

(19)



URZĄD  
PATENTOWY  
RZECZYPOSPOLITEJ  
POLSKIEJ

(10) **PL/EP 3678649 T3**

(12)

## Tłumaczenie patentu europejskiego

(96) Data i numer zgłoszenia patentu europejskiego:

**2019.06.02 19751807.9**

(97) O udzieleniu patentu europejskiego ogłoszono:

**2022.10.26 Europejski Biuletyn Patentowy 2022/43  
EP 3678649 B1**

(43) Data publikacji o zgłoszeniu:

**2020.07.15 Europejski Biuletyn Patentowy 2020/29**

(45) Data publikacji o złożeniu tłumaczenia patentu:

**2023.05.08 Wiadomości Urzędu Patentowego 2023/19**

(51) MKP:

**A61K 31/137 (2006.01)  
A61K 9/08 (2006.01)  
A61K 47/26 (2006.01)  
A61P 27/14 (2006.01)**

(30) Pierwszeństwo:

**2018.02.06 US 201815890131  
2018.12.21 US 201862784057 P  
2018.06.14 US 201862685049 P  
2018.09.21 US 201862734550 P**

(73) Uprawniony:

**Aegis Therapeutics, LLC, San Diego, US  
ARS Pharmaceuticals Inc., San Diego, US**

(72) Twórca(-y):

**RICHARD LOWENTHAL, San Diego, US  
EDWARD T. MAGGIO, San Diego, US  
ROBERT G. BELL, San Diego, US  
PRATIK SHAH, San Diego, US**

(74) Pełnomocnik:

**Iwona Płodzich-Hennig, Warszawa, PL**

(54) Tytuł:

**Donosowe formułacje epinefryny i sposoby leczenia choroby**

## **Donosowe formułacje epinefryny i sposoby leczenia choroby**

### **DZIEDZINA WYNAŁAZKU**

**[0001]** Wynalazek dotyczy pewnych donosowych (IN, ang. intranasal) formułacji epinefryny i zastosowania takich formułacji w leczeniu pewnych stanów lub chorób.

### **TŁO WYNAŁAZKU**

**[0002]** Anafilaksja jest nagłym przypadkiem medycznym, który może wymagać środków resuscytacyjnych, takich jak kontrola dróg oddechowych, uzupełniany tlen, duże ilości płynów dożylnych i ściśle monitorowanie. Podawanie epinefryny jest leczeniem z wyboru. Istnieje zapotrzebowanie na bezigłowe i nieinwazyjne sposoby dawkowania epinefryny. Zapewniono tutaj sposoby, formułacje i urządzenia do leczenia anafilaksji i innych stanów.

**[0003]** Srisawat et al., Asian Pac J Allergy Immunol, 2016, t. 34, s. 38-43, opisuje wstępne badanie donosowego podawania epinefryny jako potencjalnej drogi leczenia anafilaksji.

**[0004]** US 5369095 A (Kee et al.; 29 listopada 1994 r.) opisuje zastosowanie podstawionych glikozydów w celu zwiększenia penetracji leków przez tkanki nabłonka pokryte śluzem, obejmującego zwiększoną penetrację miejscowo stosowanych leków okulistycznych poprzez nabłonek rogówki.

**[0005]** WO 2015/095389 A1 (Aegis Therapeutics; 25 czerwca 2015 r.) opisuje pewne kompozycje i sposoby zwiększania biodostępności środków terapeutycznych, takich jak związki opioidowe, u osobnika, przy czym kompozycje zawierają co najmniej jeden alkiloglikozyd i co najmniej jeden środek terapeutyczny, taki jak związki opioidowe.

**[0006]** US 2017/0216199 A1 (Potta et al.; 3 sierpnia 2017 r.) opisuje pewne formułacje epinefryny w sprayu rzekomo stosowane do podawania donosowego i w leczeniu anafilaksji.

**[0007]** WO 2011/139838 A2 (Zelos Therapeutics; 10 listopada 2011 r.) opisuje pewne kompozycje farmaceutyczne zawierające analog peptydowy związany z PTH i co najmniej jeden przezśluzówkowy środek zwiększający wchłanianie, które rzekomo są odpowiednie do podawania donosowego i przydatne w leczeniu zaburzenia deficytu kości.

**[0008]** US 2015/0005356 A1 (Fleming; 1 stycznia 2015 r.) opisuje pewne kombinacje kompozycji farmaceutycznych epinefryny i odwracalnego inhibitora katecholo-O-metylotransferazy (COMT, ang. catechol-O-methyl transferase) i/lub wazodylatora, które są rzekomo odpowiednie do dostarczania do błony śluzowej nosa i rzekomo przydatne w leczeniu anafilaksji.

**[0009]** Nakponeton et al., J. Allergy Clin Immunol, 2010, t. 125, nr 2, abstrakt 859, opisuje badanie farmakokinetyki wchłaniania epinefryny przez podawanie donosowe.

**[0010]** US 2015/0374832 A1 (Surakitbanharn; 31 grudnia 2015 r.) opisuje pewne kompozycje formułacji epinefryny w roztworze wodnym, które rzekomo zwiększają stabilność chemiczną epinefryny i w konsekwencji wydłużają okres trwałości produktu.

## **PODSUMOWANIE WYNAŁAZKU**

**[0011]** Wynalazek przedstawiono w załączonych zastrzeżeniach patentowych. Wszelkie odniesienia do sposobów leczenia dotyczą tutaj związków, kompozycji farmaceutycznych i leków do zastosowania w sposobie leczenia ciała człowieka (lub zwierzęcia) za pomocą terapii (lub w celach diagnostycznych).

