

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202091615 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.03.05

(51) Int. Cl. A61K 31/137 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.02.06

(54) ИНТРАНАЗАЛЬНЫЕ СОСТАВЫ НА ОСНОВЕ ЭПИНЕФРИНА И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

(31) 15/890,131; 62/685,049; 62/734,550;
62/784,057

(72) Изобретатель:
Лоуэнтал Ричард, Маджио Эдвард Т.,
Белл Роберт Г., Шах Пратик (US)

(32) 2018.02.06; 2018.06.14; 2018.09.21;
2018.12.21

(74) Представитель:
Строкова О.В., Глухарёва А.О., Лыу
Т.Н., Угрюмов В.М., Христофоров
А.А., Гизатуллина Е.М., Гизатуллин
Ш.Ф., Костюшенкова М.Ю., Лебедев
В.В., Парамонова К.В., Джермакян
Р.В. (RU)

(33) US

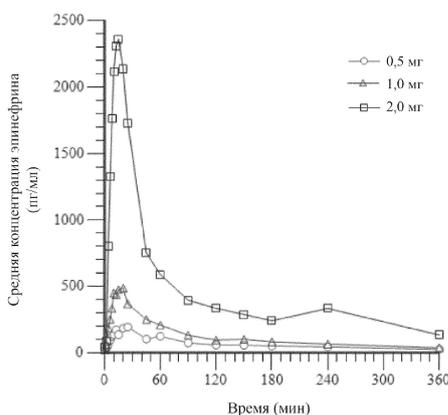
(86) PCT/US2019/016918

(87) WO 2019/157099 2019.08.15

(71) Заявитель:
АЕГИС ТЕРАПЬЮТИКС, ЛЛС; АРС
ФАРМАСЬЮТИКАЛС ИНК. (US)

(57) Представлены лекарственные препараты, выполненные с возможностью назальной доставки, содержащие составы с эпинефрином, и устройства, содержащие такие составы. Также представлены способы лечения анафилаксии с помощью продуктов на основе эпинефрина.

Средние концентрации эпинефрина в плазме крови при использовании интраназально вводимого эпинефрина, описанного в примере 2В.



A1

202091615

202091615

A1

ИНТРАНАЗАЛЬНЫЕ СОСТАВЫ НА ОСНОВЕ ЭПИНЕФРИНА И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Описание

Перекрестные ссылки на родственные заявки

[001] По настоящей заявке испрашивается приоритет согласно заявке на выдачу патента США № 15/890131, поданной 6 февраля 2018 года; и предварительной заявке на выдачу патента США № 62/784057, поданной 21 декабря 2018 года; каждая из которых включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Область техники

[002] В настоящем документе описаны интраназальные (IN) составы на основе эпинефрина и способы применения таких составов в лечении состояний или заболеваний.

Уровень техники

[003] Анафилаксия является неотложным состоянием, при котором могут потребоваться реанимационные меры, такие как поддержание проходимости дыхательных путей, кислородная терапия, применение больших объемов вводимых внутривенно жидкостей и тщательный мониторинг. Предпочтительным способом лечения является введение эпинефрина. Существует потребность в безыгольных и неинвазивных способах введения доз эпинефрина. В настоящем документе представлены способы, составы и устройства для лечения анафилаксии и других состояний.

Сущность изобретения

[004] В настоящем документе раскрыты способы, фармацевтические составы эпинефрина и способы их применения в лечении таких состояний, как реакции гиперчувствительности 1 типа (системная аллергическая реакция), астма и остановка сердца.

[005] Анафилаксия является серьезной, потенциально опасной для жизни реакцией гиперчувствительности 1 типа (системной аллергической реакцией), которая поражает множество систем организма, со стремительным развитием, в среднем обычно в течение от около 5 до 30 минут после воздействия антигена при внутривенном введении и около 2 часов после воздействия при пероральном введении. Причиной анафилаксии является высвобождение медиаторов воспаления и цитокинов из тучных клеток и базофилов, обычно

вследствие иммунологической реакции, но иногда вследствие механизмов, отличных от иммунологических. Наиболее часто поражаемые участки организма включают: кожу (80-90%), дыхательную систему (70%), желудочно-кишечный тракт (30-45%), сердечно-сосудистую систему (10-45%) и центральную нервную систему (10-15%), причем в развитие одного эпизода обычно вовлечены две или более систем.

[006] Анафилаксия является неотложным состоянием, при котором могут потребоваться реанимационные меры, такие как поддержание проходимости дыхательных путей, кислородная терапия, применение больших объемов вводимых внутривенно жидкостей и тщательный мониторинг. Предпочтительным способом лечения является введение эпинефрина вместе с антигистаминными и стероидными препаратами (например, дексаметазоном), зачастую применяемыми в качестве вспомогательных веществ. Из-за опасений по поводу двухфазной анафилаксии людям зачастую требуется период наблюдения в стационаре в течение от 2 до 24 часов после того, как они вернутся к норме.

[007] Эпинефрин (адреналин, (*R*)-4-(1-гидрокси-2-(метиламино)этил)бензол-1,2-диол) является основным средством лечения анафилаксии без абсолютных противопоказаний к его применению. В настоящее время эпинефрин применяют в виде раствора, вводимого путем инъекции, предпочтительно в переднелатеральную поверхность бедра немедленно после появления подозрения на анафилаксию. При недостаточном ответе инъекцию могут повторять каждые 5-15 минут. Вторая доза требуется в 16-35% случаев, однако более двух доз требуется редко. Внутримышечный путь введения является более предпочтительным, чем подкожный, поскольку при последнем может наблюдаться задержка абсорбции эпинефрина. Однако, хотя сообщалось лишь о незначительных нежелательных эффектах эпинефрина (тремор, тревожность, головные боли и пальпитация), имелись многочисленные сообщения о самых различных воздействиях продуктов для инъекций в зависимости от места инъекции (внутримышечная или подкожная) и других факторов, таких как индекс массы тела (ВМТ).

[008] В медицинском сообществе существует значительная потребность в разработке продуктов, которые помогут улучшить рекомендации по лечению анафилаксии во внебольничных условиях. Хотя эпинефрин и является эффективным при введении путем внутримышечной инъекции, имеются опубликованные данные о том, что фармакокинетические показатели сильно варьируются в зависимости от места инъекции, будь то внутримышечная или подкожная инъекция. Также были существенные проблемы с качеством продуктов в случае одобренных автоинжекторов, в которых используются сложные технологии, что привело к тому, что FDA в Соединенных Штатах Америки отозвало эти продукты. Автоинжекторы для введения эпинефрина, такие как EpiPen[®],

также неудобны в ношении и требуют тренировки и времени для надлежащего введения в потенциально представляющей угрозу для жизни ситуации.

[009] Потребность в альтернативных безыгольных и неинвазивных способах введения доз эпинефрина широко обоснована, поскольку многие пациенты боятся инъекций, и, как следствие, не желают применять автоинжекторы любого типа. Кроме того, автоинжекторы являются большими и тяжелыми, так что многие нуждающиеся в шприце для введения эпинефрина пациенты не всегда имеют его при себе. Существует также широко обоснованное нежелание самостоятельно вводить дозу препарата в общественных местах.

[0010] Таким образом, существует потребность в улучшенных или альтернативных способах введения доз эпинефрина в неотложной ситуации, а также улучшенных или альтернативных составах и устройствах. Желательные улучшения включают: отдельно и в комбинациях, удобство (интраназальный вместо внутримышечного путь введения), более быстрое введение, более надежное, более единообразное введение дозы, безыгольное, более дискретное введение дозы для возможности применения в общественных местах и возможность введения неподготовленным индивидуумом или непрофессионалом.

[0011] Соответственно, в настоящем документе представлены способы, составы и устройства для лечения анафилаксии и других состояний, предусматривающие введение интраназального состава на основе эпинефрина с применением небольшого компактного спрея для введения разовой дозы.

[0012] Согласно одному аспекту в настоящем документе описан фармацевтический состав в виде назального спрея, содержащий от около 0,40 мг до около 2,4 мг эпинефрина или его соли. Согласно другому аспекту в настоящем документе описан фармацевтический состав в виде назального спрея, содержащий от около 0,40 мг до около 2,4 мг эпинефрина или его соли в однократной дозе фармацевтического состава в виде назального спрея. Согласно другому аспекту в настоящем документе описан фармацевтический состав в виде назального спрея, содержащий от около 0,40 мг до около 2,4 мг эпинефрина или его соли в однократной дозе фармацевтического состава в виде назального спрея. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде назального спрея содержит от около 0,40 мг до около 2,0 мг эпинефрина или его соли. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде назального спрея содержит от около 0,40 мг до около 1,8 мг эпинефрина или его соли. Согласно некоторым вариантам осуществления однократная доза фармацевтического состава в виде назального спрея содержит от около 0,5 мг до около 2,0 мг эпинефрина или его соли. Согласно некоторым вариантам осуществления однократная доза фармацевтического состава в виде назального

спрея содержит от около 0,5 мг до около 1,5 мг эpineфрина или его соли. Согласно некоторым вариантам осуществления однократная доза фармацевтического состава в виде назального спрея содержит от около 0,5 мг до около 0,7 мг эpineфрина или его соли. Согласно некоторым вариантам осуществления однократная доза фармацевтического состава в виде назального спрея содержит около 1,0 мг эpineфрина или его соли. Согласно некоторым вариантам осуществления однократная доза фармацевтического состава в виде назального спрея содержит от около 1,3 мг до около 1,5 мг эpineфрина или его соли. Согласно некоторым вариантам осуществления интраназальное введение субъекту однократной дозы фармацевтического состава в виде назального спрея обеспечивает концентрацию эpineфрина в плазме крови, которая является эффективной для лечения острой реакции гиперчувствительности. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде назального спрея представляет собой водный раствор, водную суспензию, водную эмульсию, неводный раствор, неводные суспензии, неводную эмульсию или сухой порошок.

[0013] Согласно одному аспекту в настоящем документе описан состав в виде назального спрея, содержащий от около 0,40 мг до около 2,4 мг эpineфрина или его соли на дозу, высвобождаемую из устройства. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе описан состав в виде назального спрея, содержащий от около 0,5 мг до около 2,0 мг эpineфрина или его соли на дозу, высвобождаемую из устройства; от около 0,5 мг до около 1,5 мг эpineфрина или его соли на дозу, высвобождаемую из устройства; от около 0,5 мг до около 0,7 мг эpineфрина или его соли на дозу, высвобождаемую из устройства; около 1,0 мг эpineфрина или его соли на дозу, высвобождаемую из устройства; или от около 1,3 мг до около 1,5 мг эpineфрина или его соли на дозу, высвобождаемую из устройства. Согласно некоторым вариантам осуществления однократная доза состава в виде назального спрея при введении интраназально обеспечивает концентрации эpineфрина в плазме крови, которые являются эффективными для лечения острой реакции гиперчувствительности. Согласно некоторым вариантам осуществления эpineфрин или его соль присутствуют в фармацевтическом составе в количестве, эффективном для лечения острой реакции гиперчувствительности. Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея представляет собой водный раствор, водную суспензию, водную эмульсию, неводный раствор, неводную суспензию или неводную эмульсию.

[0014] Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея содержит от около 1 мг/мл до около 40 мг/мл эpineфрина или его соли на дозу. Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея содержит от около 5 мг/мл до около 40 мг/мл эpineфрина или его соли на дозу. Согласно некоторым

спрея содержит от около 13 мг/мл до около 15 мг/мл эpineфрина или его соли. Согласно некоторым вариантам осуществления доза состава в виде назального спрея содержит около 100 мкл описанного в настоящем документе состава на основе эpineфрина в виде назального спрея.

[0016] Согласно некоторым вариантам осуществления доза описанного в настоящем документе состава в виде назального спрея объемом около 100 мкл содержит от 1 мг/мл до около 40 мг/мл эpineфрина или его соли. Согласно некоторым вариантам осуществления доза описанного в настоящем документе состава в виде назального спрея объемом около 100 мкл содержит от 1 мг/мл до 20 мг/мл эpineфрина или его соли. Согласно некоторым вариантам осуществления доза описанного в настоящем документе состава в виде назального спрея объемом около 100 мкл содержит 3 мг/мл, 3,5 мг/мл, 4 мг/мл, 4,5 мг/мл, 5 мг/мл, 6 мг/мл, 6,5 мг/мл, 7 мг/мл, 7,5 мг/мл, 8 мг/мл, 8,5 мг/мл, 9 мг/мл, 9,5 мг/мл, 10 мг/мл, 10,5 мг/мл, 11 мг/мл, 11,5 мг/мл, 12 мг/мл, 12,5 мг/мл, 13 мг/мл, 13,5 мг/мл, 14 мг/мл, 14,5 мг/мл или 15 мг/мл эpineфрина или его соли.

[0017] Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея содержит один или более усилителей абсорбции.

[0018] Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея обеспечивает фармакокинетические показатели, подобные таковым при внутримышечной (IM) инъекции, когда доза вводится с помощью IM-инъекции в латеральную часть бедра, или абсорбцию, подобную таковой при подкожном (SC) введении, или обеспечивает показатели между указанными.

[0019] Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея обеспечивает абсорбцию, подобную таковой при внутримышечной (IM) инъекции.

[0020] Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея обеспечивает абсорбцию, подобную таковой при подкожном (SC) введении, и при этом фармакокинетический профиль при SC-введении характеризуется C_{max} по меньшей мере 100 пг/мл и $AUC_{0-240 \text{ мин}}$ 150 ч*пг/мл.

[0021] Согласно некоторым вариантам осуществления интраназальное введение субъекту однократной дозы фармацевтического состава в виде назального спрея обеспечивает абсорбцию, подобную таковой при внутримышечной (IM) инъекции.

[0022] Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея при введении субъекту обеспечивает одну или более из следующих фармакокинетических характеристик: как среднее $AUC_{0-20 \text{ мин}}$, так и AUC_{0-t} составляют по меньшей мере 80% $AUC_{0-20 \text{ мин}}$ и AUC_{0-t} , которые обеспечивает внутримышечная инъекция 0,3 мг; среднее C_{max} , которое составляет по меньшей мере 80% C_{max} и не более 150% C_{max} ,

которые обеспечивает внутримышечная инъекция 0,3 мг; среднее t_{\max} менее 45 минут; или абсорбция, подобная таковой при ИМ-инъекции при оптимальных условиях введения дозы в бедро. Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея при введении субъекту обеспечивает одну или более из следующих фармакокинетических характеристик: как среднее $AUC_{0-20 \text{ мин}}$, так и AUC_{0-t} составляют по меньшей мере 80% $AUC_{0-20 \text{ мин}}$ и AUC_{0-t} , которые обеспечивает внутримышечная инъекция 0,3 мг; среднее C_{\max} , которое составляет по меньшей мере 80% C_{\max} и не более 150% C_{\max} , которые обеспечивает внутримышечная инъекция 0,3 мг; среднее t_{\max} менее 45 минут; и абсорбция, подобная таковой при ИМ-инъекции при оптимальных условиях введения дозы в бедро.

[0023] Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея при введении субъекту обеспечивает одну или более из следующих фармакокинетических характеристик: как среднее $AUC_{0-20 \text{ мин}}$, так и AUC_{0-t} составляют по меньшей мере 80% $AUC_{0-20 \text{ мин}}$ и AUC_{0-t} , которые обеспечивает внутримышечная инъекция 0,15 мг; среднее C_{\max} , которое составляет по меньшей мере 80% C_{\max} и не более 150% C_{\max} , которые обеспечивает внутримышечная инъекция 0,15 мг; среднее t_{\max} менее 45 минут; или абсорбция, подобная таковой при ИМ-инъекции при оптимальных условиях введения дозы в бедро. Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея при введении субъекту обеспечивает одну или более из следующих фармакокинетических характеристик: как среднее $AUC_{0-20 \text{ мин}}$, так и AUC_{0-t} составляют по меньшей мере 80% $AUC_{0-20 \text{ мин}}$ и AUC_{0-t} , которые обеспечивает внутримышечная инъекция 0,15 мг; среднее C_{\max} , которое составляет по меньшей мере 80% C_{\max} и не более 150% C_{\max} , которые обеспечивает внутримышечная инъекция 0,15 мг; среднее t_{\max} менее 45 минут; и абсорбция, подобная таковой при ИМ-инъекции при оптимальных условиях введения дозы в бедро.

[0024] Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея при введении субъекту обеспечивает одну или более из следующих фармакокинетических характеристик: как среднее $AUC_{0-20 \text{ мин}}$, так и AUC_{0-t} составляют по меньшей мере 80% $AUC_{0-20 \text{ мин}}$ и AUC_{0-t} , которые обеспечивает внутримышечная инъекция 0,5 мг; среднее C_{\max} , которое составляет по меньшей мере 80% C_{\max} и не более 150% C_{\max} , которые обеспечивает внутримышечная инъекция 0,5 мг; среднее t_{\max} менее 45 минут; или абсорбция, подобная таковой при ИМ-инъекции при оптимальных условиях введения дозы в бедро. Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея при введении субъекту обеспечивает одну или более из следующих фармакокинетических характеристик: как среднее $AUC_{0-20 \text{ мин}}$, так и AUC_{0-t} составляют по меньшей мере 80% $AUC_{0-20 \text{ мин}}$ и AUC_{0-t} , которые обеспечивает внутримышечная инъекция 0,5 мг; среднее C_{\max} , которое составляет по меньшей мере 80% C_{\max} и не более 150% C_{\max} , которые обеспечивает

внутримышечная инъекция 0,5 мг; среднее t_{\max} менее 45 минут; и абсорбция, подобная таковой при ИМ-инъекции при оптимальных условиях введения дозы в бедро.

[0025] Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея содержит от около 0,5 до около 1,1 молярных эквивалента кислоты на каждый моль эpineфрина. Согласно некоторым вариантам осуществления кислота представляет собой адипиновую кислоту, хлорид аммония, лимонную кислоту, уксусную кислоту, соляную кислоту, молочную кислоту, фосфорную кислоту, пропионовую кислоту, серную кислоту или винную кислоту. Согласно некоторым вариантам осуществления кислота представляет собой соляную кислоту. Согласно некоторым вариантам осуществления в состав в виде назального спрея в процессе получения не добавляют основание. Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея имеет рН от около 2,0 до около 6,0. Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея имеет рН около 4,0.

[0026] Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея содержит от около 5 мг/мл до около 40 мг/мл эpineфрина или его соли на дозу. Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея содержит от около 0,9 мг до около 2,40 мг эpineфрина или его соли на дозу, высвобождаемую из устройства. Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея содержит от около 0,5 мг до около 2,0 мг эpineфрина или его соли на дозу, высвобождаемую из устройства. Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея содержит от около 0,9 мг до около 1,5 мг эpineфрина или его соли на дозу, высвобождаемую из устройства. Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея содержит от около 0,75 мг до около 1,5 мг эpineфрина или его соли на дозу, высвобождаемую из устройства. Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея содержит от около 0,45 мг до около 1,15 мг эpineфрина или его соли на дозу, высвобождаемую из устройства. Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея содержит от около 1,0 мг до около 2,0 мг эpineфрина или его соли на дозу, высвобождаемую из устройства. Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея содержит от около 0,5 мг до около 2,0 мг эpineфрина или его соли на дозу, высвобождаемую из устройства. Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея содержит от около 0,5 мг до около 1,5 мг эpineфрина или его соли на дозу, высвобождаемую из устройства. Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея содержит от около 0,5 мг до около 0,7 мг эpineфрина или его соли на дозу, высвобождаемую из устройства. Согласно некоторым вариантам осуществления состав в

виде назального спрея содержит около 1,0 мг эpineфрина или его соли на дозу, высвобождаемую из устройства. Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея содержит от около 1,3 мг до около 1,5 мг эpineфрина или его соли на дозу, высвобождаемую из устройства.

[0027] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде назального спрея содержит одно или более средств, усиливающих абсорбцию; и необязательно одно или более средств, выбранных из изотонирующих средств; стабилизирующих средств; консервантов; средств, маскирующих вкус; модификаторов вязкости; антиоксидантов; буферов и средств, регулирующих pH; причем pH фармацевтического состава в виде назального спрея составляет от около 2,0 до около 6,0.

[0028] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде назального спрея имеет pH от около 3,0 до около 5,0. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде назального спрея имеет pH около 4,0. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде назального спрея содержит средства, регулирующие pH. Согласно некоторым вариантам осуществления средство, регулирующее pH представляет собой кислоту, основание, буфер или их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления кислота представляет собой адипиновую кислоту, хлорид аммония, лимонную кислоту, уксусную кислоту, соляную кислоту, молочную кислоту, фосфорную кислоту, пропионовую кислоту, серную кислоту или винную кислоту; основание представляет собой гидроксид натрия, цитрат натрия, бикарбонат натрия, карбонат натрия; и буфер представляет собой фосфатный буфер, ацетатный буфер или цитратный буфер. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде назального спрея содержит от около 0,5 до около 1,1 молярных эквивалента кислоты на каждый моль эpineфрина. Согласно некоторым вариантам осуществления кислота представляет собой соляную кислоту.

[0029] Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея содержит один или более усилителей абсорбции, выбранных из додецилмальтозида, хлорида бензалкония, олеиновой кислоты или ее соли, полисорбата 20, полисорбата 80 и лаурилсульфата натрия.

[0030] Согласно некоторым вариантам осуществления состав содержит один или более усилителей абсорбции, выбранных из спирта, аprotинина, хлорида бензалкония, бензилового спирта, каприновой кислоты, церамидов, хлорида цетилпиридиния, хитозана, циклодекстринов, дезоксихолевой кислоты, деканоила, диметилсульфоксида, глицерилмоноолеата, гликофуrolа, гликофуrolа, гликозилированных сфингозинов, глицеретиновых кислот, 2-гидроксипропил- β -циклодекстрина, лаурета-9, лауриновой

кислоты, лауроилкарнитина, лизофосфатидилхолина, ментола, полоксамера 407 или F68, поли-L-аргинина, полиоксиэтилен-9-лаурилового эфира, изопропилмиристата, изопропилпальмитата, ланолина, легкого минерального масла, линолевой кислоты, ментола, миристиновой кислоты, миристилового спирта, олеиновой кислоты или ее соли, олеилового спирта, пальмитиновой кислоты, полисорбата 20, полисорбата 80, пропиленгликоля, полиоксиэтиленовых простых алкилэфиров, полиоксилглицеридов, пирролидона, сапонины квиллайи, салициловой кислоты, натриевой соли, β -ситостерол- β -D-глюкозида, лаурилсульфата натрия, кокоата сахарозы, таурохолевой кислоты, тауродезоксихолевой кислоты, тауродигидрофузидовой кислоты, тимола, трикаприлина, триолеина и алкилсахаридов.

[0031] Согласно некоторым вариантам осуществления состав содержит один или более усилителей абсорбции, выбранных из додецилмальтозида, хлорида бензалкония, олеиновой кислоты или ее соли, полисорбата 20, полисорбата 80 и лаурилсульфата натрия.

[0032] Согласно некоторым вариантам осуществления один или более усилителей абсорбции представляют собой: от около 0,005% (вес/объем) до около 2,5% (вес/объем) додецилмальтозида; или от около 0,001 (вес/объем) до около 1% (вес/объем) хлорида бензалкония; или от около 0,001 (вес/объем) до около 1% (вес/объем) олеиновой кислоты или ее соли; или комбинацию от около 0,005% (вес/объем) до около 2,5% (вес/объем) додецилмальтозида и от около 0,001 (вес/объем) до около 1% (вес/объем) хлорида бензалкония; или комбинацию от около 0,005% (вес/объем) до около 2,5% (вес/объем) додецилмальтозида и от около 0,001 (вес/объем) до около 1% (вес/объем) олеиновой кислоты или ее соли; или комбинацию от около 0,001 (вес/объем) до около 1% (вес/объем) хлорида бензалкония и от около 0,001 (вес/объем) до около 1% (вес/объем) олеиновой кислоты или ее соли.

[0033] Согласно некоторым вариантам осуществления один или более усилителей абсорбции представляют собой: от около 0,005% (вес/объем) до около 0,08% (вес/объем) хлорида бензалкония; или от около 0,01% (вес/объем) до около 0,06% (вес/объем) хлорида бензалкония; или от около 0,01% (вес/объем) до около 0,04% (вес/объем) хлорида бензалкония; причем в составе хлорид бензалкония является единственным средством, усиливающим абсорбцию, или он присутствует в составе с одним или более дополнительными средствами, усиливающими абсорбцию.

[0034] Согласно некоторым вариантам осуществления состав содержит консервант. Согласно некоторым вариантам осуществления консервант представляет собой хлорид бензалкония.

[0035] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в

виде назального спрея содержит изотонирующее средство. Согласно некоторым вариантам осуществления изотонирующее средство представляет собой декстрозу, глицерин, маннит, хлорид калия или хлорид натрия. Согласно некоторым вариантам осуществления изотонирующее средство представляет собой хлорид натрия.

[0036] Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея дополнительно содержит стабилизирующее средство. Согласно некоторым вариантам осуществления стабилизирующее средство представляет собой этилендиаминтетрауксусную кислоту (EDTA) или ее соль. Согласно некоторым вариантам осуществления EDTA представляет собой динатриевую соль EDTA. Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея содержит от около 0,001% (вес/объем) до около 1% (вес/объем) динатриевой соли EDTA.

[0037] Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея дополнительно содержит консервант. Согласно некоторым вариантам осуществления консервант представляет собой хлорид бензалкония.

[0038] Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея содержит один или более усилителей абсорбции, выбранных из алкилгликозидов, хлорида бензалкония, олеиновой кислоты или ее соли, полисорбата 20, полисорбата 80, лаурилсульфата натрия, циклодекстринов, жирных кислот со средней и большой длиной цепи или их солей, насыщенных и ненасыщенных жирных кислот или их солей, спирта, глицерина, пропиленгликоля, PEG 300/400 и бензилового спирта.

[0039] Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея дополнительно содержит антиоксидант. Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея дополнительно содержит антиоксидант, выбранный из альфа-токоферола, арахидоновой кислоты, аскорбиновой кислоты, аскорбилпальмитата, хлорида бензетония, бромида бензетония, хлорида бензалкония, бутилированного гидроксанизола (ВНА), бутилированного гидрокситолуола (ВНТ), каприновой кислоты, капроновой кислоты, углекислого газа, хлорида цетилпиридиния, хелатирующих средств, производных хитозана, кислоты лимонной моногидрата, додецилдиметиламинопропионата, энантовой кислоты, эриторбовой кислоты, этилолеата, фумаровой кислоты, олеата глицерина, глицерилмоностеарата, лауриновой кислоты, лимонена, линоленовой кислоты, лизина, яблочной кислоты, ментола, метионина, монотиоглицерина, миристиновой кислоты, олеиновой кислоты, пальмитиновой кислоты, пеларгоновой кислоты, масла мяты перечной, фосфорной кислоты, полисорбатов, метабисульфита калия, пропионовой кислоты, пропилгаллата, аскорбата натрия, гидросульфита натрия, каприновокислого натрия, дезоксихолата натрия, гликолята натрия,

формальдегид-сульфоксилата натрия, натриевой соли гликохолевой кислоты, гидроксibenзоиламинокаприлата натрия, лаурилсульфата натрия, метабисульфита натрия, сульфита натрия, натриевой соли таурохолевой кислоты, тиосульфата натрия, стеариновой кислоты, оксида серы и их комбинации.

[0040] Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея дополнительно содержит средства, действующие синергически с антиоксидантами, выбранными из кислоты лимонной моногидрата, винной кислоты, тимола, токоферола (альфа-токоферола), токоферозола, витамина Е и витамина Е полиэтиленгликоля сукцината и их комбинации.

[0041] Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея дополнительно содержит усилители проницаемости, выбранные из спирта, арахионовой кислоты, хлорида бензетония, бромиды бензетония, хлорида бензалкония, каприновой кислоты, капроновой кислоты, карвона, хлорида цетилпиридиния, хитозанов, лимонной кислоты, 6-циклогексил-1-гексил-β-D-мальтопиранозиды, n-децил-β-D-мальтопиранозиды, диметилсульфоксида, додецил-диметиламинопропионата, 1-O-n-додецил-β-D-мальтопиранозиды, додецил-полиэтиленгликолевого эфира, динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты, энантовой кислоты, глицерилмоноолеата, глицерилмоностеарата, гликофуры, изопрропилмиристата, изопрропилпальмитата, пеларгоновой кислоты, ланолина, лауриновой кислоты, легкого минерального масла, лимонена, линолевой кислоты, лизина, ментола, миристиновой кислоты, миристилового спирта, олеиновой кислоты, олеилового спирта, пальмитиновой кислоты, масла мяты перечной, полиоксиэтиленовых простых алкилэфиров, полиоксилглицеридов, полисорбатов, пирролидона, каприновокислого натрия, дезоксихолата натрия, гликолята натрия, натриевой соли гликохолевой кислоты, гидроксibenзоиламинокаприлата натрия, лаурилсульфата натрия, натриевой соли таурохолевой кислоты, стеариновой кислоты, тимола, трикаприлина, триолеина, ундеценовой кислоты и их комбинации.

[0042] Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея содержит: от около 0,005% (вес/объем) до около 2,5% (вес/объем) додецилмальтозида; от около 0,001 (вес/объем) до около 1% (вес/объем) хлорида бензалкония; от около 0,001 (вес/объем) до около 1% (вес/объем) олеиновой кислоты или ее соли; комбинацию от около 0,005% (вес/объем) до около 2,5% (вес/объем) додецилмальтозида и от около 0,001 (вес/объем) до около 1% (вес/объем) хлорида бензалкония; комбинацию от около 0,005% (вес/объем) до около 2,5% (вес/объем) додецилмальтозида и от около 0,001 (вес/объем) до около 1% (вес/объем) олеиновой кислоты или ее соли; или комбинацию от около 0,001 (вес/объем) до около 1% (вес/объем)

хлорида бензалкония и от около 0,001 (вес/объем) до около 1% (вес/объем) олеиновой кислоты или ее соли; или комбинацию от около 0,001 (вес/объем) до около 1% (вес/объем) хлорида бензалкония, и от около 0,001 (вес/объем) до около 1% (вес/объем) олеиновой кислоты или ее соли, и от 0,001% до 1% метабисульфита натрия; или комбинацию от около 0,001 (вес/объем) до около 1% (вес/объем) хлорида бензалкония, и от около 0,001 (вес/объем) до около 1% (вес/объем) олеиновой кислоты или ее соли, и от около 0,001% до 10% полисорбата 80, и от 0,001% до 1% метабисульфита натрия; или комбинацию от около 0,001 (вес/объем) до около 1% (вес/объем) хлорида бензалкония, и от около 0,001 (вес/объем) до около 1% (вес/объем) олеиновой кислоты или ее соли, и от около 0,001% до 10% полисорбата 80, и от 0,001% до 1% метабисульфита натрия, и от 0,001% до 1% лимонной кислоты.

[0043] Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея содержит: от около 0,005% (вес/объем) до около 0,08% (вес/объем) хлорида бензалкония; от около 0,01% (вес/объем) до около 0,06% (вес/объем) хлорида бензалкония; или от около 0,01% (вес/объем) до около 0,04% (вес/объем) хлорида бензалкония; причем в составе в виде назального спрея хлорид бензалкония является единственным средством, усиливающим абсорбцию, или он присутствует в составе с одним или более дополнительными средствами, усиливающими абсорбцию.

[0044] Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея содержит: от около 0,001% до 1% любого из описанных в настоящем документе антиоксидантов или комбинацию любых из описанных в настоящем документе антиоксидантов.

[0045] Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея содержит буферное средство. Буферные средства включают без ограничения адипиновую кислоту, борную кислоту, карбонат кальция, гидроксид кальция, лактат кальция, ортофосфат кальция, кислоту лимонную моногидрат, фосфорнокислый натрий двузамещенный, диэтанолламин, глицин, малеиновую кислоту, яблочную кислоту, метионин, фосфорнокислый натрий однозамещенный, этаноламин, глутамат натрия однозамещенный, фосфорную кислоту, цитрат калия, ацетат натрия, бикарбонат натрия, тетраборат натрия, карбонат натрия, дигидрат цитрата натрия, гидроксид натрия, лактат натрия и триэтанолламин.

[0046] Согласно одному аспекту в настоящем документе представлен способ лечения состояния, опосредованного адренергическими рецепторами, включающий интраназальное введение любого из описанных в настоящем документе составов. Согласно некоторым вариантам осуществления состояние выбрано из реакции

гиперчувствительности 1 типа (системной аллергической реакции), остро приступа астмы, остановки сердца и синдрома Морганьи - Адамса - Стокса. Согласно некоторым вариантам осуществления состояние представляет собой реакцию гиперчувствительности 1 типа (системную аллергическую реакцию). Согласно некоторым вариантам осуществления реакция гиперчувствительности 1 типа выбрана из аллергической астмы, аллергического конъюнктивита, аллергического ринита, анафилаксии, ангионевротического отека, аллергической сыпи, эозинофилии, лекарственной аллергии и пищевой аллергии. Согласно некоторым вариантам осуществления лекарственная аллергия представляет собой аллергию на антибиотики.

[0047] Согласно одному аспекту в настоящем документе описан состав в виде назального спрея, содержащий эпинефрин или его соль, который при введении субъекту обеспечивает одну или более из следующих фармакокинетических характеристик: как среднее $AUC_{0-20 \text{ мин}}$, так и AUC_{0-t} составляют по меньшей мере 80% $AUC_{0-20 \text{ мин}}$ и AUC_{0-t} , которые обеспечивает внутримышечная инъекция 0,3 мг; среднее C_{max} , которое составляет по меньшей мере 80% C_{max} и не более 150% C_{max} , которые обеспечивает внутримышечная инъекция 0,3 мг; среднее t_{max} менее 45 минут; или абсорбция, подобная таковой при ИМ-инъекции при оптимальных условиях введения дозы в бедро. Согласно другому аспекту в настоящем документе описан состав в виде назального спрея, содержащий эпинефрин или его соль, который при введении субъекту обеспечивает одну или более из следующих фармакокинетических характеристик: как среднее $AUC_{0-20 \text{ мин}}$, так и AUC_{0-t} составляют по меньшей мере 80% $AUC_{0-20 \text{ мин}}$ и AUC_{0-t} , которые обеспечивает внутримышечная инъекция 0,3 мг; среднее C_{max} , которое составляет по меньшей мере 80% C_{max} и не более 150% C_{max} , которые обеспечивает внутримышечная инъекция 0,3 мг; среднее t_{max} менее 45 минут; и абсорбция, подобная таковой при ИМ-инъекции при оптимальных условиях введения дозы в бедро.

[0048] Согласно другому аспекту в настоящем документе описан состав в виде назального спрея, содержащий эпинефрин или его соль, который при введении субъекту обеспечивает одну или более из следующих фармакокинетических характеристик: как среднее $AUC_{0-20 \text{ мин}}$, так и AUC_{0-t} составляют по меньшей мере 80% $AUC_{0-20 \text{ мин}}$ и AUC_{0-t} , которые обеспечивает внутримышечная инъекция 0,15 мг; среднее C_{max} , которое составляет по меньшей мере 80% C_{max} и не более 150% C_{max} , которые обеспечивает внутримышечная инъекция 0,15 мг; среднее t_{max} менее 45 минут; или абсорбция, подобная таковой при ИМ-инъекции при оптимальных условиях введения дозы в бедро. Согласно другому аспекту в настоящем документе описан состав в виде назального спрея, содержащий эпинефрин или его соль, который при введении субъекту обеспечивает одну или более из следующих

фармакокинетических характеристик: как среднее $AUC_{0-20 \text{ мин}}$, так и AUC_{0-t} составляют по меньшей мере 80% $AUC_{0-20 \text{ мин}}$ и AUC_{0-t} , которые обеспечивает внутримышечная инъекция 0,15 мг; среднее C_{max} , которое составляет по меньшей мере 80% C_{max} и не более 150% C_{max} , которые обеспечивает внутримышечная инъекция 0,15 мг; среднее t_{max} менее 45 минут; и абсорбция, подобная таковой при ИМ-инъекции при оптимальных условиях введения дозы в бедро.

[0049] Согласно еще одному аспекту в настоящем документе описан состав в виде назального спрея, содержащий эpineфрин или его соль, который при введении субъекту обеспечивает одну или более из следующих фармакокинетических характеристик: как среднее $AUC_{0-20 \text{ мин}}$, так и AUC_{0-t} составляют по меньшей мере 80% $AUC_{0-20 \text{ мин}}$ и AUC_{0-t} , которые обеспечивает внутримышечная инъекция 0,5 мг; среднее C_{max} , которое составляет по меньшей мере 80% C_{max} и не более 150% C_{max} , которые обеспечивает внутримышечная инъекция 0,5 мг; среднее t_{max} менее 45 минут; или абсорбция, подобная таковой при ИМ-инъекции при оптимальных условиях введения дозы в бедро.

[0050] Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея представляет собой фармацевтический состав.

[0051] Согласно некоторым вариантам осуществления эpineфрин или его соль присутствуют в составе в виде назального спрея в количестве, эффективном для лечения острой реакции гиперчувствительности.

[0052] Согласно некоторым вариантам осуществления интраназальное введение субъекту однократной дозы фармацевтического состава в виде назального спрея обеспечивает концентрацию эpineфрина в плазме крови, которая является эффективной для лечения острой реакции гиперчувствительности. Согласно некоторым вариантам осуществления однократная доза фармацевтического состава в виде назального спрея содержит от около 0,5 мг до около 2,0 мг эpineфрина или его соли. Согласно некоторым вариантам осуществления однократная доза фармацевтического состава в виде назального спрея содержит от около 0,5 мг до около 1,5 мг эpineфрина или его соли. Согласно некоторым вариантам осуществления однократная доза фармацевтического состава в виде назального спрея содержит от около 0,5 мг до около 0,7 мг эpineфрина или его соли. Согласно некоторым вариантам осуществления однократная доза фармацевтического состава в виде назального спрея содержит около 1,0 мг эpineфрина или его соли. Согласно некоторым вариантам осуществления однократная доза фармацевтического состава в виде назального спрея содержит от около 1,3 мг до около 1,5 мг эpineфрина или его соли. Согласно некоторым вариантам осуществления состав представляет собой водный раствор, водную суспензию, водную эмульсию, неводный раствор, неводную суспензию, неводную

эмульсию, состав для дозированного аэрозольного ингалятора или сухой порошок.

[0053] Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея представляет собой водный раствор, водные суспензии, водную эмульсию, неводный раствор, неводную суспензию или неводную эмульсию.

