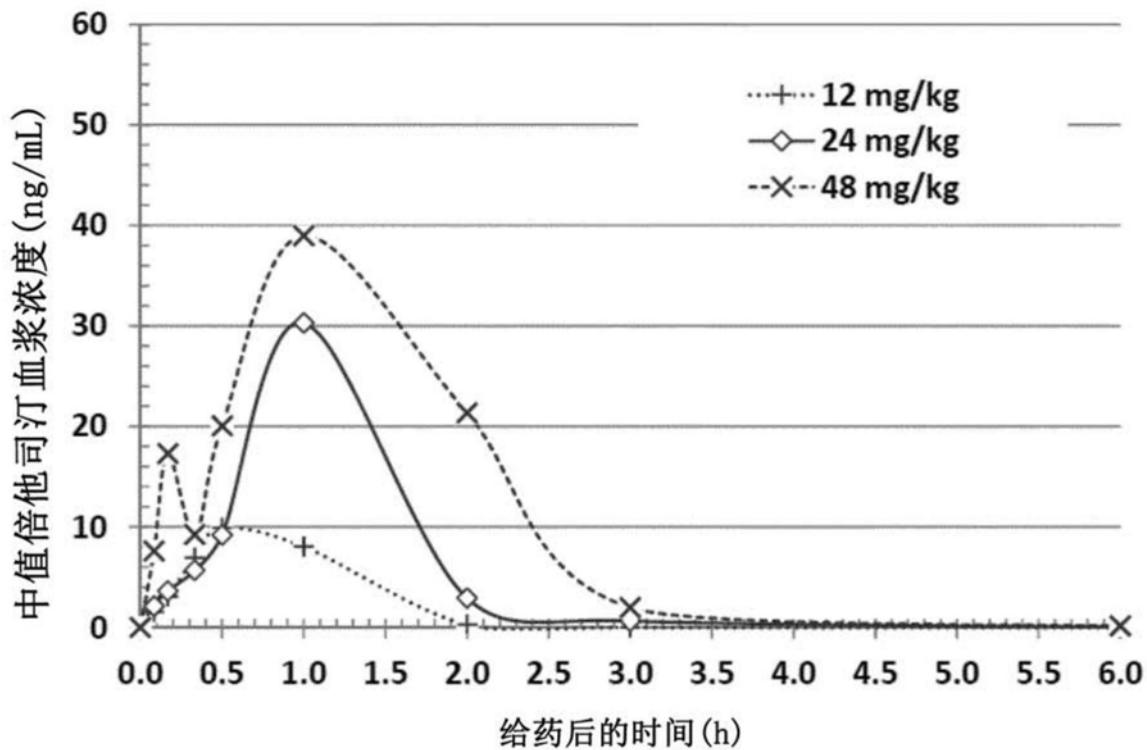


图7

经口投与

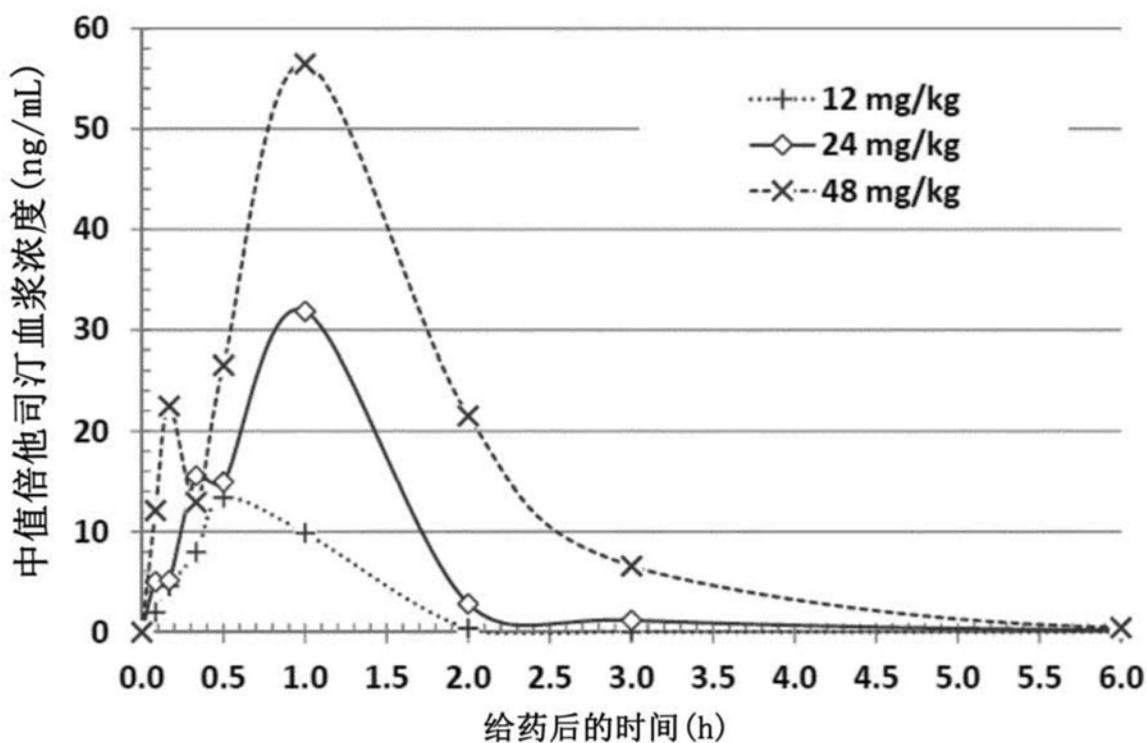


图8

经静脉内投与(0.44 mg/kg)