**[0012]** Pierwszym aspektem wynalazku jest formułacja farmaceutyczna sprayu do nosa zawierająca między 0,40 mg a 2,4 mg epinefryny lub jej soli w pojedynczej dawce formułacji farmaceutycznej sprayu do nosa;

przy czym formułacja farmaceutyczna sprayu do nosa zawiera ponadto środek zwiększający wchłanianie, przy czym środkiem zwiększającym wchłanianie jest alkiloglikozyd;

przy czym formułacją farmaceutyczną sprayu do nosa jest roztwór wodny;

przy czym formułacja farmaceutyczna sprayu do nosa ma pH między 3,0 a 5,0; i

przy czym epinefryna lub jej sól jest jedynym związkiem aktywnym farmaceutycznie w formułacji farmaceutycznej.

**[0013]** W jednym przykładzie wykonania pojedyncza dawka formułacji farmaceutycznej sprayu do nosa zawiera:

między 0,5 mg a 2,0 mg epinefryny lub jej soli;

między 0,5 mg a 1,5 mg epinefryny lub jej soli;

między 0,5 mg a 0,7 mg epinefryny lub jej soli;

1,0 mg epinefryny lub jej soli; lub

między 1,3 mg a 1,5 mg epinefryny lub jej soli.

**[0014]** W jednym przykładzie wykonania pojedyncza dawka formułacji farmaceutycznej sprayu do nosa zawiera:

0,5 mg epinefryny lub jej soli.

**[0015]** W jednym przykładzie wykonania pojedyncza dawka formułacji farmaceutycznej sprayu do nosa zawiera:

1,0 mg epinefryny lub jej soli.

**[0016]** W jednym przykładzie wykonania pojedyncza dawka formułacji farmaceutycznej sprayu do nosa zawiera:

2,0 mg epinefryny lub jej soli.

**[0017]** W jednym przykładzie wykonania, alkiloglikozyd jest wybrany z grupy składającej się z undecylomaltozydu, dodecylomaltozydu, tridecylomaltozydu, tetradecylomaltozydu, monododekiananu sacharozy, mono-tridekiananu sacharozy i mono-tetradekiananu sacharozy.

**[0018]** W jednym przykładzie wykonania alkiloglikozydem jest dodecylomaltozyd.

[0019] W jednym przykładzie wykonania formuła zawiera, na dawkę, między 25 a 250 µl roztworu wodnego.

[0020] W jednym przykładzie wykonania formuła zawiera, na dawkę, 25 µl, 50 µl, 75 µl, 100 µl, 125 µl, 150 µl, 175 µl, 200 µl lub 250 µl roztworu wodnego.

[0021] W jednym przykładzie wykonania formuła farmaceutyczna sprayu do nosa zawiera:

jeden lub większą liczbę środków wybranych spośród środków izotonizujących; środków stabilizujących; konserwantów; środków maskujących smak; modyfikatorów lepkości; przeciwutleniaczy; buforów i środków regulujących pH.

[0022] W jednym przykładzie wykonania:

formuła farmaceutyczna sprayu do nosa zawiera środek stabilizujący, przy czym środkiem stabilizującym jest kwas etylenodiaminotetraoctowy (EDTA) lub jego sól;

formuła zawiera konserwant, przy czym konserwantem jest chlorek benzalkoniowy; i

formuła farmaceutyczna sprayu do nosa zawiera środek izotonizujący, przy czym środkiem izotonizującym jest dekstroza, gliceryna, mannitol, chlorek potasu lub chlorek sodu.

[0023] W jednym przykładzie wykonania środkiem izotonizującym jest chlorek sodu.

[0024] Drugim aspektem wynalazku jest formułowanie pierwszego aspektu do zastosowania w sposobie leczenia reakcji nadwrażliwości typu 1 (ogólnoustrojowej reakcji alergicznej).

[0025] W jednym przykładzie wykonania reakcja nadwrażliwości typu 1 jest wybrana spośród astmy alergicznej, alergicznego zapalenia spojówek, alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, anafilaksji, obrzęku naczynioruchowego, pokrzywki, eozynofilii, alergii na lek i alergii pokarmowej, opcjonalnie przy czym alergią na lek jest alergia na antybiotyk.

[0026] W jednym przykładzie wykonania reakcją nadwrażliwości typu 1 jest anafilaksja.

[0027] W jednym przykładzie wykonania reakcją nadwrażliwości typu 1 jest pokrzywka.

[0028] Trzecim aspektem wynalazku jest epinefryna lub jej sól, do zastosowania w sposobie leczenia anafilaksji obejmującym donosowe podawanie formuły farmaceutycznej epinefryny lub jej soli w postaci sprayu do nosa, w ilości mniejszej niż 2,0 mg;

przy czym formuła farmaceutyczna sprayu do nosa zawiera ponadto środek zwiększający wchłanianie, przy czym środkiem zwiększającym wchłanianie jest alkiloglikozyd;

przy czym formułą farmaceutyczną sprayu do nosa jest roztwór wodny;

przy czym epinefryna lub jej sól jest jedynym związkiem aktywnym farmaceutycznie w formuły farmaceutycznej.