[0054] Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея характеризуется фармакокинетическими показателями, подобными таковым при внутримышечной (IM) инъекции, когда доза вводится с помощью IM-инъекции в латеральную часть бедра, или абсорбцией, подобной таковой при подкожном (SC) введении, или показателями между указанными.

[0055] Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея характеризуется абсорбцией, подобной таковой при подкожном (SC) введении, и при этом фармакокинетический профиль при SC-введении характеризуется C_{\max} по меньшей мере 100 пг/мл и $AUC_{0-240 \text{ мин}}$ 150 ч*пг/мл.

[0056] Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея характеризуется абсорбцией, подобной таковой при внутримышечной (IM) инъекции.

[0057] Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея содержит усилитель абсорбции.

[0058] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде назального спрея содержит одно или более средств, усиливающих абсорбцию; и необязательно одно или более средств, выбранных из изотонирующих средств; стабилизирующих средств; консервантов; средств, маскирующих вкус; модификаторов вязкости; антиоксидантов; буферов и средств, регулирующих pH; причем pH фармацевтического состава в виде назального спрея составляет от около 2,0 до около 6,0. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде назального спрея имеет pH от около 3,0 до около 5,0. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде назального спрея имеет pH около 4,0.

[0059] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде назального спрея содержит средства, регулирующие pH. Согласно некоторым вариантам осуществления средство, регулирующее pH представляет собой кислоту, основание, буфер или их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления кислота представляет собой адипиновую кислоту, хлорид аммония, лимонную кислоту, уксусную кислоту, соляную кислоту, молочную кислоту, фосфорную кислоту, пропионовую кислоту, серную кислоту или винную кислоту; основание представляет собой гидроксид натрия, цитрат натрия, бикарбонат натрия, карбонат натрия; и буфер представляет собой фосфатный буфер, ацетатный буфер или цитратный буфер.

[0060] Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея содержит от около 0,5 до около 1,1 молярных эквивалента кислоты на каждый моль эpineфрина. Согласно некоторым вариантам осуществления кислота представляет собой адипиновую кислоту, хлорид аммония, лимонную кислоту, уксусную кислоту, соляную кислоту, молочную кислоту, фосфорную кислоту, пропионовую кислоту, серную кислоту или винную кислоту. Согласно некоторым вариантам осуществления кислота представляет собой соляную кислоту. Согласно некоторым вариантам осуществления в состав в процессе получения не добавляют основание. Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея имеет рН от около 2,0 до около 6,0. Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея имеет рН около 4,0.

[0061] Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея содержит от около 5 мг/мл до около 40 мг/мл эpineфрина или его соли на дозу. Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея содержит от около 0,40 мг до около 2,40 мг эpineфрина или его соли на дозу, высвобождаемую из устройства. Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея содержит от около 0,9 мг до около 2,40 мг эpineфрина или его соли на дозу, высвобождаемую из устройства. Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея содержит от около 0,5 мг до около 2,0 мг эpineфрина или его соли на дозу, высвобождаемую из устройства. Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея содержит от около 0,9 мг до около 1,5 мг эpineфрина или его соли на дозу, высвобождаемую из устройства. Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея содержит от около 0,75 мг до около 1,5 мг эpineфрина или его соли на дозу, высвобождаемую из устройства. Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея содержит от около 0,45 мг до около 1,15 мг эpineфрина или его соли на дозу, высвобождаемую из устройства. Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея содержит от около 1,0 мг до около 2,0 мг эpineфрина или его соли на дозу, высвобождаемую из устройства.

[0062] Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея содержит один или более усилителей абсорбции, выбранных из спирта, аprotинина, хлорида бензалкония, бензилового спирта, каприновой кислоты, керамидов, хлорида цетилпиридиния, хитозана, циклодекстринов, дезоксихолевой кислоты, деканоила, диметилсульфоксида, глицерилмоноолеата, гликофуурола, гликофуурола, гликозилированных сфингозинов, глицирретининовых кислот, 2-гидроксипропил- β -циклодекстрина, лаурета-9, лауриновой кислоты, лауроилкарнитина, лизофосфатидилхолина, ментола, полксамера 407 или F68, поли-L-аргинина,

полиоксиэтилен-9-лаурилового эфира, изопропилмиристата, изопропилпальмитата, ланолина, легкого минерального масла, линолевой кислоты, ментола, миристиновой кислоты, миристилового спирта, олеиновой кислоты, олеилового спирта, пальмитиновой кислоты, полисорбата 20, полисорбата 80, пропиленгликоля, полиоксиэтиленовых простых алкилэфиров, полиоксилглицеридов, пирролидона, сапонины квиллайи, салициловой кислоты, натриевой соли, β -ситостерол- β -D-глюкозида, лаурилсульфата натрия, кокоата сахарозы, таурохолевой кислоты, тауродезоксихолевой кислоты, тауродигидрофузидовой кислоты, тимола, трикаприлина, триолеина и алкилсахаридов.

[0063] Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея содержит один или более усилителей абсорбции, выбранных из додецилмальтозида, хлорида бензалкония, олеиновой кислоты или ее соли, полисорбата 20, полисорбата 80 и лаурилсульфата натрия.

[0064] Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея содержит: от около 0,005% (вес/объем) до около 2,5% (вес/объем) додецилмальтозида; от около 0,001 (вес/объем) до около 1% (вес/объем) хлорида бензалкония; от около 0,001 (вес/объем) до около 1% (вес/объем) олеиновой кислоты или ее соли; комбинацию от около 0,005% (вес/объем) до около 2,5% (вес/объем) додецилмальтозида и от около 0,001 (вес/объем) до около 1% (вес/объем) хлорида бензалкония; комбинацию от около 0,005% (вес/объем) до около 2,5% (вес/объем) додецилмальтозида и от около 0,001 (вес/объем) до около 1% (вес/объем) олеиновой кислоты или ее соли; или комбинацию от около 0,001 (вес/объем) до около 1% (вес/объем) хлорида бензалкония, и от около 0,001 (вес/объем) до около 1% (вес/объем) олеиновой кислоты или ее соли, и от около 0,001 до 1% антиоксиданта (например, метабисульфита натрия). Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея содержит: от около 0,005% (вес/объем) до около 2,5% (вес/объем) додецилмальтозида; от около 0,001 (вес/объем) до около 1% (вес/объем) хлорида бензалкония; от около 0,001 (вес/объем) до около 1% (вес/объем) олеиновой кислоты или ее соли; комбинацию от около 0,005% (вес/объем) до около 2,5% (вес/объем) додецилмальтозида и от около 0,001 (вес/объем) до около 1% (вес/объем) хлорида бензалкония; комбинацию от около 0,005% (вес/объем) до около 2,5% (вес/объем) додецилмальтозида и от около 0,001 (вес/объем) до около 1% (вес/объем) олеиновой кислоты или ее соли; или комбинацию от около 0,001 (вес/объем) до около 1% (вес/объем) хлорида бензалкония и от около 0,001 (вес/объем) до около 1% (вес/объем) олеиновой кислоты или ее соли. Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея содержит: от около 0,005% (вес/объем) до около 0,08% (вес/объем) хлорида бензалкония; от около 0,01% (вес/объем) до около 0,06%

(вес/объем) хлорида бензалкония; или от около 0,01% (вес/объем) до около 0,04% (вес/объем) хлорида бензалкония; причем в составе в виде назального спрея хлорид бензалкония является единственным средством, усиливающим абсорбцию, или он присутствует в составе с одним или более дополнительными средствами, усиливающими абсорбцию.

[0065] Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея дополнительно содержит стабилизирующее средство. Согласно некоторым вариантам осуществления стабилизирующее средство представляет собой этилендиаминтетрауксусную кислоту (EDTA) или ее соль. Согласно некоторым вариантам осуществления EDTA представляет собой динатриевую соль EDTA. Согласно некоторым вариантам осуществления EDTA присутствует в количестве, которое составляет от около 0,001% до около 1%.

[0066] Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея дополнительно содержит консервант. Согласно некоторым вариантам осуществления консервант представляет собой хлорид бензалкония.

[0067] Согласно одному аспекту в настоящем документе описан способ лечения состояния, опосредованного адренергическими рецепторами, включающий интраназальное введение любого из описанных в настоящем документе составов. Согласно некоторым вариантам осуществления состояние выбрано из реакции гиперчувствительности 1 типа (системной аллергической реакции), острого приступа астмы, остановки сердца и синдрома Морганьи - Адамса - Стокса. Согласно некоторым вариантам осуществления состояние представляет собой реакцию гиперчувствительности 1 типа (системную аллергическую реакцию). Согласно некоторым вариантам осуществления реакция гиперчувствительности 1 типа выбрана из аллергической астмы, аллергического конъюнктивита, аллергического ринита, анафилаксии, ангионевротического отека, аллергической сыпи, эозинофилии, лекарственной аллергии и пищевой аллергии. Согласно некоторым вариантам осуществления лекарственная аллергия представляет собой аллергию на антибиотики.

[0068] Согласно другому аспекту в настоящем документе описан способ лечения анафилаксии, включающий интраназальное введение интраназального состава на основе эпинефрина в количестве менее чем около 2,0 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления назальный фармацевтический состав содержит от около 0,5 мг до около 1,5 мг эпинефрина или его соли. Согласно некоторым вариантам осуществления назальный фармацевтический состав содержит от около 0,5 мг до около 0,7 мг эпинефрина или его соли. Согласно некоторым вариантам осуществления назальный фармацевтический состав содержит около 1,0 мг эпинефрина или его соли. Согласно некоторым вариантам

осуществления назальный фармацевтический состав содержит от около 1,3 мг до около 1,5 мг эпинефрина или его соли.

[0069] Согласно некоторым вариантам осуществления способов лечения интраназальный состав содержит: одно или более средств, усиливающих абсорбцию; изотонирующее средство; стабилизирующее средство; консервант; необязательный антиоксидант; и необязательные средства, регулирующие pH. Согласно некоторым вариантам осуществления способов лечения одно или более средств, усиливающих абсорбцию, выбраны из: додецилмальтозида; хлорида бензалкония; олеиновой кислоты или ее соли; лаурилсульфата натрия; комбинации додецилмальтозида и хлорида бензалкония; комбинации додецилмальтозида и олеиновой кислоты или ее соли; и комбинации хлорида бензалкония и олеиновой кислоты или ее соли. Согласно некоторым вариантам осуществления способов лечения одно или более средств, усиливающих абсорбцию, выбраны из: от около 0,005% (вес/объем) до около 2,5% (вес/объем) додецилмальтозида; от около 0,001 (вес/объем) до около 1% (вес/объем) хлорида бензалкония; от около 0,001 (вес/объем) до около 1% (вес/объем) олеиновой кислоты или ее соли; комбинации от около 0,005% (вес/объем) до около 2,5% (вес/объем) додецилмальтозида и от около 0,001 (вес/объем) до около 1% (вес/объем) хлорида бензалкония; комбинации от около 0,005% (вес/объем) до около 2,5% (вес/объем) додецилмальтозида и от около 0,001 (вес/объем) до около 1% (вес/объем) олеиновой кислоты или ее соли; или комбинации от около 0,001 (вес/объем) до около 1% (вес/объем) хлорида бензалкония и от около 0,001 (вес/объем) до около 1% (вес/объем) олеиновой кислоты или ее соли. Согласно некоторым вариантам осуществления способов лечения состав содержит: от около 0,005% (вес/объем) до около 0,08% (вес/объем) хлорида бензалкония; от около 0,01% (вес/объем) до около 0,06% (вес/объем) хлорида бензалкония; или от около 0,01% (вес/объем) до около 0,04% (вес/объем) хлорида бензалкония; причем в составе хлорид бензалкония является единственным средством, усиливающим абсорбцию, или он присутствует в составе с одним или более средствами, усиливающими абсорбцию. Согласно некоторым вариантам осуществления способов лечения изотонирующее средство представляет собой хлорид натрия. Согласно некоторым вариантам осуществления способов лечения стабилизирующее средство представляет собой EDTA. Согласно некоторым вариантам осуществления способов лечения стабилизирующее средство представляет собой EDTA в количестве от около 0,001% (вес/объем) до около 1% (вес/объем). Согласно некоторым вариантам осуществления способов лечения консервант представляет собой хлорид бензалкония. Согласно некоторым вариантам осуществления способов лечения консервант представляет собой хлорид бензалкония в количестве от около 0,001% (вес/объем) до около

1% (вес/объем).

[0070] Представлены изделия, которые включают упаковочный материал, описанный в настоящем документе состав в виде назального спрея в упаковочном материале и информацию о лекарственном препарате, в которой указано, что состав в виде назального спрея применяют для лечения любого из описанных в настоящем документе состояний (например, анафилаксии).

[0071] Другие цели, признаки и преимущества описанных в настоящем документе композиций и способов будут очевидны из нижеследующего подробного описания. Однако следует понимать, что подробное описание и конкретные примеры с указанием конкретных вариантов осуществления приведены исключительно как иллюстративные, поскольку различные изменения и модификации в рамках сущности и объема настоящего раскрытия будут очевидны для специалистов в данной области из данного подробного описания.

Краткое описание чертежей

[0072] На **фиг. 1** показана площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени во временном интервале 0-120 минут ($AUC_{0-120 \text{ мин}}$) абсорбции эpineфрина при разных дозировках и путях введения, как раскрыто в Srisawat *et al.*, "A preliminary study of intranasal epinephrine administration as a potential route for anaphylaxis treatment," *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2016 Mar;34(1):38-43, обсуждаемой ниже.

[0073] На **фиг. 2** показаны кривые зависимости концентрации эpineфрина в плазме крови от времени после введения IN-солевого раствора, IN-эpineфрина при 5 мг и IM-эpineфрина при 0,3 мг, как раскрыто у Srisawat *et al.*

[0074] На **фиг. 3** показаны кривые зависимости средних концентраций эpineфрина в плазме крови выше исходного уровня (пг/мл) от времени (мин) из первого клинического исследования, описанного в примере 2A, на которых сравниваются 0,3 мг эpineфрина IM и IN; кривая с квадратами соответствует IM, а кривая с кружками соответствует IN.

[0075] На **фиг. 4** показаны кривые зависимости средних концентраций эpineфрина в плазме крови выше исходного уровня (пг/мл) от времени (мин) из второго клинического исследования, описанного в примере 2B, на которых сравниваются 0,5, 1,0 и 2,0 мг IN-эpineфрина. Кривая с кружками соответствует 0,5 мг; кривая с треугольниками соответствует 1,0 мг и кривая с квадратами соответствует 2,0 мг.

[0076] На **фиг. 5** показаны кривые зависимости средних концентраций эpineфрина в плазме крови выше исходного уровня (пг/мл) от времени (мин) для первых 30 минут из второго клинического исследования, описанного в примере 2B, на которых сравниваются 0,5, 1,0 и 2,0 мг IN-эpineфрина. Кривая с кружками соответствует 0,5 мг; кривая с

треугольниками соответствует 1,0 мг и кривая с квадратами соответствует 2,0 мг.

[0077] На **фиг. 6** представлен повтор данных из **фиг. 4**, и они накладываются на кривую зависимости средних концентраций в плазме крови от времени для IM-эпинефрина из первого клинического исследования, описанного в примере 2А.

[0078] На **фиг. 7** представлен повтор данных из **фиг. 5**, и они накладываются на кривую зависимости средних концентраций в плазме крови от времени для первых 30 минут для IM-эпинефрина из первого клинического исследования, описанного в примере 2А.

[0079] На **фиг. 8** показаны кривые зависимости средних концентраций эпинефрина в плазме крови выше исходного уровня (пг/мл) от времени (мин) из части описанного в примере 2В второго клинического исследования, в которой сравнивали биодоступность, на которых сравниваются 1,0 мг эпинефрина IN (кривая с кружками) с 0,3 мг эпинефрина IM (вводимый с помощью автоинжектора эпинефрин, кривая с треугольниками).

[0080] На **фиг. 9** показаны кривые зависимости средних концентраций эпинефрина в плазме крови выше исходного уровня (пг/мл) от времени (мин) для первых 30 минут из части описанного в примере 2В второго клинического исследования, в которой сравнивали биодоступность, на которых сравниваются 1,0 мг эпинефрина IN (кривая с кружками) с 0,3 мг эпинефрина IM (EpiPen®, кривая с треугольниками).

Подробное описание изобретения

[0081] В настоящем документе раскрыты способы и составы, пригодные для лечения анафилаксии и других состояний, включающие введение интраназального состава на основе эпинефрина. Также представлены устройства, выполненные с возможностью назальной доставки фармацевтического состава пациенту, включая доставку однократных, двукратных и многократных доз, содержащего терапевтически эффективное количество эпинефрина и его фармацевтически приемлемых солей.

[0082] Интраназально вводимый эпинефрин в течение длительного времени применялся в низких дозах в качестве противоотечного средства и в качестве сосудосуживающего средства, зачастую составленного в комбинации с анестетиком, в хирургии носовых пазух и носа. Традиционно эпинефрин было сложно составлять в виде интраназального раствора для системной доставки. См., например, Srisawat C *et al.*, "A preliminary study of intranasal epinephrine administration as a potential route for anaphylaxis treatment," *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2016 Mar;34(1):38-43. Srisawat *et al* показали, что значимая системная абсорбция эпинефрина при IN-пути введения наблюдалась только при 5 мг (см. **фиг. 1**), и фармакокинетические параметры вводимого IN эпинефрина даже при

5 мг также значимо не отличались от таковых в группе IM-эпинефрина (см. таблицу 1, ниже).

Таблица 1. Внутримышечное и интраназальное введение эпинефрина (из Srisawat (2016)).

Среднее \pm SD	Внутримышечное (IM) Эпинефрин 0,3 мг	Интраназальное (IN) эпинефрин 5 мг
Сисходный уровень (пг/мл)	35 \pm 23	8 \pm 6
C _{max} (пг/мл)	309 \pm 88	386 \pm 152
T _{max} (мин)	67 \pm 43	70 \pm 17
AUC _{0-120 мин} (нг*мин/мл)	18,3 \pm 9,3	19,4 \pm 12,1

[0083] Фиг. 1 воспроизведена из Srisawat *C et al.*, и на ней продемонстрировано, что Srisawat *et al.* не наблюдали какого-либо уровня эпинефрина в крови при уровне интраназальной дозы 2,5 мг и ниже.

[0084] Кроме того, на **фиг. 2** показано, что даже при дозе 5 мг Srisawat *et al.* не смогли получить интраназальный состав, который мог бы обеспечить достижение более высокой концентрации в плазме крови по сравнению с таковой в случае внутримышечно вводимого эпинефрина, доставляемого с помощью автоинжектора в любой момент времени до истечения около 60 минут, таким образом, абсорбция в ходе критических первых моментов времени задерживается, когда для остановки системной аллергической реакции (анафилаксии) требуется быстрая абсорбция. Этот фактор потенциально неблагоприятен при тяжелых состояниях, таких как анафилаксия, в случае которой желательными являются незамедлительное лечение, и, следовательно, фармакокинетические показатели, подобные таковым при инъекции. Согласно литературе, РК-профиль при IM-инъекции в бедро считается оптимальным способом введения дозы, учитывая, что более обширная сеть кровеносных сосудов мышц ноги обеспечивает более быструю абсорбцию и распределение эпинефрина, обеспечивая быстрое повышение его уровней в плазма крови с целью остановки анафилактической реакции намного раньше, в сравнении с другими путями введения. На **фиг. 2** также показано, что состав с концентрацией 5 мг согласно Srisawat, в отличие от внутримышечно вводимого эпинефрина, доставляемого с помощью автоинжектора, почти полностью выводился из плазмы крови через около два часа. Наконец, эпинефрин, как известно, ассоциирован с дозозависимыми побочными эффектами со стороны сердца, включая инфаркт миокарда, при дозах всего лишь 0,3-0,5 мг внутримышечно; соответственно, дозы вплоть до 5 мг, вероятно, были бы опасны для

общей популяции, если бы при назальном введении имели место условия, которые обеспечивали бы избыточную абсорбцию. Таким образом, препараты с более низкими дозами, которые позволят избежать таких рисков, являются предпочтительными как более безопасные назальные препараты.

[0085] В настоящем документе раскрыты интраназальные составы на основе эpineфрина и распыляющие устройства для назального применения, содержащие составы, которые позволяют решить проблемы предыдущих подходов. Успеху раскрытых в настоящем документе составов, устройств и способов применения могут способствовать различные аспекты.

[0086] Например, согласно определенным вариантам осуществления составление эpineфрина в водном растворе с соответствующим добавлением молярных эквивалентов кислоты на каждый моль указанного эpineфрина способствует растворению и стабилизации эpineфрина. Это позволяет избегать применения в составе буферных средств, применяемых обычно в водных фармацевтических композициях для инъекции, включая фосфатный, ацетатный и цитратный буферы, использование которых иногда избегается в раскрытых в настоящем документе назальных составах. Для составления водных растворов эpineфрина также можно применять другие соли эpineфрина, такие как ацетат эpineфрина, гидрохлорид эpineфрина, тартрат эpineфрина, битартрат эpineфрина, битартрат адреналина и борат эpineфрина.

[0087] Определенные варианты осуществления раскрытых в настоящем документе составов, устройств и способов применения обладают преимуществами по сравнению с эpineфрином, составленным другими способами. Эpineфрин считается лекарственным средством с терапевтическим индексом в узком диапазоне значений. Как симпатомиметический катехоламин эpineфрин характеризуется терапевтическим индексом в узком диапазоне значений, и с его применением могут быть ассоциированы серьезные нежелательные реакции, включая реакции со стороны сердечно-сосудистой системы и сосудов головного мозга. Тем не менее, применение эpineфрина по такому показанию является жизнесохраняющим, а преимущества его применения перевешивают потенциальные риски по безопасности. Интраназальная доставка и состав являются подходящими для безопасной, безболезненной доставки лекарственных средств, таких как эpineфрин, за счет устойчивой однородности дозирования по содержанию, доставляемого количества и абсорбции, что, тем самым, сводит к минимуму возникновение нежелательных реакций, включая реакции со стороны сердечно-сосудистой системы и сосудов головного мозга, которые могут быть ассоциированы с его применением в результате механизмов, обусловленных инъекцией. Дозы впрыска характеризуются низкой

вариабельностью и обеспечивают единообразную доставку указанной дозы.

[0088] Согласно одному аспекту в настоящем документе описана фармацевтическая композиция, содержащая: а) эпинефрин; и б) алкилгликозид; причем фармацевтическая композиция составлена для введения в кровеносную систему субъекта посредством интраназального, ингаляционного или легочного пути введения. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе описана фармацевтическая композиция, содержащая: а) эпинефрин; и б) алкилгликозид; причем фармацевтическая композиция представляет собой жидкость, составленную для интраназальной доставки.

[0089] Согласно некоторым вариантам осуществления алкилгликозид имеет алкильную цепь, включающую от 8 до 20 атомов углерода. Согласно некоторым вариантам осуществления алкилгликозид выбран из группы, состоящей из ундецилмальтозида, додецилмальтозида, тридецилмальтозида, тетрадецилмальтозида, монододеканоата сахарозы, монотридекананоата сахарозы и монотетрадекананоата сахарозы. Согласно некоторым вариантам осуществления алкилгликозид представляет собой додецил-бета-D-мальтозид. Согласно некоторым вариантам осуществления концентрация алкилгликозида составляет от около 0,001% до 10,0% (вес/объем). Согласно некоторым вариантам осуществления концентрация алкилгликозида составляет от около 0,05% до 0,5% (вес/объем).

[0090] Согласно некоторым вариантам осуществления композиция дополнительно содержит средство, усиливающее проникновение через мембрану. Согласно некоторым вариантам осуществления средство, усиливающее проникновение через мембрану, представляет собой поверхностно-активное вещество, соль желчной кислоты, фосфолипид, спирт, енамин, амфипатическую молекулу с длинной цепью, малую гидрофобную молекулу, натрий или производное салициловой кислоты, сложный эфир глицерина и ацетоуксусной кислоты, циклодекстрин, жирные кислоты со средней длиной цепи или большой длиной цепи, хелатирующее средство, аминокислоту или ее соль, фермент или их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления средство, усиливающее проникновение через мембрану, выбрано из группы, состоящей из лимонной кислоты, цитрата натрия, пропиленгликоля, глицерина, аскорбиновой кислоты, метабисульфита натрия, динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA), хлорида бензалкония, гидроксиминолона, гидроксида натрия и их комбинаций. Согласно некоторым вариантам осуществления средство, усиливающее проникновение через мембрану, выбрано из группы, состоящей из лимонной кислоты, цитрата натрия, пропиленгликоля, глицерина, аскорбиновой кислоты, метабисульфита натрия, динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA), хлорида бензалкония, гидроксида натрия и

их комбинаций. Согласно некоторым вариантам осуществления средство, усиливающее проникновение через мембрану, представляет собой хлорид бензалкония, EDTA или их комбинацию.

[0091] Согласно некоторым вариантам осуществления композиция обеспечивает у субъекта C_{\max} для эpineфрина, которая около в 2 раза или больше превышает таковую в сравнении с введением без алкилгликозида.

[0092] Согласно некоторым вариантам осуществления композиция обеспечивает у субъекта T_{\max} для эpineфрина, которое около в 2 раза или меньше ниже такового в сравнении с введением без алкилгликозида.

[0093] Согласно некоторым вариантам осуществления композиция обеспечивает у субъекта T_{\max} для эpineфрина, составляющее около 0,3 часа или меньше.

[0094] Согласно некоторым вариантам осуществления композиция имеет рН от около 2,0 до 6,0. Согласно некоторым вариантам осуществления композиция имеет рН от около 2,0 до 5,0.

[0095] Согласно другому аспекту в настоящем документе описан способ повышения биодоступности эpineфрина у субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей эpineфрин и алкилгликозид, за счет чего обеспечивается повышение биодоступности эpineфрина у субъекта; причем фармацевтическая композиция составлена для введения в кровеносную систему субъекта посредством интраназального, ингаляционного или легочного пути введения. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе описан способ повышения биодоступности эpineфрина у субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей эpineфрин и алкилгликозид, за счет чего обеспечивается повышение биодоступности эpineфрина у субъекта; причем фармацевтическая композиция представляет собой жидкость, составленную для интраназальной доставки.

[0096] Согласно некоторым вариантам осуществления повышение биодоступности эpineфрина позволяет использовать более низкие уровни доз эpineфрина, доставляемого интраназально и эффективного для лечения анафилаксии. Согласно некоторым вариантам осуществления воздействие больших доз эpineфрина может приводить к передозировке эpineфрином. Существует повышенный интерес и потребность в разработке альтернативных неинвазивных лекарственных форм эpineфрина, которые обеспечивают концентрации эpineфрина в плазме крови, эквивалентные таковым, получаемым при использовании автоинжекторов для введения эpineфрина, доступны в диапазоне доз, имеют большой срок хранения и не вызывают беспокойства, связанного с игольным

введением, не допускают возможности ошибки при введении, случайной инъекции и повреждения. Описанные в настоящем документе назальные лекарственные формы эпинефрина обладают потенциалом в качестве удобных в использовании, неинвазивных альтернативных вариантов для неотложной медицинской помощи при анафилаксии во внебольничных условиях.

[0097] Согласно некоторым вариантам осуществления алкилгликозид имеет алкильную цепь, включающую от 8 до 20 атомов углерода. Согласно некоторым вариантам осуществления алкилгликозид выбран из группы, состоящей из ундецилмальтозида, додецилмальтозида, тридецилмальтозида, тетрадецилмальтозида, монододеканоата сахарозы, монотридеканоата сахарозы и монотетрадеканоата сахарозы. Согласно некоторым вариантам осуществления алкилгликозид представляет собой додецил-бета-D-мальтозид. Согласно некоторым вариантам осуществления концентрация алкилгликозида составляет от около 0,001% до 10,0% (вес/объем). Согласно некоторым вариантам осуществления концентрация алкилгликозида составляет от около 0,05% до 0,5% (вес/объем).

[0098] Согласно некоторым вариантам осуществления композиция дополнительно содержит средство, усиливающее проникновение через мембрану. Согласно некоторым вариантам осуществления средство, усиливающее проникновение через мембрану, представляет собой поверхностно-активное вещество, соль желчной кислоты, фосфолипид, спирт, енамин, амфипатические молекулы со средней и/или большой длиной цепи, малую гидрофобную молекулу, натрий или производное салициловой кислоты, сложный эфир глицерина и ацетоуксусной кислоты, циклодекстрин, жирные кислоты со средней длиной цепи или большой длиной цепи, хелатирующее средство, аминокислоту или ее соль, фермент или их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления средство, усиливающее проникновение через мембрану, выбрано из группы, состоящей из лимонной кислоты, цитрата натрия, пропиленгликоля, глицерина, аскорбиновой кислоты, метабисульфита натрия, динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA), хлорида бензалкония, гидроксида натрия и их комбинаций. Согласно некоторым вариантам осуществления средство, усиливающее проникновение через мембрану, представляет собой хлорид бензалкония, EDTA или их комбинацию.

[0099] Согласно некоторым вариантам осуществления композиция обеспечивает у субъекта C_{\max} для эпинефрина, которая около в 2 раза или больше превышает таковую в сравнении с введением без алкилгликозида.

[00100] Согласно некоторым вариантам осуществления композиция обеспечивает у субъекта T_{\max} для эпинефрина, которое около в 2 раза или меньше ниже такового в

сравнении с введением без алкилгликозида.

[00101] Согласно некоторым вариантам осуществления композиция обеспечивает у субъекта T_{\max} для эpineфрина, составляющее около 0,3 часа или меньше.

[00102] Согласно некоторым вариантам осуществления композиция имеет рН от около 2,0 до 6,0. Согласно некоторым вариантам осуществления композиция имеет рН от около 2,0 до 5,0.

[00103] Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе композиции представляют собой жидкие композиции, подходящие для интраназального введения.

[00104] Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к способу повышения абсорбции эpineфрина в кровеносную систему субъекта путем введения посредством назального, ингаляционного или легочного пути доставки композиции, содержащей: (а) эpineфрин; (b) обеспечивающее повышение абсорбции количество подходящего нетоксичного неионогенного алкилгликозида с гидрофобной алкильной группой, соединенной посредством связи с гидрофильным сахаридом; и (с) средство, улучшающее доставку через слизистую оболочку.

[00105] Термин «средство, улучшающее доставку через слизистую оболочку» включает средства, которые обеспечивают улучшение в отношении высвобождения или растворимости (например, из средства доставки состава), скорости диффузии, способности к проникновению и временных характеристик проникновения, поглощения, времени удержания в организме, стабильности, эффективного периода полувыведения, пиковых или устойчивых уровней концентрации, клиренса и других требуемых характеристик доставки через слизистую оболочку (например, измеряемых в сайте доставки или в выбранном целевом сайте активности, таком как кровяное русло или центральная нервная система) соединения(-й) (например, биологически активного соединения). Улучшение доставки через слизистую оболочку может обеспечиваться посредством ряда механизмов, включая, например, повышение уровня диффузии, транспорта, устойчивости или стабильности соединения, повышение текучести мембран, модулирование доступности или действия кальция и других ионов, которые осуществляют регуляцию внутриклеточной или параклеточной проницаемости, солубилизацию компонентов слизистой оболочки (например, липидов), изменение уровней сульфгидрильных групп небелковых и белковых молекул в тканях слизистой оболочки, повышение интенсивности потока воды через поверхность слизистой оболочки, модулирование физиологических свойств эпителиальных контактов, снижение вязкости слизи, покрывающей эпителий слизистой оболочки, снижение скорости выведения с участием реснитчатого эпителия и другие механизмы.

[00106] Иллюстративные средства, улучшающие доставку через слизистую оболочку, включают следующие средства и любые их комбинации:

- (a) средство, ингибирующее агрегацию;
- (b) средство, модифицирующее заряд;
- (c) средство, регулирующее pH;
- (d) средство, ингибирующее деструктивные ферменты;
- (e) муколитическое или способствующее выведению слизи средство;
- (f) цилиостатическое средство;
- (g) средство, усиливающее проникновение через мембрану, выбранное из:
 - (i) поверхностно-активного вещества;
 - (ii) соли желчной кислоты;
 - (ii) фосфолипидной добавки, смешанной мицеллы, липосомы или носителя;
 - (iii) спирта;
 - (iv) енамина;
 - (v) соединения-донора NO;
 - (vi) амфипатической молекулы с длинной цепью;
 - (vii) малой гидрофобной молекулы в качестве усилителя всасывания;
 - (viii) натрия или производного салициловой кислоты;
 - (ix) сложного эфира глицерина и ацетоуксусной кислоты;
 - (x) циклодекстрина или производного бета-циклодекстрина;
 - (xi) жирной кислоты со средней длиной цепи;
 - (xii) хелатирующего средства;
 - (xiii) аминокислоты или ее соли;
 - (xiv) N-ацетильного производного аминокислоты или его соли;
 - (xv) фермента, разрушающего выбранный компонент мембраны;
 - (ix) ингибитора синтеза жирных кислот;
 - (x) ингибитора синтеза холестерина; и
 - (xi) любой комбинации средств, усиливающих проникновение через мембрану, перечисленных в (i)-(x);
- (h) средство, модулирующее физиологические свойства эпителиальных контактов;
- (i) сосудорасширяющее средство;
- (j) средство, улучшающее селективный транспорт ; и
- (k) стабилизирующее средство доставки, носитель, мукоадгезивные, вспомогательные или комплексообразующие компоненты, с которыми соединение

эффективным образом сочетается, ассоциируется, содержится, инкапсулируется или связывается, что обеспечивает стабилизацию соединения для улучшенной доставки через слизистую оболочку носа, причем состав на основе соединения со средствами, улучшающими интраназальную доставку, обеспечивает повышение биодоступности соединения в плазме крови субъекта.

[00107] Дополнительные средства, улучшающее доставку через слизистую оболочку, включают, например, лимонную кислоту, цитрат натрия, пропиленгликоль, глицерин, аскорбиновую кислоту (например, L-аскорбиновую кислоту), метабисульфит натрия, динатриевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA), хлорид бензалкония, гидроксид натрия и их смеси. Например, EDTA или ее соли (например, натрия или калия) используют в количествах, находящихся в диапазоне от около 0,01% до 2% по весу композиции, содержащей алкилсахарид в качестве консерванта.

[00108] Согласно еще одному аспекту в настоящем документе описана фармацевтическая композиция, содержащая подходящий нетоксичный неионогенный алкилгликозид с гидрофобной алкильной группой, соединенной посредством связи с гидрофильным сахаридом, в комбинации со средством, улучшающим доставку через слизистую оболочку, выбранным из:

- (a) средства, ингибирующего агрегацию;
- (b) средства, модифицирующего заряд;
- (c) средства, регулирующего pH;
- (d) средства, ингибирующего деструктивные ферменты;
- (e) муколитического или способствующего выведению слизи средства;
- (f) цилиостатического средства;
- (g) средства, усиливающего проникновение через мембрану, выбранного из:
 - (i) поверхностно-активного вещества;
 - (ii) соли желчной кислоты;
 - (ii) фосфолипидной добавки, смешанной мицеллы, липосомы или носителя;
 - (iii) спирта;
 - (iv) енамина;
 - (v) соединения-донора NO;
 - (vi) амфипатической молекулы с длинной цепью;
 - (vii) малой гидрофобной молекулы в качестве усилителя всасывания;
 - (viii) натрия или производного салициловой кислоты;
 - (ix) сложного эфира глицерина и ацетоуксусной кислоты;
 - (x) циклодекстрина или производного бета-циклодекстрина;

(xi) жирной кислоты со средней длиной цепи или большой длиной цепи;
 (xii) хелатирующего средства;
 (xiii) аминокислоты или ее соли;
 (xiv) N-ацетильного производного аминокислоты или его соли;
 (xv) фермента, разрушающего выбранный компонент мембраны;
 (ix) ингибитора синтеза жирных кислот;
 (x) ингибитора синтеза холестерина; и
 (xi) любой комбинации средств, усиливающих проникновение через мембрану, перечисленных в (i)-(x);

(h) средства, модулирующего физиологические свойства эпителиальных контактов;

(i) сосудорасширяющего средства;

(j) средства, улучшающего селективный транспорт ; и

(k) стабилизирующего средства доставки, носителя, мукоадгезивных, вспомогательных или комплексообразующих компонентов, с которыми соединение эффективным образом сочетается, ассоциируется, содержится, инкапсулируется или связывается, что обеспечивает стабилизацию соединения для улучшенной доставки через слизистую оболочку носа, причем состав на основе соединения со средствами, улучшающими интраназальную доставку, обеспечивает повышение биодоступности соединения в плазме крови субъекта.

[00109] Согласно другому варианту осуществления в настоящем документе описан способ введения содержащей алкилгликозид композиции путем введения терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного алкилгликозида с длиной алкильной цепи, составляющей от около 12 до около 14 атомов углерода, по меньшей мере одного сахара с антибактериальной активностью и эпинефрина.

[00110] Согласно одному аспекту в настоящем документе представлена содержащая антибактериальный алкилсахарид композиция, которая включает n-додецил-4-O- α -D-глюкопиранозил- β -D-глюкопиранозид или n-тетрадецил-4-O- α -D-глюкопиранозил- β -D-глюкопиранозид.

[00111] Соответственно, в настоящем документе представлен **вариант осуществления 1**, состав в виде назального спрея, содержащий от около 0,40 мг до около 2,40 мг эпинефрина или его соли на дозу, высвобождаемую из устройства. Представлен альтернативный **вариант осуществления 1**, состав в виде назального спрея, содержащий от около 0,40 мг до около 2,0 мг эпинефрина или его соли на дозу, высвобождаемую из устройства.

[00112] Вариант осуществления 2. Состав в виде назального спрея согласно варианту осуществления 1, где состав представляет собой фармацевтический состав.

[00113] Вариант осуществления 3. Состав в виде назального спрея согласно варианту осуществления 2, где эпинефрин или его соль присутствуют в фармацевтическом составе в количестве, эффективном для лечения острой реакции гиперчувствительности.

[00114] Вариант осуществления 4. Состав в виде назального спрея согласно любому из вариантов осуществления 1-3, где состав является водным.

[00115] Вариант осуществления 5. Состав в виде назального спрея согласно любому из вариантов осуществления 1-4, где состав содержит усилитель абсорбции. Альтернативный вариант осуществления 5 представляет собой состав в виде назального спрея согласно любому из вариантов осуществления 1-4, где состав содержит один или более усилителей абсорбции.