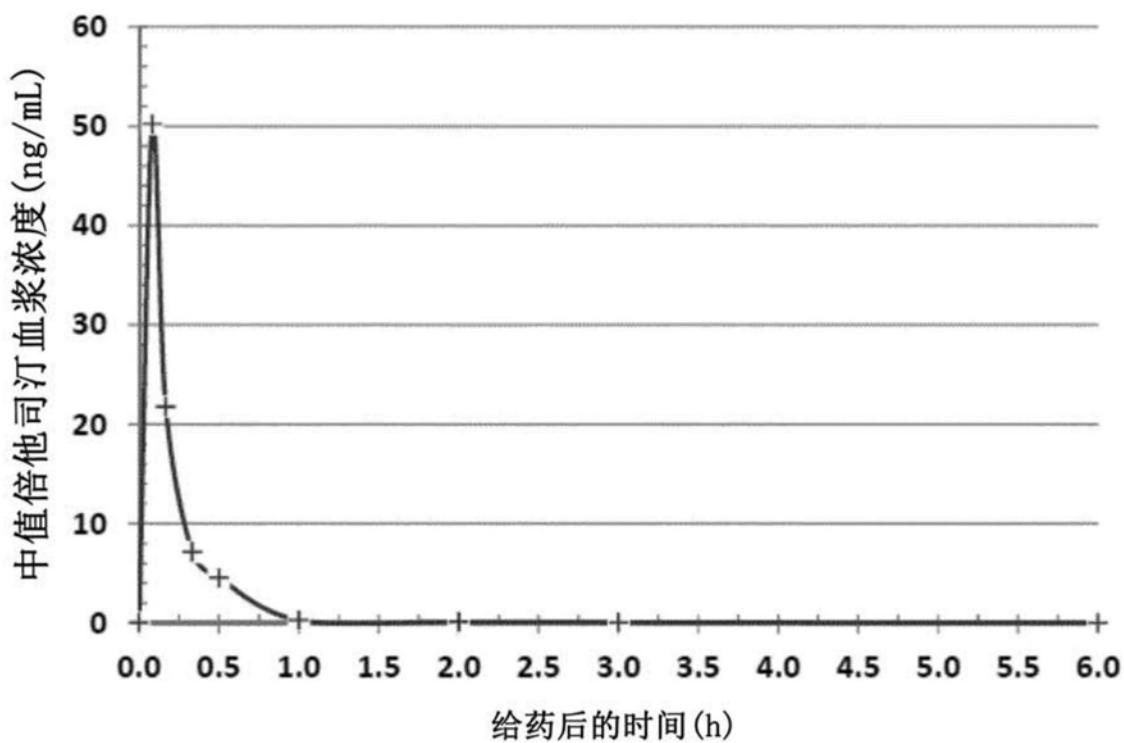


图9

经静脉内投与(0.44 mg/kg)

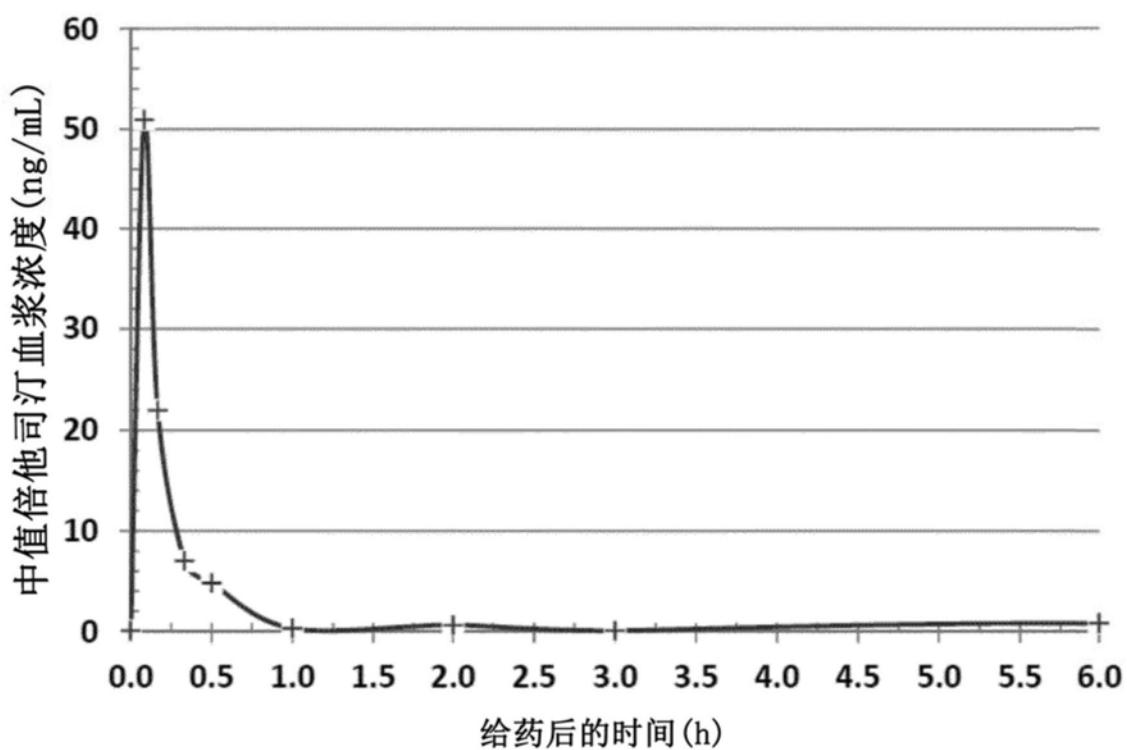


图10