[0029] W jednym przykładzie wykonania formuła farmaceutyczna do nosa zawiera:

między 0,5 mg a 1,5 mg epinefryny lub jej soli; lub

między 0,5 mg a 0,7 mg epinefryny lub jej soli; lub

1,0 mg epinefryny lub jej soli; lub  
między 1,3 mg a 1,5 mg epinefryny lub jej soli.

**[0030]** W jednym przykładzie wykonania, alkiloglikozyd jest wybrany z grupy składającej się z undecylomaltozydu, dodecylomaltozydu, tridecylomaltozydu, tetradecylomaltozydu, monododekanianu sacharozy, mono-tridekanianu sacharozy i mono-tetradekanianu sacharozy.

**[0031]** W jednym przykładzie wykonania alkiloglikozydem jest dodecylomaltozyd.

**[0032]** W jednym przykładzie wykonania formuacja zawiera, na dawkę, między 25 a 250 µl roztworu wodnego.

**[0033]** W jednym przykładzie wykonania formuacja zawiera, na dawkę, 25 µl, 50 µl, 75 µl, 100 µl, 125 µl, 150 µl, 175 µl, 200 µl lub 250 µl roztworu wodnego.

**[0034]** W jednym przykładzie wykonania formuacja donosowa zawiera:

- środek izotonizujący;
- środek stabilizujący;
- opcjonalny przeciwutleniacz;
- opcjonalny środek buforujący;
- konserwant; i
- opcjonalne środki regulujące pH.

**[0035]** W jednym przykładzie wykonania formuacja donosowa ma pH między 3,0 a 5,0.

## **OPIS**

**[0036]** Ujawnia się tutaj sposoby, formuacje farmaceutyczne epinefryny i sposoby ich zastosowania w leczeniu stanów, takich jak reakcje nadwrażliwości typu 1 (ogólnoustrojowa reakcja alergiczna), astma i zatrzymanie akcji serca.

**[0037]** Anafilaksja jest ciężką, potencjalnie zagrażającą życiu reakcją nadwrażliwości typu 1 (ogólnoustrojową reakcją alergiczną), która wpływa na wiele układów organizmu, z szybkim początkiem zwykle średnio od około 5 do 30 minut po dożylniej ekspozycji na antygen i około 2 godziny po ekspozycji doustnej. Anafilaksja wynika z uwalniania zapalnych mediatorów i cytokin z komórek tucznych i bazofili, zwykle ze względu na reakcję immunologiczną, ale czasami ze względu na mechanizmy nieimmunologiczne. Najczęstsze dotknięte obszary ciała obejmują: skórę (80-90%), drogi oddechowe (70%), przewód pokarmowy (30-45%), serce i naczynia krwionośne (10-45%) oraz ośrodkowy układ nerwowy (10-15%), przy czym zwykle dwa lub większa liczba z nich bierze udział w pojedynczym epizodzie.

**[0038]** Anafilaksja jest nagłym przypadkiem medycznym, który może wymagać środków resuscytacyjnych, takich jak kontrola dróg oddechowych, uzupełniany tlen, duże ilości płynów dożylnych i ściśle monitorowanie. Podawanie epinefryny jest leczeniem z wyboru, z lekami przeciwhistaminowymi i sterydami (na przykład deksametazonem) często stosowanymi jako środki

wspomagające. Ze względu na obawy związane z anafilaksją dwufazową, często wymagany jest okres obserwacji szpitalnej trwający od 2 do 24 godzin u osób, które powróciły do normalnego stanu.

**[0039]** Epinefryna (adrenalina, (*R*)-4-(1-hydroksy-2-(metyloamino)etylo)benzeno-1,2-diol), jest podstawowym leczeniem anafilaksji bez bezwzględnych przeciwwskazań do jej stosowania. Obecnie epinefryna jest podawana jako roztwór przez wstrzyknięcie, korzystnie w środkową przednio-boczną część uda, gdy tylko podejrzewa się anafilaksję. Wstrzyknięcie można powtarzać co 5 do 15 minut, jeśli odpowiedź jest niewystarczająca. Druga dawka jest potrzebna w 16-35% epizodów, ale rzadko wymagane są więcej niż dwie dawki. Droga domięśniowa jest korzystniejsza niż podawanie podskórne, ponieważ to ostatnie może opóźnić wchłanianie epinefryny. Jednakże, chociaż zgłaszane są tylko niewielkie działania niepożądane epinefryny (drżenia, lęk, bóle głowy i kołatanie serca), odnotowano liczne zgłoszenia wysoce zmiennych ekspozycji na produkty do wstrzykiwań w zależności od lokalizacji wstrzyknięcia (domięśniowe lub podskórne) i innych czynników, takich jak wskaźnik masy ciała (BMI, ang. body mass index).

**[0040]** W środowisku medycznym istnieje istotna potrzeba opracowania produktów, które pomogą poprawić kontrolę kliniczną anafilaksji w warunkach pozaszpitalnych. Podczas gdy epinefryna jest skuteczna, gdy jest podawana przez wstrzyknięcie domięśniowym, istnieją opublikowane dowody na to, że farmakokinetyka jest bardzo zmienna w zależności od miejsca wstrzyknięcia, czy to domięśniowego, czy to podskórnego. Wystąpiły również poważne problemy z jakością produktu z zatwierdzonymi autostrzykawkami, które wykorzystują złożone technologie, co skutkuje wieloma wycofaniami tych produktów przez FDA w Stanach Zjednoczonych. Autostrzykawki z epinefryną, takie jak EpiPen<sup>®</sup>, są również uciążliwe w noszeniu i wymagają szkolenia oraz czasu, aby prawidłowo podawać w sytuacji potencjalnie zagrażającej życiu.