[00116] Вариант осуществления 6. Состав в виде назального спрея согласно любому из вариантов осуществления 1-5, где состав характеризуется абсорбцией, подобной таковой при внутримышечной (IM) инъекции или при подкожном (SQ) введении, или характеризуется абсорбцией между указанными.

[00117] Вариант осуществления 7. Состав в виде назального спрея согласно варианту осуществления 6, где состав характеризуется абсорбцией, подобной таковой при внутримышечной (IM) инъекции.

[00118] Вариант осуществления 8. Состав в виде назального спрея согласно варианту осуществления 6, где состав характеризуется абсорбцией, подобной таковой при подкожном (SC) введении.

[00119] Вариант осуществления 9. Состав в виде назального спрея согласно варианту осуществления 8, где фармакокинетический профиль при SC-введении характеризуется C_{\max} по меньшей мере 100 пг/мл и $AUC_{0-240 \text{ мин}}$ 150 ч*пг/мл.

[00120] Вариант осуществления 10. Состав в виде назального спрея согласно любому из вариантов осуществления 1-9, где состав при введении субъекту обеспечивает одну или более из следующих фармакокинетических характеристик:

- как среднее $AUC_{0-20 \text{ мин}}$, так и AUC_{0-t} составляют по меньшей мере 80% $AUC_{0-20 \text{ мин}}$ и AUC_{0-t} , которые обеспечивает внутримышечная инъекция 0,3 мг;
- среднее C_{\max} , которое составляет по меньшей мере 80% C_{\max} и не более 150% C_{\max} , которые обеспечивает внутримышечная инъекция 0,3 мг;
- среднее t_{\max} менее 45 минут; и
- абсорбция, подобная таковой при IM-инъекции при оптимальных условиях

введения дозы в бедро.

[00121] Вариант осуществления 11. Состав в виде назального спрея согласно любому из **вариантов осуществления 1-9**, где состав при введении субъекту обеспечивает одну или более из следующих фармакокинетических характеристик:

- как среднее $AUC_{0-20 \text{ мин}}$, так и AUC_{0-t} составляют по меньшей мере 80% $AUC_{0-20 \text{ мин}}$ и AUC_{0-t} , которые обеспечивает внутримышечная инъекция 0,15 мг;
- среднее C_{max} , которое составляет по меньшей мере 80% C_{max} и не более 150% C_{max} , которые обеспечивает внутримышечная инъекция 0,15 мг;
- среднее t_{max} менее 45 минут; и
- абсорбция, подобная таковой при ИМ-инъекции при оптимальных условиях введения дозы в бедро.

[00122] Вариант осуществления 12. Состав в виде назального спрея согласно любому из **вариантов осуществления 1-9**, где состав при введении субъекту обеспечивает одну или более из следующих фармакокинетических характеристик:

- как среднее $AUC_{0-20 \text{ мин}}$, так и AUC_{0-t} составляют по меньшей мере 80% $AUC_{0-20 \text{ мин}}$ и AUC_{0-t} , которые обеспечивает внутримышечная инъекция 0,5 мг;
- среднее C_{max} , которое составляет по меньшей мере 80% C_{max} и не более 150% C_{max} , которые обеспечивает внутримышечная инъекция 0,5 мг;
- среднее t_{max} менее 45 минут; и
- абсорбция, подобная таковой при ИМ-инъекции при оптимальных условиях введения дозы в бедро.

[00123] Вариант осуществления 13. Состав в виде назального спрея согласно **варианту осуществления 1-12**, где состав при введении субъекту обеспечивает t_{max} менее 40 минут, t_{max} менее 35 минут, t_{max} от 30 до 45 минут, t_{max} от 30 до 40 минут или t_{max} от 30 до 35 минут. Альтернативный **вариант осуществления 13.** Состав в виде назального спрея согласно **варианту осуществления 1-12**, где состав при введении субъекту обеспечивает t_{max} менее 40 минут, t_{max} менее 35 минут, t_{max} от 15 до 45 минут, t_{max} от 20 до 45 минут, t_{max} от 25 до 45 минут, t_{max} от 30 до 45 минут, t_{max} от 30 до 40 минут, t_{max} от 30 до 35 минут, t_{max} от 15 до 20 минут, t_{max} от 15 до 25 минут или t_{max} от 15 до 30 минут.

[00124] Вариант осуществления 14. Состав в виде назального спрея согласно любому из **вариантов осуществления 1-13**, где состав содержит менее одного молярного эквивалента кислоты на каждый моль эpineфрина.

[00125] Вариант осуществления 15. Состав в виде назального спрея согласно любому из **вариантов осуществления 1-13**, где состав содержит от около 0,5 до около 1,1 молярного эквивалента кислоты на каждый моль эpineфрина.

[00126] Вариант осуществления 16. Состав в виде назального спрея согласно любому из **вариантов осуществления 14 и 15**, где кислота представляет собой соляную кислоту. Альтернативный **вариант осуществления 16.** Состав в виде назального спрея согласно любому из **вариантов осуществления 14 и 15**, где кислота представляет собой уксусную кислоту, адипиновую кислоту, хлорид аммония, борную кислоту, лимонную кислоту, соляную кислоту, молочную кислоту, фосфорную кислоту, пропионовую кислоту, серную кислоту или винную кислоту.

[00127] Вариант осуществления 17. Состав в виде назального спрея согласно любому из **вариантов осуществления 1-16**, где состав имеет рН от около 3,0 до около 6,0. Альтернативный **вариант осуществления 17.** Состав в виде назального спрея согласно любому из **вариантов осуществления 1-16**, где состав имеет рН от около 2,0 до около 6,0.

[00128] Вариант осуществления 18. Состав в виде назального спрея согласно **варианту осуществления 17**, где состав имеет рН от около 3,5 до около 5,0.

[00129] Вариант осуществления 19. Состав в виде назального спрея согласно **варианту осуществления 17**, где состав имеет рН от около 4,0 до около 4,5.

[00130] Вариант осуществления 20. Состав в виде назального спрея согласно **варианту осуществления 17**, где состав имеет рН около 4,5.

[00131] Вариант осуществления 21. Состав в виде назального спрея согласно **варианту осуществления 17**, где состав имеет рН около 4,0.

[00132] Вариант осуществления 22. Состав в виде назального спрея согласно любому из **вариантов осуществления 1-21**, где состав содержит от около 5 мг/мл до около 40 мг/мл эpineфрина или его соли. Альтернативный **вариант осуществления 22.** Состав в виде назального спрея согласно любому из **вариантов осуществления 1-21**, где состав содержит от около 3 мг/мл до около 40 мг/мл эpineфрина или его соли.

[00133] Вариант осуществления 23. Состав в виде назального спрея согласно любому из **вариантов осуществления 1-22**, где состав содержит от около 0,9 мг до около 2,4 мг эpineфрина или его соли на дозу, высвобождаемую из устройства.

[00134] Вариант осуществления 24. Состав в виде назального спрея согласно любому из **вариантов осуществления 1-22**, где состав содержит от около 0,5 мг до около 2,0 мг эpineфрина или его соли на дозу, высвобождаемую из устройства.

[00135] Вариант осуществления 25. Состав в виде назального спрея согласно любому из **вариантов осуществления 1-22**, где состав содержит от около 0,75 мг до около 1,5 мг эpineфрина или его соли на дозу, высвобождаемую из устройства.

[00136] Вариант осуществления 26. Состав в виде назального спрея согласно любому из **вариантов осуществления 1-22**, где состав содержит от около 0,9 мг до около

1,15 мг эpineфрина или его соли на дозу, высвобождаемую из устройства.

[00137] Вариант осуществления 27. Состав в виде назального спрея согласно любому из **вариантов осуществления 1-22**, где состав содержит около 1,0 мг эpineфрина или его соли на дозу, высвобождаемую из устройства.

[00138] Вариант осуществления 28. Состав в виде назального спрея согласно любому из **вариантов осуществления 1-22**, где состав содержит от около 0,45 мг до около 1,15 мг эpineфрина или его соли на дозу, высвобождаемую из устройства.

[00139] Вариант осуществления 29. Состав в виде назального спрея согласно любому из **вариантов осуществления 1-22**, где состав содержит от около 1,0 мг до около 2,0 мг эpineфрина или его соли на дозу, высвобождаемую из устройства.

[00140] Вариант осуществления 30. Состав в виде назального спрея согласно любому из **вариантов осуществления 1-29**, где состав дополнительно содержит стабилизирующее средство.

[00141] Вариант осуществления 31. Состав в виде назального спрея согласно **варианту осуществления 30**, где стабилизирующее средство представляет собой этилендиаминтетрауксусную кислоту (EDTA) или ее соль.

[00142] Вариант осуществления 32. Состав в виде назального спрея согласно **варианту осуществления 31**, где EDTA представляет собой динатриевую соль EDTA.

[00143] Вариант осуществления 33. Состав в виде назального спрея согласно **варианту осуществления 31** или **32**, где EDTA присутствует в количестве, которое составляет от 5% до 15% от количества эpineфрина, причем оба измерены в ммоль. **Альтернативный вариант осуществления 33.** Состав в виде назального спрея согласно **варианту осуществления 31** или **32**, где EDTA присутствует в количестве, которое составляет от 0,001% (вес/объем) до 1% (вес/объем).

[00144] Вариант осуществления 34. Состав в виде назального спрея согласно **варианту осуществления 31** или **32**, где концентрация EDTA в ммоль составляет около 10% от концентрации эpineфрина в ммоль.

[00145] Вариант осуществления 35. Состав в виде назального спрея согласно любому из **вариантов осуществления 1-34**, где состав дополнительно содержит консервант.

[00146] Вариант осуществления 36. Состав в виде назального спрея согласно **варианту осуществления 35**, где консервант представляет собой хлорид бензалкония.

[00147] Вариант осуществления 37. Состав в виде назального спрея согласно любому из **вариантов осуществления 1-34**, где состав дополнительно содержит усилитель абсорбции.

[00148] Вариант осуществления 38. Состав в виде назального спрея согласно варианту осуществления 37, где усилитель абсорбции представляет собой алкилсахарид.

[00149] Вариант осуществления 39. Состав в виде назального спрея согласно варианту осуществления 38, где усилитель абсорбции представляет собой додецилмальтозид.

[00150] Вариант осуществления 40. Состав в виде назального спрея согласно варианту осуществления 39, где состав содержит от около 0,005% (вес/объем) до около 2,5% (вес/объем) додецилмальтозида.

[00151] Вариант осуществления 41. Состав в виде назального спрея согласно варианту осуществления 40, где состав содержит от около 0,1% (вес/объем) до около 0,5% (вес/объем) додецилмальтозида.

[00152] Вариант осуществления 42. Состав в виде назального спрея согласно варианту осуществления 41, где состав содержит около 0,25% (вес/объем) додецилмальтозида. Альтернативный вариант осуществления 42. Состав в виде назального спрея согласно варианту осуществления 41, где состав содержит около 0,25% (вес/объем) додецилмальтозида и от около 0,001 (вес/объем) до около 1% (вес/объем) хлорида бензалкония. Альтернативный вариант осуществления 42. Состав в виде назального спрея согласно варианту осуществления 41, где состав содержит около 0,25% (вес/объем) додецилмальтозида и от около 0,001 (вес/объем) до около 1% (вес/объем) олеиновой кислоты или ее соли. Альтернативный вариант осуществления 42. Состав в виде назального спрея согласно варианту осуществления 41, где состав содержит около 0,25% (вес/объем) додецилмальтозида, от около 0,001 до около 1% (вес/объем) хлорида бензалкония и от около 0,001 до около 1% (вес/объем) олеиновой кислоты или ее соли.

[00153] Вариант осуществления 43а. Согласно определенным вариантам осуществления состав содержит от около 0,75 мг до около 1,5 мг эpineфрина или его соли на дозу, высвобождаемую из устройства, и при введении субъекту в виде назального спрея обеспечивает одну или более из следующих фармакокинетических характеристик:

- как среднее $AUC_{0-20 \text{ мин}}$, так и AUC_{0-t} составляют по меньшей мере 80% $AUC_{0-20 \text{ мин}}$ и AUC_{0-t} , которые обеспечивает внутримышечная инъекция 0,3 мг;
- среднее C_{max} , которое составляет по меньшей мере 80% C_{max} и не более 150% C_{max} , которые обеспечивает внутримышечная инъекция 0,3 мг;
- среднее t_{max} менее 45 минут; и
- абсорбция, подобная таковой при IM-инъекции при оптимальных условиях введения дозы в бедро.

[00154] Вариант осуществления 43б. Согласно определенным вариантам

осуществления состав содержит от около 0,5 мг до около 1,15 мг эpineфрина или его соли на дозу, высвобождаемую из устройства, и при введении субъекту в виде назального спрея обеспечивает одну или более из следующих фармакокинетических характеристик:

- как среднее $AUC_{0-20 \text{ мин}}$, так и AUC_{0-t} составляют по меньшей мере 80% $AUC_{0-20 \text{ мин}}$ и AUC_{0-t} , которые обеспечивает внутримышечная инъекция 0,15 мг;
- среднее C_{max} , которое составляет по меньшей мере 80% C_{max} и не более 150% C_{max} , которые обеспечивает внутримышечная инъекция 0,15 мг;
- среднее t_{max} менее 45 минут;
- абсорбция, подобная таковой при ИМ-инъекции при оптимальных условиях введения дозы в бедро.

[00155] Вариант осуществления 43с. Согласно определенным вариантам осуществления состав содержит от около 1,0 мг до около 2,0 мг эpineфрина или его соли на дозу, высвобождаемую из устройства, и при введении субъекту в виде назального спрея обеспечивает одну или более из следующих фармакокинетических характеристик:

- как среднее $AUC_{0-20 \text{ мин}}$, так и AUC_{0-t} составляют по меньшей мере 80% $AUC_{0-20 \text{ мин}}$ и AUC_{0-t} , которые обеспечивает внутримышечная инъекция 0,5 мг;
- среднее C_{max} , которое составляет по меньшей мере 80% C_{max} и не более 150% C_{max} , которые обеспечивает внутримышечная инъекция 0,5 мг;
- среднее t_{max} менее 45 минут; и
- абсорбция, подобная таковой при ИМ-инъекции при оптимальных условиях введения дозы в бедро.

[00156] Также представлены варианты осуществления, где любые из **вариантов осуществления 43а, 43б и 43с** предусматривают одно или более из ограничений, изложенных выше в **вариантах осуществления 2-22 и 30-42**.

[00157] Также в настоящем документе представлен **вариант осуществления 44**, состав в виде назального спрея, содержащий эpineфрин или его соль, которые при введении субъекту обеспечивают одну или более из следующих фармакокинетических характеристик:

- как среднее $AUC_{0-20 \text{ мин}}$, так и AUC_{0-t} составляют по меньшей мере 80% $AUC_{0-20 \text{ мин}}$ и AUC_{0-t} , которые обеспечивает внутримышечная инъекция 0,3 мг;
- среднее C_{max} , которое составляет по меньшей мере 80% C_{max} и не более 150% C_{max} , которые обеспечивает внутримышечная инъекция 0,3 мг;
- среднее t_{max} менее 45 минут; и
- абсорбция, подобная таковой при ИМ-инъекции при оптимальных условиях введения дозы в бедро.

[00158] Также в настоящем документе представлен **вариант осуществления 45**, состав в виде назального спрея, содержащий эпинефрин или его соль, которые при введении субъекту обеспечивают одну или более из следующих фармакокинетических характеристик:

- как среднее $AUC_{0-20 \text{ мин}}$, так и AUC_{0-t} составляют по меньшей мере 80% $AUC_{0-20 \text{ мин}}$ и AUC_{0-t} , которые обеспечивает внутримышечная инъекция 0,15 мг;
- среднее C_{max} , которое составляет по меньшей мере 80% C_{max} и не более 150% C_{max} , которые обеспечивает внутримышечная инъекция 0,15 мг;
- среднее t_{max} менее 45 минут; и
- абсорбция, подобная таковой при ИМ-инъекции при оптимальных условиях введения дозы в бедро.

[00159] Также в настоящем документе представлен **вариант осуществления 46**, состав в виде назального спрея, содержащий эпинефрин или его соль, которые при введении субъекту обеспечивают одну или более из следующих фармакокинетических характеристик:

- как среднее $AUC_{0-20 \text{ мин}}$, так и AUC_{0-t} составляют по меньшей мере 80% $AUC_{0-20 \text{ мин}}$ и AUC_{0-t} , которые обеспечивает внутримышечная инъекция 0,5 мг;
- среднее C_{max} , которое составляет по меньшей мере 80% C_{max} и не более 150% C_{max} , которые обеспечивает внутримышечная инъекция 0,5 мг;
- среднее t_{max} менее 45 минут; и
- абсорбция, подобная таковой при ИМ-инъекции при оптимальных условиях введения дозы в бедро.

[00160] **Вариант осуществления 47.** Состав в виде назального спрея согласно любому из **вариантов осуществления 45-46**, содержащий от около 0,4 мг до около 2,40 мг эпинефрина или его соли на дозу, высвобождаемую из устройства.

[00161] **Вариант осуществления 48.** Состав в виде назального спрея согласно **варианту осуществления 47**, где состав представляет собой фармацевтический состав.

[00162] **Вариант осуществления 49.** Состав в виде назального спрея согласно **варианту осуществления 48**, где эпинефрин или его соль присутствуют в фармацевтическом составе в количестве, эффективном для лечения острой реакции гиперчувствительности.

[00163] **Вариант осуществления 50.** Состав в виде назального спрея согласно любому из **вариантов осуществления 44-49**, где состав является водным.

[00164] **Вариант осуществления 51.** Состав в виде назального спрея согласно любому из **вариантов осуществления 44-50**, где состав характеризуется абсорбцией,

подобной таковой при внутримышечной (IM) инъекции или при подкожном (SQ) введении.

[00165] Вариант осуществления 52. Состав в виде назального спрея согласно варианту осуществления 51, где состав характеризуется абсорбцией, подобной таковой при внутримышечной (IM) инъекции.

[00166] Вариант осуществления 53. Состав в виде назального спрея согласно варианту осуществления 51, где состав характеризуется абсорбцией, подобной таковой при подкожном (SQ) введении.

[00167] Вариант осуществления 54. Состав в виде назального спрея согласно вариантам осуществления 1-51, где фармакокинетический профиль при SC-введении характеризуется C_{\max} по меньшей мере 100 пг/мл и $AUC_{0-240 \text{ мин}}$ 150 ч*пг/мл.

[00168] Вариант осуществления 55. Состав в виде назального спрея согласно любому из вариантов осуществления 44-54, где состав содержит от около 5 мг/мл до около 40 мг/мл эpineфрина или его соли.

[00169] Вариант осуществления 56. Состав в виде назального спрея согласно любому из вариантов осуществления 44-55, где состав содержит от около 0,9 мг до около 2,4 мг эpineфрина или его соли на дозу, высвобождаемую из устройства.

[00170] Вариант осуществления 57. Состав в виде назального спрея согласно любому из вариантов осуществления 44-55, где состав содержит от около 0,5 мг до около 2,0 мг эpineфрина или его соли на дозу, высвобождаемую из устройства.

[00171] Вариант осуществления 58. Состав в виде назального спрея согласно любому из вариантов осуществления 44-55, где состав содержит от около 0,75 мг до около 1,5 мг эpineфрина или его соли на дозу, высвобождаемую из устройства.

[00172] Вариант осуществления 59. Состав в виде назального спрея согласно любому из вариантов осуществления 44-55, где состав содержит от около 0,9 мг до около 1,15 мг эpineфрина или его соли на дозу, высвобождаемую из устройства.

[00173] Вариант осуществления 60. Состав в виде назального спрея согласно любому из вариантов осуществления 44-55, где состав содержит около 1,0 мг эpineфрина или его соли на дозу, высвобождаемую из устройства.

[00174] Вариант осуществления 61. Состав в виде назального спрея согласно любому из вариантов осуществления 44-55, где состав содержит от около 0,45 мг до около 1,15 мг эpineфрина или его соли на дозу, высвобождаемую из устройства.

[00175] Вариант осуществления 62. Состав в виде назального спрея согласно любому из вариантов осуществления 44-55, где состав содержит от около 0,5 мг до около 2,0 мг эpineфрина или его соли на дозу, высвобождаемую из устройства.

[00176] Вариант осуществления 63. Состав в виде назального спрея согласно

любому из **вариантов осуществления 44-55**, где состав содержит около 0,5 мг эpineфрина или его соли на дозу, высвобождаемую из устройства.

[00177] **Вариант осуществления 64.** Состав в виде назального спрея согласно любому из **вариантов осуществления 44-55**, где состав содержит около 0,75 мг эpineфрина или его соли на дозу, высвобождаемую из устройства.

[00178] **Вариант осуществления 65.** Состав в виде назального спрея согласно любому из **вариантов осуществления 44-55**, где состав содержит около 1,0 мг эpineфрина или его соли на дозу, высвобождаемую из устройства.

[00179] **Вариант осуществления 66.** Состав в виде назального спрея согласно любому из **вариантов осуществления 44-55**, где состав содержит около 1,5 мг эpineфрина или его соли на дозу, высвобождаемую из устройства.

[00180] **Вариант осуществления 67.** Состав в виде назального спрея согласно любому из **вариантов осуществления 44-66**, где состав содержит менее одного молярного эквивалента кислоты на каждый моль эpineфрина.

[00181] **Вариант осуществления 68.** Состав в виде назального спрея согласно любому из **вариантов осуществления 44-66**, где состав содержит от около 0,5 до около 1,1 молярного эквивалента кислоты на каждый моль эpineфрина.

[00182] **Вариант осуществления 69.** Состав в виде назального спрея согласно любому из **вариантов осуществления 66 и 67**, где кислота представляет собой сильную кислоту. Сильные кислоты включают соляную кислоту, фосфорную кислоту и серную кислоту.

[00183] **Вариант осуществления 70.** Состав в виде назального спрея согласно **варианту осуществления 69**, где кислота представляет собой соляную кислоту.

[00184] **Вариант осуществления 71.** Состав в виде назального спрея согласно любому из **вариантов осуществления 44-70**, где в состав в процессе получения не добавляют основание.

[00185] **Вариант осуществления 72.** Состав в виде назального спрея согласно любому из **вариантов осуществления 44-71**, где состав имеет рН от около 3,0 до около 6,0. Альтернативный **вариант осуществления 72.** Состав в виде назального спрея согласно любому из **вариантов осуществления 44-71**, где состав имеет рН от около 2,0 до около 6,0.

[00186] **Вариант осуществления 73.** Состав в виде назального спрея согласно **варианту осуществления 72**, где состав имеет рН от около 3,5 до около 5,0.

[00187] **Вариант осуществления 74.** Состав в виде назального спрея согласно **варианту осуществления 72**, где состав имеет рН от около 4,0 до около 4,5.

[00188] **Вариант осуществления 75.** Состав в виде назального спрея согласно

варианту осуществления 72, где состав имеет рН около 4,5.

[00189] Вариант осуществления 76. Состав в виде назального спрея согласно **варианту осуществления 72**, где состав имеет рН около 4,0.

[00190] Вариант осуществления 77. Состав в виде назального спрея согласно любому из **вариантов осуществления 44-76**, где состав дополнительно содержит стабилизирующее средство.

[00191] Вариант осуществления 78. Состав в виде назального спрея согласно **варианту осуществления 77**, где стабилизирующее средство представляет собой этилендиаминтетрауксусную кислоту (EDTA) или ее соль.

[00192] Вариант осуществления 79. Состав в виде назального спрея согласно **варианту осуществления 78**, где EDTA представляет собой динатриевую соль EDTA.

[00193] Вариант осуществления 80. Состав в виде назального спрея согласно **варианту осуществления 78**, где EDTA присутствует в количестве, которое составляет от 5% до 15% от количества эpineфрина, причем оба измерены в ммоль. Альтернативный **вариант осуществления 80.** Состав в виде назального спрея согласно **варианту осуществления 78**, где EDTA присутствует в количестве, которое составляет от около 0,001% (вес/объем) до около 1% (вес/объем).

[00194] Вариант осуществления 81. Состав в виде назального спрея согласно **варианту осуществления 79**, где концентрация EDTA в ммоль составляет около 10% от концентрации эpineфрина в ммоль.

[00195] Вариант осуществления 82. Состав в виде назального спрея согласно любому из **вариантов осуществления 44-81**, где состав дополнительно содержит консервант.

[00196] Вариант осуществления 83. Состав в виде назального спрея согласно **варианту осуществления 82**, где консервант представляет собой хлорид бензалкония.

[00197] Вариант осуществления 84. Состав в виде назального спрея согласно любому из **вариантов осуществления 44-83**, где состав дополнительно содержит усилитель абсорбции. Альтернативный **вариант осуществления 84.** Состав в виде назального спрея согласно любому из **вариантов осуществления 44-83**, где состав дополнительно содержит один или более усилителей абсорбции.

[00198] Вариант осуществления 85. Состав в виде назального спрея согласно **варианту осуществления 84**, где усилитель абсорбции представляет собой алкилсахарид. Альтернативный **вариант осуществления 85.** Состав в виде назального спрея согласно **варианту осуществления 84**, где усилитель абсорбции представляет собой алкилсахарид и/или хлорид бензалкония.

[00199] Вариант осуществления 86. Состав в виде назального спрея согласно **варианту осуществления 85**, где усилитель абсорбции представляет собой додецилмальтозид. Альтернативный **вариант осуществления 86**. Состав в виде назального спрея согласно **варианту осуществления 85**, где усилитель абсорбции представляет собой додецилмальтозид, хлорид бензалкония или комбинацию додецилмальтозида и хлорида бензалкония.

[00200] Вариант осуществления 87. Состав в виде назального спрея согласно **варианту осуществления 86**, где состав содержит от около 0,005% (вес/объем) до около 2,5% (вес/объем) додецилмальтозида.

[00201] Вариант осуществления 88. Состав в виде назального спрея согласно **варианту осуществления 87**, где состав содержит от около 0,1% (вес/объем) до около 0,5% (вес/объем) додецилмальтозида.

[00202] Вариант осуществления 89. Состав в виде назального спрея согласно **варианту осуществления 88**, где состав содержит около 0,25% (вес/объем) додецилмальтозида. Также представлен **вариант осуществления 90**, способ лечения состояния, опосредованного адренергическими рецепторами, включающий интраназальное введение состава согласно любому из вышеупомянутых **вариантов осуществления 1-89**.

[00203] Вариант осуществления 91. Способ согласно **варианту осуществления 90**, в котором состояние выбрано из реакции гиперчувствительности 1 типа (системной аллергической реакции), острого приступа астмы, остановки сердца и синдрома Морганьи - Адамса - Стокса.

[00204] Вариант осуществления 92. Способ согласно **варианту осуществления 91**, в котором состояние представляет собой реакцию гиперчувствительности 1 типа (системную аллергическую реакцию).

[00205] Вариант осуществления 93. Способ согласно **варианту осуществления 92**, в котором реакция гиперчувствительности 1 типа (системная аллергическая реакция) выбрана из аллергической астмы, аллергического конъюнктивита, аллергического ринита, анафилаксии, ангионевротического отека, аллергической сыпи, эозинофилии, лекарственной аллергии и пищевой аллергии.

[00206] Вариант осуществления 94. Способ согласно **варианту осуществления 93**, где лекарственная аллергия представляет собой аллергию на антибиотики.

[00207] Вариант осуществления 95. Также в настоящем документе представлен способ лечения системной аллергической реакции и анафилаксии, включающий интраназальное введение незабуференного интраназального состава на основе эпинефрина в количестве менее чем около 2,0 мг.

[00208] Также представлены варианты осуществления, где **вариант осуществления 95** предусматривает одно или более из ограничений, изложенных выше в **вариантах осуществления 2-22, 25-28, 30-55, 58-61 и 63-89**.

[00209] Вариант осуществления 96. Фармацевтическая композиция, содержащая: а) эpineфрин; и б) алкилгликозид; причем композиция составлена для введения в кровеносную систему субъекта посредством интраназального, ингаляционного или легочного пути введения. Альтернативный **вариант осуществления 96.** Фармацевтическая композиция, содержащая: а) эpineфрин; и б) алкилгликозид; причем композиция представляет собой жидкость, составленную для интраназальной доставки.

[00210] Вариант осуществления 97. Фармацевтическая композиция в соответствии с **вариантом осуществления 96**, где алкилгликозид имеет алкильную цепь, включающую от 8 до 20 атомов углерода.

[00211] Вариант осуществления 98. Фармацевтическая композиция в соответствии с **вариантом осуществления 97**, где алкилгликозид выбран из группы, состоящей из ундецилмальтозида, додецилмальтозида, тридецилмальтозида, тетрадецилмальтозида, монододеканоата сахарозы, монотридеканоата сахарозы и монотетрадеканоата сахарозы.

[00212] Вариант осуществления 99. Фармацевтическая композиция в соответствии с **вариантом осуществления 98**, где алкилгликозид представляет собой додецил-бета-D-мальтозид.

[00213] Вариант осуществления 100. Фармацевтическая композиция в соответствии с **вариантом осуществления 96**, где концентрация алкилгликозида составляет от около 0,001% до 10,0% (вес/объем).

[00214] Вариант осуществления 101. Фармацевтическая композиция в соответствии с **вариантом осуществления 100**, где концентрация алкилгликозида составляет от около 0,05% до 0,5% (вес/объем).

[00215] Вариант осуществления 102. Фармацевтическая композиция в соответствии с **вариантом осуществления 96**, где композиция дополнительно содержит средство, усиливающее проникновение через мембрану. Фармацевтическая композиция в соответствии с **вариантом осуществления 96**, где композиция дополнительно содержит средство, усиливающее проникновение через мембрану, модификатор pH, буферные средства, изотонирующее средство, антиоксидант, хелатор, консервант или их комбинацию.

[00216] Вариант осуществления 103. Фармацевтическая композиция в соответствии с **вариантом осуществления 102**, где средство, усиливающее проникновение через мембрану, представляет собой поверхностно-активное вещество, соль желчной

кислоты, фосфолипид, спирт, енамин, амфипатическую молекулу со средней и/или большой длиной цепи, малую гидрофобную молекулу, натрий или производное салициловой кислоты, сложный эфир глицерина и ацетоуксусной кислоты, циклодекстрин, жирную кислоту со средней длиной цепи или большой длиной цепи, хелатирующее средство, аминокислоту или ее соль, фермент или их комбинацию.

[00217] Вариант осуществления 104. Фармацевтическая композиция в соответствии с **вариантом осуществления 102**, где средство, усиливающее проникновение через мембрану, выбрано из группы, состоящей из лимонной кислоты, цитрата натрия, пропиленгликоля, глицерина, аскорбиновой кислоты, метабисульфита натрия, динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA), хлорида бензалкония, гидроксида натрия и их комбинаций.

[00218] Вариант осуществления 105. Фармацевтическая композиция в соответствии с **вариантом осуществления 102**, где средство, усиливающее проникновение через мембрану, представляет собой хлорид бензалкония, EDTA или их комбинацию.

[00219] Вариант осуществления 106. Фармацевтическая композиция в соответствии с **вариантом осуществления 96**, где композиция обеспечивает у субъекта C_{\max} для эпинефрина, которая около в 2 раза или больше превышает таковую в сравнении с введением без алкилгликозида.

[00220] Вариант осуществления 107. Фармацевтическая композиция в соответствии с **вариантом осуществления 96**, где композиция обеспечивает у субъекта T_{\max} для эпинефрина, которое около в 2 раза или меньше ниже такового в сравнении с введением без алкилгликозида.

[00221] Вариант осуществления 108. Фармацевтическая композиция в соответствии с **вариантом осуществления 96**, где композиция обеспечивает у субъекта T_{\max} для эпинефрина, составляющее около 0,3 часа или меньше.

[00222] Вариант осуществления 109. Фармацевтическая композиция в соответствии с **вариантом осуществления 96**, где композиция имеет pH от около 2,0 до 5,0.

[00223] Вариант осуществления 110. Способ повышения биодоступности эпинефрина у субъекта, включающий введение субъекту композиции, содержащей эпинефрин и алкилгликозид, за счет чего обеспечивается повышение биодоступности эпинефрина у субъекта, причем композиция вводится в кровеносную систему субъекта посредством интраназального, ингаляционного или легочного пути введения. Альтернативный **вариант осуществления 110.** Способ повышения биодоступности эпинефрина у субъекта, включающий введение субъекту композиции, содержащей

эпинефрин и алкилгликозид, за счет чего обеспечивается повышение биодоступности эпинефрина у субъекта, причем композиция представляет собой жидкую композицию, вводимую интраназально.

[00224] Вариант осуществления 111. Способ в соответствии с **вариантом осуществления 110**, в котором алкилгликозид имеет алкильную цепь, включающую от 8 до 20 атомов углерода.

[00225] Вариант осуществления 112. Способ в соответствии с **вариантом осуществления 111**, в котором алкилгликозид выбран из группы, состоящей из ундецилмальтозида, додецилмальтозида, тридецилмальтозида, тетрадецилмальтозида, монододеканоата сахарозы, монотридеканоата сахарозы и монотетрадеканоата сахарозы.

[00226] Вариант осуществления 113. Способ в соответствии с **вариантом осуществления 112**, в котором алкилгликозид представляет собой додецил-бета-D-мальтозид.

[00227] Вариант осуществления 114. Способ в соответствии с **вариантом осуществления 110**, в котором концентрация алкилгликозида составляет от около 0,001% до 10,0% (вес/объем).

[00228] Вариант осуществления 115. Способ в соответствии с **вариантом осуществления 114**, в котором концентрация алкилгликозида составляет от около 0,05% до 0,5% (вес/объем).

[00229] Вариант осуществления 116. Способ в соответствии с **вариантом осуществления 110**, в котором композиция дополнительно содержит средство, усиливающее проникновение через мембрану.

[00230] Вариант осуществления 117. Способ в соответствии с **вариантом осуществления 116**, в котором средство, усиливающее проникновение через мембрану, представляет собой поверхностно-активное вещество, соль желчной кислоты, фосфолипид, спирт, енамин, амфипатическую молекулу с большой длиной цепи, малую гидрофобную молекулу, натрий или производное салициловой кислоты, сложный эфир глицерина и ацетоуксусной кислоты, циклодекстрин, жирную кислоту со средней длиной цепи, хелатирующее средство, аминокислоту или ее соль, фермент или их комбинацию.

[00231] Вариант осуществления 118. Способ в соответствии с **вариантом осуществления 117**, в котором средство, усиливающее проникновение через мембрану, выбрано из группы, состоящей из лимонной кислоты, цитрата натрия, пропиленгликоля, глицерина, аскорбиновой кислоты, метабисульфита натрия, динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA), хлорида бензалкония, гидроксида натрия и их комбинаций.

[00232] Вариант осуществления 119. Способ в соответствии с **вариантом осуществления 116**, в котором средство, усиливающее проникновение через мембрану, представляет собой хлорид бензалкония, EDTA или их комбинацию.

[00233] Вариант осуществления 120. Способ в соответствии с **вариантом осуществления 110**, в котором композиция обеспечивает у субъекта C_{\max} для эpineфрина, которая около в 2 раза или больше превышает таковую в сравнении с введением без алкилгликозида.

[00234] Вариант осуществления 121. Способ в соответствии с **вариантом осуществления 110**, в котором композиция обеспечивает у субъекта T_{\max} для эpineфрина, которое около в 2 раза или меньше ниже такового в сравнении с введением без алкилгликозида.

[00235] Вариант осуществления 122. Способ в соответствии с **вариантом осуществления 110**, в котором композиция обеспечивает у субъекта T_{\max} для эpineфрина, составляющее около 0,3 часа или меньше.

[00236] Вариант осуществления 123. Способ в соответствии с **вариантом осуществления 110**, в котором композиция имеет рН от около 2,0 до 6,0. Альтернативный вариант осуществления 123. Способ в соответствии с **вариантом осуществления 110**, в котором композиция имеет рН от около 2,0 до 5,0.

Определения

[00237] В контексте настоящего документа нижеследующие термины имеют указанные значения.

[00238] Если раскрываются диапазоны значений и применяется обозначение «от n_1 ... до n_2 » или « n_1 - n_2 », где n_1 и n_2 являются числовыми значениями, то, если не указано иное, подразумевается, что такое обозначение включает собственно числовые значения и диапазон числовых значений между ними. Такой диапазон может быть целым или непрерывным между конечными значениями включительно. В качестве примера, подразумевается, что диапазон «от 2 до 6 атомов углерода» включает два, три, четыре, пять и шесть атомов углерода, поскольку атомы углерода представлены целыми числами. Для сравнения, в качестве примера можно привести диапазон «от 1 до 3 мкМ (микромоль)», который, как подразумевается, включает 1 мкМ, 3 мкМ и все значения между ними, вплоть до любого числа значащих цифр (например, 1,255 мкМ, 2,1 мкМ, 2,9999 мкМ и т. д.).

[00239] Термин «приблизительно» в контексте настоящего документа предназначен для определения числовых значений, который он модифицирует, обозначая такое значение как переменную в пределах диапазона. Если диапазон, такой как предел ошибки или стандартное отклонение от среднего значения, приведенного на графике или в таблице

данных, не приводится, термин «приблизительно» следует понимать как больший из диапазона, который может охватывать приведенное значение и диапазон, который будет включен путем округления в большую или меньшую сторону до этой цифры с учетом значащих цифр, а также диапазон, который будет охватывать указанное значение плюс или минус 20%.

[00240] «Вес на единицу объема» или «вес/объем» относится к массе растворенного вещества в граммах, деленной на объем всего раствора в миллилитрах. Обычно объемный вес выражен в процентах.

[00241] Термин «усилитель абсорбции» в контексте настоящего документа относится к функциональному вспомогательному веществу, включенному в составы для улучшения абсорбции активного средства, такого как фармакологически активное лекарственное средство. Этот термин, как правило, относится к средству, функция которого состоит в повышении абсорбции путем увеличения проницаемости слизистых оболочек носа, а не увеличения растворимости. Соответственно, такие средства иногда называют усилителями проницаемости или усилителями всасывания. В частности, описанные в настоящем документе усилители абсорбции могут улучшать параклеточный транспорт (т. е. прохождение через межклеточное пространство и плотные контакты), трансцеллюлярный транспорт (т. е. пассивную диффузию или активный транспорт через клеточные мембраны) или транцитоз (т. е. клеточное везикулярное поглощение). Ozsoy *et al.*, *Molecules* 14:3754-79, 2009.