**[0041]** Potrzeba alternatywnych, wolnych od igieł i nieinwazyjnych sposobów dawkowania epinefryny jest dobrze udokumentowana, jako że wielu pacjentów obawia się wstrzyknięcia i w rezultacie niechętnie stosuje autostrzykawkę dowolnego rodzaju. Ponadto autostrzykawki są duże i uciążliwe, więc wielu pacjentów w potrzebie nie ma przy sobie przez cały czas wstrzykiwacza epinefryny. Istnieje również dobrze udokumentowana niechęć do samodzielnego podawania dawki w warunkach publicznych.

**[0042]** Istnieje zatem zapotrzebowanie na ulepszone lub alternatywne sposoby dawkowania epinefryny w nagłej sytuacji, a także na ulepszone lub alternatywne formułacje i urządzenia. Pożądane ulepszenia obejmują: indywidualnie i w kombinacjach, wygodę (donosowe w porównaniu z domięśniowym), szybsze podawanie, bardziej niezawodne, bardziej konsekwentne dawkowanie, bezigłowe, bardziej dyskretne do dawkowania w miejscach publicznych i możliwość podawania przez nieprzeszkoloną osobę lub nieprofesjonalistę.

**[0043]** W związku z tym opisano tutaj sposoby, formułacje i urządzenia do leczenia anafilaksji i innych stanów obejmujące podawanie donosowej formułacji epinefryny z zastosowaniem małego, kompaktowego urządzenia rozpylającego dawkę jednostkową.

**[0044]** Opisano tutaj formułację farmaceutyczną sprayu do nosa zawierającą między około 0,40 mg a około 2,4 mg epinefryny lub jej soli w pojedynczej dawce formułacji farmaceutycznej sprayu do nosa. W jednym przykładzie wykonania opisano tutaj formułację farmaceutyczną sprayu do nosa

zawierającą między około 0,40 mg a około 2,4 mg epinefryny lub jej soli w pojedynczej dawce formułacji farmaceutycznej sprayu do nosa. W niektórych przykładach wykonania formułacja farmaceutyczna sprayu do nosa zawiera między około 0,40 mg a około 2,0 mg epinefryny lub jej soli. W niektórych przykładach wykonania formułacja farmaceutyczna sprayu do nosa zawiera między około 0,40 mg a około 1,8 mg epinefryny lub jej soli. W niektórych przykładach wykonania pojedyncza dawka formułacji farmaceutycznej sprayu do nosa zawiera między około 0,5 mg a około 2,0 mg epinefryny lub jej soli. W niektórych przykładach wykonania pojedyncza dawka formułacji farmaceutycznej sprayu do nosa zawiera między około 0,5 mg a około 1,5 mg epinefryny lub jej soli. W niektórych przykładach wykonania pojedyncza dawka formułacji farmaceutycznej sprayu do nosa zawiera między około 0,5 mg a około 0,7 mg epinefryny lub jej soli. W niektórych przykładach wykonania pojedyncza dawka formułacji farmaceutycznej sprayu do nosa zawiera około 1,0 mg epinefryny lub jej soli. W niektórych przykładach wykonania pojedyncza dawka formułacji farmaceutycznej sprayu do nosa zawiera między około 1,3 mg a około 1,5 mg epinefryny lub jej soli. W niektórych przykładach wykonania podanie donosowe pojedynczej dawki formułacji farmaceutycznej sprayu do nosa osobnikowi zapewnia stężenie epinefryny w osoczu, które jest skuteczne do leczenia ostrej reakcji nadwrażliwości. W niektórych przykładach wykonania formułacją farmaceutyczną sprayu do nosa jest roztwór wodny, wodna zawiesina, wodna emulsja, roztwór niewodny, niewodne zawiesiny, niewodna emulsja lub suchy proszek.

**[0045]** Formułację sprayu do nosa jak tutaj opisano, zawierającą między około 0,40 mg a około 2,4 mg na dawkę epinefryny lub jej soli, można wydawać z urządzenia. Formułację sprayu do nosa jak tutaj opisano, zawierającą między około 0,5 mg a około 2,0 mg epinefryny lub jej soli na dawkę, można wydawać z urządzenia; na przykład, między około 0,5 mg a około 1,5 mg epinefryny lub jej soli na dawkę można wydawać z urządzenia; między około 0,5 mg a około 0,7 mg epinefryny lub jej soli na dawkę można wydawać z urządzenia; około 1,0 mg epinefryny lub jej soli na dawkę można wydawać z urządzenia; lub między około 1,3 mg a około 1,5 mg epinefryny lub jej soli na dawkę można wydawać z urządzenia. W niektórych przykładach wykonania pojedyncza dawka formułacji sprayu do nosa, podawana donosowo, zapewnia stężenie epinefryny w osoczu, które jest skuteczne do leczenia ostrej reakcji nadwrażliwości. W niektórych przykładach wykonania epinefryna lub jej sól jest obecna w formułacji farmaceutycznej w ilości skutecznej do leczenia ostrej reakcji nadwrażliwości. W niektórych przykładach wykonania formułacją sprayu do nosa jest roztwór wodny, wodna zawiesina, wodna emulsja, roztwór niewodny, niewodna zawiesina lub niewodna emulsja.

**[0046]** W niektórych przykładach wykonania formułacja sprayu do nosa zawiera między około 1 mg/ml a około 40 mg/ml epinefryny lub jej soli na dawkę. W niektórych przykładach wykonania formułacja sprayu do nosa zawiera między około 5 mg/ml a około 40 mg/ml epinefryny lub jej soli na dawkę. W niektórych przykładach wykonania formułacja sprayu do nosa zawiera między około 1 mg/ml a około 20 mg/ml epinefryny lub jej soli na dawkę. W niektórych przykładach wykonania formułacja sprayu do nosa zawiera między około 3 mg/ml a około 20 mg/ml epinefryny lub jej soli na dawkę. W niektórych przykładach wykonania formułacja sprayu do nosa zawiera między około 3 mg/ml a około 15 mg/ml epinefryny lub jej soli na dawkę. W niektórych przykładach wykonania formułacja sprayu do nosa zawiera około 3 mg/ml, około 4 mg/ml, około 5 mg/ml, około 6 mg/ml,

około 7 mg/ml, około 8 mg/ml, około 9 mg/ml, około 10 mg/ml, około 11 mg/ml, około 12 mg/ml, około 13 mg/ml, około 14 mg/ml, około 15 mg/ml, około 16 mg/ml, około 17 mg/ml, około 18 mg/ml, około 19 mg/ml lub około 20 mg/ml epinefryny lub jej soli na dawkę. W niektórych przykładach wykonania dawka formułacji sprayu do nosa zawiera około 100 µl opisanej tutaj formułacji epinefryny w postaci sprayu do nosa.

**[0047]** W niektórych przykładach wykonania opisana tutaj formułacja sprayu do nosa zawiera około 1 mg/ml do około 40 mg/ml epinefryny lub jej soli. W niektórych przykładach wykonania opisana tutaj formułacja sprayu do nosa zawiera około 1 mg/ml do około 20 mg/ml epinefryny lub jej soli. W niektórych przykładach wykonania opisana tutaj formułacja sprayu do nosa zawiera około 1 mg/ml do około 18 mg/ml epinefryny lub jej soli. W niektórych przykładach wykonania opisana tutaj formułacja sprayu do nosa zawiera około 1 mg/ml, około 2 mg/ml, około 3 mg/ml, około 4 mg/ml, około 5 mg/ml, około 6 mg/ml, około 7 mg/ml, około 8 mg/ml, około 9 mg/ml, około 10 mg/ml, około 11 mg/ml, około 12 mg/ml, około 13 mg/ml, około 14 mg/ml, około 15 mg/ml, około 16 mg/ml, około 17 mg/ml, około 18 mg/ml, około 19 mg/ml lub około 20 mg/ml epinefryny lub jej soli. W niektórych przykładach wykonania opisana tutaj formułacja sprayu do nosa zawiera około 3 mg/ml, około 5 mg/ml, około 6 mg/ml, około 6,5 mg/ml, około 7 mg/ml, około 7,5 mg/ml, około 8 mg/ml, około 8,5 mg/ml, około 9 mg/ml, około 9,5 mg/ml, około 10 mg/ml, około 10,5 mg/ml, około 11 mg/ml, około 11,5 mg/ml, około 12 mg/ml, około 12,5 mg/ml, około 13 mg/ml, około 13,5 mg/ml, około 14 mg/ml, około 14,5 mg/ml lub około 15 mg/ml epinefryny lub jej soli. W niektórych przykładach wykonania opisana tutaj formułacja sprayu do nosa zawiera do około 10 mg/ml epinefryny lub jej soli. W niektórych przykładach wykonania opisana tutaj formułacja sprayu do nosa zawiera około 6 mg/ml do około 8 mg/ml epinefryny lub jej soli. W niektórych przykładach wykonania opisana tutaj formułacja sprayu do nosa zawiera około 13 mg/ml do około 15 mg/ml epinefryny lub jej soli. W niektórych przykładach wykonania dawka formułacji sprayu do nosa zawiera około 100 µl opisanej tutaj formułacji epinefryny w postaci sprayu do nosa.

**[0048]** W niektórych przykładach wykonania dawka około 100 µl formułacji sprayu do nosa tutaj opisanej zawiera 1 mg/ml do około 40 mg/ml epinefryny lub jej soli. W niektórych przykładach wykonania dawka około 100 µl formułacji sprayu do nosa tutaj opisanej zawiera 1 mg/ml do 20 mg/ml epinefryny lub jej soli. W niektórych przykładach wykonania dawka około 100 µl formułacji sprayu do nosa tutaj opisanej zawiera 3 mg/ml, 3,5 mg/ml, 4 mg/ml, 4,5 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 6,5 mg/ml, 7 mg/ml, 7,5 mg/ml, 8 mg/ml, 8,5 mg/ml, 9 mg/ml, 9,5 mg/ml, 10 mg/ml, 10,5 mg/ml, 11 mg/ml, 11,5 mg/ml, 12 mg/ml, 12,5 mg/ml, 13 mg/ml, 13,5 mg/ml, 14 mg/ml, 14,5 mg/ml lub 15 mg/ml epinefryny lub jej soli.

**[0049]** Formułacja sprayu do nosa zawiera jeden lub większą liczbę środków zwiększających wchłanianie, z których co najmniej jednym jest alkiloglikozyd.