[00242] Примеры усилителей абсорбции включают спирт, аprotинин, хлорид бензалкония, бензиловый спирт, каприновую кислоту, церамиды, хлорид цетилпиридиния, хитозан, циклодекстрины, дезоксихоловую кислоту, деканоил, диметилсульфоксид, глицерилмоноолеат, гликофурол, гликофурол, гликозилированные сфингозины, глициретиновые кислоты, 2-гидроксипропил- β -циклодекстрин, лаурет-9, лауриновую кислоту, лауроилкарнитин, лаурилсульфат натрия, лизофосфатидилхолин, ментол, полоксамер 407 или F68, поли-L-аргинин, полиоксиэтилен-9-лауриловый эфир, изопропилмириститат, изопропилпальмитат, ланолин, легкое минеральное масло, линолевую кислоту, ментол, миристиновую кислоту, миристиловый спирт, олеиновую кислоту или ее соли, олеиловый спирт, пальмитиновую кислоту, полисорбат 80, пропиленгликоль, полиоксиэтиленовые простые алкилэфиры, полиоксилглицериды, пирролидон, сапонин квиллайи, салициловую кислоту, натриевую соль, β -ситостерол- β -D-глюкозид, кокоат сахарозы, таурохолевую кислоту, тауродезоксихоловую кислоту, тауродигидрофузидовую кислоту, тимол, трикаприлин, триолеин и алкилсахариды и их комбинации, включая без ограничения додецилмальтозид, додецил- β -D-мальтозид, тетрадецилмальтозид,

тетрадецил- β -D-мальтозид и додеcanoат сахарозы. Алкилсахариды (например, неионогенные поверхностно-активные вещества, представляющие собой алкилсахариды, такие как алкилгликозиды и сложные эфиры сахарозы и жирных кислот, которые состоят из алифатической углеводородной цепи, соединенной с сахарным фрагментом посредством гликозидной или сложноэфирной связи соответственно), циклодекстрины (циклические олигосахариды, состоящие из шести или более моносахаридных звеньев с центральной полостью, которая образует комплексы включения с гидрофобными молекулами, и их главным образом применяли для повышения растворимости лекарственного средства и растворения, а также для усиления абсорбции низкомолекулярных лекарственных средств), хитозаны (линейные катионные полисахариды, образующиеся в результате деацетилирования хитина) и соли желчных кислот и их производные (такие как натриевая соль гликохолевой кислоты, натриевая соль таурохолевой кислоты и тауродигидрофузидат натрия), как правило, относятся к наиболее хорошо переносимым усилителям абсорбции. См., например, Aungst BJ, *AAPS Journal* 14(1):10-8, 2011; и Maggio, ET, *Excipients and Food Chem.* 5(2):100-12, 2014. Определенные усилители абсорбции ввиду их химических свойств в определенных случаях могут выполнять функцию консервантов и/или катионных поверхностно-активных веществ, в зависимости от концентрации в составе и других факторов.

[00243] В настоящем документе описаны композиции, содержащие эpineфрин и по меньшей мере один усилитель абсорбции, и/или консервант, и/или поверхностно-активное вещество, причем по меньшей мере один усилитель абсорбции, и/или консервант, и/или поверхностно-активное вещество предусматривают по меньшей мере один алкилгликозид и/или по меньшей мере один алкиловый сложный эфир сахара.

[00244] В контексте настоящего документа термин «алкилсахарид» (также называемый в настоящем документе «алкилгликозидом») относится к одному из типов усилителей абсорбции. В контексте настоящего документа алкилсахарид относится к любому сахару, соединенному посредством связи с любым гидрофобным алкилом, как известно в данной области. Алкилсахариды включают без ограничения: алкилсахариды, такие как октил-, нонил-, децил-, ундецил-, додецил-, тридецил-, тетрадецил-, пентадецил-, гексадецил-, гептадецил- и октадецил- α - или β -D-мальтозид, -глюкозид или -сахарозид; алкилтиомальтозиды, такие как гептил-, октил-, додецил-, тридецил- и тетрадецил- β -D-тиомальтозид; алкилтиоглюкозиды, такие как гептил- или октил-1-тио- α - или β -D-глюкопиранозид; алкилтиосахарозу; алкилмальтотриозиды; амиды днинноцепочечных карбоновых кислот с α -аминоалкильными эфирами сахарозы; производные палатинозы и изомальтамина, соединенные посредством амидной связи с алкильной цепью; производные

изомальтамина, соединенные посредством мочевиной группы с алкильной цепью; уреиды днинноцепочечных карбоновых кислот с β -аминоалкильными эфирами сахарозы; и амиды днинноцепочечных карбоновых кислот с β -аминоалкильными эфирами сахарозы. Выбранный гидрофобный алкил может меть любой требуемый размер, в зависимости от требуемых гидрофобности и гидрофильности сахаридного фрагмента. Например, один предпочтительный диапазон для алкильных цепей составляет от около 9 до около 24 атомов углерода. Еще более предпочтительный диапазон составляет от около 9 до около 16 или около 14 атомов углерода. Подобным образом, некоторые предпочтительные сахариды включают мальтозу, сахарозу и глюкозу, соединенные посредством гликозидной связи с алкильной цепью из 9, 10, 12, 13, 14, 16, 18, 20, 22 или 24 атомов углерода, например, нонил-, децил-, додецил- и тетрадецилсахарозид, глюкозид и мальтозид и т. д. Алкильная цепь алкилсахарида зачастую соединена с сахаридом посредством гликозидной связи, и соответственно, алкилсахариды зачастую взаимозаменяемо называют алкилгликозидами.

[00245] Любой «подходящий» алкилгликозид означает таковой, который соответствует характеристикам, предусматриваемым в настоящем документе, т. е., это означает, что такой алкилгликозид является нетоксичным и неионогенным, и что он обеспечивает повышение абсорбции соединения (например, эpineфрина) при его введении с соединением посредством назального пути доставки.

[00246] В контексте настоящего документа «сахарид» включает моносахариды, олигосахариды или полисахариды в форме неразветвленной цепи или в кольцевой форме, или их комбинацию, образующие сахаридную цепь. Олигосахариды представляют собой сахариды с двумя или более моносахаридными остатками. Сахарид может быть выбран, например, из любых имеющихся в настоящее время коммерчески доступных типов сахаридов, или он может быть синтезирован. Некоторые примеры множества возможных применяемых сахаридов включают глюкозу, мальтозу, мальтотриозу, мальтотетраозу, сахарозу и трегалозу. Предпочтительные сахариды включают мальтозу, сахарозу и глюкозу.

[00247] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе описаны композиции, которые включают по меньшей мере один алкилгликозид и/или алкиловый сложный эфир сахариды и эpineфрин, способы введения и применения композиций посредством назального пути доставки и способы облегчения болезненного состояния у субъекта путем введения таких композиций.

[00248] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе описан способ введения композиции, содержащей по меньшей мере один алкилгликозид и/или алкиловый сложный эфир сахариды, добавленные к эpineфрину, смешанные с ним

или составленные с ним, и вводимые или доставляемые в организм субъекта, причем алкил имеет от около 10 до 24, от 10 до 20, от 10 до 16 или от 10 до 14 атомов углерода, причем по меньшей мере один алкилгликозид и/или алкиловый сложный эфир сахара обеспечивает повышение стабильности и биодоступности терапевтического средства.

[00249] Согласно некоторым вариантам осуществления предусматривается, что алкилсахариды имеют гидрофобную алкильную группу, соединенную с гидрофильным сахаридом. Связь между гидрофобной алкильной группой и гидрофильным сахаридом может включать, среди прочих возможных вариантов, гликозидную, тиогликозидную (Horton), амидную (Carbohydrates as Organic Raw Materials, F. W. Lichtenthaler ed., VCH Publishers, New York, 1991), уреидную (австрийский патент 386414 (1988); Chem. Abstr. 110:137536p (1989); см. Gruber, H. and Greber, G., "Reactive Sucrose Derivatives" в Carbohydrates as Organic Raw Materials, pp. 95-116) или сложноэфирную связь (Sugar Esters: Preparation and Application, J. C. Colbert ed., (Noyes Data Corp., New Jersey), (1974)). Кроме того, предпочтительные гликозиды могут включать мальтозу, сахарозу и глюкозу, соединенные посредством гликозидной связи с алкильной цепью из около 9-16 атомов углерода, например, нонил-, децил-, додецил- и тетрадецилсахарозид, глюкозид и мальтозид. Эти композиции являются амфипатическими и нетоксичными, поскольку они распадаются на спирт и олигосахарид.

[00250] Вышеупомянутые примеры представлены в качестве иллюстрации типов предусмотренных гликозидов, однако указанный перечень не является исчерпывающим. Производные вышеупомянутых соединений, которые соответствуют описанным в настоящем документе критериям, также учитываются при выборе алкилсахарида.

[00251] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотренные средства, усиливающие проникновение через мембрану, служат в качестве антибактериальных средств. Средство представляет собой «антибактериальное» средство или вещество, если средство или его эквивалент уничтожают бактерии или подавляют рост или размножение бактерий.

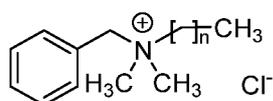
[00252] Термин «активный ингредиент» или «фармацевтически активное соединение» определяется в контексте «состава», и подразумевается, что он означает компонент фармацевтического состава, который обеспечивает основной фармакологический эффект, в отличие от «неактивного ингредиента», который обычно считается не обеспечивающим фармацевтической пользы.

[00253] Термин «приведение в действие» в контексте настоящего документа относится к работе устройства, за счет которой обеспечивается доставка фармацевтического состава из него.

[00254] Термин «противомикробный консервант» в контексте настоящего документа относится к фармацевтически приемлемому вспомогательному веществу с противомикробными свойствами, которое добавляют к фармацевтическому составу для обеспечения устойчивости к воздействию микроорганизмов. Противомикробные консерванты включают без ограничения антибактериальные средства, противогрибковые средства, антиоксиданты и консерванты.

[00255] Термин «AUC» в контексте настоящего документа относится к площади под кривой зависимости концентрации лекарственного средства в плазме крови от времени. Термин «AUC_{0-t}» в контексте настоящего документа относится к площади под кривой зависимости концентрации лекарственного средства в плазме крови от времени с момента $t = 0$ до момента последней измеренной или измеряемой концентрации. Термин «AUC_{0-∞}» или, эквивалентно, «AUC_{0-inf}», в контексте настоящего документа относится к площади под кривой зависимости концентрации лекарственного средства в плазме крови от времени, экстраполированной до бесконечности (∞).

[00256] В контексте настоящего документа термин «хлорид бензалкония» («BZK») относится к представителю класса соединений четвертичного аммония со следующей структурой:



в которой n является целым числом. Хлорид бензалкония является смесью хлоридов алкилбензилдиметиламмония, в которой применяется смесь более чем одного n . Согласно определенным вариантам осуществления n равняется 8, 10, 12, 14, 16 или 18. Согласно другим вариантам осуществления n равняется 10, 12 или 14. Согласно некоторым вариантам осуществления преобладает смесь с n 10, 12 и/или 14. Согласно некоторым вариантам осуществления преобладает смесь с n 10, 12, 14 и/или 16. Согласно некоторым вариантам осуществления хлорид бензалкония выполняет функцию консерванта (даже в малых количествах), антисептика, дезинфицирующего средства, солюбилизирующего и смачивающего средства и/или катионного поверхностно-активного вещества. В некоторых случаях хлорид бензалкония относится к одному из типов усилителей абсорбции.

[00257] Термин «биодоступность (F)» в контексте настоящего документа относится к части дозы лекарственного средства, которая абсорбируется из сайта его введения и достигает, в неизменной форме, системного кровотока. Термин «абсолютная биодоступность» применяют в случае, когда часть абсорбированного лекарственного средства относится к его биодоступности при IV-введении. Она может быть рассчитана с применением следующей формулы:

$$F = \frac{AUC_{\text{внесосудистое}}}{AUC_{\text{внутривенное}}} \times \frac{\text{Доза}_{\text{внутривенное}}}{\text{Доза}_{\text{внесосудистое}}}$$

[00258] Термин «относительная биодоступность (F_{rel})» применяют для сравнения двух различных внесосудистых путей введения лекарственного средства, и она может быть рассчитана с применением следующей формулы:

$$F_{\text{rel}} = \frac{AUC_{\text{внесосудистое1}}}{AUC_{\text{внесосудистое2}}} \times \frac{\text{Доза}_{\text{внесосудистое2}}}{\text{Доза}_{\text{внесосудистое1}}}$$

[00259] Термин «клиренс (CL)» в контексте настоящего документа относится к скорости, с которой происходит элиминация лекарственного средства, деленной на его концентрацию в плазме крови, что дает объем плазмы крови, из которого лекарственное средство полностью удаляется за единицу времени. CL равняется константе скорости элиминации, умноженной на объем распределения (V_d), причем « V_d » представляет собой объем жидкости, который требуется для того, чтобы количество лекарственного средства, присутствующего в организме, содержалось в той же концентрации, что и в плазме крови. Термин «кажущийся клиренс (CL/F)» в контексте настоящего документа относится к клиренсу, в случае которого не учитывается биодоступность лекарственного средства. Он представляет собой соотношение дозы и AUC.

[00260] Термин « C_{max} » в контексте настоящего документа относится к максимальной наблюдаемой концентрации в плазме крови.

[00261] Термин «коэффициент вариации (CV)» в контексте настоящего документа относится к соотношению стандартного отклонения для образца и среднего значения для образца. Зачастую он выражается в процентах.

[00262] Термин «доверительный интервал» в контексте настоящего документа относится к диапазону значений, который будет включать истинное среднее значение параметра в заданном процентном диапазоне.

[00263] Термин «устройство» в контексте настоящего документа относится к приспособлению, способному к доставке лекарственного средства в организм нуждающегося в этом пациента.

[00264] Термин «время доставки» в контексте настоящего документа относится к промежутку времени с момента определения, выполненного медицинским работником или неподготовленным индивидуумом, причем индивидуум нуждается в назальной доставке эпинефрина, до момента завершения доставки.

[00265] Подразумевается, что термин «заболевание» в контексте настоящего документа обычно является синонимичным и применяется взаимозаменяемо с терминами

«нарушение», «синдром» и «состояние» (как в термине «медицинское состояние») в том отношении, что все они отражают аномальное состояние организма человека или животного или одной из его частей, которое нарушает нормальное функционирование, обычно проявляется отличительными признаками и симптомами и является причиной сокращения продолжительности или качества жизни человека или животного.

[00266] В контексте настоящего документа «доза, высвобождаемая из устройства» обычно измеряется в случае назального спрея по разнице в весе устройства до и после приведения его в действие с целью высвобождения дозы содержащегося в нем состава. Объем жидкого состава и вес содержащегося в нем активного компонента в миллиграммах может быть определен с помощью стандартных расчетов.

[00267] Термин «константа скорости элиминации (λ)» в контексте настоящего документа относится к скорости удаления лекарственного средства из организма в долях. Эта скорость является константой в кинетике первого порядка и не зависит от концентрации лекарственного средства в организме. λ представляет собой наклон кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени (на логарифмической шкале по оси y). Термин « λ_z » в контексте настоящего документа относится к константе скорости элиминации в конечной фазе, причем «конечная фаза» на кривой зависимости концентрации лекарственного средства в плазме крови от времени соответствует прямой линии при нанесении на полулогарифмический график. Конечную фазу зачастую называют «фазой элиминации», поскольку основным механизмом снижения концентрации лекарственного средства в ходе конечной фазы является элиминация лекарственного средства из организма. Отличительной характеристикой конечной фазы элиминации является то, что относительная доля лекарственного средства в плазме крови и объемы распределения в периферических тканях остаются константными. В ходе такой «конечной фазы» лекарственное средство возвращается из объемом быстрого и медленного распределения в плазму крови и навсегда удаляется из плазмы крови в результате метаболизма или почечной экскреции.

[00268] Термин «равный» в контексте настоящего документа означает по сути такой же (т. е. незначительно отличающийся) по величине, количеству, значению, степени или размеру. Согласно определенным вариантам осуществления термин «равный» может включать «биоэквивалентный», однако термины не характеризуются общими предельными значениями.

[00269] Термин «биоэквивалентный» в контексте настоящего документа описывает взаимосвязь между эталонным и предполагаемым эквивалентом или альтернативным лекарственным средством, и, согласно 21 C.F.R. § 320.1, означает, что не наблюдается

значимой разницы в скорости и степени, при которых активный ингредиент или активный компонент в фармацевтических эквивалентах или фармацевтических вариантах становятся доступными в сайте действия лекарственного средства при введении в одинаковой молярной дозе при аналогичных условиях в соответствующим образом спланированном исследовании. Скорость и степень абсорбции можно определять соответственно по C_{\max} и AUC, или основываясь на них. Согласно определенным вариантам осуществления можно применять статистические критерии, например, от 80% до 125% эталонного значения, или 90% CI.

[00270] Термин «молярный эквивалент» в контексте настоящего документа относится к количеству эpineфрина, которое является эквимольным определенному количеству кислоты.

[00271] Термин «вспомогательное вещество» в контексте настоящего документа относится к природному или синтетическому веществу, составленному вместе с активным ингредиентом лекарственного препарата. Вспомогательное вещество включают в состав по ряду причин, таких как без ограничения обеспечение долгосрочной стабильности, набухания твердых составов или для придания активному ингредиенту усиления терапевтического действия в конечной лекарственной форме, как, например, путем обеспечения содействия абсорбции лекарственного средства, снижения вязкости или увеличения растворимости.

[00272] Термин «наполненный» в контексте настоящего документа относится к ассоциации между устройством и фармацевтическим составом, например, когда описанный в настоящем документе фармацевтический состав, содержащий терапевтически эффективное количество эpineфрина, присутствует в резервуаре, который образует часть описанного в настоящем документе устройства.

[00273] Термин «состав», с модификатором «фармацевтический» или без него, в контексте настоящего документа относится к композиции, содержащей по меньшей мере один физиологически активный ингредиент (например, лекарственное средство); включая без ограничения соли, сольваты и гидраты эpineфрина и родственных соединений, описанных в настоящем документе, за счет чего состав является пригодным для применения с целью достижения конкретного эффективного исхода у млекопитающего (например, без ограничения, человека).

[00274] Термин «фармацевтический состав» в контексте настоящего документа, отдельно или в сочетании, относится к составу, который подходит для применения в лечении (или, согласно определенным вариантам осуществления, предупреждения) заболевания у субъекта.

[00275] Термин «гидрат» в контексте настоящего документа относится к описанным в настоящем документе эpineфрину или его соли, которые дополнительно включают стехиометрическое или нестехиометрическое количество воды, связанной посредством нековалентных межмолекулярных сил.

[00276] Термин «нуждающийся в лечении» и термин «нуждающийся в этом», когда речь идет о лечении, применяют взаимозаменяемо, и они относятся к мнению лица, осуществляющего уход или лечение (например, лечащего врача, медсестры, практикующей медсестры), заключающемуся в том, что пациент получит пользу от лечения.

[00277] В контексте настоящего документа «внутримышечную (IM) инъекцию» эpineфрина обычно осуществляют с использованием IM-эpineфрина, доставляемого с помощью автоинжектора, в бедро, например, в латеральную широкую мышцу бедра (что в настоящем документе называется «оптимальными условиями введения дозы в бедро»). Соответственно, при сравнении фармакокинетических параметров, обеспечиваемых IM-инъекцией эpineфрина, с таковыми, обеспечиваемыми IN-введением эpineфрина, сравнение следует считать таким, которое бы проводилось при IM-инъекции в бедро, которая является оптимальным способом введения дозы в случае эpineфрина. Согласно одному варианту осуществления IM-инъекцию эpineфрина осуществляют с помощью автоинжектора EpiPen® (инъекция эpineфрина 0,3 мг/0,3 мл, USP, предварительно наполненный шприц-тюбик; Mylan Specialty L.P.).

[00278] В контексте настоящего документа «подкожную (SQ) инъекцию» эpineфрина обычно осуществляют путем инъекции в подкожный слой дельтовидной области верхней части плеча. Simons *et al.* Epinephrine absorption in adults: Intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy. Clin. Immunol.* 2001;108:871-3.

[00279] В контексте настоящего документа два варианта осуществления являются «взаимоисключающими», если один из них определяется как такой, отличающийся от другого. Например, вариант осуществления, в котором концентрация эpineфрина составляет 5 мг/мл, является взаимоисключающим с вариантом осуществления, в котором количество эpineфрина составляет 10 мг/мл. Однако вариант осуществления, в котором количество эpineфрина составляет 5 мг/мл, не является взаимоисключающим с вариантом осуществления, в котором менее чем около 10% фармацевтического состава вымывается из носовой полости посредством стекания в носоглотку или наружу.

[00280] Термин «фармацевтически приемлемый» в контексте настоящего документа относится к компоненту состава, зачастую называемому носителем или вспомогательным веществом, который является совместимым с другими ингредиентами состава и не является чрезмерно вредным для получающего его реципиента.

[00281] Термин «предварительно заправленный» в контексте настоящего документа относится к устройству, такому как назальный спрей, с помощью которого состав может быть доставлен нуждающемуся в этом пациенту при первом приведении в действие насоса для распыления, т. е. нет необходимости в заправке насоса перед введением дозы, например, путем приведения насоса в действие один или более раз до появления спрея.

[00282] Термин «в положении лежа на животе» в контексте настоящего документа относится к пациенту, лежащему лицом вниз.

[00283] В контексте настоящего документа термин «защитная упаковка» относится к внешней обертке.

[00284] Термин «сольват» в контексте настоящего документа относится к описанным в настоящем документе эpineфрину или его соли, которые дополнительно включают стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя, связанного посредством нековалентных межмолекулярных сил. Предпочтительные растворители являются летучими, нетоксичными и/или приемлемыми для введения людям в следовых количествах.

[00285] Термин «устойчивый при хранении» в контексте настоящего документа относится к составу, в котором по меньшей мере от около 90% до 115% активного ингредиента остается в пределах приемлемых показателей по нормативной спецификации после хранения состава при определенных температуре и влажности в течение определенного времени, например, в течение по меньшей мере 12 месяцев при 25°C и 60% относительной влажности и около шести месяцев при около 40°C и около 75% относительной влажности.

[00286] Подразумевается, что термин «субъект» в контексте настоящего документа является синонимичным с термином «пациент» и относится к любому млекопитающему (предпочтительно человеку), страдающему от состояния, который, вероятно, получит пользу от лечения терапевтически эффективным количеством эpineфрина, например, субъекту, у которого наблюдается реакция гиперчувствительности 1 типа (системная аллергическая реакция), такая как анафилаксия.

[00287] Термин «в положении лежа на спине» в контексте настоящего документа относится к пациенту, лежащему лицом вверх.

[00288] Термин «ноздря» в контексте настоящего документа является синонимичным с термином «носовой канал».

[00289] Термин «терапевтически эффективное количество» или «терапевтически эффективная доза» в контексте настоящего документа относится к количеству или дозе активного соединения или фармацевтического средства, которые вызывают биологический

или медицинский ответ в ткани, системе или у индивидуума, который стремится получить исследователь, медицинский работник или индивидуум. Терапевтически эффективное количество может обеспечивать, но не обязательно, устранение одного, нескольких или всех симптомов подлежащих лечению заболевания, нарушения или состояния. Терапевтически эффективное количество также может обеспечивать предупреждение прогрессирования заболевания или появления дополнительных симптомов.

[00290] Термин « $t_{1/2}$ » или «период полувыведения» в контексте настоящего документа относится к промежутку времени, требуемому для элиминации половины лекарственного средства или другого представляющего интерес анализируемого вещества (например, агониста адренергического рецептора) из организма, или времени, требуемому для снижения концентрации лекарственного средства вполнину.

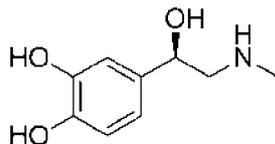
[00291] Термин «средство, регулирующее тоничность» в контексте настоящего документа относится к соединению, которое модифицирует осмоляльность состава, например, для придания ему изотоничности. Средства, регулирующие тоничность, включают декстрозу, лактозу, хлорид натрия, хлорид кальция, хлорид магния, сорбит, сахароза, маннит, трегалоза, рафинозу, полиэтиленгликоль, гидроксиптилкрахмал, глицин и т. д. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотренные в настоящем документе составы включают одно или более средств, регулирующих тоничность, выбранных из декстрозы, глицерина, маннита, хлорида калия и хлорида натрия. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотренные в настоящем документе составы включают хлорид натрия в качестве средства, регулирующего тоничность.

[00292] Термин «томография» в контексте настоящего документа относится к процессу получения посекционных изображений. Изображения можно рассматривать по отдельности в виде серии двумерных срезов или вместе в виде созданного компьютером трехмерного представления.

[00293] Термин « T_{max} » в контексте настоящего документа относится к промежутку времени от момента введения, за который лекарственное средство или другое анализируемое вещество достигает максимальной концентрации лекарственного средства в плазме крови (C_{max}).

Эпинефрин

[00294] Термин «эпинефрин» в контексте настоящего документа относится к соединению, представляющему собой (*R*)-4-(1-гидрокси-2-(метиламино)этил)бензол-1,2-диол, также известному как адреналин, показанному ниже и характеризующемуся нижеследующими структурой, элементным составом, молекулярной массой и регистрационным номером CAS:



Регистрационный номер CAS: 51-43-4

Термин включает любой метаболит, соль, сложный эфир, гидрат, ангидрид, сольват, изомер, изотоп, энантиомер, форму свободной кислоты, форму свободного основания, кристаллическую форму, форму сокристалла, комплексы, аморфную форму, форму пролекарства (включая пролекарство в форме сложного эфира), рацемат, полиморфную форму, хелат, изомер, таутомер или их оптически активную форму или смесь любого из двух или более из вышеперечисленного.

[00295] Представлены фармацевтические продукты, выполненные с возможностью назальной доставки эpineфрина, включая составы и устройства. Эpineфрин действует путем связывания с рядом адренергических рецепторов. Эpineфрин является неселективным агонистом всех адренергических рецепторов, включая основные подтипы α_1 , α_2 , β_1 , β_2 и β_3 . Его действие варьируется в зависимости от типа ткани и уровня экспрессии в тканях адренергических рецепторов. Например, высокие уровни эpineфрина вызывают расслабление гладких мышц в дыхательных путях, однако при этом вызывают сокращение гладких мышц, выстилающих большинство артериол.

[00296] Представлены составы, устройства, выполненные с возможностью назальной доставки состава в организм пациента, наборы, содержащие вышеперечисленное, и способы их применения в лечении, причем каждый содержит терапевтически эффективное количество эpineфрина.

[00297] Согласно настоящему документу эpineфрин может присутствовать в вводимых составах в концентрациях от 1 мг/мл до 40 мг/мл, например, в концентрациях около 5 мг/мл, около 10 мг/мл или около 20 мг/мл.

[00298] Согласно настоящему документу эpineфрин может присутствовать в вводимых составах в дозах от 0,1 мг до 4 мг, например, в дозах около 0,5 мг, около 1,0 мг или около 2,0 мг. Такие дозы могут быть рассчитаны на основе молекулярной массы противоиона, в случае если для получения состава применяют соль.

[00299] Эpineфрин необязательно может находиться в виде фармацевтически приемлемой соли, включая фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты, полученные из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот, включая

неорганические и органические кислоты. Репрезентативные кислоты включают без ограничения уксусную, бензолсульфоновую, бензойную, камфорсульфоновую, лимонную, этансульфоновую, дихлоруксусную, муравьиную, фумаровую, глюконовую, глутаминовую, гиппуровую, бромистоводородную, соляную, изэтионовую, молочную, малеиновую, яблочную, миндальную, метансульфоновую, муциновую, азотную, щавелевую, памовую, пантотеновую, фосфорную, янтарную, серную, винную, щавелевую, п-толуолсульфоновую и т. д., как, например, в случае фармацевтически приемлемых солей, перечисленных Berge *et al.*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66:1-19 (1977). Соли присоединения кислоты можно получать как прямые продукты синтеза соединений. В качестве альтернативы, свободное основание можно растворять в подходящем растворителе, содержащем соответствующую кислоту, и соль выделять путем выпаривания растворителя или с помощью другого метода разделения соли и растворителя. Ввиду нерастворимости основы эpineфрина, применяемые в медицине конечные лекарственные формы эpineфрина (растворы, аэрозоли и т. д.) обычно представляют собой соли, например, гидрохлориды, битартраты или бораты. Согласно определенным вариантам осуществления предусмотренные в настоящем документе составы включают солевую форму эpineфрина, а именно ацетат эpineфрина, гидрохлорид эpineфрина, тартрат эpineфрина, битартрат эpineфрина, битартрат адреналина или борат эpineфрина.

[00300] Соответственно, в настоящем документе представлены содержащие эpineфрин фармацевтические составы для интраназального введения. Согласно определенным вариантам осуществления состав представляет собой водный раствор. Согласно определенным вариантам осуществления состав содержит от около 25 до около 250 мкл водного раствора на дозу. Согласно определенным вариантам осуществления состав содержит от около 50 до около 250 мкл водного раствора на дозу. Согласно определенным вариантам осуществления состав содержит от около 50 до около 200 мкл водного раствора на дозу. Согласно определенным вариантам осуществления состав содержит не более чем около 140 мкл на дозу. Согласно определенным вариантам осуществления состав содержит не более чем около 100 мкл на дозу. Согласно определенным вариантам осуществления состав содержит около 100 мкл на дозу. Состав может содержать около 25 мкл, около 50 мкл, около 75 мкл, около 100 мкл, около 125 мкл, около 150 мкл, около 175 мкл, около 200 мкл или около 250 мкл водного раствора на дозу.

[00301] Содержащие эpineфрин фармацевтические составы для интраназального введения, описанные в настоящем документе, обходят потенциальное метаболическое превращение в желудочно-кишечном тракте и пресистемный метаболизм и достигают системного кровотока в виде фармакологически активной формы. Адреналин интенсивно

метаболизируется после перорального введения под действием катехол-О-метилтрансферазы в желудочно-кишечном тракте и под действием моноаминоксидазы в желудочно-кишечном тракте и в печени. Избегание пресистемного клиренса гарантирует, что большая часть вводимого эпинефрина будет доступна для лечения анафилаксии. За счет избегания пресистемного клиренса обеспечивается повышение биодоступности эпинефрина.

Составы

[00302] Также представлены фармацевтические составы, содержащие эпинефрин. Определенные варианты осуществления по настоящему раскрытию включают способ получения состава, включающий смешивание эпинефрина и фармацевтически приемлемого носителя. Фармацевтические составы применяют непосредственно по отношению к носовой полости с применением описанных в настоящем документе устройств. В случае спрея, это может быть достигнуто, например, с помощью насоса для мелкодисперсного дозированного распыления, например, одно-, вдвоедозового или многократно используемого распыляющего устройства, с пропеллентом или без него.

[00303] Жидкие препараты включают растворы, суспензии и эмульсии, например, водные, или водно-спиртовые, или водно-пропиленгликолевые растворы. Обычно состав представляет собой жидкий водный раствор. Дополнительные ингредиенты в жидких препаратах могут включать консерванты, стабилизирующие средства, средства, регулирующие тоничность, усилители абсорбции, регуляторы pH, антиоксиданты, буферы, подсластители/ароматизаторы/средства, маскирующие вкус, и необязательно другие ингредиенты. Ингредиенты в жидких препаратах могут выполнять разные функции. Функция(-и) конкретного ингредиента будет зависеть от числа факторов, включая без ограничения присутствие или отсутствие других ингредиентов, концентрацию(-и) и другие факторы.

[00304] Консерванты включают: хлорид бензалкония, метилпарабен, бензоат натрия, бензойную кислоту, фенилэтиловый спирт и т. д., и их смеси. Определенные консерванты ввиду их химических свойств в определенных случаях могут выполнять функцию поверхностно-активных веществ и/или усилителей абсорбции, в зависимости от концентрации в составе и других факторов.

[00305] Другие консерванты включают: спирт, хлорид бензалкония, хлорид бензетония, бензойную кислоту, бензиловый спирт, борную кислоту, бронопол, бутилированный гидроксизол (ВНА), бутиленгликоль, бутилпарабен, ацетат кальция, хлорид кальция, лактат кальция, углекислый газ, бентонитовую глину, цетримид, хлорид цетилпиридиния, хлоргексидин, хлорбутанол, хлоркрезол, хлорксиленол, кислоты

лимонной моногидрат, крезол, диметиловый эфир, этилпарабен, глицерин, гексетидин, имидомочевину, трисиликат магния, изопропиловый спирт, молочную кислоту, метилпарабен, монотиоглицерин, парабены (метил-, этил- и пропил-), диэтилентриаминпентауксусную кислоту, фенол, феноксиэтанол, фенилэтиловый спирт, ацетат фенилртути, борат фенилртути, нитрат фенилртути, бензоат калия, метабисульфит калия, сорбат калия, пропионовую кислоту, пропилгаллат, пропиленгликоль, пропилпарабен, пропилпарабен натрия, ацетат натрия, бензоат натрия, тетраборат натрия, лактат натрия, метабисульфит натрия, пропионат натрия, сульфит натрия, сорбиновую кислоту, сульфобутиловый эфир β -циклодекстрина, оксид серы, этилендиаминтетрауксусную кислоту, тимеросал и ксилит.

[00306] Согласно некоторым вариантам осуществления консерванты включают без ограничения антибактериальные средства, противогрибковые средства и антиоксиданты.

[00307] Антибактериальные средства включают без ограничения хлоркрезол, диазолидинил мочевины, диметилсульфоксид, ледяную уксусную кислоту, имидомочевину, йод/этилендиаминтетрауксусную кислоту, ацетат фенилртути, борат фенилртути, гидроксид фенилртути, сорбат калия, гидроксид натрия, сорбиновую кислоту, тимол, антисептики и дезинфицирующие средства.

[00308] Противогрибковые средства включают без ограничения бензойную кислоту, бутиленгликоль, бутилпарабен, хлоркрезол, кокосовое масло, диметилсульфоксид, этилпарабен, ледяную уксусную кислоту, имидомочевину, метилпарабены, ацетат фенилртути, борат фенилртути, гидроксид фенилртути, сорбат калия, пропилпарабен, пропионат натрия, тиосульфат натрия, тимол и ванилин.

[00309] Поверхностно-активные вещества включают без ограничения: полисорбат 80 NF, полиоксиэтилен 20 сорбитан монолаурат, полиоксиэтилен (4) сорбитан монолаурат, полиоксиэтилен 20 сорбитан монопальмитат, полиоксиэтилен 20 сорбитан моностеарат, полиоксиэтилен (4) сорбитан моностеарат, полиоксиэтилен 20 сорбитан тристеарат, полиоксиэтилен (5) сорбитан моноолеат, полиоксиэтилен 20 сорбитан триолеат, полиоксиэтилен 20 сорбитан моноизоолеат, сорбитан моноолеат, сорбитан монолаурат, сорбитан монопальмитат, сорбитан моностеарат, сорбитан трилаурат, сорбитан триолеат, сорбитан тристеарат и т. д., и их смеси. Определенные поверхностно-активные вещества ввиду их химических свойств в определенных случаях могут выполнять функцию консервантов и/или усилителей абсорбции, в зависимости от концентрации в составе и других факторов.

[00310] Поверхностно-активные вещества включают без ограничения: катионные, анионные, неионогенные и цвиттерионные поверхностно-активные вещества.

[00311] Поверхностно-активные вещества также включают: анионные поверхностно-активные вещества (например, карбоксилаты, сульфонаты, нефтяные сульфонаты, алкилбензолсульфонаты, нафталинсульфонаты, олефинсульфонаты, алкилсульфаты, сульфаты, сульфатированные натуральные масла и жиры, сульфатированные сложные эфиры, сульфатированные алканоламиды, алкилфенолы, этоксилированные и сульфатированные), неионогенные поверхностно-активные вещества (например, этоксилированный алифатический спирт, полиоксиэтиленовые поверхностно-активные вещества, сложные эфиры карбоновой кислоты, полиэтиленгликолевые сложные эфиры, ангидросорбитовый сложный эфир и его этоксилированные производные, гликолевые сложные эфиры жирных кислот, амиды карбоновых кислот, продукты реакции конденсации с алифатическими моноаминоспиртами, полиоксиэтиленовые амиды жирных кислот), катионные поверхностно-активные вещества (например, четвертичные аммониевые соли, амины с амидными связями, полиоксиэтиленовые алкил- и алициклические амины, 4-N,N,N',N'-тетраakis-замещенные этилендиамины, 2-алкил-1-гидроксиэтил-2-имидазолины), амфотерные поверхностно-активные вещества (амфотерные поверхностно-активные вещества содержат на своей поверхности как кислый, так и основной гидрофильный фрагмент, например, натриевая соль N-коко-3-аминопропионовой кислоты, динатриевая соль N-таллоу-3-иминодипропионата, гидроксид N-карбоксиметил-N-диметил-N-9-октадецениламмония, натриевая соль N-кокоамидэтил-N-гидроксиэтилглицина и т. д.).

[00312] Антиоксиданты включают без ограничения токоферол, арахионовую кислоту, аскорбиновую кислоту, аскорбилпальмитат, хлорид бензетония, бромид бензетония, хлорид бензалкония, бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), каприновую кислоту, капроновую кислоту, углекислый газ, хлорид цетилпиридиния, хелатирующие средства, производные хитозана, кислоты лимонной моногидрат, додецил-диметиламинопропионат, энантовую кислоту, эриторбовую кислоту, этилолеат, фумаровую кислоту, олеат глицерина, глицерилмоностеарат, лауриновую кислоту, лимонен, линоленовую кислоту, лизин, яблочную кислоту, ментол, метионин, монотиоглицерин, миристиновую кислоту, олеиновую кислоту или ее соли, пальмитиновую кислоту, пеларгоновую кислоту, масло мяты перечной, фосфорную кислоту, полисорбаты, метабисульфит калия, пропионовую кислоту, пропилгаллат, аскорбат натрия, гидросульфит натрия, каприновокислый натрий, дезоксихолат натрия, гликолят натрия, формальдегид-сульфоксилат натрия, натриевую соль гликохолевой кислоты, гидроксibenзоиламинокаприлат натрия, лаурилсульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия, натриевую соль таурохолевой кислоты,

тиосульфат натрия, стеариновую кислоту, оксид серы и их комбинацию.

[00313] Буферы включают без ограничения фосфатные буферы, ацетатные буферы и цитратные буферы.