**[0050]** W niektórych przykładach wykonania formułacja sprayu do nosa zapewnia farmakokinetykę podobną do wstrzyknięcia domięśniowego (IM, ang. intramuscular), gdy wstrzyknięcie IM dawkuje się w bok uda, lub wchłanianie podobne do podskórnego (SC, ang. subcutaneous) lub pośrednie.

**[0051]** W niektórych przykładach wykonania formułacja sprayu do nosa zapewnia wchłanianie podobne do wstrzyknięcia domięśniowego (IM).

**[0052]** W niektórych przykładach wykonania formuacja sprayu do nosa zapewnia wchłanianie podobne do podskórnego (SC), a profil farmakokinetyczny SC ma  $C_{max}$  wynoszące co najmniej 100 pg/ml i  $AUC_{0-240min}$  wynoszące 150 h\*pg/ml.

**[0053]** W niektórych przykładach wykonania donosowe podanie pojedynczej dawki formuacji farmaceutycznej sprayu do nosa osobnikowi zapewnia wchłanianie podobne do wstrzyknięcia domięśniowego (IM).

**[0054]** W niektórych przykładach wykonania formuacja sprayu do nosa po podaniu osobnikowi daje jedną lub większą liczbę spośród następujących cech farmakokinetycznych: zarówno średnie  $AUC_{0-20min}$ , jak i  $AUC_{0-t}$  stanowią co najmniej 80%  $AUC_{0-20min}$  i  $AUC_{0-t}$ , które daje wstrzyknięcie domięśniowe 0,3 mg; średnie  $C_{max}$ , które stanowi co najmniej 80%  $C_{max}$  i nie więcej niż 150%  $C_{max}$ , które daje wstrzyknięcie domięśniowe 0,3 mg; średni  $t_{max}$  wynosi mniej niż 45 minut; lub wchłanianie podobne do wstrzyknięcia IM w optymalnych warunkach dawkowania w udo. W niektórych przykładach wykonania formuacja sprayu do nosa po podaniu osobnikowi daje jedną lub większą liczbę z następujących cech farmakokinetycznych: zarówno średnie  $AUC_{0-20min}$ , jak i  $AUC_{0-t}$  stanowią co najmniej 80%  $AUC_{0-20min}$  i  $AUC_{0-t}$ , które daje wstrzyknięcie domięśniowe 0,3 mg; średnie  $C_{max}$ , które stanowi co najmniej 80%  $C_{max}$  i nie więcej niż 150%  $C_{max}$ , które daje wstrzyknięcie domięśniowe 0,3 mg; średni  $t_{max}$  wynosi mniej niż 45 minut; oraz wchłanianie podobne do wstrzyknięcia IM w optymalnych warunkach dawkowania w udo.

**[0055]** W niektórych przykładach wykonania formuacja sprayu do nosa po podaniu osobnikowi daje jedną lub większą liczbę z następujących cech farmakokinetycznych: zarówno średnie  $AUC_{0-20min}$ , jak i  $AUC_{0-t}$  stanowią co najmniej 80%  $AUC_{0-20min}$  i  $AUC_{0-t}$ , które daje wstrzyknięcie domięśniowe 0,15 mg; średnie  $C_{max}$ , które stanowi co najmniej 80%  $C_{max}$  i nie więcej niż 150%  $C_{max}$ , które daje wstrzyknięcie domięśniowe 0,15 mg; średni  $t_{max}$  wynosi mniej niż 45 minut; lub wchłanianie podobne do wstrzyknięcia IM w optymalnych warunkach dawkowania w udo. W niektórych przykładach wykonania formuacja sprayu do nosa po podaniu osobnikowi daje jedną lub większą liczbę z następujących cech farmakokinetycznych: zarówno średnie  $AUC_{0-20min}$ , jak i  $AUC_{0-t}$  stanowią co najmniej 80%  $AUC_{0-20min}$  i  $AUC_{0-t}$ , które daje wstrzyknięcie domięśniowe 0,15 mg; średnie  $C_{max}$ , które stanowi co najmniej 80%  $C_{max}$  i nie więcej niż 150%  $C_{max}$ , które daje wstrzyknięcie domięśniowe 0,15 mg; średni  $t_{max}$  wynosi mniej niż 45 minut; oraz wchłanianie podobne do wstrzyknięcia IM w optymalnych warunkach dawkowania w udo.

**[0056]** W niektórych przykładach wykonania formuacja sprayu do nosa po podaniu osobnikowi daje jedną lub większą liczbę spośród następujących cech farmakokinetycznych: zarówno średnie  $AUC_{0-20min}$ , jak i  $AUC_{0-t}$  stanowią co najmniej 80%  $AUC_{0-20min}$  i  $AUC_{0-t}$ , które daje wstrzyknięcie domięśniowe 0,5 mg; średnie  $C_{max}$ , które stanowi co najmniej 80%  $C_{max}$  i nie więcej niż 150%  $C_{max}$ , które daje wstrzyknięcie domięśniowe 0,5 mg; średni  $t_{max}$  wynosi mniej niż 45 minut; lub wchłanianie podobne do wstrzyknięcia IM w optymalnych warunkach dawkowania w udo. W niektórych przykładach wykonania formuacja sprayu do nosa po podaniu osobnikowi daje jedną lub większą liczbę z następujących cech farmakokinetycznych: zarówno średnie  $AUC_{0-20min}$ , jak i  $AUC_{0-t}$  stanowią co najmniej 80%  $AUC_{0-20min}$  i  $AUC_{0-t}$ , które daje wstrzyknięcie domięśniowe 0,5 mg; średnie  $C_{max}$ , które stanowi co najmniej 80%  $C_{max}$  i nie więcej niż 150%  $C_{max}$ , które daje wstrzyknięcie

domięśniowe 0,5 mg; średni  $t_{max}$  wynosi mniej niż 45 minut; oraz wchłanianie podobne do wstrzyknięcia IM w optymalnych warunkach dawkowania w udo.