[00314] Согласно некоторым вариантам осуществления состав в виде назального спрея содержит буферное средство. Буферные средства включают без ограничения адипиновую кислоту, борную кислоту, карбонат кальция, гидроксид кальция, лактат кальция, ортофосфат кальция, кислоту лимонную моногидрат, фосфорнокислый натрий двузамещенный, диэтаноламин, глицин, малеиновую кислоту, яблочную кислоту, метионин, фосфорнокислый натрий однозамещенный, этаноламин, глутамат натрия однозамещенный, фосфорную кислоту, цитрат калия, ацетат натрия, бикарбонат натрия, тетраборат натрия, карбонат натрия, дигидрат цитрата натрия, гидроксид натрия, лактат натрия и триэтаноламин.

[00315] Изотонирующие средства включают хлорид натрия, хлорид кальция, хлорид магния, сорбит, сахарозу, декстрозу, лактозу, маннит, трегалозу, рафинозу, полиэтиленгликоль, гидроксипропилкрахмал, глицерин, глицин и т. д., и их смеси. Согласно определенным вариантам осуществления изотонирующее средство выбрано из декстрозы, глицерина, маннита, хлорида калия и хлорида натрия. Согласно определенным вариантам осуществления изотонирующее средство представляет собой хлорид натрия. Согласно определенным вариантам осуществления раскрытые в настоящем документе составы содержат хлорид натрия в количестве, достаточном для придания конечной композиции приемлемой для назального применения осмоляльности, предпочтительно 240-350 мОсм/кг. Согласно определенным вариантам осуществления составы содержат 0,3-1,9% хлорида натрия.

[00316] Подсластители/ароматизаторы/средства, маскирующие вкус, включают без ограничения сахарозу, декстрозу, лактозу, сукралозу, ацесульфам-К, аспартам, сахарин, сахарин натрия, лимонную кислоту, аспарагиновую кислоту, эвкалипitol, маннит, глицерин, ксилит, ментол, глицирризиновую кислоту, коричные масла, масло грушанки, масла мяты перечной, масло клевера, лавровое масло, анисовое масло, эвкалипт, ваниль, масло из citrusовых, такое как лимонное масло, апельсиновое масло, виноградное и грейпфрутовое масло, фруктовые эссенции, включая яблочную, персиковую, грушевую, земляничную, малиновую, вишневую, сливовую, ананасовую, абрикосовую эссенцию и т. д. и их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления составы содержат от около 0,0001 процента до около 1 процента подсластителя/ароматизатора/средства, маскирующего вкус, и они могут присутствовать в более низких или более высоких количествах, что является фактором одного или более из интенсивности эффекта в

отношении вкуса, растворимости вкусоароматического вещества, эффектов вкусоароматического вещества в отношении растворимости или других физико-химических или фармакокинетических свойств других компонентов состава, или других факторов.

[00317] Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтический состав дополнительно содержит изотонирующее средство. Интраназальный состав может содержать от около 0,2% (вес/объем) до около 1,2% (вес/объем) изотонирующего средства, как, например, около 0,2% (вес/объем), около 0,3% (вес/объем), около 0,4% (вес/объем), около 0,5% (вес/объем), около 0,6% (вес/объем), около 0,7% (вес/объем), около 0,8% (вес/объем), около 0,9% (вес/объем), около 1,0% (вес/объем), около 1,1% (вес/объем) или около 1,2% (вес/объем). Интраназальный состав может содержать более чем около 0,1% (вес/объем) изотонирующего средства. Интраназальный состав может содержать менее чем около 1,2% (вес/объем) изотонирующего средства. Согласно другим вариантам осуществления интраназальный состав может содержать от около 0,2% (вес/объем) до около 1,9% (вес/объем) изотонирующего средства, как, например, около 0,2% (вес/объем), около 0,3% (вес/объем), около 0,4% (вес/объем), около 0,5% (вес/объем), около 0,6% (вес/объем), около 0,7% (вес/объем), около 0,8% (вес/объем), около 0,9% (вес/объем), около 1,0% (вес/объем), около 1,1% (вес/объем), около 1,2% (вес/объем), около 1,3% (вес/объем), около 1,4% (вес/объем), около 1,5% (вес/объем), около 1,6% (вес/объем), около 1,7% (вес/объем), около 1,8% (вес/объем) или около 1,9% (вес/объем). Интраназальный состав может содержать менее чем около 1,9% (вес/объем) изотонирующего средства.

[00318] Согласно определенным вариантам осуществления состав дополнительно содержит усилитель абсорбции. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтический состав содержит от около 0,005% (вес/объем) до около 2,5% (вес/объем) усилителя абсорбции. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтический состав содержит от около 0,05% (вес/объем) до около 2,5% (вес/объем) усилителя абсорбции. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтический состав содержит от около 0,1% (вес/объем) до около 0,5% (вес/объем) усилителя абсорбции. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтический состав содержит около 0,25% (вес/объем) усилителя абсорбции. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтический состав содержит около 0,18% (вес/объем) усилителя абсорбции.

[00319] Согласно определенным вариантам осуществления усилитель абсорбции выбран из хлорида бензалкония, циклодекстринов, хитозана, дезоксихолевой кислоты, алкилсахарида (например, неионогенного поверхностно-активного вещества,

представляющего собой алкилсахарид, такого как алкилгликозид и сложный эфир сахарозы и жирной кислоты, которые состоят из алифатической углеводородной цепи, соединенной с сахарным фрагментом посредством гликозидной или сложноэфирной связи соответственно), производные фузидовой кислоты, гликохолевой кислоты, лаурета-9, фосфатидилхолинов, таурохолевой кислоты, тауродигидрофузидовой кислоты, микросфер и липосом, и солей желчных кислот. Согласно определенным вариантам осуществления усилитель абсорбции представляет собой хлорид бензалкония. Состав может содержать от около 0,01% (вес/объем) до около 1% (вес/объем) хлорида бензалкония. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтический состав содержит от около 0,005% (вес/объем) до около 0,015% (вес/объем) хлорида бензалкония. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтический состав содержит около 0,01% (вес/объем), около 0,02% (вес/объем), около 0,03% (вес/объем) или около 0,04% (вес/объем) хлорида бензалкония. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтический состав содержит около 0,01% (вес/объем) хлорида бензалкония. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтический состав содержит около 0,02% (вес/объем) хлорида бензалкония. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтический состав содержит около 0,04% хлорида бензалкония.

[00320] Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтический состав содержит хлорид бензалкония в количестве от около 0,001% (вес/объем) до около 1% (вес/объем). Согласно определенным другим вариантам осуществления фармацевтический состав содержит хлорид бензалкония в количестве от около 0,001% (вес/объем) до около 0,5% (вес/объем). Согласно определенным другим вариантам осуществления фармацевтический состав содержит хлорид бензалкония в количестве от около 0,001% (вес/объем) до около 0,2% (вес/объем). Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав содержит 0,001% (вес/объем), 0,003% (вес/объем), 0,005% (вес/объем), 0,007% (вес/объем), 0,009% (вес/объем), 0,01% (вес/объем), 0,02% (вес/объем), 0,03% (вес/объем), 0,04% (вес/объем), 0,05% (вес/объем), 0,06% (вес/объем), 0,07% (вес/объем), 0,08% (вес/объем), 0,09% (вес/объем), 0,1% (вес/объем), 0,11% (вес/объем), 0,12% (вес/объем), 0,13% (вес/объем), 0,14% (вес/объем), 0,15% (вес/объем), 0,16% (вес/объем), 0,17% (вес/объем), 0,18% (вес/объем), 0,19% (вес/объем), 0,2% (вес/объем), 0,31% (вес/объем), 0,22% (вес/объем), 0,23% (вес/объем), 0,24% (вес/объем), 0,25% (вес/объем), 0,26% (вес/объем), 0,27% (вес/объем), 0,28% (вес/объем), 0,29% (вес/объем), 0,3% (вес/объем), 0,31% (вес/объем), 0,32% (вес/объем), 0,33% (вес/объем), 0,34% (вес/объем), 0,35% (вес/объем), 0,36% (вес/объем), 0,37% (вес/объем), 0,38% (вес/объем), 0,39% (вес/объем), 0,4% (вес/объем), 0,41% (вес/объем),

0,42% (вес/объем), 0,43% (вес/объем), 0,44% (вес/объем), 0,45% (вес/объем), 0,46% (вес/объем), 0,47% (вес/объем), 0,48% (вес/объем), 0,49% (вес/объем), 0,5% (вес/объем), 0,51% (вес/объем), 0,52% (вес/объем), 0,53% (вес/объем), 0,54% (вес/объем), 0,55% (вес/объем), 0,56% (вес/объем), 0,57% (вес/объем), 0,58% (вес/объем), 0,59% (вес/объем), 0,6% (вес/объем), 0,61% (вес/объем), 0,62% (вес/объем), 0,63% (вес/объем), 0,64% (вес/объем), 0,65% (вес/объем), 0,66% (вес/объем), 0,67% (вес/объем), 0,68% (вес/объем), 0,69% (вес/объем), 0,7% (вес/объем), 0,71% (вес/объем), 0,72% (вес/объем), 0,73% (вес/объем), 0,74% (вес/объем), 0,75% (вес/объем), 0,76% (вес/объем), 0,77% (вес/объем), 0,78% (вес/объем), 0,79% (вес/объем), 0,8% (вес/объем), 0,81% (вес/объем), 0,82% (вес/объем), 0,83% (вес/объем), 0,84% (вес/объем), 0,85% (вес/объем), 0,86% (вес/объем), 0,87% (вес/объем), 0,88% (вес/объем), 0,89% (вес/объем), 0,9% (вес/объем), 0,91% (вес/объем), 0,92% (вес/объем), 0,93% (вес/объем), 0,94% (вес/объем), 0,95% (вес/объем), 0,96% (вес/объем), 0,97% (вес/объем), 0,98% (вес/объем), 0,99% (вес/объем) или 1% (вес/объем) хлорида бензалкония.

[00321] Согласно определенным вариантам осуществления усилитель абсорбции представляет собой алкилсахарид. Согласно определенным вариантам осуществления алкилсахарид выбран из додецилмальтозида, тетрадецилмальтозида (TDM) и додеканоата сахарозы.

[00322] Согласно определенным вариантам осуществления алкилсахарид представляет собой додецилмальтозид (алкилгликозид 1-О-н-додецил- β -D-мальтопиранозид, альтернативно называемый лаурил- β -D-мальтопиранозидом, додецилмальтопиранозидом и DDM; $C_{24}H_{46}O_{11}$, зачастую обозначаемый под торговым названием Intravail®). Алкилсахариды применяют в продаваемых продуктах питания и продуктах для личной гигиены, и они были определены как общепризнанные безопасными (GRAS) вещества для применения в продуктах питания. Они представляют собой не вызывающие раздражения усилители трансмукозальной абсорбции, которые не имеют запаха, вкуса, являются нетоксичными, немутагенными и не вызывающими реакцию гиперчувствительности в тесте Дрейза при концентрации вплоть до 25%. Алкилсахариды обеспечивают повышение абсорбции за счет повышения параклеточной проницаемости, на что указывает снижение трансэпителиального электрического сопротивления; они также могут повышать транцитоз. Эффект является кратковременным. Другие алкилсахариды включают тетрадецилмальтозид (TDM) и додеканоат сахарозы.

[00323] Согласно определенным вариантам осуществления интраназальный состав содержит от около 0,05% (вес/объем) до около 2,5% (вес/объем) Intravail®. Согласно определенным вариантам осуществления интраназальный состав содержит от около 0,1%

(вес/объем) до около 0,5% (вес/объем) Intravail®. Согласно определенным вариантам осуществления интраназальный состав содержит от около 0,15% (вес/объем) до около 0,35% (вес/объем) Intravail®. Согласно определенным вариантам осуществления интраназальный состав содержит от около 0,15% (вес/объем) до около 0,2% (вес/объем) Intravail®. Согласно определенным вариантам осуществления интраназальный состав содержит около 0,18% (вес/объем) Intravail®. Согласно определенным вариантам осуществления интраназальный состав содержит от около 0,2% (вес/объем) до около 0,3% (вес/объем) Intravail®. Согласно определенным вариантам осуществления интраназальный состав содержит около 0,25% (вес/объем) Intravail®.

[00324] Согласно определенным вариантам осуществления усилитель абсорбции представляет собой Intravail® (додецилмальтозид).

[00325] Согласно определенным вариантам осуществления усилитель абсорбции в интраназальном составе представляет собой комбинацию додецилмальтозида и хлорида бензалкония. В то время как применение додецилмальтозида или хлорида бензалкония как усилителя абсорбции в описанных в настоящем документе интраназальных составах обеспечивает биодоступность эпинефрина для интраназального применения, комбинация додецилмальтозида и хлорида бензалкония как усилителей абсорбции в описанных в настоящем документе интраназальных составах обеспечивает фармакокинетические показатели, которые очень напоминают фармакокинетические показатели, получаемые при внутримышечной инъекции эпинефрина.

[00326] Согласно определенным вариантам осуществления каждая доза фармацевтического состава, высвобождаемая из устройства, содержит от около 0,4 мг до около 2,40 мг эпинефрина или его соли на дозу и от 0,1 до 0,50 мг Intravail® (додецилмальтозида).

[00327] Согласно определенным вариантам осуществления каждая доза состава, высвобождаемая из устройства, содержит от около 0,5 мг до около 2,0 мг эпинефрина или его соли на дозу и от около 0,1 до 0,50 мг Intravail® (додецилмальтозида).

[00328] Согласно определенным вариантам осуществления каждая доза состава, высвобождаемая из устройства, содержит от около 0,75 мг до около 1,5 мг эпинефрина или его соли на дозу и от 0,1 до 0,50 мг Intravail® (додецилмальтозида).

[00329] Согласно определенным вариантам осуществления каждая доза состава, высвобождаемая из устройства, содержит от около 0,9 мг до около 1,15 мг эпинефрина или его соли на дозу и около 0,25 мг Intravail® (додецилмальтозида).

[00330] Согласно определенным вариантам осуществления каждая доза состава, высвобождаемая из устройства, содержит около 1,0 мг эпинефрина или его соли на дозу и

около 0,25 мг Intravail® (додецилмальтозида).

[00331] Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтический состав дополнительно содержит хелатирующее средство или антиоксидант (стабилизирующее средство) для повышения стабильности. Согласно определенным вариантам осуществления хелатирующее/стабилизирующее средство представляет собой EDTA.

[00332] Примеры дополнительных стабилизирующих средств включают: гуммиарабик, агар, альбумин, альгиновую кислоту, стеарат алюминия, альгинат аммония, аскорбиновую кислоту, аскорбилпальмитат, бентонитовую глину, бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), альгинат кальция, стеарат кальция, кальций-карбоксиметилцеллюлозу, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, каррагенан, микрокристаллическую целлюлозу, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, камедь из рожкового дерева, коллоидный диоксид кремния, циклодекстрины, диэтанолламин, соли этилендиаминтетрауксусной кислоты, этилцеллюлозу, этиленгликоля пальмитостеарат, глицерилмоностеарат, гуаровую камедь, гекторит, гидроксипропил бетадекс, гидроксипропилцеллюлозу, гипромеллозу, инулин, инвертный сахар, лауриновую кислоту, лецитин, алюмосиликат магния, минеральное масло и ланолиновые спирты, этаноламин, пектин, диэтилентриаминпентауксусную кислоту, фосфолипиды, полакрилин калия, полоксамер, поливиниловый спирт, альгинат калия, хлорид калия, повидон, пропилгаллат, пропиленгликоль, пропиленгликольальгинат, рафинозу, ацетат натрия, альгинат натрия, тетраборат натрия, натрия стеарилфумарат, сорбит, стеариловый спирт, сульфобутиловый эфир β -циклодекстрина, тагатозу, трегалозу, триэтанолламин, белый воск, ксантановую камедь, ксилит, желтый воск и ацетат цинка.

[00333] Примеры дополнительных хелатирующих средств включают: кислоты лимонной моногидрат, динатриевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты, динатрий-кальциевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты, этилендиаминтетрауксусную кислоту, фумаровую кислоту, яблочную кислоту, мальтол, диэтилентриаминпентауксусную кислоту, натриевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты и тринатриевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты.

[00334] Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтический состав содержит хлорид бензалкония. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтический состав содержит от около 0,005% (вес/объем) до около 1% (вес/объем) хлорида бензалкония.

[00335] В качестве поверхностно-активного вещества хлорид бензалкония может влиять на поверхностное натяжение капель из поступающей струи назального спрея, в

результате чего образуются сферические или практически сферические частицы с распределением капель по размерам (DSD) в узком диапазоне значений, а также на вязкость жидкого состава.

[00336] Согласно определенным вариантам осуществления усилитель абсорбции представляет собой алкилсахарид, например, неионогенный алкилсахарид в качестве поверхностно-активного вещества, такой как алкилгликозид и сложный эфир сахарозы и жирной кислоты, которые состоят из алифатической углеводородной цепи, соединенной с сахарным фрагментом посредством гликозидной или сложноэфирной связи соответственно. Согласно определенным вариантам осуществления усилитель абсорбции представляет собой алкилмальтозид (например, тетрадецилмальтозид (TDM), додецилмальтозид (DDM) и т. д.). Согласно определенным вариантам осуществления усилитель абсорбции представляет собой додеcanoат сахарозы. Алкилсахариды применяют в продаваемых продуктах питания и продуктах для личной гигиены, и они были определены как общепризнанные безопасными (GRAS) вещества для применения в продуктах питания. Они представляют собой не вызывающие раздражения усилители трансмукозальной абсорбции, которые не имеют запаха, вкуса, являются нетоксичными, немутагенными и не вызывающими реакцию гиперчувствительности в тесте Дрейза при концентрации вплоть до 25%. Не вдаваясь в теорию полагают, что алкилсахариды обеспечивают повышение абсорбции за счет повышения параклеточной проницаемости, на что указывает снижение трансэпителиального электрического сопротивления; они также могут повышать трансцитоз. Эффект может быть кратковременным. В качестве усилителя абсорбции алкилмальтозиды (например, тетрадецилмальтозид (TDM), додецилмальтозид (DDM) и т. д.) могут влиять на поверхностное натяжение капель из поступающей струи назального спрея, в результате чего образуются сферические или практически сферические частицы с распределением капель по размерам (DSD) в узком диапазоне значений, а также на вязкость жидкого состава.

[00337] Согласно определенным вариантам осуществления усилитель абсорбции представляет собой алкилсахарид 1-О-н-додецил-β-D-мальтопиранозид (альтернативно называемый лаурил-β-D-мальтопиранозидом, додецилмальтопиранозидом, додецилмальтозидом и DDM; C₂₄H₄₆Q₁₁; зачастую обозначаемый под торговым названием Intravail®). Согласно определенным вариантам осуществления интраназальный состав содержит от около 0,01% (вес/объем) до около 2,5% (вес/объем) DDM. Согласно определенным вариантам осуществления интраназальный состав содержит от около 0,1% (вес/объем) до около 0,5% (вес/объем) DDM. Согласно определенным вариантам осуществления интраназальный состав содержит от около 0,15% (вес/объем) до около

0,35% (вес/объем) DDM. Согласно определенным вариантам осуществления интраназальный состав содержит от около 0,15% (вес/объем) до около 0,2% (вес/объем) DDM. Согласно определенным вариантам осуществления интраназальный состав содержит около 0,18% (вес/объем) DDM. Согласно определенным вариантам осуществления интраназальный состав содержит от около 0,2% (вес/объем) до около 0,3% (вес/объем) DDM. Согласно определенным вариантам осуществления интраназальный состав содержит около 0,25% (вес/объем) DDM.

[00338] В химии сахаров аномер представляет собой пару циклических стереоизомеров (обозначаемых α или β) сахара или гликозида, отличающихся только конфигурацией полуацетального (или полукетального) атома углерода, также называемого аномерным атомом углерода или атомом углерода восстанавливающего конца. Если структура глюкозы аналогична структуре с гидроксильной группой при аномерном атоме углерода в аксиальном положении, то сахар является альфа-аномером. При этом если гидроксильная группа находится в экваториальном положении, то сахар является бета-аномером. Например, аномерами являются α -D-глюкопираноза и β -D-глюкопираноза, две циклические формы глюкозы. Аналогичным образом, алкилгликозиды встречаются в виде аномеров. Например, додецил- β -D-мальтозид и додецил- α -D-мальтозид являются двумя циклическими формами додецилмальтозида. Два разных аномера являются двумя отличными химическими структурами, и, таким образом, характеризуются разными физическими и химическими свойствами. Согласно одному аспекту настоящего изобретения алкилгликозид по настоящему изобретению представляет собой β -аномер. Согласно иллюстративному аспекту алкилгликозид представляет собой β -аномер алкилмальтозида, такой как тетрадецил- β -D-мальтозид (TDM).

[00339] Согласно некоторым вариантам осуществления применяемый алкилгликозид представляет собой практически чистый алкилгликозид. В контексте настоящего документа «практически чистый» алкилгликозид относится к одной из аномерных форм алкилгликозида (либо α -, либо β -аномерных форм) с менее чем около 2% другой аномерной формы, предпочтительно менее чем около 1,5% другой аномерной формы и более предпочтительно менее чем около 1% другой аномерной формы. Согласно одному аспекту практически чистый алкилгликозид содержит более 98% либо α -, либо β -аномера. Согласно другому аспекту практически чистый алкилгликозид содержит более 99% либо α -, либо β -аномера. Согласно другому аспекту практически чистый алкилгликозид содержит более 99,5% либо α -, либо β -аномера. Согласно другому аспекту практически чистый алкилгликозид содержит более 99,9% либо α -, либо β -аномера.

[00340] Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе

описан водный состав, подходящий для интраназального введения, содержащий: эпинефрин; воду; и один или более ингредиентов, выбранных из усилителей абсорбции, хелатирующих средств, антиоксидантов, стабилизирующих средств, поверхностно-активных веществ, изотонирующих средств и регуляторов pH.

[00341] Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе описан водный состав, подходящий для интраназального введения, содержащий: эпинефрин; воду; и один или более ингредиентов, выбранных из алкилгликозидов, хитозана, алкилциклодекстринов, хлорида бензалкония, хлорида натрия и EDTA.

[00342] Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе описан водный состав, подходящий для интраназального введения, содержащий: эпинефрин; воду; и один или более ингредиентов, выбранных из додецилмальтозида (DDM), тетрадецилмальтозида (TDM), хлорида бензалкония, хлорида натрия, соляной кислоты и EDTA. Согласно определенным другим вариантам осуществления в настоящем документе описан водный состав, подходящий для интраназального введения, содержащий: эпинефрин; воду; и один или более ингредиентов, выбранных из додецилмальтозида (DDM), хлорида бензалкония, хлорида натрия и EDTA.

[00343] Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе описан водный состав, подходящий для интраназального введения, содержащий: эпинефрин; воду; додецилмальтозид (DDM); и один или более ингредиентов, выбранных из хлорида бензалкония, хлорида натрия, регуляторов pH и EDTA.

[00344] Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе описан водный состав, подходящий для интраназального введения, содержащий: эпинефрин; воду; хлорид бензалкония; и один или более ингредиентов, выбранных из додецилмальтозида (DDM), хлорида натрия, регуляторов pH и EDTA.

[00345] Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе описан водный состав, подходящий для интраназального введения, содержащий: эпинефрин; воду; додецилмальтозид (DDM) или хлорид бензалкония или комбинацию додецилмальтозида (DDM) и хлорида бензалкония; и один или более дополнительных ингредиентов, выбранных из хлорида натрия, регуляторов pH и EDTA.

[00346] Регуляторы pH включают описанные в настоящем документе кислоты (например, соляную кислоту, лимонную кислоту), буферы (например фосфатные, ацетатные и цитратные буферы) и основания (например, гидроксид натрия, цитрат натрия, бикарбонат натрия, карбонат натрия).

[00347] Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе описан водный состав, подходящий для интраназального введения, содержащий: от около

0,5% (вес/объем) до около 2,5% (вес/объем) эpineфрина; воду; и один или более ингредиентов, выбранных из: от около 0,05% (вес/объем) до около 2,5% (вес/объем) додецилмальтозида (DDM); от около 0,005% (вес/объем) до около 1% (вес/объем) хлорида бензалкония; от около 0,2% (вес/объем) до около 1,2% (вес/объем) хлорида натрия, необязательной соляной кислоты или гидроксида натрия в количестве, достаточном для доведения pH до конечного показателя pH от около 4,0 до около 5,0; и от около 0,05% (вес/объем) до около 2,0% (вес/объем) EDTA.

[00348] Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе описан водный состав, подходящий для интраназального введения, содержащий: i) от около 0,5% (вес/объем) до около 2,5% (вес/объем) эpineфрина; ii) воду; iii) от около 0,05% (вес/объем) до около 2,5% (вес/объем) додецилмальтозида (DDM) или от около 0,005% (вес/объем) до около 1% (вес/объем) хлорида бензалкония или комбинацию от около 0,05% (вес/объем) до около 2,5% (вес/объем) додецилмальтозида (DDM) и от около 0,005% (вес/объем) до около 1% (вес/объем) хлорида бензалкония; и iv) один или более ингредиентов, выбранных из а) от около 0,2% (вес/объем) до около 1,2% (вес/объем) хлорида натрия; б) необязательной соляной кислоты или гидроксида натрия в количестве, достаточном для доведения pH до конечного показателя pH от около 4,0 до около 5,0; и с) от около 0,05% (вес/объем) до около 2,0% (вес/объем) EDTA.

[00349] Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе описан водный состав, подходящий для интраназального введения, содержащий: i) от около 0,9% (вес/объем) до около 2,0% (вес/объем) эpineфрина; ii) воду; iii) от около 0,05% (вес/объем) до около 2,5% (вес/объем) додецилмальтозида (DDM) или от около 0,005% (вес/объем) до около 1% (вес/объем) хлорида бензалкония или комбинацию от около 0,05% (вес/объем) до около 2,5% (вес/объем) додецилмальтозида (DDM) и от около 0,005% (вес/объем) до около 1% (вес/объем) хлорида бензалкония; и iv) один или более ингредиентов, выбранных из а) от около 0,2% (вес/объем) до около 1,2% (вес/объем) хлорида натрия; б) необязательной соляной кислоты или гидроксида натрия в количестве, достаточном для доведения pH до конечного показателя pH от около 4,0 до около 5,0; и с) от около 0,05% (вес/объем) до около 2,0% (вес/объем) EDTA.

[00350] Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе описан водный состав, подходящий для интраназального введения, содержащий: от около 0,5% (вес/объем) до около 2,5% (вес/объем) эpineфрина; воду; от около 0,05% (вес/объем) до около 2,5% (вес/объем) додецилмальтозида (DDM); от около 0,005% (вес/объем) до около 1% (вес/объем) хлорида бензалкония; от около 0,2% (вес/объем) до около 1,2% (вес/объем) хлорида натрия, соляную кислоту в количестве, достаточном для доведения pH

до конечного показателя рН от около 4,0 до около 5,0; и от около 0,05% (вес/объем) до около 2,0% (вес/объем) EDTA.

[00351] Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе описан водный состав, подходящий для интраназального введения, содержащий: эpineфрин; воду; одно или более средств, усиливающих абсорбцию; изотонирующее средство; стабилизирующее средство; консервант; и необязательные средства, регулирующие рН для доведения рН до показателя рН от 3 до 6. Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе описан водный состав, подходящий для интраназального введения, содержащий: эpineфрин; воду; одно или более средств, усиливающих абсорбцию (например, додецилмальтозид; хлорид бензалкония; или комбинацию додецилмальтозида и хлорида бензалкония); изотонирующее средство (например, хлорид натрия); стабилизирующее средство (например, EDTA или динатриевую соль EDTA); консервант (например, хлорид бензалкония); и необязательные средства, регулирующие рН для доведения рН до показателя рН от 3 до 6. Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе описан водный состав, подходящий для интраназального введения, содержащий: эpineфрин; воду; одно или более средств, усиливающих абсорбцию (например, додецилмальтозид; хлорид бензалкония; или комбинацию додецилмальтозида и хлорида бензалкония); изотонирующее средство (например, хлорид натрия); стабилизирующее средство (например, EDTA или динатриевую соль EDTA); консервант (например, хлорид бензалкония); антиоксидант; буферное средство; и необязательные средства, регулирующие рН для доведения рН до показателя рН от 3 до 6.

[00352] Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе описан водный состав, подходящий для интраназального введения, содержащий: эpineфрин; воду; додецилмальтозид или хлорид бензалкония или комбинацию додецилмальтозида и хлорида бензалкония; хлорид натрия; EDTA или динатриевую соль EDTA; и необязательные средства, регулирующие рН для доведения рН до показателя рН от 3 до 6.

[00353] Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе описан водный состав, подходящий для интраназального введения, содержащий: от около 0,5% (вес/объем) до около 2,5% (вес/объем) эpineфрина; воду; от около 0,05% (вес/объем) до около 2,5% (вес/объем) додецилмальтозида или от около 0,005% (вес/объем) до около 1% (вес/объем) хлорида бензалкония, или комбинацию от около 0,05% (вес/объем) до около 2,5% (вес/объем) додецилмальтозида и от около 0,005% (вес/объем) до около 1% (вес/объем) хлорида бензалкония; от около 0,2% (вес/объем) до около 1,2% (вес/объем)

хлорида натрия; от около 0,05% (вес/объем) до около 2,0% (вес/объем) EDTA или динатриевой соли EDTA; и необязательные средства, регулирующие pH для доведения pH до показателя pH от 3 до 6.

[00354] Согласно некоторым вариантам осуществления образец водного состава объемом 100 мкл, подходящий для интраназального введения, содержит менее чем около 2,5 мг эпинефрина. Согласно некоторым вариантам осуществления образец водного состава объемом 100 мкл, подходящий для интраназального введения, содержит от около 0,5 мг до около 2,5 мг эпинефрина. Согласно некоторым вариантам осуществления образец водного состава объемом 100 мкл, подходящий для интраназального введения, содержит около 0,5 мг, около 0,6 мг, около 0,7 мг, около 0,8 мг, около 0,9 мг, около 1,0 мг, около 1,1 мг, около 1,2 мг, около 1,3 мг, около 1,4 мг, около 1,5 мг, около 1,6 мг, около 1,7 мг, около 1,8 мг, около 1,9 мг, около 2,0 мг, около 2,1 мг, около 2,2 мг, около 2,3 мг, около 2,4 мг или около 2,5 мг эпинефрина.

Устройства и наборы для назальной доставки лекарственных средств

[00355] Также представлены устройства для назальной доставки лекарственных средств, содержащие описанный в настоящем документе состав. Согласно определенным вариантам осуществления устройство может быть предварительно заправлено. Согласно определенным вариантам осуществления устройство можно заправлять перед применением. Согласно определенным вариантам осуществления устройство можно приводить в действие одной рукой.

[00356] Назальная доставка считается предпочтительным, безопасным и удобным для применения способом безыгольной системной доставки лекарственных средств, особенно в случаях, когда требуется быстрая абсорбция и быстрое достижение эффекта. Кроме того, назальная доставка может помочь решить проблему, связанную с низкой биодоступностью, медленной абсорбцией, разрушением лекарственного средства и возникновением нежелательных явлений (АЕ) в желудочно-кишечном тракте и избежать пресистемного метаболизма в печени.

[00357] Жидкие назальные составы преимущественно представляют собой водные растворы, однако также можно доставлять суспензии, эмульсии, липосомы и микросферы. Другие жидкие составы могут содержать липосомы, микросферы, смешанные водно-органические составы, неводные составы, сухой порошок и удерживающие воду составы (гели). В традиционных насосных системах для распыления в жидких составах обычно требуются противомикробные консерванты для обеспечения устойчивости к воздействию микроорганизмов. Насосы для дозированного распыления преобладали на рынке продуктов для назальной доставки лекарственных средств с момента их появления. Насосы обычно

обеспечивают доставку 100 мкл (25-250 мкл) на одно распыление, и они характеризуются высокой воспроизводимостью выпускаемой дозы и геометрией струи в тестах *in vitro*.

[00358] Примеры стандартных насосов для дозированного распыления включают таковые, предлагаемые Aptar Pharma, Inc., как, например, созданные в рамках «классической технологической платформы» многодозовые распыляющие устройства для назального применения, и BD Medical-Pharmaceutical Systems, как, например, система Accuspray™. Такие устройства содержат резервуар, в котором находится множество доз состава в виде назального спрея (например, 50, 100, 150, 200, 60 или 120 доз), крышку (например, резьбовую, обжимную или нажимную) и исполнительное устройство, которое обеспечивает доставку от 45 до 1000 мкл (например, 50, 100, 140, 150 или 200 мкл) текучей среды на одно приведение в действие, что составляет однократную дозу. Исполнительное устройство может быть выполнено с возможностью отсчета доз, доставки гелевых составов, доставки в перевернутом положении и т. д.

[00359] В традиционных многодозовых насосных системах для распыления в жидких составах обычно требуются противомикробные консерванты для обеспечения устойчивости к воздействию микроорганизмов. Однако также доступны системы без консервантов, например, усовершенствованная система без консервантов (Advanced Preservative Free, APF) от Aptar, которая имеет отверстие, содержит фильтр-мембрану для потока воздуха, которая предотвращает загрязнение, имеет не содержащий металлов путь прохождения текучей среды для окисляющих составов и может применяться в любой ориентации. Дополнительные распыляющие устройства для назального применения от Aptar и других компаний оптимизированы с помощью дозирующих насадок, которые предотвращают закупорку (пригодны для высоковязких и сильнолетучих составов), исполнительных устройств, которые не нужно повторно заправлять после длительных периодов неиспользования и т. д. Дополнительные распыляющие устройства для назального применения приводятся в действие с помощью пропеллента. Еще одни дополнительные распыляющие устройства для назального применения включают порошковые ингаляторы.

[00360] Размер частиц и геометрия струи могут изменяться в определенных пределах и зависят от свойств насоса, состава, отверстия исполнительного устройства и прикладываемой силы. Распределение капель по размерам для назального спрея является ключевым параметром, поскольку он существенно влияет на оседание лекарственного средства в носовой полости *in vivo*. На размер капель влияют параметры приведения в действие устройства и состав. Преобладающий средний размер капель должен составлять от около 30 до около 100 мкм. Если капли слишком большие (> около 120 мкм), осаждение

происходит главным образом в передней части носовой полости, а если капли слишком маленькие ($< \text{около } 10 \text{ мкм}$), их можно вдохнуть и они достигнут легких и полости рта, чего следует избегать из соображений безопасности. В качестве поверхностно-активного вещества хлорид бензалкония и алкилмальтозиды (например, тетрадецилмальтозид (TDM), додецилмальтозид (DDM) и т. д.) могут влиять на поверхностное натяжение капель из поступающей струи назального спрея, в результате чего образуются сферические или практически сферические частицы с распределением капель по размерам (DSD) в узком диапазоне значений, а также на вязкость жидкого состава.

[00361] Геометрия струи, размер капель и DSD доставляемой струи после распыления можно измерять в определенных экспериментальных и инструментальных условиях с помощью соответствующих и одобренных и/или проверенных методов анализа, известных в данной области. Они включают фотографические методы, методы лазерной дифракции и системы на основе использования импакторов (каскадный импактор, NGI). На геометрию струи, размер капель и DSD могут влиять фармакокинетические показатели, такие как C_{max} , T_{max} , и пропорциональность дозы.

[00362] Распределение капель по размерам можно регулировать в контексте диапазонов для D_{10} , D_{50} , D_{90} , ширины диапазона распределения $[(D_{90}-D_{10})/D_{50}]$ и процентной доли капель размером менее 10 мкм. Согласно определенным вариантам осуществления состав будет характеризоваться узким диапазоном DSD. Согласно определенным вариантам осуществления состав будет характеризоваться $D(v, 50)$ 30-70 мкм и $D(v, 90) < 100 \text{ мкм}$.

[00363] Согласно определенным вариантам осуществления процент капель размером менее 10 мкм будет составлять менее 10%. Согласно определенным вариантам осуществления процент капель размером менее 10 мкм будет составлять менее 5%. Согласно определенным вариантам осуществления процент капель размером менее 10 мкм будет составлять менее 2%. Согласно определенным вариантам осуществления процент капель размером менее 10 мкм будет составлять менее 1%.

[00364] Согласно определенным вариантам осуществления состав при высвобождении путем приведения в действие устройства будет образовывать однородную круговую струю с коэффициентом овальности, близким к 1. Коэффициент овальности рассчитывается как отношение максимального диаметра (D_{max}) к минимальному диаметру (D_{min}) формы распыляемой струи, взятой перпендикулярно направлению потока распыления (например, «сверху»). Согласно определенным вариантам осуществления коэффициент овальности составляет менее $\pm 2,0$. Согласно определенным вариантам осуществления коэффициент овальности составляет менее $\pm 1,5$. Согласно определенным

вариантам осуществления коэффициент овальности составляет менее $\pm 1,3$. Согласно определенным вариантам осуществления коэффициент овальности составляет менее $\pm 1,2$. Согласно определенным вариантам осуществления коэффициент овальности составляет менее $\pm 1,1$.

[00365] Подробности и принципы механики образования частиц для разных типов устройств доставки назальных аэрозолей были описаны. См., Vidgren and Kublik, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 29:157-77, 1998. Традиционные насосы для распыления замещают выпускаемую жидкость воздухом, и поэтому для предотвращения загрязнения требуются консерванты. Однако, основываясь на исследованиях, согласно которым предполагается, что возможными являются негативные воздействия консервантов, производители насосов разработали различные системы распыления, которые позволяют избежать необходимости использования консервантов. В таких системах применяется складной пакет, подвижный поршень или сжатый газ для компенсации выпускаемого объема жидкости (во Всемирной паутине на сайте aptar.com и во Всемирной паутине на сайте hexam.com). Растворы с использованием складного пакета и подвижного поршня, компенсирующих выпускаемый объем жидкости, обеспечивают дополнительное преимущество, состоящее в том, что они могут обеспечивать выпускание в перевернутом положении, без риска засасывания воздуха в сифонную трубку и нарушения последующего распыления. Это может быть полезно в случае некоторых продуктов, когда пациенты прикованы к постели и когда рекомендуется применение в положении лежа головой вниз. Другой способ, применяемый для избежания использования консервантов, состоит в том, что воздух, который замещает выпускаемую жидкость, фильтруется через асептический фильтр для очистки воздуха. Кроме того, некоторые системы имеют шаровой клапан на конце для предотвращения загрязнения жидкости внутри аппликатора. Совсем недавно были сконструированы насосы с боковым приведением в действие. Насос был сконструирован с более коротким наконечником во избежание контакта с чувствительными поверхностями слизистых оболочек. Доступны новые конструкции, которые обеспечивают снижение потребности в заправке и повторной заправке, и насосы, включающие элементы с точками нажатия для улучшения воспроизводимости дозы, а также счетчики доз и механизмы блокировки для улучшенного контроля введения дозы и безопасности (во Всемирной паутине на сайте hexam.com и во Всемирной паутине на сайте aptar.com).