**[0057]** W niektórych przykładach wykonania formułacja sprayu do nosa zawiera między około 0,5 a około 1,1 równoważników molowych kwasu na każdy mol epinefryny. W niektórych przykładach wykonania kwasem jest kwas adypinowy, chlorek amonu, kwas cytrynowy, kwas octowy, kwas chlorowodorowy, kwas mlekowy, kwas fosforowy, kwas propionowy, kwas siarkowy lub kwas winowy. W niektórych przykładach wykonania kwasem jest kwas chlorowodorowy. W niektórych przykładach wykonania nie dodaje się zasady do formułacji sprayu do nosa podczas jej wytwarzania. W niektórych przykładach formułacja sprayu do nosa ma pH między około 2,0 a około 6,0. W niektórych przykładach wykonania formułacja sprayu do nosa ma pH około 4,0.

**[0058]** W niektórych przykładach wykonania formułacja sprayu do nosa zawiera między około 5 mg/ml a około 40 mg/ml epinefryny lub jej soli na dawkę. W niektórych przykładach wykonania formułacja sprayu do nosa zawiera między około 0,9 mg a około 2,40 mg epinefryny lub jej soli na dawkę wydawaną z urzędnictwa. W niektórych przykładach wykonania formułacja sprayu do nosa zawiera między około 0,5 mg a około 2,0 mg epinefryny lub jej soli na dawkę wydawaną z urzędnictwa. W niektórych przykładach wykonania formułacja sprayu do nosa zawiera między około 0,9 mg a około 1,5 mg epinefryny lub jej soli na dawkę wydawaną z urzędnictwa. W niektórych przykładach wykonania formułacja sprayu do nosa zawiera między około 0,75 mg a około 1,5 mg epinefryny lub jej soli na dawkę wydawaną z urzędnictwa. W niektórych przykładach wykonania formułacja sprayu do nosa zawiera między około 0,45 mg a około 1,15 mg epinefryny lub jej soli na dawkę wydawaną z urzędnictwa. W niektórych przykładach wykonania formułacja sprayu do nosa zawiera między około 1,0 mg a około 2,0 mg epinefryny lub jej soli na dawkę wydawaną z urzędnictwa. W niektórych przykładach wykonania formułacja sprayu do nosa zawiera między około 0,5 mg a około 2,0 mg epinefryny lub jej soli na dawkę wydawaną z urzędnictwa. W niektórych przykładach wykonania formułacja sprayu do nosa zawiera między około 0,5 mg a około 1,5 mg epinefryny lub jej soli na dawkę wydawaną z urzędnictwa. W niektórych przykładach wykonania formułacja sprayu do nosa zawiera między około 0,5 mg a około 0,7 mg epinefryny lub jej soli na dawkę wydawaną z urzędnictwa. W niektórych przykładach wykonania formułacja sprayu do nosa zawiera około 1,0 mg epinefryny lub jej soli na dawkę wydawaną z urzędnictwa. W niektórych przykładach wykonania formułacja sprayu do nosa zawiera między około 1,3 mg a około 1,5 mg epinefryny lub jej soli na dawkę wydawaną z urzędnictwa.

**[0059]** Formułacja farmaceutyczna sprayu do nosa zawiera jeden lub większą liczbę środków zwiększających wchłanianie, z których co najmniej jednym jest alkiloglikozyd; i opcjonalnie jeden lub większą liczbę środków wybranych spośród środków izotonizujących; środków stabilizujących; konserwantów; środków maskujących smak; modyfikatorów lepkości; przeciwutleniaczy; buforów i środków regulujących pH; przy czym pH formułacji farmaceutycznej sprayu do nosa wynosi między około 3,0 a około 5,0.

**[0060]** W niektórych przykładach wykonania formułacja farmaceutyczna sprayu do nosa ma pH około 4,0. W niektórych przykładach wykonania formułacja farmaceutyczna sprayu do nosa zawiera środki regulujące pH. W niektórych przykładach wykonania środkiem regulującym pH jest kwas, zasada,

bufor lub ich kombinacja. W niektórych przykładach wykonania kwasem jest kwas adypinowy, chlorek amonu, kwas cytrynowy, kwas octowy, kwas chlorowodorowy, kwas mlekowy, kwas fosforowy, kwas propionowy, kwas siarkowy lub kwas winowy; zasadą jest wodorotlenek sodu, cytrynian sodu, wodorowęglan sodu, węglan sodu; a buforem jest bufor fosforanowy, bufor octanowy lub bufor cytrynianowy. W niektórych przykładach wykonania formułacja farmaceutyczna sprayu do nosa zawiera między około 0,5 a około 1,1 równoważników molowych kwasu na każdy mol epinefryny. W niektórych przykładach wykonania kwasem jest kwas chlorowodorowy.

**[0061]** W niektórych przykładach wykonania formułacja farmaceutyczna sprayu do nosa zawiera jeden lub większą liczbę środków zwiększających wchłanianie (z których co najmniej jednym jest alkiloglikozyd) wybranych spośród dodecylomaltozydu, chlorku benzalkoniowego, kwasu oleinowego lub jego soli, polisorbatu 20, polisorbatu 80 i laurylosiarczanu sodu.