[00366] Традиционные простые одно-, двухдозовые или многократно используемые насосы для дозированного распыления требуют заправки и некоторой степени перенаполнения для поддержания соответствия дозировки для указанного количества доз. Они хорошо подходят для лекарственных средств, которые подлежат ежедневному

введению в течение длительного времени, однако из-за процедуры заправки и ограниченного контроля дозирования, если не выбрано специальное устройство, они в меньшей степени подходят для лекарственных средств с узким терапевтическим окном в отношении времени, в течение которого применяется устройство, особенно если они не применяются часто. В случае дорогостоящих лекарственных средств и лекарственных средств, предназначенных для однократного введения или нерегулярного применения, и в случаях, когда важен четкий контроль дозы и состава, предпочтительными являются однодозовые (UDS) или двудозовые распыляющие (BDS) устройства (во Всемирной паутине на сайте aptar.com). Простой вариант однодозового распыляющего устройства (MAD™) предлагает LMA (LMA, Солт-Лейк-Сити, Юта, США; во Всемирной паутине на сайте lmana.com). Носовой адаптер с распылительным наконечником надевается на стандартный шприц. Доставляемое жидкое лекарственное средство сначала набирается в шприц, а затем на шприц надевается распылительный наконечник. Это устройство применялось в фундаментальных научных исследованиях для доставки, например, местного стероида пациентам с хроническим риносинуситом и в исследовании вакцин. Работающее по такому же принципу предварительно наполненное устройство для одной или двух доз (Accuspray™, Becton Dickinson Technologies, Research Triangle Park, Северная Каролина, США; во Всемирной паутине на сайте bdpharma.com) применяют для доставки вакцины от гриппа FluMist™ (во Всемирной паутине на сайте flumist.com), одобренной на рынке США как для взрослых, так и для детей. Подобное устройство для двух доз продавалось швейцарской компанией для доставки другой вакцины от гриппа десять лет назад.

[00367] Также доступны предварительно заправленные одно- и двудозовые устройства, и они состоят из резервуара, поршня и вихревой камеры (см., например, устройства UDS UnitDose™ и BDS BiDose™ от Aptar, ранее Pfeiffer). Спрей образуется при вытеснении жидкости через вихревую камеру. Такие устройства удерживаются между вторым и третьим пальцами, а большой палец находится на исполнительном устройстве. Механизм с точкой нажатия, встроенный в некоторые устройства, обеспечивает воспроизводимость силы приведения в действие и характеристик выпускаемой струи. В настоящее время продаваемые назальные лекарственные средства от мигрени, такие как Imitrex® (во Всемирной паутине на сайте gsk.com) и Zomig® (во Всемирной паутине на сайте az.com; однодозовое устройство от Pfeiffer/Aptar), продаваемая вакцина от гриппа Flu-Mist (во Всемирной паутине на сайте flumist.com; однодозовое распыляющее устройство от Becton Dickinson) и интраназальный состав на основе налоксона для скорой помощи при передозировке опиоидов, Narcan Nasal® (во Всемирной паутине на сайте narcan.com; Adapt

Pharma) доставляются с помощью устройства такого типа.

[00368] Согласно определенным вариантам осуществления доверительный интервал 90% для дозы, доставляемой за одно приведение в действие, составляет \pm около 2%. Согласно определенным вариантам осуществления доверительный интервал 95% для дозы, доставляемой за одно приведение в действие, составляет \pm около 2,5%.

[00369] Традиционно интраназальное введение лекарственных средств в больших объемах, например, из шприцев, на которые надеваются атомайзеры для слизистых оболочек (MAD), усложнялось вследствие склонности некоторых составов вытекать обратно из ноздри или вниз по носоглотке. Соответственно, согласно определенным вариантам осуществления после назальной доставки указанного фармацевтического состава в организм указанного пациента, менее чем около 20% указанного фармацевтического состава вымывается из носовой полости посредством стекания в носоглотку или наружу. Согласно определенным вариантам осуществления после назальной доставки указанного фармацевтического состава в организм указанного пациента, менее чем около 10% указанного фармацевтического состава вымывается из носовой полости посредством стекания в носоглотку или наружу. Согласно определенным вариантам осуществления после назальной доставки указанного фармацевтического состава в организм указанного пациента, менее чем около 5% указанного фармацевтического состава вымывается из носовой полости посредством стекания в носоглотку или наружу.

[00370] Современные конструкции по типу системы контейнер/укупорка для лекарственных препаратов в виде ингаляционных спреев включают как предусматривающие предварительно отмеренные дозы, так и дозированные устройством формы выпуска, в которых применяется механическое или силовое воздействие и/или энергии вдоха пациента для создания струи спрея. Предусматривающие предварительно отмеренные дозы формы выпуска содержат заранее отмеренные дозы или часть дозы в элементах определенного типа (например, одном или более блистеров или других полостях), которые впоследствии вставляются в устройство в ходе производства или пациентом перед применением. Типичные дозированные устройством элементы имеют резервуар, содержащий состав в количестве, достаточном для обеспечения нескольких доз, доставляемых в виде дозированных спреев самим устройством при активации его пациентом.

[00371] В случае асептических методик, применение в предварительно заправленных устройствах консервантов может быть необязательным, однако требуется перенаполнение, что обуславливает наличие выбрасываемой фракции, аналогично

дозированным многодозовым спреем. Для выпуска 100 мкл заливается объем 125 мкл (однодозовое устройство от Pfeiffer/Aptar) в устройство, применяемое для интраназальных лекарственных препаратов от мигрени Imitrex™ (суматриптан) и Zomig™ (золмитриптан), и около половина этого объема для двухдозовой конструкции. Стерильные лекарственные препараты можно получать с применением асептической обработки или конечной стерилизации. Конечная стерилизация, как правило, включает заполнение и герметизацию контейнеров с продуктом в высококачественных окружающих условиях. Продукты заполняют и герметизируют в окружающих условиях такого типа для сведения к минимуму содержания микроорганизмов и твердых частиц в продукте, находящемся в процессе производства, и гарантии успешности последующего процесса стерилизации. В большинстве случаев продукт, контейнер и укупорка характеризуются низкой микробиологической нагрузкой, но они не являются стерильными. Продукт в его конечном контейнере затем подвергают процессу стерилизации, такому как нагревание, облучение или химическое воздействие (газ). В таком асептическом процессе лекарственный препарат, контейнер и укупорку сперва соответствующим образом подвергают методам стерилизации по отдельности, а затем собирают вместе. Поскольку не существует процесса стерилизации продукта в его конечном контейнере, очень важно, чтобы контейнеры были заполнены и герметизированы в достаточно качественных условиях. Асептическая обработка включает в себя больше переменных, чем конечная стерилизация. Перед сборкой конечного продукта в асептических условиях отдельные части конечного продукта обычно можно подвергать различным процессам стерилизации. Например, стеклянные контейнеры подвергают стерилизации сухим жаром; резиновые укупорочные средства подвергают стерилизации паром; и жидкие лекарственные формы подвергают фильтрации. Каждый из этих производственных процессов требует валидации и контроля.

[00372] В перечисленных в настоящем документе устройствах могут быть использованы любые из фармацевтических составов, и они являются пригодными для раскрытых в настоящем документе способов.

[00373] Соответственно, в настоящем документе представлены устройства, выполненные с возможностью назальной доставки в организм пациента фармацевтического состава, содержащие резервуар с терапевтически эффективным количеством эпинефрина.

[00374] Согласно определенным вариантам осуществления эпинефрин является единственным фармацевтически активным соединением в фармацевтическом составе.

[00375] Согласно определенным вариантам осуществления объем фармацевтического состава в резервуаре составляет не более чем около 140 мкл.

[00376] Согласно определенным вариантам осуществления объем

фармацевтического состава в резервуаре составляет более чем около 125 мкл и менее 140 мкл.

[00377] Согласно определенным вариантам осуществления около 100 мкл фармацевтического состава, содержащегося в резервуаре, доставляется в организм пациента с помощью одного приведения в действие.

[00378] Согласно некоторым вариантам осуществления около 100 мкл фармацевтического состава, содержащегося в резервуаре, доставляется в организм пациента с помощью одного приведения в действие, и указанный объем содержит менее чем около 2,5 мг эpineфрина. Согласно некоторым вариантам осуществления около 100 мкл фармацевтического состава, содержащегося в резервуаре, доставляется в организм пациента с помощью одного приведения в действие, и указанный объем содержит от около 0,5 мг до около 2,5 мг эpineфрина. Согласно некоторым вариантам осуществления около 100 мкл фармацевтического состава, содержащегося в резервуаре, доставляется в организм пациента с помощью одного приведения в действие, и указанный объем содержит около 0,5 мг, около 0,6 мг, около 0,7 мг, около 0,8 мг, около 0,9 мг, около 1,0 мг, около 1,1 мг, около 1,2 мг, около 1,3 мг, около 1,4 мг, около 1,5 мг, около 1,6 мг, около 1,7 мг, около 1,8 мг, около 1,9 мг, около 2,0 мг, около 2,1 мг, около 2,2 мг, около 2,3 мг, около 2,4 мг или около 2,5 мг эpineфрина.

[00379] Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтический состав дополнительно содержит одно или более вспомогательных веществ, выбранных из воды, EDTA и хлорида натрия. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтический состав дополнительно содержит хлорид бензалкония.

[00380] Согласно некоторым вариантам осуществления около 100 мкл водного фармацевтического состава, содержащегося в резервуаре, доставляется в организм пациента с помощью одного приведения в действие, и указанный объем содержит эpineфрин, додецилмальтозид или хлорид бензалкония, или комбинацию додецилмальтозида и хлорида бензалкония, EDTA и NaCl.

[00381] Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтический состав практически не содержит противомикробных консервантов.

[00382] Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтический состав дополнительно содержит соединение, которое действует как консервант, усилитель абсорбции и/или катионное поверхностно-активное вещество; изотонирующее средство; стабилизирующее средство; и определенное количество кислоты или основания, достаточное для достижения pH от около 3,5 до около 6,0. Применение усилителей абсорбции, таких как алкилсахариды, циклодекстрины и хитозаны, может обеспечить

повышение скорости абсорбции эpineфрина. В целом усилители абсорбции обеспечивают улучшенные фармакокинетические показатели, такие как повышенная C_{max} , сниженное T_{max} и пропорциональность дозы, в сравнении как с внутримышечными составами, так и интраназальными составами, которые не содержат усилителя абсорбции. Не вдаваясь в теорию, такие усилители абсорбции обычно действуют посредством воздействия на два основных механизма абсорбции при назальном введении: параклеточный транспорт посредством открытия плотных контактов между клетками и трансцеллюлярный транспорт или трансцитоз через клетки посредством везикул в качестве носителей.

[00383] Некоторые усиливающие абсорбцию вспомогательные вещества могут изменять пути параклеточного и/или трансцеллюлярного транспорта, другие могут увеличивать период времени удержания в носовой полости или предотвращать метаболические превращения. Без усилителя абсорбции ограничение по молекулярной массе для абсорбции при назальном введении составляет около 1 кДа, тогда как введение лекарственных средств в сочетании с усилителями абсорбции может обеспечивать возможность абсорбции молекул весом 1-30 кДа. Интраназальное введение большинства усилителей абсорбции, однако, может вызвать повреждение слизистой оболочки носа. Maggio, *J. Excipients and Food Chem.* 5(2):100-12, 2014. Примеры усилителей абсорбции включают аprotинин, хлорид бензалкония, бензиловый спирт, каприновую кислоту, церамиды, хлорид цетилпиридиния, хитозан, циклодекстрины, дезоксихолевую кислоту, деканоилкарнитин, EDTA, гликохолевую кислоту, гликодезоксихолевую кислоту, гликофуrol, гликозилированные сфингозины, глициретиновые кислоты, 2-гидроксипропил- β -циклодекстрин, лаурет-9, лауриновую кислоту, лауроилкарнитин, лаурилсульфат, лизофосфатидилхолин, ментол, полоксамер 407, полоксамер F68, поли-L-аргинин, полиоксиэтилен-9-лауриловый эфир, полисорбат 80, пропиленгликоль, сапонин квиллайи, салициловую кислоту, β -ситостерол- β -D-глюкозид, кокоат сахарозы, таурохолевую кислоту, тауродезоксихолевую кислоту, тауродигидрофузидовую кислоту и алкилсахариды, такие как додецилмальтозид, тетрадецилмальтозид и додеканоат сахарозы.

[00384] Эpineфрин необязательно может находиться в виде фармацевтически приемлемой соли, включая фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты, полученные из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот, включая неорганические и органические кислоты. Репрезентативные кислоты включают без ограничения уксусную, бензолсульфоновую, бензойную, камфорсульфоновую, лимонную, этансульфоновую, дихлоруксусную, муравьиную, фумаровую, глюконовую, глутаминовую, гиппуровую, бромистоводородную, соляную, изэтионовую, молочную, малеиновую, яблочную, миндальную, метансульфоновую, муциновую, азотную,

щавелевую, памовую, пантотеновую, фосфорную, янтарную, серную, винную, щавелевую, п-толуолсульфоновую и т. д. Соли присоединения кислоты можно получать как прямые продукты синтеза соединений. В качестве альтернативы, свободное основание можно растворять в подходящем растворителе, содержащем соответствующую кислоту, и соль выделять путем выпаривания растворителя или с помощью другого метода разделения соли и растворителя. Соль может образовывать сольваты со стандартными низкомолекулярными растворителями, при этом применяют известные специалисту в данной области способы.

[00385] Согласно определенным вариантам осуществления устройство наполняют фармацевтическим составом с использованием стерильного наполнения.

[00386] Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтический состав является химически устойчивым при хранении в течение около двенадцати месяцев при около 25°C и около 60% относительной влажности и около шести месяцев при около 40°C и около 75% относительной влажности.

[00387] Согласно некоторым вариантам осуществления интраназально вводимый эпинефрин доставляется в виде водного раствора, водной суспензии, водной эмульсии, неводного раствора, неводных суспензий, неводной эмульсии, раствора с галогенизированным углеводородом в качестве пропеллента(-ов) или в виде сухого порошка. Согласно некоторым вариантам осуществления водные составы распыляются в ноздрю. Согласно некоторым вариантам осуществления водные составы распыляются с помощью небулайзера для жидких растворов, в которых используется либо гидравлическое, либо ультразвуковое распыление. В случае систем на основе пропеллентов могут применяться подходящие дозированные аэрозольные ингаляторы (pMDI). В случае сухих порошков можно применять порошковые ингаляторы (DPI), которые способны эффективно диспергировать лекарственное средство.

[00388] Применяемые обычно пропелленты включают хлорфторуглероды, гидрохлорфторуглероды, гидрофторуглероды, углеводороды и сжатые газы.

[00389] Согласно некоторым вариантам осуществления интраназально вводимый эпинефрин доставляется в виде назального аэрозоля, образуемого назальными дозированными аэрозольными ингаляторами (pMDI). Согласно некоторым вариантам осуществления pMDI представляет собой pMDI с гидрофторалканом (HFA) для назального применения. Как и насосы для распыления, назальные pMDI обеспечивают локализованное оседание на передней части отличного от реснитчатого эпителия преддверия носа и в передних частях узкого носового клапана, однако вследствие быстрого испарения распыляемой струи, доставляемой с помощью pMDI, проблема значимого «вытекания» становится неактуальной.

[00390] Согласно некоторым вариантам осуществления эпинефрин доставляется с помощью небулайзера. В небулайзерах применяются сжатые газы (атмосферный воздух, кислород и азот), или ультразвуковая или механическая энергия для преобразования медицинских растворов и суспензий в мелкие капли аэрозоля, которые могут непосредственно вдыхаться носом. Более мелкие частицы и низкая скорость распыляемого аэрозоля обеспечивают повышение проникновения к целевым сайтам в среднем и верхнем носовых ходах и придаточных пазухах носа.

[00391] Согласно некоторым вариантам осуществления эпинефрин доставляется с помощью пульсирующей подачи аэрозоля, генерируемого посредством перфорированной вибрирующей мембраны. Согласно некоторым вариантам осуществления небулайзер с пульсирующей мембраной представляет собой VibrENT (PARI Pharma GmbH). Согласно некоторым вариантам осуществления эпинефрин доставляется с помощью пульсирующей подачи аэрозоля с сочетанием с техникой дыхания.

[00392] Согласно некоторым вариантам осуществления эпинефрин доставляется с помощью технологии доставки Bi-Directional™ (например, системы опосредованной выходом доставки (Exhalation Delivery Systems) (EDS) Bi-Directional™; OptiNose).

[00393] Согласно некоторым вариантам осуществления эпинефрин доставляется с помощью атомайзера. Согласно некоторым вариантам осуществления атомайзер представляет собой портативный атомайзер на батарейках, предназначенный для назальной доставки лекарственных средств. Согласно некоторым вариантам осуществления атомайзер распыляет жидкости путем образования вихревого потока, направленного на капли, выходящие из устройства. Такие устройства включают атомайзер ViaNase™ (от Kurve Technology Inc., Линвуд, Вашингтон, США). Согласно некоторым вариантам осуществления атомайзер представляет собой атомайзер для назальной доставки, приводимый в действие газообразным азотом под высоким давлением.

[00394] Согласно некоторым вариантам осуществления интраназально вводимый эпинефрин доставляется с помощью устройства для доставки назального порошка. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство для доставки назального порошка представляет собой ингалятор для доставки назального порошка, спрей для доставки назального порошка или инсуффлятор для доставки назального порошка. Порошковые спреи обычно имеют сжимаемый отсек для создания давления, которое при сбросе создает струю частиц порошка, весьма похожую на таковую жидкого спрея. В случае активируемых вдохом ингаляторов требуются, чтобы пользователь использовал свой вдох для вдыхания порошка в ноздрю из блистера или капсулы. Назальные инсуффляторы состоят из ротовой части и носовой части, которые сообщаются по текучей среде. Доставка

происходит, когда субъект осуществляет выдох в ротовую часть устройства с закрытием небной занавески, и поток воздуха переносит частицы порошка в нос через носовую часть устройства.

[00395] Согласно некоторым вариантам осуществления ингалятор для доставки назального порошка представляет собой блистерный порошковый ингалятор. Обычно блистер протыкается перед применением, и носовая часть устройства помещается в одну ноздрю. Субъект закрывает другую ноздрю пальцем и вдыхает порошок в нос. Репрезентативные устройства включают BiDose™/Prohaler™ и Twin-lizer™.

[00396] Репрезентативные спреи для доставки назального порошка включают без ограничения UnidoseDP™, Fit-lizer™, Monopowder™, SoluVent™.

[00397] Согласно некоторым вариантам осуществления спрей для доставки назального порошка представляет собой капсульное однодозовое устройство для доставки порошка. Согласно одному такому варианту осуществления капсульное однодозовое устройство для доставки порошка состоит из камеры, которая отрезает верх и низ капсулы при вставке. Пластиковая камера сжимается вручную, сжатый воздух проходит через односторонний клапан и капсулу при приведении в действие, и порошок выпускается.

[00398] Согласно некоторым вариантам осуществления спрей для доставки назального порошка состоит из заполненного воздухом отсека, который сжимается до тех пор, пока штифт не разорвет мембрану для сброса давления, в результате чего выпускается струя порошка.

[00399] Согласно некоторым вариантам осуществления спрей для доставки назального порошка состоит из плунжера, который при нажатии создает положительное давление, которое разрывает мембрану и выталкивает порошок.

[00400] Согласно некоторым вариантам осуществления в случае инсуффлятора для доставки назального порошка требуется, чтобы субъект подул в один конец трубки, при этом другой конец вводится в преддверие ноздри.

[00401] Согласно некоторым вариантам осуществления интраназально вводимый эпинефрин доставляется с помощью устройства доставки, приводимого в действие выдохом, Bi-Directional™. В устройстве для назальной доставки, приводимом в действие выдохом, Bi-Directional™, для доставки лекарственного средства в нос используется выдыхаемый воздух. Приводимые в действие выдохом устройства Bi-Directional™ состоят из ротовой части и герметизирующей носовой части, имеющей оптимизированную форму усеченного конуса и удобную поверхность, которая механически расширяет первую часть носового клапана. Пользователь вставляет герметизирующую носовую часть устройства в одну ноздрю до тех пор, пока она плотно не примкнет к гибкой мягкой ткани отверстия

ноздри, и в этот момент она механически расширяет узкую щелевидную часть носового клапана в области треугольного хряща. Затем пользователь выдыхает через прикрепленную к ней ротовую часть устройства. При выдохе через ротовую часть устройства, преодолевая сопротивление устройства, мягкое небо (или небная занавеска) автоматически поднимается под действием положительного давления в ротоглотке, изолируя носовую полость от остальной части дыхательной системы. Благодаря герметизирующей носовой части устройства динамическое давление, которое передается от рта через устройство к носу, дополнительно расширяет щелевидные носовые каналы. Такой активируемый выдохом механизм обеспечивает высвобождение жидкости или частиц порошка в воздушный поток, который входит в одну ноздрю, полностью проходит вокруг носовой перегородки и выходит через противоположную ноздрю. Для активации высвобождения лекарственного средства в устройствах, в которых используется такой подход, применяется ручной запуск или механизмы, автоматически запускаемые потоком и/или под давлением.

Однодозовые устройства

[00402] Согласно определенным вариантам осуществления устройство представляет собой однодозовое устройство, причем фармацевтический состав присутствует в одном резервуаре, и причем терапевтически эффективное количество эпинефрина доставляется, по сути, с помощью одного приведения в действие устройства.

[00403] Также в настоящем документе представлено одноразовое предварительно заправленное устройство, выполненные с возможностью назальной доставки фармацевтического состава в организм пациента путем введения в ноздрю пациента с помощью одного приведения в действие устройства, имеющее один резервуар, содержащий около 100 мкл раскрытого в настоящем документе фармацевтического состава.

[00404] Согласно определенным вариантам осуществления устройство можно приводить в действие одной рукой.

[00405] Согласно определенным вариантам осуществления время доставки составляет менее чем около 30 секунд. Согласно определенным вариантам осуществления время доставки составляет менее чем около 25 секунд. Согласно определенным вариантам осуществления время доставки составляет менее чем около 20 секунд. Согласно определенным вариантам осуществления время доставки составляет менее чем около 15 секунд.

[00406] Согласно определенным вариантам осуществления доверительный интервал 90% для дозы, доставляемой за одно приведение в действие, составляет \pm около 2%. Согласно определенным вариантам осуществления доверительный интервал 95% для дозы, доставляемой за одно приведение в действие, составляет \pm около 2,5%.

[00407] Согласно определенным вариантам осуществления после назальной доставки состава в организм пациента, менее чем около 20%, менее чем около 15%, менее чем около 10%, или менее чем около 5% состава вымывается из носовой полости посредством стекания в носоглотку или наружу, как предусмотрено выше.

[00408] Согласно определенным вариантам осуществления указанный состав является химически устойчивым при хранении в течение около двенадцати месяцев при около 25°C и около 60% относительной влажности и около шести месяцев при около 40°C и около 75% относительной влажности.

Двудозовые устройства

[00409] Согласно определенным вариантам осуществления указанное устройство представляет собой двудозовое устройство, причем первый объем указанного состава присутствует в первом резервуаре, а второй объем указанного состава присутствует во втором резервуаре, и причем указанное терапевтически эффективное количество доставляется, по сути, с помощью первого приведения в действие указанного устройства, в первую ноздрю указанного пациента, и с помощью второго приведения в действие указанного устройства, во вторую ноздрю указанного пациента.

[00410] Согласно определенным вариантам осуществления указанный первый объем и указанный второй объем суммарно равняются не более чем около 380 мкл.

[00411] Согласно определенным вариантам осуществления около 100 мкл указанного первого объема указанного состава доставляется с помощью указанного первого приведения в действие.

[00412] Согласно определенным вариантам осуществления около 100 мкл указанного второго объема указанного состава доставляется с помощью указанного второго приведения в действие.

[00413] Согласно определенным вариантам осуществления указанное двудозовое устройство приводится в действие одной рукой.

[00414] Согласно определенным вариантам осуществления время доставки составляет менее чем около 30 секунд. Согласно определенным вариантам осуществления время доставки составляет менее чем около 25 секунд. Согласно определенным вариантам осуществления время доставки составляет менее чем около 20 секунд. Согласно определенным вариантам осуществления время доставки составляет менее чем около 15 секунд.

[00415] Согласно определенным вариантам осуществления доверительный интервал 90% для дозы, доставляемой за одно приведение в действие, составляет \pm около 2%. Согласно определенным вариантам осуществления доверительный интервал 95% для дозы,

доставляемой за одно приведение в действие, составляет \pm около 2,5%.

[00416] Согласно определенным вариантам осуществления после назальной доставки состава в организм пациента, менее чем около 20%, менее чем около 15%, менее чем около 10%, или менее чем около 5% состава вымывается из носовой полости посредством стекания в носоглотку или наружу.

[00417] Также представлены варианты осуществления, в которых любой вышеприведенный вариант осуществления можно комбинировать с любым одним или более из таких вариантов осуществления, при условии, что комбинация не является взаимоисключающей.

Показания

[00418] Также представлены составы и устройства для применения в лечении состояний, опосредованных адренергическими рецепторами, и/или одного или более их симптомов, и способы лечения таких состояний, включающие введение составов и применение раскрытых в настоящем документе устройств.

[00419] Согласно определенным вариантам осуществления состояние предусматривает (1) лечение острой гиперчувствительности, такой как реакция гиперчувствительности 1 типа (как, например, анафилактическая реакция (системная аллергическая реакция) на продукты питания, лекарственные средства, сыворотку животных, укусы насекомых и укусы жалящих насекомых и другие аллергены, см. ниже), (2) лечение острых приступов астмы, направленное на ослабление бронхоспазма, не поддающегося контролю с использованием ингаляционного или подкожного введения других растворов лекарственного средства, (3) лечение и профилактику остановки сердца и/или приступов атриовентрикулярной (A-V) блокады с подобными судорогам обмороками (синдром Морганьи - Адамса - Стокса), (4) повышение среднего артериального давления у взрослых пациентов с гипотонией, ассоциированной с септическим шоком, (5) индукцию и поддержание мириаза в ходе внутриглазной операции.

[00420] Согласно определенным вариантам осуществления реакция гиперчувствительности 1 типа (системная аллергическая реакция) выбрана из аллергической астмы, аллергического конъюнктивита, аллергического ринита (поллиноза), анафилаксии, ангионевротического отека, аллергической сыпи (крапивницы), эозинофилии, аллергии на антибиотики (например, на пенициллин или цефалоспорин) и пищевой аллергии (например, на арахис или морепродукты).

[00421] Согласно определенным вариантам осуществления реакция гиперчувствительности 1 типа (системная аллергическая реакция) представляет собой анафилаксию.

[00422] Симптомы анафилаксии включают крапивницу, генерализованный зуд, заложенность носа, хрипение, затрудненное дыхание, кашель, цианоз, резкую слабость, головокружение, спутанность сознания, невнятную речь, учащенный пульс, пальпитацию, тошноту и рвоту, боль или спазмы в животе, покраснение или воспаление кожи, раздувание крыльев носа и втяжение межреберных промежутков.

[00423] Согласно определенным вариантам осуществления симптом реакции гиперчувствительности 1 типа (системной аллергической реакции) выбран из генерализованной крапивницы (аллергической сыпи), зуда (сыпи), прилива, отека (ангионевротического отека) пораженных тканей, чувства жжения кожи (часто встречается у пациентов с ангионевротическим отеком), отека языка или горла, респираторных симптомов, таких как диспноэ, хрипы или свистящее дыхание, спазма коронарной артерии, инфаркта миокарда, аритмии или остановки сердца (у пациентов с сопутствующей коронарной болезнью сердца наблюдается повышенный риск эффектов со стороны сердца), тахикардии, брадикардии и рефлекса Бецоляда—Яриша.

[00424] Согласно определенным вариантам осуществления реакция гиперчувствительности 1 типа (системная аллергическая реакция) вызвана жалящими насекомыми (например, из отряда Hymenoptera, который включают пчел, ос, шершней, общественных ос и огненных муравьев), кусающими насекомыми (например, триатомовыми клопами, кровососущими комарами), аллерговакцинацией, продуктами питания, лекарственными средствами, веществами для диагностических исследований (например, радиоконтрастными средами) и другими аллергенами, а также она предусматривает идиопатическую анафилаксию или анафилаксию, связанную с физической нагрузкой.

[00425] Согласно определенным вариантам осуществления остановка сердца представляет собой внебольничную остановку сердца.

[00426] Также представлены варианты осуществления, в которых любой вышеприведенный вариант осуществления можно комбинировать с любым одним или более из таких вариантов осуществления, при условии, что комбинация не является взаимоисключающей.

Примеры

[00427] Следующие примеры представлены исключительно с целью иллюстрации, и не ограничивают объем представленной в настоящем документе формулы изобретения.

Пример 1. Составы на основе эpineфрина для клинического применения

[00428] Описывается репрезентативная процедура получения составов для клинического применения. Раствор вспомогательных веществ для состава (FES) можно готовить заранее (за 7 дней) и хранить при комнатной температуре. Маточный раствор эpineфрина (ESS) должен быть свежим в пределах 72 часов до осуществления дозирования, защищен от света и избыточного окисления и храниться при 2-8°C за 2 часа до применения. Из смеси равных объемов подвергнутых стерилизующей фильтрации FES и ESS будет образован раствор эpineфрина, додецилмальтозида (DDM), EDTA, хлорида бензалкония (BZK) в солевом растворе для применения в описанных ниже протоколах клинических исследований.

[00429] Партию раствора вспомогательных веществ для состава (FES) объемом 200 мл готовят путем отвешивания 0,80 г (0,75-0,85 г) EDTA в мерную колбу на 200 мл и растворения в ~150 мл стерильного солевого раствора; взвешивания 1,00 г (0,95-1,05 г) Intravail® DDM, переноса в количественном соотношении в раствор EDTA и смешивания до растворения (раствор должен быть прозрачным и бесцветным); при необходимости, с применением легкого вспомогательного нагревания (40-60°C) раствора, а затем охлаждения до комнатной температура сразу после растворения; добавления требуемого количества раствора BZK (или добавления BZK в виде твердого вещества) и добавления к перемешиваемой смеси Intravail®/EDTA; добавления соответствующего количества 1 N HCl до достижения pH 4 (например, примерно 20 мл) и разведения стерильным солевым раствором до достижения требуемого объема и перемешивания до тех пор, пока смесь не станет однородной. pH раствора FES можно измерить и записать.

[00430] Маточный раствор эpineфрина (ESS) с концентрацией 10 мг/мл должен быть свежеприготовленным, защищен от света (например, с использованием фольги, с применением осветительных приборов коричневого цвета и т. д.) и применяться в пределах 72 часов до осуществления дозирования. Для составления 100 мл партии конечного продукта в концентрации 10 мг/мл необходимо: убедиться, что мерная колба на 100 мл обернута фольгой перед добавлением раствора FES; добавить 50 мл раствора FES в каждую из двух обернутых фольгой колб на 100 мл (50 мл на колбу); взвесить и добавить 1,0 г (0,95-1,05 г) эpineфрина (E4250 Sigma Aldrich) в каждую из двух колб на 100 мл; перемешать содержимое каждой из них до однородности; измерить и записать pH в каждой колбе.

[00431] Конечные составы для введения дозы (FDF) готовят путем заполнения

Ингредиенты	Количество на мл							
USP (мг)								
BZK USP (мг)	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Хлорид натрия USP (мг)	8,23	8,23	8,23	8,23	8,23	8,23	8,23	8,23
1 N HCl (мл)	0,051	0,051	0,051	0,051	0,051	0,051	0,051	0,051
0,1 N HCl и/или 0,1 NaOH	Доведение до pH 3,8-4,2							
Очищенная вода, Millipore, тип I	Доведение до 1 мл							

Таблица 4. Репрезентативные составы на основе эpineфрина для клинического применения.

Ингредиенты	Количество на мл							
(-)-Эpineфрин USP (мг)	10	10	10	10	10	10	10	10
Додецилмальтозид (DDM) (мг)	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Динатриевая соль EDTA USP (мг)	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Хлорид бензалкония USP (мг)	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Хлорид натрия USP (мг)	8,23	8,23	8,23	8,23	8,23	8,23	8,23	8,23
Бутилированный гидроксианизол (БНА) (мг)	-	0,1	0,1	-	-	-	-	-
Кислоты лимонной моногидрат (мг)	-	-	0,42	-	4,2	-	4,2	-
Изоаскорбиновая кислота (мг)	-	-	-	0,1	0,1	-	-	-
D-α-токоферол полиэтиленгликоль	-	-	-	-	-	5,0	5,0	-

Ингредиенты	Количество на мл							
1000 сукуцинат (мг)								
Метабисульфит натрия (мг)	-	-	-	-	-	-	-	0,05
1 N HCl	0,051 мл							
0,1 N HCl	Доведение до pH 3,8-4,2							
0,1 NaOH	Доведение до pH 3,8-4,2							
Очищенная вода, Millipore, тип I	Доведение до 1 мл							

Пример 2. Протоколы клинических исследований

[00433] Следующие протоколы клинических исследований выполняются, или могут быть выполнены, с участием здоровых волонтеров для оценки безопасности, оптимального введения дозы и фармакокинетических показателей интраназально вводимого эпинефрина.

Пример 2А: Первое клиническое исследование.

[00434] *Цель.* Первичной целью этого исследования была оценка сравнительной биодоступности эпинефрина после интраназального введения и внутримышечного введения в виде внутримышечно вводимого эпинефрина, доставляемого с помощью автоинжектора, здоровым волонтерам натошак. Вторичной целью была оценка безопасности и переносимости эпинефрина для интраназального (IN) применения у здоровых волонтеров.

[00435] *Дизайн исследования* Проводили открытое рандомизированное перекрестное исследование фазы 1 с двумя схемами лечения и с применением однократной дозы, которое состояло из периода скрининга, периода определения исходного состояния и периода открытого лечения. В ходе периода скрининга субъекты проходили скрининг за 21 день до начала фазы открытого лечения в рамках исследования. В ходе периода определения исходного состояния в пределах 24 часов до введения дозы проводили первичные оценки; в некоторых случаях скрининговые визиты и визиты для оценки исходного состояния можно было объединять, если все оценки проводились в пределах 24 часов до введения дозы.

[00436] В ходе периода открытого лечения двенадцать (12) подходящих для участия в исследовании субъектов рандомизировали после ночного голодания для получения однократных 0,3 мг доз интраназально вводимого эпинефрина и внутримышечно вводимого эпинефрина, доставляемого с помощью автоинжектора. Образцы крови отбирали через 360 минут после введения дозы. Введения были разделены периодом вымывания продолжительностью минимум 24 часа. Оценки безопасности проводили в каждый день исследования и субъектов отпускали после проведения оценок на предмет необходимости во внебольничном уходе в день 1. За субъектами наблюдали в течение 6 часов после введения последней дозы исследуемого лекарственного средства.

[00437] Образцы плазмы крови от всех субъектов, завершивших два периода исследования, подвергали анализу. Образцы крови для измерения концентраций в плазме крови эпинефрина, норэпинефрина и дигидроксифенилгликоля (DHPG) (метаболит) отбирали до введения дозы (0, до введения препарата) и через 2, 4, 6, 8, 10, 12,5, 15, 20, 25, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240 и 360 минут после введения дозы. Фактические моменты отбора образцов крови могут варьироваться следующим образом: 1) ± 1 минута для отбора образцов в интервале 2-20 минут, 2) ± 2 минуты для отбора образцов в интервале 25-90 минут и 3) ± 5 минут для отбора образцов в интервале 120-360 минут. Фактические моменты времени отбора образцов записывали.

[00438] *Исследуемые лекарственные средства и введение.* Каждая IN-доза интраназального состава на основе эпинефрина объемом 100 мкл содержала, помимо 0,3 мг эпинефрина, 0,25% (вес/объем) додецилмальтозида (0,25 мг), 0,04% (вес/объем) хлорида бензалкония (BZK) (0,04 мг), этилендиаминтетрауксусную кислоту (EDTA) в 10 мМ ацетатном буфере с pH 4,0. Внутримышечно вводимый эпинефрин, доставляемый с помощью автоинжектора, доставлялся в виде 0,3 мг эпинефрина с помощью внутримышечной инъекции.

[00439] Субъекты воздерживались от принятия пищи перед введением либо IN-, либо IM-эпинефрина. Каждые 100 мкл спрея вводили в левую ноздрю посредством коммерчески доступного многодозового распыляющего устройства для назального применения, продаваемого Aptar Pharma. Заправку устройства (для 5-кратного приведения в действие) проводили в вытяжном шкафу или запорочном боксе в пределах 30 минут до введения дозы субъекту.

[00440] *Участники.* Исследование включало здоровых взрослых волонтеров мужского пола (до 12) в возрасте от 18 до 55 лет включительно, предоставивших подписанное информированное согласие. Другие критерии включения предусматривали: вес тела более 50 кг; индекс массы тела от 18 до 28 кг/(рост в м)² (BMI) включительно;

отсутствие в анамнезе гипертонии и сердечно-сосудистого заболевания; артериальное давление и частота сердечных сокращений в пределах нормального диапазона при скрининге и на исходном уровне; отсутствие клинически значимых обнаруженных отклонений в анамнезе, при физикальном обследовании, на электрокардиограмме ($QTcF < 450$ мсек) или аномальных результатов клинико-лабораторных исследований в ходе скрининга; и согласие оставаться в амбулаторных условиях до конца исследования и готовность соблюдать все необходимые процедуры исследования.

[00441] Критерии исключения включали: наличие в анамнезе клинически значимого заболевания желудочно-кишечного тракта, почек, печени, неврологического заболевания, заболевания со стороны кроветворных органов, эндокринного, онкологического, респираторного, иммунологического, психического или сердечно-сосудистого заболевания, тяжелых сезонных или несезонных аллергических реакций, носовые полипы, носовые проколы или любые другие нарушения в отношении носового канала, которые могут препятствовать введению назального спрея или другое состояние, которое, по мнению главного исследователя, может поставить под угрозу безопасность субъекта или повлиять на обоснованность результатов исследования; курение в пределах 6 месяцев до проведения скрининга; значимое травматическое повреждение, радикальная хирургия или открытая биопсия в пределах 30 дней до скрининга в рамках исследования; наличие в анамнезе аллергических или нежелательных ответов на эпинефрин или любой сопоставимый или подобный препарат; неправильная диета (как, например, диета, сильно ограничивающая потребление основных групп продуктов питания [например, кетогенная диета], ограничения по калориям [например, при голодании] и/или необходимость применения ежедневных добавок в качестве замены продуктов питания, обычно употребляемых во время принятия пищи), в течение четырех (4) недель до исследования; сдачу крови или плазмы крови в пределах 30 дней до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства; участие в клиническом испытании в пределах 30 дней до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства (неинтервенционное испытание допускается); недостаточный или сложный доступ к венам, что может поставить под угрозу качество или временной режим взятия образцов для РК; положительный результат анализа крови на наличие ВИЧ, поверхностный антиген вируса гепатита В (HbSAg) или гепатита С или положительный результат анализа мочи на наличие спирта (тест с использованием слюны можно использовать в начале исследования), препаратов, вызывающих зависимость, или котинина.

[00442] Кроме того, в ходе исследования субъектам не разрешалось: принимать безрецептурные препараты, включая витамины и добавки, в течение семи (7) дней до

исследования; применять любой отпускаемый по рецепту лекарственный препарат в пределах 14 дней до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства или в ходе исследования, за исключением таковых, одобренных главным исследователем и медицинским наблюдателем; применять пероральные и/или назальные противоотечные средства в пределах 14 дней до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства или в ходе исследования; курить или употреблять табачные продукты в течение шести (6) месяцев до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства и на протяжении исследования; или выполнять интенсивные физические упражнения в ходе ограниченного периода исследования.

[00443] *Безопасность.* Собирали и анализировали данные о нежелательных явлениях для оценки безопасности и переносимости интраназально (IN) вводимого эпинефрина. Другие меры безопасности включали измерение физиологических показателей. Объективные показатели раздражения в носу оценивали после каждого введения исследуемого лекарственного средства с применением 6-значного (0 → 5) балла. Присвоение баллов проводилось квалифицированным наблюдателем на основе оценки состояния слизистой оболочки носа до введения дозы (исходный уровень) и через 30 (± 5 мин) минут и 1 (± 10 мин), 2 (± 15 мин), 4 (± 30 мин) и 6 (± 30 мин) часов после введения дозы. Раздражение оценивали путем определения степени воспаления и кровотечения слизистой оболочки. Субъекты должны были сообщать о любых случаях кровотечения или воспаления в промежутках между фактическими моментами времени оценки.

[00444] Для оценки острой боли после каждого введения интраназально (IN) вводимого эпинефрина в качестве лекарственного препарата применяли неограниченную визуальную аналоговую шкалу (VAS), состоящую из горизонтальной прямой линии длиной 10 см (100 мм). Концы шкалы определялись как крайние пределы болевых ощущений: 0 = боль отсутствует, 10 = очень сильная боль. Субъектов просили отметить точку на шкале, которая лучше всего описывает интенсивность их боли и дискомфорта непосредственно перед введением дозы (исходный уровень) и через 15 (± 2 мин) и 30 (± 5 мин) минут, и 1 (± 10 мин) час после введения дозы. Отмеченное место в каждый момент времени измеряли и записывали как зарегистрированный балл.

[00445] *Фармакокинетический анализ.* Фармакокинетические параметры для эпинефрина, норэпинефрина и DHPG рассчитывали с применением некомпартментного анализа: максимальная концентрация в плазме крови (C_{\max}), время до достижения C_{\max} (t_{\max}), площадь под кривой до конечного момента времени, когда концентрация равна или превышает нижний предел количественного обнаружения [$AUC_{(0-t)}$], и до бесконечности

[$AUC_{(inf)}$], константа скорости элиминации (λ_z) и период полувыведения ($t_{1/2}$), и, в случае исключительно эпинефрина, клиренс (CL/F) и объем распределения (V_z/F), не учитывающий поправки на биодоступность (F).

[00446] Фармакокинетический анализ не по стандартам GCP проводили с применением WinNonlin версии 7.0. Нижний предел количественного обнаружения для биологического анализа составлял 20 пг/мл. Концентрации в плазме крови, обозначенной как BLQ, было присвоено значение 20 пг/мл. Фармакокинетические параметры C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ и $AUC_{(inf)}$ для эпинефрина, норэпинефрина и DHPG сравнивали в рамках схем введения дозы с применением модели дисперсионного анализа (ANOVA) со схемой введения дозы, промежутками времени, последовательностью и субъектом в рамках последовательности в качестве категориальных переменных с применением натуральных логарифмов значений данных. C_{max} с поправкой на исходный уровень рассчитывали как C_{max} без поправки – концентрация до введения дозы. AUC_{0-t} с поправкой на исходный уровень рассчитывали как AUC_{0-t} без поправки – концентрация до введения дозы $\times t_{посл.}$. Доверительный интервал (90%) был задан для средних геометрических соотношений трех параметров сравнения интраназально и внутримышечно вводимого эпинефрина с использованием логарифмически преобразованных данных и двух односторонних проверок по критерию Стьюдента. Значения точечных оценок и границ доверительного интервала будут экспоненцированы обратно к изначальной размерности. Сопоставимость между интраназально вводимым (IN) эпинефрином и внутримышечно вводимым эпинефрином определяли по геометрическим средним значениям соотношений и 90% доверительным интервалам для трех параметров.

[00447] *Результаты.* Средняя концентрация эпинефрина в плазме крови после IN-введения оставалась значимо ниже таковой эпинефрина после применения внутримышечно вводимого эпинефрина, доставляемого с помощью автоинжектора, на протяжении всего исследования, как показано на **фиг. 3**. Интраназальное введение эпинефрина с применением вышеупомянутого интраназального состава на основе эпинефрина обеспечивало значимо более низкую экспозицию (C_{max} и AUC_{0-t}) исходного соединения эпинефрина в сравнении с таковой в случае внутримышечно вводимого эпинефрина, доставляемого с помощью автоинжектора, как показано ниже в таблице 5. Связанные с препаратом нежелательные явления не регистрировались. pH составлял от 3 до 4.

Таблица 5. Внутримышечное и интраназальное введение эпинефрина.

	0,3 мг внутримышечно			0,3 мг интраназально		
	C_{max} (нг/мл)	AUC _{0-t} (час*нг/мл)	t_{max} (мин)	C_{max} (нг/мл)	AUC _{0-t} (час*нг/мл)	t_{max} (мин)
Среднее	333	19878	18	83	8932	53
SD	196	6051		53	6385	
Минимальное	71	7493	6	19	767	2
Медианное значение	311	19606	20	83	7771	23
Максимальное	729	30381	45	222	23011	240
CV%	59	30		64	71	
Среднее геометрическое	280	18854		69	6619	
CV% для геометрического среднего	72	38		73	117	

Пример 2В: Второе клиническое исследование.

[00448] *Цель.* Первичными целями этого исследования были определение оптимальной дозы состава на основе интраназально вводимого эпинефрина (IN-Epi), которая будет применяться в исследовании и, в рамках этого же исследования, оценка сравнительной биодоступности эпинефрина после интраназального введения и внутримышечного введения путем инъекции (EpiPen®) здоровым волонтерам натошак. Вторичной целью была оценка безопасности и переносимости состава на основе интраназально вводимого эпинефрина у здоровых волонтеров.

[00449] *Дизайн исследования* Открытые, рандомизированные, перекрестные, разделенные на два периода исследования фазы 1 в двух периодах с повышением дозы и с применением однократной дозы, двух схем лечения, с участием 12 субъектов проводили следующим образом.

[00450] У трех субъектов осуществляли повышение дозы с целью определения оптимальной дозы эпинефрина. В ходе периода скрининга субъекты проходили скрининг за 28 дней до начала участия в исследовании. Впоследствии в исследование были включены три (3) субъекта, и они получали дозы IN-Epi 0,5 мг, 1,0 мг и 2,0 мг эпинефрина путем IN-введения (составленного с рН 5,5-6,0) после ночного голодания. Образцы крови отбирали через 360 минут после введения дозы. Введения были разделены периодом вымывания продолжительностью минимум 24 часа.

[00451] После этого у двенадцати субъектов оценивали сравнительную биодоступность интраназального состава и внутримышечной инъекции в открытом рандомизированном перекрестном исследовании в двух периодах с двумя схемами лечения и с применением однократной дозы, которое состояло из периода скрининга, периода определения исходного состояния и периода открытого лечения. В ходе периода скрининга субъекты проходили скрининг за 28 дней до начала исследования. В ходе периода открытого лечения двенадцать (12) подходящих для участия в исследовании субъектов рандомизировали после ночного голодания для получения однократных доз, 1,0 мг IN-Epi или 0,3 мг дозы эпинефрина, вводимого путем IM-инъекции (EpiPen®). Образцы крови отбирали через 360 минут после введения дозы. Введения были разделены периодом вымывания продолжительностью минимум 24 часа.

[00452] Оценки безопасности проводили в каждый день исследования, и субъекты могли уходить после проведения оценок на предмет необходимости во внебольничном уходе. За субъектами наблюдали в течение 6 часов после введения последней дозы исследуемого лекарственного средства.

[00453] Исследование частично осуществляли, как раскрыто выше. Для всех частей исследования, последующие процедуры проводили следующим образом.

[00454] *Исследуемые лекарственные средства и введение.* Каждая IN-доза состава на основе эпинефрина объемом 100 мкл содержала, помимо 0,5 мг, 1,0 мг, или 2,0 мг (5 мг/мл, 10 мг/мл или 20 мг/мл) IN-Epi, 0,25% (вес/объем) додецилмальтозида (0,25 мг), 0,04% (вес/объем) хлорида бензалкония (BZK) (0,04 мг) и этилендиаминтетрауксусную кислоту (EDTA) в 0,9% (вес/объем) солевом растворе, при pH 4,5 (3,5-5,0). Доставку 0,3 мг эпинефрина путем внутримышечной инъекции осуществляли с помощью коммерчески доступного EpiPen®.

[00455] Субъекты воздерживались от принятия пищи перед введением либо IN-, либо IM-эпинефрина. Каждые 100 мкл спрея вводили в левую ноздрю посредством коммерчески доступного многодозового распыляющего устройства для назального применения, продаваемого Aptar Pharma. Заправку устройства (для 5-кратного приведения в действие) проводили в вытяжном шкафу или заправочном боксе в пределах 30 минут до введения дозы субъекту.

[00456] *Участники.* В общей сложности в исследование были включены пятнадцать (15) лиц мужского пола. Образцы плазмы крови от всех субъектов, завершивших исследование, подвергали анализу. Образцы крови для измерения концентраций в плазме крови эпинефрина отбирали до введения дозы (0, до введения препарата) и через 2, 4, 6, 8, 10, 12,5, 15, 20, 25, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240 и 360 минут после введения дозы.

Фактические моменты отбора образцов крови могли варьироваться следующим образом: 1) ± 1 минута для отбора образцов в интервале 2-20 минут, 2) ± 2 минуты для отбора образцов в интервале 25-90 минут и 3) ± 5 минут для отбора образцов в интервале 120-360 минут.

[00457] *Критерии включения.* Участники: являлись лицами мужского пола в возрасте от 18 до 30 включительно; предоставили подписанное информированное согласие; характеризовались весом тела более 50 кг и индексом массы тела от 18 до 28 кг/м² включительно; не имели случаев в семье/в анамнезе гипертонии и сердечно-сосудистого заболевания в течение последних 10 лет; имели артериальное давление в пределах нормального диапазона (т. е. $< 140/90$ мм рт. ст.) при скрининге; у них не наблюдались клинически значимые обнаруженные отклонения в анамнезе, при физикальном обследовании, на электрокардиограмме (QTcF <450 мсек) или аномальные результаты клинико-лабораторных исследований в ходе скрининга; и дали согласие оставаться в амбулаторных условиях на протяжении соответствующих промежутков времени исследования и были готовы соблюдать все необходимые процедуры исследования.

[00458] *Критерии исключения.* Критерии исключения включали: наличие в анамнезе клинически значимого заболевания желудочно-кишечного тракта, почек, печени, неврологического заболевания, заболевания со стороны кроветворных органов, эндокринного, онкологического, легочного, иммунологического, психического или сердечно-сосудистого заболевания, тяжелых сезонных или несезонных аллергических реакций, носовые полипы или любые другие нарушения в отношении носового канала, которые могут препятствовать введению назального спрея или другое состояние, которое, по мнению главного исследователя, может поставить под угрозу безопасность субъекта или повлиять на обоснованность результатов исследования; курение в пределах 6 месяцев до проведения скрининга; значимое травматическое повреждение, радикальная хирургия или открытая биопсия в пределах 30 дней до скрининга в рамках исследования; наличие в анамнезе аллергических или нежелательных ответов на эпинефрин или любой сопоставимый или подобный препарат; неправильная диета (как, например, диета, сильно ограничивающая потребление основных групп продуктов питания [например, кетогенная диета], ограничения по калориям [например, при голодании] и/или необходимость применения ежедневных добавок в качестве замены продуктов питания, обычно употребляемых во время принятия пищи), в течение четырех (4) недель до исследования; сдачу крови или плазмы крови в пределах 30 дней до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства; участие в клиническом испытании в пределах 30 дней до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства; недостаточный или сложный доступ к венам, что может поставить под угрозу качество или временной режим взятия

образцов для РК; положительный результат анализа крови на наличие ВИЧ, поверхностный антиген вируса гепатита В (HbSAg) или гепатита С или положительный результат анализа мочи на наличие спирта, препаратов, вызывающих зависимость, или котинина.

[00459] Кроме того, в ходе исследования субъектам не разрешалось: принимать безрецептурные препараты, включая витамины и добавки, в течение семи (7) дней до исследования; применять любой отпускаемый по рецепту лекарственный препарат в пределах 14 дней до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства или в ходе исследования, за исключением таковых, одобренных главным исследователем и медицинским наблюдателем; применять пероральные и/или назальные противоотечные средства в пределах 14 дней до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства или в ходе исследования; курить или употреблять табачные продукты в течение шести (6) месяцев до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства и на протяжении исследования; или выполнять интенсивные физические упражнения в ходе ограниченного периода исследования.

[00460] *Безопасность.* Собирали данные о нежелательных явлениях, которые были подвергнуты или будут подвергаться анализу для оценки безопасности и переносимости IN-Epi. Другие меры безопасности будут включать измерения физиологических показателей.

[00461] Объективные показатели раздражения в носу оценивали после каждого введения исследуемого лекарственного средства с применением 6-значного (0 → 5) балла. Присвоение баллов проводилось имеющим медицинское образование наблюдателем на основе оценки состояния слизистой оболочки носа до введения дозы (исходный уровень) и через 30 (± 5 мин) минут и 1 (± 10 мин), 2 (± 15 мин), 4 (± 30 мин) и 6 (± 30 мин) часов после введения дозы. Раздражение оценивали путем определения степени воспаления и кровотечения слизистой оболочки. Субъекты также должны были сообщать о любых случаях кровотечения или воспаления в промежутках между фактическими моментами времени оценки.

[00462] Для оценки острой боли после каждого введения IN-Epi в качестве лекарственного препарата применяли неограниченную визуальную аналоговую шкалу (VAS), состоящую из горизонтальной прямой линии длиной 10 см (100 мм). Концы шкалы определялись как крайние пределы болевых ощущений: 0 = боль отсутствует, 10 = очень сильная боль. Субъектов просили отметить точку на шкале, которая лучше всего описывает интенсивность их боли и дискомфорта непосредственно перед введением дозы (исходный уровень) и через 15 (± 2 мин) и 30 (± 5 мин) минут, и 1 (± 10 мин) час после введения дозы. Отмеченное место в каждый момент времени измеряли и записывали как

			мл))	мл)				
Среднее	28,3	234	24000	12,7	586	43900	12,5	2470	166000
SD	27,4	22,4	5090	6,43	369	18400	2,5	1370	80800
CV%	96,8	9,55	21,2	50,8	63	41,8	20	55,4	48,7
Геометрическое среднее	21,1	234	23600	11,7	468	41100	12,3	2230	154000

[00466] Как можно видеть, T_{max} было ниже, а C_{max} и AUC были выше для всех доз интраназально вводимого эпинефрина, по сравнению с предыдущим исследованием. Эти тенденции становились заметнее с повышением дозы. В частности, для каждого из 1,0 и 2,0 мг составов наблюдалось T_{max} , которое было ниже такового в случае внутримышечно вводимого эпинефрина, доставляемого с помощью автоинжектора, применяемого в предыдущем исследовании, и C_{max} , которое было более высоким. AUC для всех интраназальных составов было выше, чем в случае внутримышечно вводимого эпинефрина, доставляемого с помощью автоинжектора, для всех доз.

[00467] На **фигурах 4 и 5** показаны кривые зависимости средних концентраций от времени для 0,5, 1,0 и 2,0 мг интраназальных составов на основе эпинефрина. На **фигурах 6 и 7** продублированы данные из **фигур 4 и 5**, но они накладываются на данные для вводимого с помощью автоинжектора эпинефрина из исследования 2А с целью иллюстрации различий в фармакокинетических показателях между, например, 1,0 и 2,0 мг дозами интраназально вводимого эпинефрина и эпинефрина, вводимого внутримышечно с помощью автоинжектора. На этих фигурах также представлено релевантное противопоставление **фиг. 3**, где интраназально вводимый эпинефрин был составлен в ацетатном буфере с pH 3-4.

[00468] Из результатов для части исследования с повышением дозы видно, в отличие от предыдущих исследований, что эпинефрин может быть составлен с достижением значительной биодоступности. При определенных дозах фармакокинетические показатели интраназально вводимого эпинефрина, составленного таким образом, оказываются лучшими по сравнению с таковыми в случае внутримышечно вводимого эпинефрина, доставляемого с помощью автоинжектора, с обеспечением высокой скорости абсорбции, подобной таковой при IM-инъекции, в первые 20 минут.

[00469] Результаты для части исследования, в которой сравнивали биодоступность при IN- и IM-инъекции, приведены ниже в таблицах 7-9с и на **фигурах 8 и 9**. Интраназально вводимый эпинефрин, составленный, как раскрыто выше, в дозе 1,0 мг в солевом растворе с примерно pH 4,0, вводили двенадцати субъектам; еще двенадцати субъектам вводили

внутримышечно вводимый эпинефрин, доставляемый с помощью автоинжектора (0,3 мг), в бедро. В таблице 7 ниже показаны средние значения PK-параметров для IN- и IM-эпинефрина, составленных, как раскрыто выше.

Таблица 7. Средние значения PK-параметров для IN- и IM-эпинефрина.

	1,0 мг интраназально			0,3 мг IM-инъекция в бедро		
	C_{max} (пг/мл)	AUC _{0-t} (мин*пг/мл)	t_{max} (мин)	C_{max} (пг/мл)	AUC _{0-t} (мин*пг/мл)	t_{max} (мин)
N	12	12	12	12	12	12
Минимальное	182	28102	6	64	16318	20
Максимальное	484	70450	150	560	66792	61
Геометрическое среднее	305	44221	25	236	45294	25
CV% для геометрического среднего	30	28	161	64	48	183

[00470] На **фигурах 8 и 9** также продемонстрировано, что кривая зависимости концентрации в плазме крови от времени для 1,0 мг IN-эпинефрина очень похожа на таковую для 0,3 мг. IM-эпинефрин (EpiPen®) вводили в бедро.

[00471] В таблице 8 ниже показаны данные по C_{max} и частично AUC, которые позволяют сравнить IM- и IN-пути введения. Приводится соотношение для интраназального введения в виде процента от эталонных значений AUC. Из приведенных ниже данных видно, что 1,0 мг интраназально вводимый эпинефрин может быть составлен так, что характерные для него показатели будут подобными или лучшими в сравнении с 0,3 мг внутримышечной инъекцией эпинефрина.

Таблица 8. Сравнение ключевых фармакокинетических параметров для интраназального и внутримышечного введения---соотношение, определенное как интраназальное введение/внутримышечное введение с 90% доверительным интервалом.

Зависимая переменная	Соотношение %этал.	Доверительный интервал 90%	
		Нижний	Нижний

C_{\max}	129	90	185
AUC_{0-t}	98	78	122
$AUC_{0-2\frac{1}{2}}$	85	60	120
AUC_{0-5}	74	50	109
$AUC_{0-7\frac{1}{2}}$	73	46	116
AUC_{0-10}	79	48	130
AUC_{0-15}	93	57	150
AUC_{0-20}	102	64	163

[00472] В таблицах 9а – 9с ниже показаны результаты сравнения 9а) медианного t_{\max} , 9б) распределения значений t_{\max} и 9с) процента субъектов с t_{\max} , удовлетворяющим заявленным условиям, для интраназально и внутримышечно вводимого эпинефрина.

Таблица 9а. Распределение значений t_{\max} , полученных в результате интраназального и внутримышечного введения.

Процентиль	t_{\max} (минуты)	
	Интраназальное введение	Внутримышечное введение
25%	9	6
Медианное значение (50%)	20	35
75%	79	60

Таблица 9б. Перечисленные в возрастающем порядке значения t_{\max} после интраназального и внутримышечного введения.

Интраназальное введение	Внутримышечное введение
t_{\max} (минуты)	
6	4
8	6
8	6
9	6
10	6
20	25

Интраназальное введение	Внутримышечное введение
t_{max} (минуты)	
20	25
20	35
20	45
20	60
45	60
79	60

Таблица 9с. Процент субъектов с t_{max}, удовлетворяющим заявленным условиям, после интраназального и внутримышечного введения.

Условие для t_{max} (мин.)	Процент субъектов		Число субъектов	
	Интраназальное введение	Внутримышечное введение	Интраназальное введение	Внутримышечное введение
Менее 40 мин.	83%	67%	10	8
Менее 35 мин	83%	58%	10	7
От 30 до 45 мин	8%	17%	1	2
От 30 до 40 мин	0%	8%	0	1
От 30 до 35 мин	0%	8%	0	1

[00473] IN-Epi оказался безопасным и хорошо переносимым, и для него наблюдали РК-параметры, эквивалентные, а в некоторых аспектах (например, C_{max}) лучшие, чем у вводимого с помощью автоинжектора эпинефрина.

[00474] Кроме того, на протяжении всего исследования значимых различий в РК для 1,0 мг IN-эпинефрина и 0,3 мг IM-эпинефрина не наблюдали.

Другие варианты осуществления

[00475] Также представлены варианты осуществления, в которых любой вышеприведенный вариант осуществления можно комбинировать с любым одним или более из таких вариантов осуществления, при условии, что комбинация не является взаимоисключающей. Также в настоящем документе представлены применения в лечении заболеваний или одного или более их симптомов, как раскрыто в настоящем документе, и применения в изготовлении лекарственных препаратов для лечения заболеваний или одного или более их симптомов, как раскрыто в настоящем документе, эквивалентные по объему любому раскрытому выше варианту осуществления или любой их комбинации, которая не является взаимоисключающей. В способах и применениях могут быть

использованы любые из раскрытых в настоящем документе устройств или любая их комбинация, которая не является взаимоисключающей, или любые из раскрытых в настоящем документе фармацевтических составов или любая их комбинация, которая не является взаимоисключающей.

[00476] Несмотря на то, что настоящее изобретение было описано с упоминанием конкретных деталей определенных вариантов его осуществления в вышеизложенных примерах, будет понятно, что модификации и вариации охватываются сущностью и объемом настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтический состав в виде назального спрея, содержащий от около 0,40 мг до около 2,4 мг эpineфрина или его соли в однократной дозе фармацевтического состава в виде назального спрея.

2. Состав по п. 1, где интраназальное введение субъекту однократной дозы фармацевтического состава в виде назального спрея обеспечивает концентрацию эpineфрина в плазме крови, которая является эффективной для лечения острой реакции гиперчувствительности.

3. Состав по п. 1 или п. 2, где фармацевтический состав в виде назального спрея представляет собой водный раствор, водную суспензию, водную эмульсию, неводный раствор, неводные суспензии, неводную эмульсию или сухой порошок.

4. Состав по любому из пп. 1-3, где интраназальное введение субъекту однократной дозы фармацевтического состава в виде назального спрея обеспечивает фармакокинетические показатели, подобные таковым при внутримышечной (IM) инъекции, когда доза вводится с помощью IM-инъекции в латеральную часть бедра, или абсорбцию, подобную таковой при подкожном (SC) введении, или обеспечивает показатели между указанными.

5. Состав по любому из пп. 1-3, где интраназальное введение субъекту однократной дозы фармацевтического состава в виде назального спрея обеспечивает абсорбцию, подобную таковой при подкожном (SC) введении, и при этом фармакокинетический профиль при SC-введении характеризуется C_{\max} по меньшей мере 100 пг/мл и $AUC_{0-240 \text{ мин}}$ 150 ч*пг/мл.

6. Состав по любому из пп. 1-3, где интраназальное введение субъекту однократной дозы фармацевтического состава в виде назального спрея обеспечивает абсорбцию, подобную таковой при внутримышечной (IM) инъекции.

7. Состав по любому из пп. 1-3, где интраназальное введение субъекту однократной дозы фармацевтического состава в виде назального спрея обеспечивает одну или более из следующих фармакокинетических характеристик:

- как среднее $AUC_{0-20 \text{ мин}}$, так и AUC_{0-t} составляют по меньшей мере 80% $AUC_{0-20 \text{ мин}}$ и AUC_{0-t} , которые обеспечивает внутримышечная инъекция 0,3 мг;
- среднее C_{max} , которое составляет по меньшей мере 80% C_{max} и не более 150% C_{max} , которые обеспечивает внутримышечная инъекция 0,3 мг;
- среднее t_{max} менее 45 минут; и
- абсорбция, подобная таковой при ИМ-инъекции при оптимальных условиях введения дозы в бедро.

8. Состав по любому из пп. 1-3, где интраназальное введение субъекту однократной дозы фармацевтического состава в виде назального спрея обеспечивает одну или более из следующих фармакокинетических характеристик:

- как среднее $AUC_{0-20 \text{ мин}}$, так и AUC_{0-t} составляют по меньшей мере 80% $AUC_{0-20 \text{ мин}}$ и AUC_{0-t} , которые обеспечивает внутримышечная инъекция 0,15 мг;
- среднее C_{max} , которое составляет по меньшей мере 80% C_{max} и не более 150% C_{max} , которые обеспечивает внутримышечная инъекция 0,15 мг;
- среднее t_{max} менее 45 минут; и
- абсорбция, подобная таковой при ИМ-инъекции при оптимальных условиях введения дозы в бедро.

9. Состав по любому из пп. 1-3, где интраназальное введение субъекту однократной дозы фармацевтического состава в виде назального спрея обеспечивает одну или более из следующих фармакокинетических характеристик:

- как среднее $AUC_{0-20 \text{ мин}}$, так и AUC_{0-t} составляют по меньшей мере 80% $AUC_{0-20 \text{ мин}}$ и AUC_{0-t} , которые обеспечивает внутримышечная инъекция 0,5 мг;
- среднее C_{max} , которое составляет по меньшей мере 80% C_{max} и не более 150% C_{max} , которые обеспечивает внутримышечная инъекция 0,5 мг;
- среднее t_{max} менее 45 минут; и
- абсорбция, подобная таковой при ИМ-инъекции при оптимальных условиях введения дозы в бедро.

10. Состав по любому из пп. 1-9, где однократная доза фармацевтического состава в виде назального спрея содержит от около 0,5 мг до около 2,0 мг эpineфрина или его соли.

11. Состав по любому из пп. 1-9, где однократная доза фармацевтического состава в виде назального спрея содержит от около 0,5 мг до около 1,5 мг эpineфрина или его соли.

12. Состав по любому из пп. 1-9, где однократная доза фармацевтического состава в виде назального спрея содержит от около 0,5 мг до около 0,7 мг эpineфрина или его соли.

13. Состав по любому из пп. 1-9, где однократная доза фармацевтического состава в виде назального спрея содержит около 1,0 мг эpineфрина или его соли.

14. Состав по любому из пп. 1-9, где однократная доза фармацевтического состава в виде назального спрея содержит от около 1,3 мг до около 1,5 мг эpineфрина или его соли.

15. Состав по любому из пп. 1-14, где фармацевтический состав в виде назального спрея содержит одно или более средств, усиливающих абсорбцию; и необязательно одно или более средств, выбранных из изотонирующих средств; стабилизирующих средств; консервантов; средств, маскирующих вкус; модификаторов вязкости; антиоксидантов; буферов и средств, регулирующих pH; причем pH фармацевтического состава в виде назального спрея составляет от около 2,0 до около 6,0.

16. Состав по любому из пп. 1-15, где фармацевтический состав в виде назального спрея имеет pH от около 3,0 до около 5,0.

17. Состав по любому из пп. 1-15, где фармацевтический состав в виде назального спрея имеет pH около 4,0.

18. Состав по любому из пп. 15-17, где фармацевтический состав в виде назального спрея содержит средства, регулирующие pH.

19. Состав по п. 18, где средство, регулирующее pH, представляет собой кислоту, основание, буфер или их комбинацию.

20. Состав по п. 19, где:

кислота представляет собой адипиновую кислоту, хлорид аммония, лимонную кислоту, уксусную кислоту, соляную кислоту, молочную кислоту, фосфорную кислоту, пропионовую кислоту, серную кислоту или винную кислоту;

основание представляет собой гидроксид натрия, цитрат натрия, бикарбонат натрия, карбонат натрия; и

буфер представляет собой фосфатный буфер, ацетатный буфер или цитратный буфер.

21. Состав по п. 15, где фармацевтический состав в виде назального спрея содержит от около 0,5 до около 1,1 молярных эквивалента кислоты на каждый моль эпинефрина.

22. Состав по п. 21, где кислота представляет собой соляную кислоту.

23. Состав по любому из пп. 15-22, где состав содержит один или более усилителей абсорбции, выбранных из спирта, аprotинина, хлорида бензалкония, бензилового спирта, каприновой кислоты, церамидов, хлорида цетилпиридиния, хитозана, циклодекстринов, дезоксихолевой кислоты, деканоила, диметилсульфоксида, глицерилмоноолеата, гликофуrolа, гликофуrolа, гликозилированных сфингозинов, глицирретиновых кислот, 2-гидроксипропил- β -циклодекстрина, лаурета-9, лауриновой кислоты, лауроилкарнитина, лизофосфатидилхолина, ментола, полксамера 407 или F68, поли-L-аргинина, полиоксиэтилен-9-лаурилового эфира, изопропилмиристата, изопропилпальмитата, ланолина, легкого минерального масла, линолевой кислоты, ментола, миристиновой кислоты, миристилового спирта, олеиновой кислоты или ее соли, олеилового спирта, пальмитиновой кислоты, полисорбата 20, полисорбата 80, пропиленгликоля, полиоксиэтиленовых простых алкилэфиров, полиоксилглицеридов, пирролидона, сапонина квиллайи, салициловой кислоты, натриевой соли, β -ситостерол- β -D-глюкозида, лаурилсульфата натрия, кокоата сахарозы, таурохолевой кислоты, тауродезоксихолевой кислоты, тауродигидрофузидовой кислоты, тимола, трикаприлина, триолеина и алкилсахаридов.

24. Состав по любому из пп. 15-22, где состав содержит один или более усилителей абсорбции, выбранных из додецилмальтозида, хлорида бензалкония, олеиновой кислоты или ее соли, полисорбата 20, полисорбата 80 и лаурилсульфата натрия.

25. Состав по любому из пп. 15-22, где один или более усилителей абсорбции представляют собой:

от около 0,005% (вес/объем) до около 2,5% (вес/объем) додецилмальтозида; или

от около 0,001 (вес/объем) до около 1% (вес/объем) хлорида бензалкония; или

от около 0,001 (вес/объем) до около 1% (вес/объем) олеиновой кислоты или ее соли;

или

комбинацию от около 0,005% (вес/объем) до около 2,5% (вес/объем) додецилмальтозида и от около 0,001 (вес/объем) до около 1% (вес/объем) хлорида бензалкония; или

комбинацию от около 0,005% (вес/объем) до около 2,5% (вес/объем) додецилмальтозида и от около 0,001 (вес/объем) до около 1% (вес/объем) олеиновой кислоты или ее соли; или

комбинацию от около 0,001 (вес/объем) до около 1% (вес/объем) хлорида бензалкония и от около 0,001 (вес/объем) до около 1% (вес/объем) олеиновой кислоты или ее соли.

26. Состав по любому из пп. 15-22, где один или более усилителей абсорбции представляют собой:

от около 0,005% (вес/объем) до около 0,08% (вес/объем) хлорида бензалкония; или

от около 0,01% (вес/объем) до около 0,06% (вес/объем) хлорида бензалкония; или

от около 0,01% (вес/объем) до около 0,04% (вес/объем) хлорида бензалкония;

причем в составе хлорид бензалкония является единственным средством, усиливающим абсорбцию, или он присутствует в составе с одним или более дополнительными средствами, усиливающими абсорбцию.

27. Состав по любому из пп. 15-26, где фармацевтический состав в виде назального спрея содержит стабилизирующее средство.

28. Состав по п. 27, где стабилизирующее средство представляет собой этилендиаминтетрауксусную кислоту (EDTA) или ее соль.

29. Состав по п. 28, где EDTA представляет собой динатриевую соль EDTA.

30. Состав по п. 29, где состав содержит от около 0,001% (вес/объем) до около 1% (вес/объем) динатриевой соли EDTA.

31. Состав по любому из пп. 15-30, где состав содержит консервант.

32. Состав по п. 31, где консервант представляет собой хлорид бензалкония.

33. Состав по любому из пп. 15-32, где фармацевтический состав в виде назального

спрея содержит изотонирующее средство.

34. Состав по п. 33, где изотонирующее средство представляет собой декстрозу, глицерин, маннит, хлорид калия или хлорид натрия.

35. Состав по п. 33, где изотонирующее средство представляет собой хлорид натрия.

36. Способ лечения состояния, опосредованного адренергическими рецепторами, включающий интраназальное введение состава по любому из пп. 1-35.

37. Способ по п. 36, в котором состояние выбрано из реакции гиперчувствительности 1 типа (системной аллергической реакции), острого приступа астмы, остановки сердца и синдрома Морганьи - Адамса - Стокса.

38. Способ по п. 37, в котором состояние представляет собой реакцию гиперчувствительности 1 типа (системную аллергическую реакцию).

39. Способ по п. 38, в котором реакция гиперчувствительности 1 типа выбрана из аллергической астмы, аллергического конъюнктивита, аллергического ринита, анафилаксии, ангионевротического отека, аллергической сыпи, эозинофилии, лекарственной аллергии и пищевой аллергии.

40. Способ по п. 39, в котором лекарственная аллергия представляет собой аллергию на антибиотик.

41. Фармацевтический состав в виде назального спрея, содержащий эпинефрин или его соль, причем интраназальное введение субъекту однократной дозы фармацевтического состава в виде назального спрея обеспечивает одну или более из следующих фармакокинетических характеристик:

- как среднее $AUC_{0-20 \text{ мин}}$, так и среднее AUC_{0-t} , которые составляют по меньшей мере 80% среднего $AUC_{0-20 \text{ мин}}$ и среднего AUC_{0-t} , которые обеспечивает внутримышечная инъекция 0,3 мг;
- среднее C_{max} , которое составляет по меньшей мере 80% C_{max} и не более 150% C_{max} , которые обеспечивает внутримышечная инъекция 0,3 мг;
- среднее t_{max} менее 45 минут; и

- абсорбция, подобная таковой при внутримышечной (ИМ) инъекции при оптимальных условиях введения дозы в бедро.

42. Фармацевтический состав в виде назального спрея, содержащий эпинефрин или его соль, причем интраназальное введение субъекту однократной дозы фармацевтического состава в виде назального спрея обеспечивает одну или более из следующих фармакокинетических характеристик:

- как среднее $AUC_{0-20 \text{ мин}}$, так и среднее AUC_{0-t} , которые составляют по меньшей мере 80% среднего $AUC_{0-20 \text{ мин}}$ и среднего AUC_{0-t} , которые обеспечивает внутримышечная инъекция 0,15 мг;
- среднее C_{max} , которое составляет по меньшей мере 80% C_{max} и не более 150% C_{max} , которые обеспечивает внутримышечная инъекция 0,15 мг;
- среднее t_{max} менее 45 минут; и
- абсорбция, подобная таковой при внутримышечной (ИМ) инъекции при оптимальных условиях введения дозы в бедро.

43. Фармацевтический состав в виде назального спрея, содержащий эпинефрин или его соль, причем интраназальное введение субъекту однократной дозы фармацевтического состава в виде назального спрея обеспечивает одну или более из следующих фармакокинетических характеристик:

- как среднее $AUC_{0-20 \text{ мин}}$, так и среднее AUC_{0-t} , которые составляют по меньшей мере 80% среднего $AUC_{0-20 \text{ мин}}$ и среднего AUC_{0-t} , которые обеспечивает внутримышечная инъекция 0,5 мг;
- среднее C_{max} , которое составляет по меньшей мере 80% C_{max} и не более 150% C_{max} , которые обеспечивает внутримышечная инъекция 0,5 мг;
- среднее t_{max} менее 45 минут; и
- абсорбция, подобная таковой при внутримышечной (ИМ) инъекции при оптимальных условиях введения дозы в бедро.

44. Состав по любому из пп. 41-43, где интраназальное введение субъекту однократной дозы фармацевтического состава в виде назального спрея обеспечивает абсорбцию, подобную таковой при внутримышечной (ИМ) инъекции.

45. Состав по любому из пп. 41-44, где интраназальное введение субъекту однократной дозы фармацевтического состава в виде назального спрея обеспечивает

концентрацию эpineфрина в плазме крови, которая является эффективной для лечения острой реакции гиперчувствительности.

46. Состав по любому из пп. 41-45, где однократная доза фармацевтического состава в виде назального спрея содержит от около 0,5 мг до около 2,0 мг эpineфрина или его соли.

47. Состав по любому из пп. 41-45, где однократная доза фармацевтического состава в виде назального спрея содержит от около 0,5 мг до около 1,5 мг эpineфрина или его соли.

48. Состав по любому из пп. 42, 44 и 45, где однократная доза фармацевтического состава в виде назального спрея содержит от около 0,5 мг до около 0,7 мг эpineфрина или его соли.

49. Состав по любому из пп. 41, 44 и 45, где однократная доза фармацевтического состава в виде назального спрея содержит около 1,0 мг эpineфрина или его соли.

50. Состав по любому из пп. 43-45, где однократная доза фармацевтического состава в виде назального спрея содержит от около 1,3 мг до около 1,5 мг эpineфрина или его соли.

51. Состав по любому из пп. 41-50, где состав представляет собой водный раствор, водную суспензию, водную эмульсию, неводный раствор, неводную суспензию, неводную эмульсию, состав для дозированного аэрозольного ингалятора или сухой порошок.

52. Состав по любому из пп. 41-51, где фармацевтический состав в виде назального спрея содержит одно или более средств, усиливающих абсорбцию; и необязательно одно или более средств, выбранных из изотонирующих средств; стабилизирующих средств; консервантов; средств, маскирующих вкус; модификаторов вязкости; антиоксидантов; буферов и средств, регулирующих pH; причем pH фармацевтического состава в виде назального спрея составляет от около 2,0 до около 6,0.

53. Состав по любому из пп. 41-52, где фармацевтический состав в виде назального спрея имеет pH от около 3,0 до около 5,0.

54. Состав по любому из пп. 41-52, где фармацевтический состав в виде назального спрея имеет pH около 4,0.

55. Состав по любому из пп. 52-54, где фармацевтический состав в виде назального спрея содержит средства, регулирующие рН.

56. Состав по п. 55, где средство, регулирующее рН представляет собой кислоту, основание, буфер или их комбинацию.

57. Состав по п. 56, где:

кислота представляет собой адипиновую кислоту, хлорид аммония, лимонную кислоту, уксусную кислоту, соляную кислоту, молочную кислоту, фосфорную кислоту, пропионовую кислоту, серную кислоту или винную кислоту;

основание представляет собой гидроксид натрия, цитрат натрия, бикарбонат натрия, карбонат натрия; и

буфер представляет собой фосфатный буфер, ацетатный буфер или цитратный буфер.

58. Состав по любому из пп. 52-57, где состав содержит один или более усилителей абсорбции, выбранных из спирта, аprotинина, хлорида бензалкония, бензилового спирта, каприновой кислоты, церамидов, хлорида цетилпиридиния, хитозана, циклодекстринов, дезоксихолевой кислоты, деканоила, диметилсульфоксида, глицерилмоноолеата, гликофуrolа, гликофуrolа, гликозилированных сфингозинов, глицирретиновых кислот, 2-гидроксипропил- β -циклодекстрина, лаурета-9, лауриновой кислоты, лауроилкарнитина, лизофосфатидилхолина, ментола, полксамера 407 или F68, поли-L-аргинина, полиоксиэтилен-9-лаурилового эфира, изопропилмиристата, изопропилпальмитата, ланолина, легкого минерального масла, линолевой кислоты, ментола, миристиновой кислоты, миристилового спирта, oleиновой кислоты или ее соли, oleилового спирта, пальмитиновой кислоты, полисорбата 20, полисорбата 80, пропиленгликоля, полиоксиэтиленовых простых алкилэфиров, полиоксилглицеридов, пирролидона, сапонина квиллайи, салициловой кислоты, натриевой соли, β -ситостерол- β -D-глюкозида, лаурилсульфата натрия, кокоата сахарозы, тауроchoлевой кислоты, тауродезоксихолевой кислоты, тауродигидрофузидовой кислоты, тимола, трикаприлина, триолеина и алкилсахаридов.

59. Состав по любому из пп. 52-57, где состав содержит один или более усилителей абсорбции, выбранных из додецилмальтозида, хлорида бензалкония, oleиновой кислоты

или ее соли, полисорбата 20, полисорбата 80 и лаурилсульфата натрия.

60. Состав по любому из пп. 52-57, где один или более усилителей абсорбции представляют собой:

от около 0,005% (вес/объем) до около 2,5% (вес/объем) додецилмальтозида; или
от около 0,001 (вес/объем) до около 1% (вес/объем) хлорида бензалкония; или
от около 0,001 (вес/объем) до около 1% (вес/объем) олеиновой кислоты или ее соли;

или

комбинацию от около 0,005% (вес/объем) до около 2,5% (вес/объем) додецилмальтозида и от около 0,001 (вес/объем) до около 1% (вес/объем) хлорида бензалкония; или

комбинацию от около 0,005% (вес/объем) до около 2,5% (вес/объем) додецилмальтозида и от около 0,001 (вес/объем) до около 1% (вес/объем) олеиновой кислоты или ее соли; или

комбинацию от около 0,001 (вес/объем) до около 1% (вес/объем) хлорида бензалкония и от около 0,001 (вес/объем) до около 1% (вес/объем) олеиновой кислоты или ее соли.

61. Состав по любому из пп. 52-57, где один или более усилителей абсорбции представляют собой:

от около 0,005% (вес/объем) до около 0,08% (вес/объем) хлорида бензалкония; или
от около 0,01% (вес/объем) до около 0,06% (вес/объем) хлорида бензалкония; или
от около 0,01% (вес/объем) до около 0,04% (вес/объем) хлорида бензалкония;

причем в составе хлорид бензалкония является единственным средством, усиливающим абсорбцию, или он присутствует в составе с одним или более дополнительными средствами, усиливающими абсорбцию.

62. Состав по любому из пп. 52-61, где фармацевтический состав в виде назального спрея содержит стабилизирующее средство.

63. Состав по п. 62, где стабилизирующее средство представляет собой этилендиаминтетрауксусную кислоту (EDTA) или ее соль.

64. Состав по п. 63, где EDTA представляет собой динатриевую соль EDTA.

65. Состав по п. 64, где состав содержит от около 0,001% (вес/объем) до около 1% (вес/объем) динатриевой соли EDTA.

66. Состав по любому из пп. 52-65, где состав содержит консервант.

67. Состав по п. 66, где консервант представляет собой хлорид бензалкония.

68. Состав по любому из пп. 52-67, где фармацевтический состав в виде назального спрея содержит изотонирующее средство.

69. Состав по п. 68, где изотонирующее средство представляет собой декстрозу, глицерин, маннит, хлорид калия или хлорид натрия.

70. Состав по п. 68, где изотонирующее средство представляет собой хлорид натрия.

71. Способ лечения состояния, опосредованного адренергическими рецепторами, включающий интраназальное введение состава по любому из пп. 41-70.

72. Способ по п. 71, в котором состояние выбрано из реакции гиперчувствительности 1 типа (системной аллергической реакции), острого приступа астмы, остановки сердца и синдрома Морганьи-Адамса-Стокса.

73. Способ по п. 72, в котором состояние представляет собой реакцию гиперчувствительности 1 типа (системную аллергическую реакцию).

74. Способ по п. 73, в котором реакция гиперчувствительности 1 типа выбрана из аллергической астмы, аллергического конъюнктивита, аллергического ринита, анафилаксии, ангионевротического отека, аллергической сыпи, эозинофилии, лекарственной аллергии и пищевой аллергии.

75. Способ по п. 74, в котором лекарственная аллергия представляет собой аллергию на антибиотик.

76. Способ лечения анафилаксии, включающий интраназальное введение назального фармацевтического состава эпинефрина или его соли в количестве менее чем около 2,0 мг.

77. Способ по п. 76, в котором назальный фармацевтический состав содержит от около 0,5 мг до около 1,5 мг эpineфрина или его соли.

78. Способ по п. 76, в котором назальный фармацевтический состав содержит от около 0,5 мг до около 0,7 мг эpineфрина или его соли.

79. Способ по п. 76, в котором назальный фармацевтический состав содержит около 1,0 мг эpineфрина или его соли.

80. Способ по п. 76, в котором назальный фармацевтический состав содержит от около 1,3 мг до около 1,5 мг эpineфрина или его соли.

81. Способ по любому из пп. 76-80, в котором интраназальный состав содержит:
одно или более средств, усиливающих абсорбцию;
изотонирующее средство;
стабилизирующее средство;
необязательный антиоксидант;
необязательное буферное средство;
консервант; и
необязательные средства, регулирующие pH.

82. Способ по п. 81, в котором одно или более средств, усиливающих абсорбцию, выбраны из:

додecilмальтозида;
хлорида бензалкония;
олеиновой кислоты или ее соли;
комбинации додecilмальтозида и хлорида бензалкония;
комбинации додecilмальтозида и олеиновой кислоты или ее соли; и
комбинации хлорида бензалкония и олеиновой кислоты или ее соли.

83. Способ по п. 81, в котором одно или более средств, усиливающих абсорбцию, выбраны из:

от около 0,005% (вес/объем) до около 2,5% (вес/объем) додecilмальтозида;
от около 0,001 (вес/объем) до около 1% (вес/объем) хлорида бензалкония;

от около 0,001 (вес/объем) до около 1% (вес/объем) олеиновой кислоты или ее соли; комбинации от около 0,005% (вес/объем) до около 2,5% (вес/объем) додецилмальтозида и от около 0,001 (вес/объем) до около 1% (вес/объем) хлорида бензалкония;

комбинации от около 0,005% (вес/объем) до около 2,5% (вес/объем) додецилмальтозида и от около 0,001 (вес/объем) до около 1% (вес/объем) олеиновой кислоты или ее соли; или

комбинации от около 0,001 (вес/объем) до около 1% (вес/объем) хлорида бензалкония и от около 0,001 (вес/объем) до около 1% (вес/объем) олеиновой кислоты или ее соли.

84. Способ по любому из пп. 81-83, в котором состав содержит:

от около 0,005% (вес/объем) до около 0,08% (вес/объем) хлорида бензалкония;

от около 0,01% (вес/объем) до около 0,06% (вес/объем) хлорида бензалкония; или

от около 0,01% (вес/объем) до около 0,04% (вес/объем) хлорида бензалкония;

причем в составе хлорид бензалкония является единственным средством, усиливающим абсорбцию, или он присутствует в составе с одним или более средствами, усиливающими абсорбцию.

85. Способ по любому из пп. 81-84, в котором:

изотонирующее средство представляет собой хлорид натрия.

86. Способ по любому из пп. 81-85, в котором:

стабилизирующее средство представляет собой EDTA.

87. Способ по любому из пп. 81-85, в котором:

стабилизирующее средство представляет собой EDTA в количестве от около 0,001% (вес/объем) до около 1% (вес/объем).

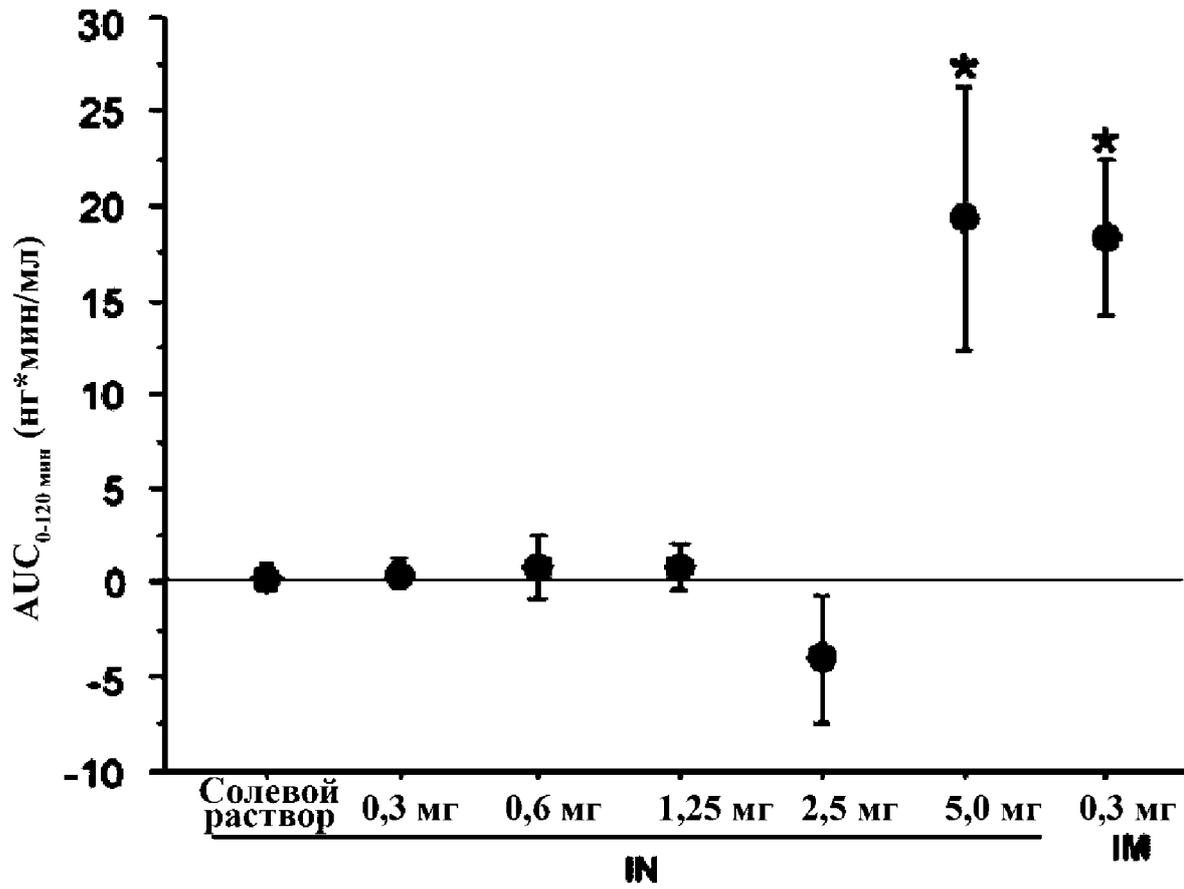
88. Способ по любому из пп. 81-87, в котором:

консервант представляет собой хлорид бензалкония.

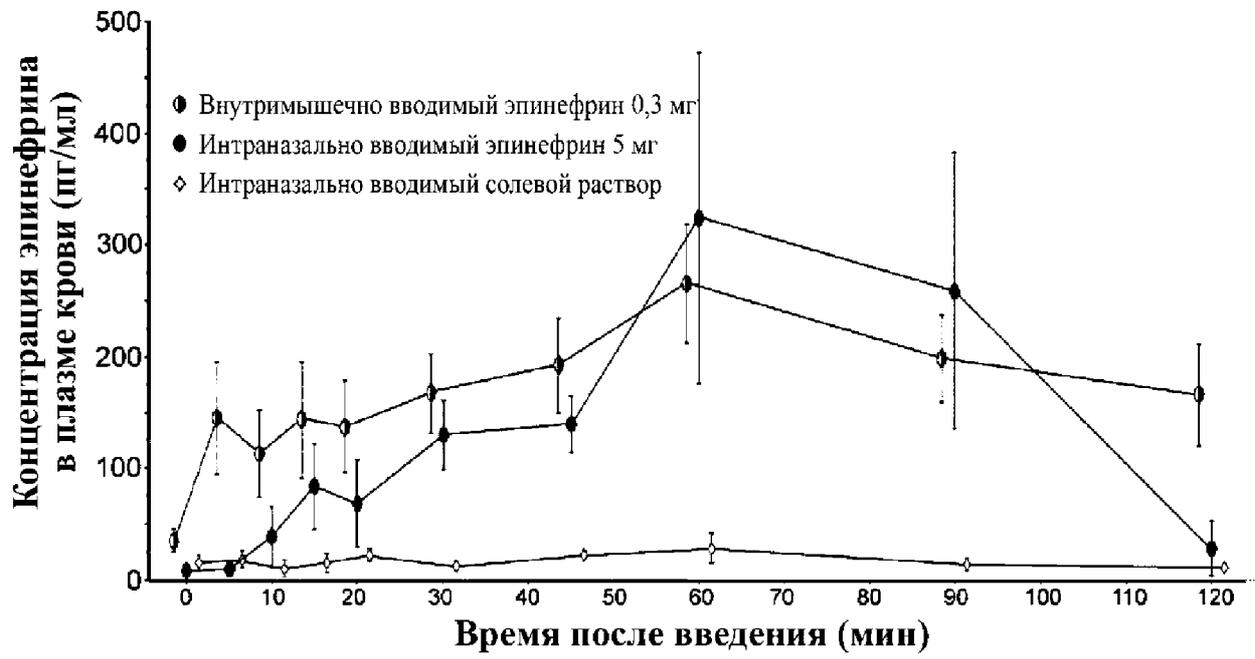
89. Способ по любому из пп. 81-87, в котором:

консервант представляет собой хлорид бензалкония в количестве от около 0,001% (вес/объем) до около 1% (вес/объем).

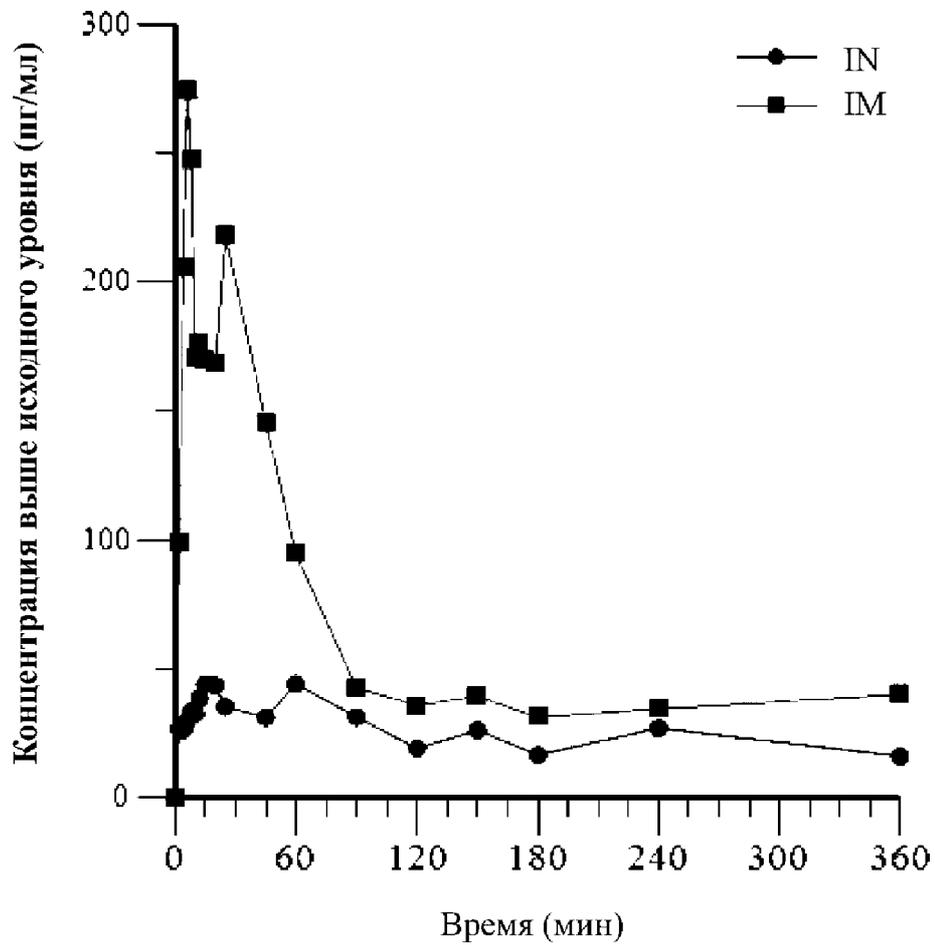
Фиг. 1. AUC в зависимости от времени для интраназально вводимого эпинефрина, как раскрыто у Srisawat *et al.*



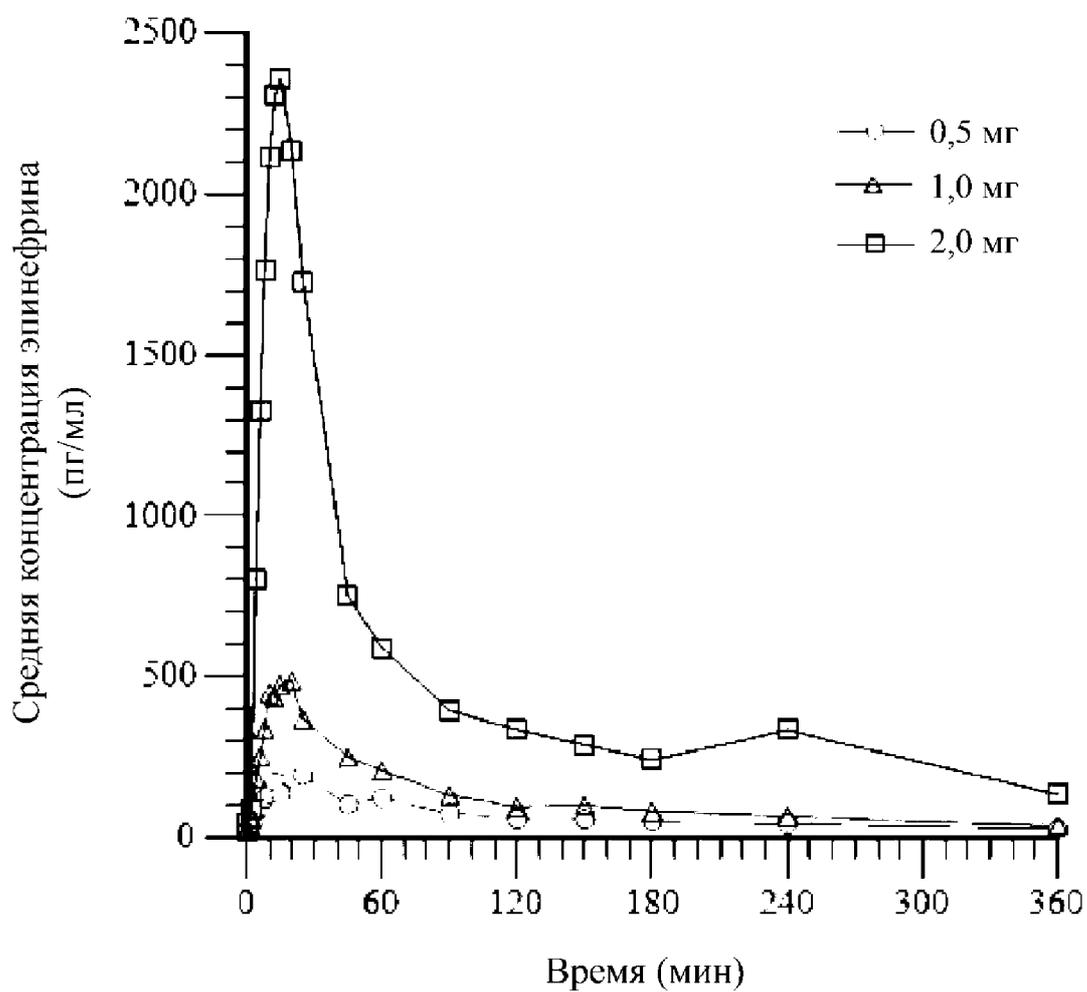
Фиг. 2. Концентрации эpineфрина в плазме крови, как раскрыто у Srisawat *et al.*



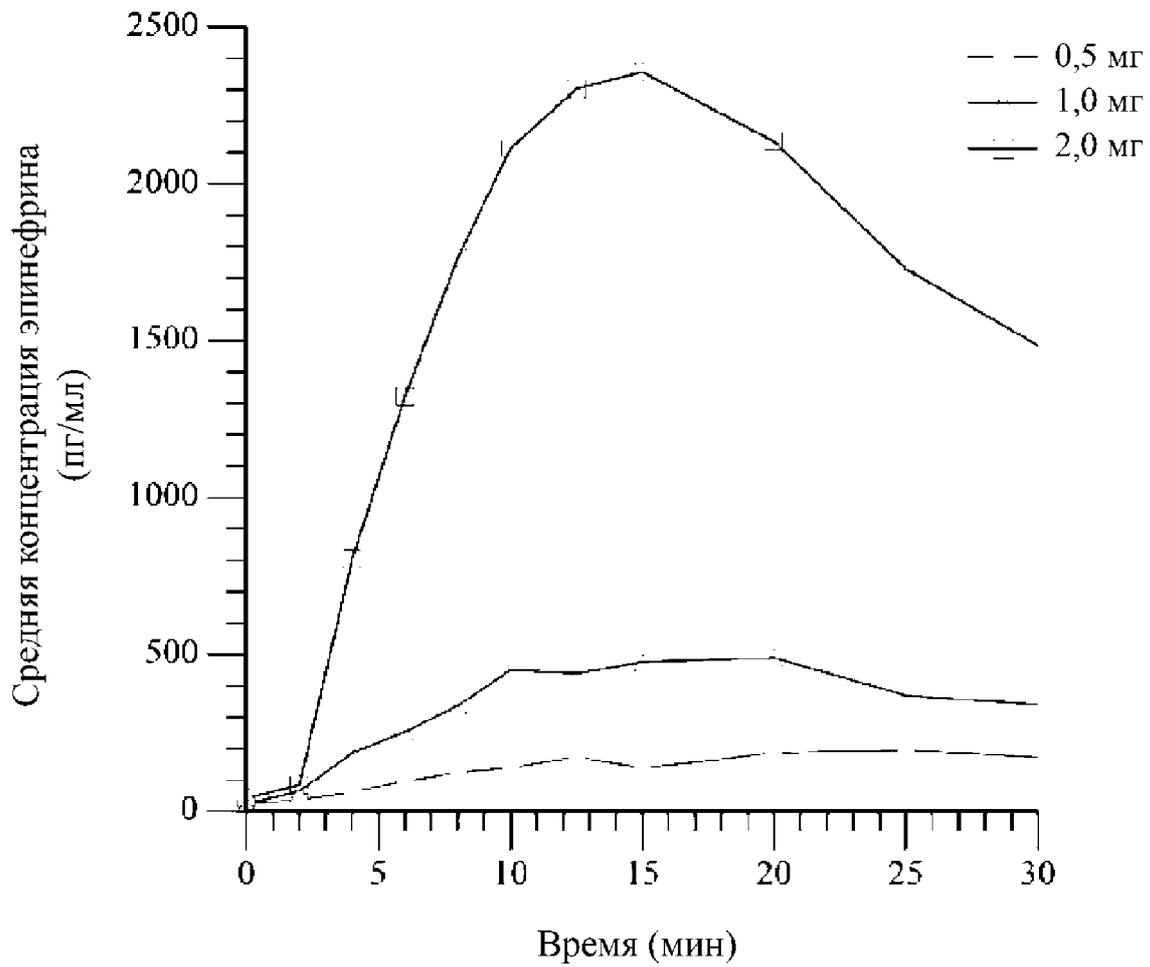
Фиг. 3. Средние концентрации эpineфрина в плазме крови при использовании интраназально вводимого эpineфрина, описанного в примере 2А.



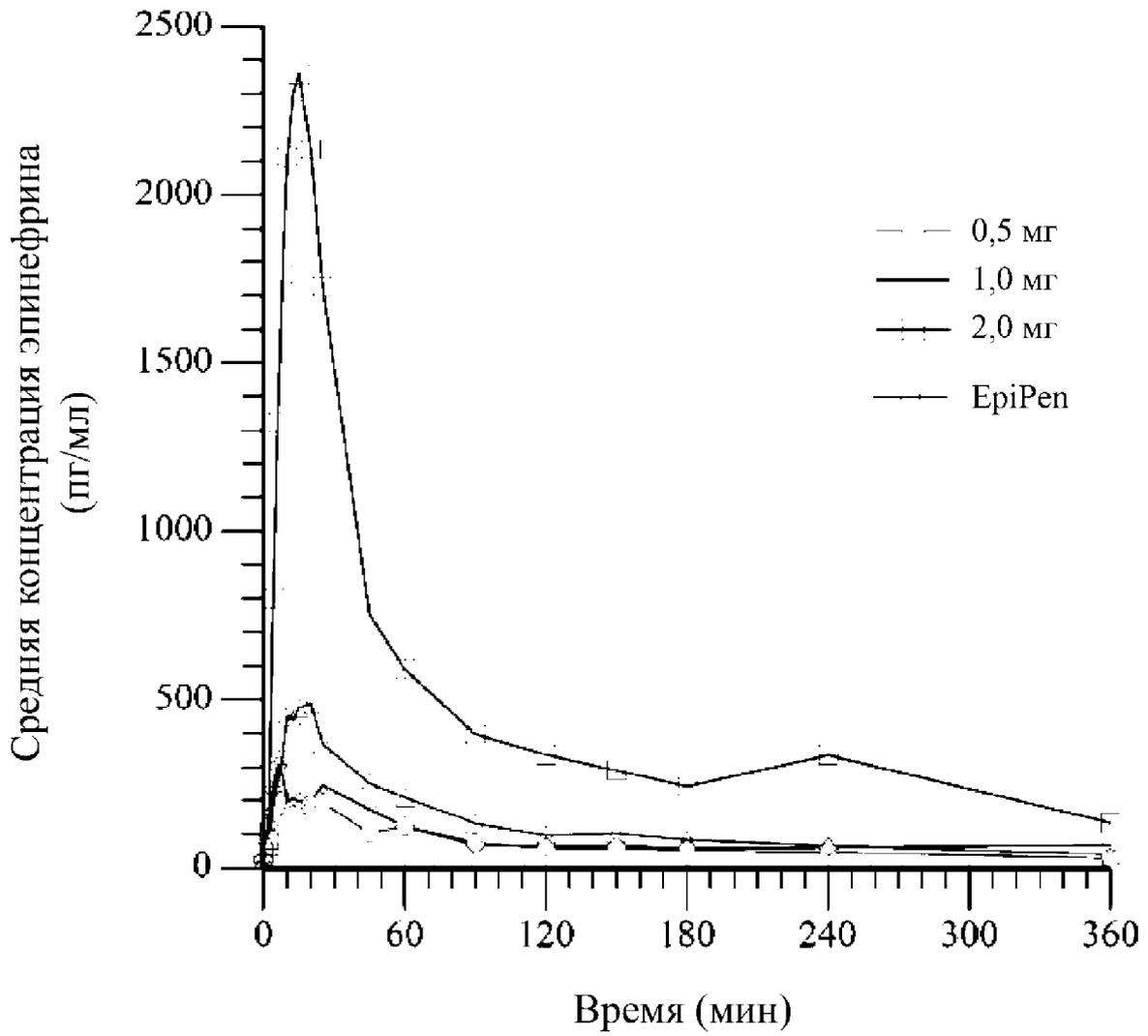
Фиг. 4. Средние концентрации эpineфрина в плазме крови при использовании интраназально вводимого эpineфрина, описанного в примере 2В.



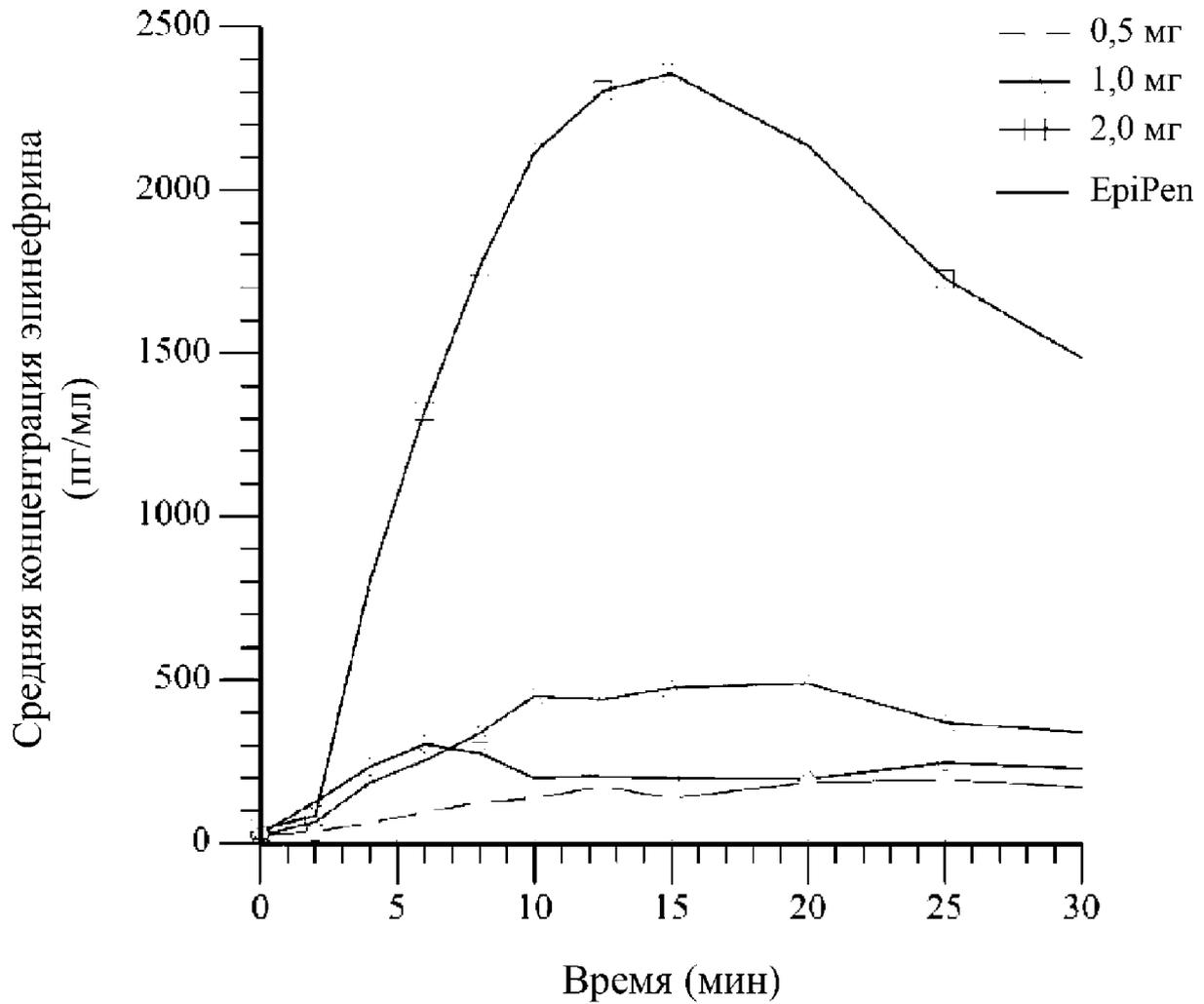
Фиг. 5. Средние концентрации эpineфрина в плазме крови при использовании интраназально вводимого эpineфрина, описанного в примере 2В.



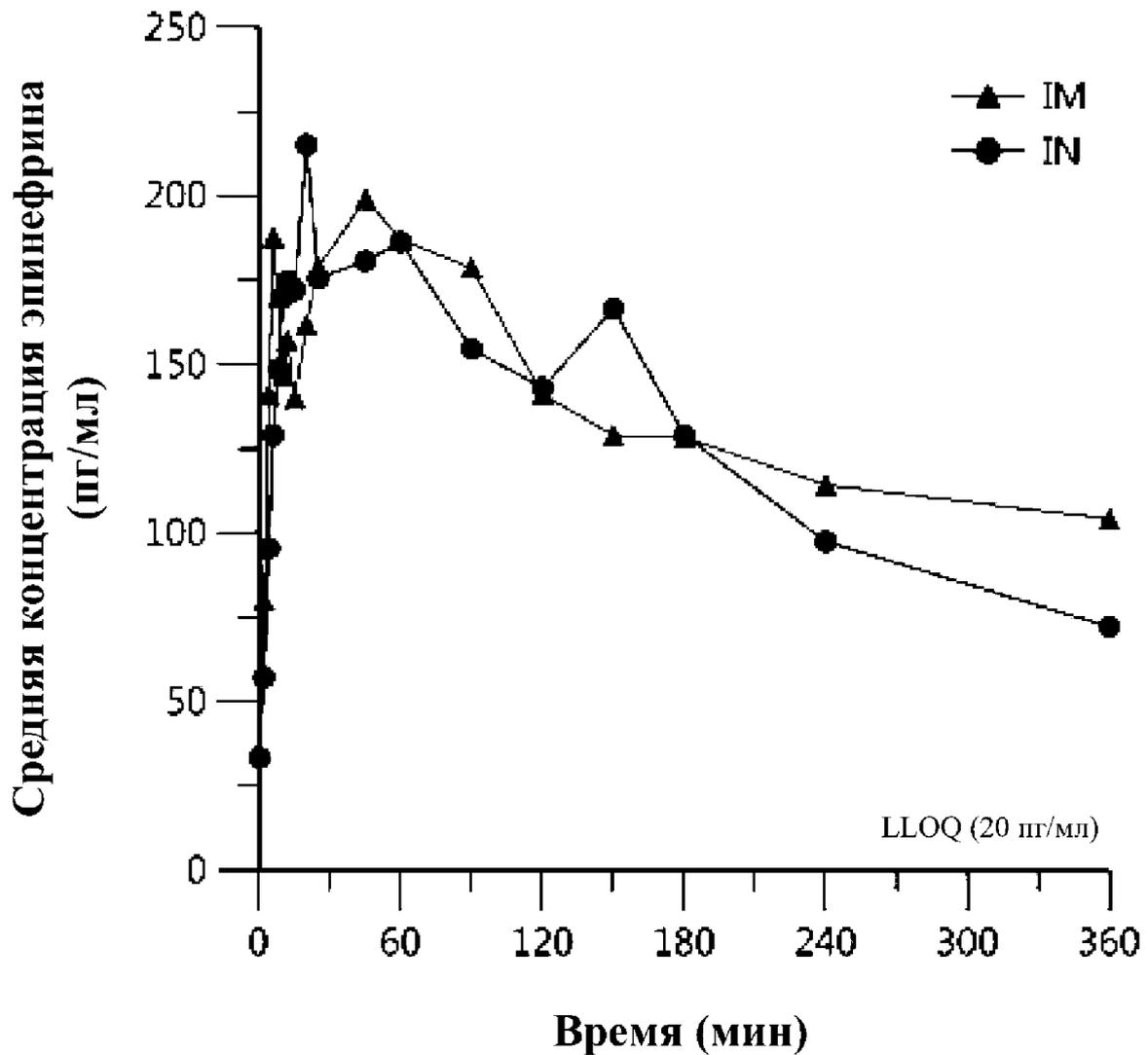
Фиг. 6. Средние концентрации эpineфрина в плазме крови при использовании интраназально вводимого эpineфрина, описанного в примере 2В.



Фиг. 7. Сравнение средних концентраций эpineфрина в плазме крови, полученных с использованием 1,0 мг интраназально вводимого эpineфрина (пример 2В) и 0,3 мг внутримышечно вводимого эpineфрина.



Фиг. 8. Сравнение средних концентраций эpineфрина в плазме крови, полученных с использованием 1,0 мг интраназально вводимого эpineфрина (пример 2В) и 0,3 мг внутримышечно вводимого эpineфрина.



Фиг. 9. Сравнение средних концентраций эpineфрина в плазме крови, полученных с использованием 1,0 мг интраназально вводимого эpineфрина (пример 2В) и 0,3 мг внутримышечно вводимого эpineфрина.