**[0062]** W niektórych przykładach wykonania formułacja zawiera jeden lub większą liczbę środków zwiększających wchłanianie (z których co najmniej jednym jest alkiloglikozyd) wybranych spośród alkoholu, aprotyniny, chlorku benzalkoniowego, alkoholu benzyłowego, kwasu kaprynowego, ceramidów, chlorku cetylopirydynowego, chitozanu, cyklodekstryn, kwasu deoksyholowego, dekanoilu, dimetylosulfotlenku, monooleinianu glicerylu, glikofurołu, glikofurołu, sfingozyn glikozyłowanych, kwasów glicyretynowych, 2-hydroksypropylo- $\beta$ -cyklodekstryny, laureth-9, kwasu laurynowego, lauroilokarnityny, lizofosfatydylocholiny, mentolu, poloksameru 407 lub F68, poli-L-argininy, eteru polioksyetyleno-9-lauryłowego, mirystynianu izopropylu, palmitynianu izopropylu, lanoliny, lekkiego oleju mineralnego, kwasu linolowego, mentolu, kwasu mirystynowego, alkoholu mirystylowego, kwasu oleinowego lub jego soli, alkoholu oleilowego, kwasu palmitynowego, polisorbatu 20, polisorbatu 80, glikolu propylenowego, eterów polioksyetyleno-alkilowych, polioksyloglicerydów, pirolidonu, saponiny z kory mydłodrzewowatych, kwasu salicyłowego, soli sodowej,  $\beta$ -D-glukozydu  $\beta$ -sitosterolu, laurylosiarczanu sodu, kokosanu sacharozy, kwasu taurocholowego, kwasu taurodeoksyholowego, kwasu taurodihydrofusydynowego, tymolu, trikapryliny, trioleiny i alkilosacharydów.

**[0063]** W niektórych przykładach wykonania formułacja zawiera jeden lub większą liczbę środków zwiększających wchłanianie (z których co najmniej jednym jest alkiloglikozyd) wybranych spośród dodecylomaltozydu, chlorku benzalkoniowego, kwasu oleinowego lub jego soli, polisorbatu 20, polisorbatu 80 i laurylosiarczanu sodu.

**[0064]** W niektórych przykładach wykonania jeden lub większa liczba środków zwiększających wchłanianie to: około 0,005% (wag./obj.) do około 2,5% (wag./obj.) dodecylomaltozydu; lub kombinacja około 0,005% (wag./obj.) do około 2,5% (wag./obj.) dodecylomaltozydu i około 0,001 (wag./obj.) do około 1% (wag./obj.) chlorku benzalkoniowego; lub kombinacja około 0,005% (wag./obj.) do około 2,5% (wag./obj.) dodecylomaltozydu i około 0,001 (wag./obj.) do około 1% (wag./obj.) kwasu oleinowego lub jego soli.

**[0065]** W niektórych przykładach wykonania jeden lub większa liczba środków zwiększających wchłanianie (z których co najmniej jednym jest alkiloglikozyd) obejmuje: około 0,005% (wag./obj.) do około 0,08% (wag./obj.) chlorku benzalkoniowego; lub około 0,01% (wag./obj.) do około 0,06% (wag./obj.) chlorku benzalkoniowego; lub około 0,01% (wag./obj.) do około 0,04% (wag./obj.)

chlorku benzalkoniowego; przy czym chlorek benzalkoniowy jest obecny w formulacji z jednym lub większą liczbą dodatkowych środków zwiększających wchłanianie (z których co najmniej jednym jest alkiloglikozyd).

**[0066]** W niektórych przykładach wykonania, formulacja zawiera konserwant. W niektórych przykładach wykonania konserwantem jest chlorek benzalkoniowy.

**[0067]** W niektórych przykładach wykonania formulacja farmaceutyczna sprayu do nosa zawiera środek izotonizujący. W niektórych przykładach wykonania środkiem izotonizującym jest dekstroza, gliceryna, mannitol, chlorek potasu lub chlorek sodu. W niektórych przykładach wykonania środkiem izotonizującym jest chlorek sodu.

**[0068]** W niektórych przykładach wykonania formulacja sprayu do nosa dodatkowo zawiera środek stabilizujący. W niektórych przykładach wykonania środkiem stabilizującym jest kwas etylenodiaminotetraoctowy (EDTA) lub jego sól. W niektórych przykładach wykonania EDTA jest EDTA disodowy. W niektórych przykładach wykonania formulacja sprayu do nosa zawiera od około 0,001% (wag./obj.) do około 1% (wag./obj.) EDTA disodowego.

**[0069]** W niektórych przykładach wykonania formulacja sprayu do nosa dodatkowo zawiera konserwant. W niektórych przykładach wykonania konserwantem jest chlorek benzalkoniowy.

**[0070]** W niektórych przykładach wykonania formulacja sprayu do nosa zawiera jeden lub większą liczbę środków zwiększających wchłanianie (z których co najmniej jednym jest alkiloglikozyd) wybranych spośród alkiloglikozydów, chlorku benzalkoniowego, kwasu oleinowego lub jego soli, polisorbatu 20, polisorbatu 80, laurylosiarczanu sodu, cyklodekstryn, średnio- i długołańcuchowych kwasów tłuszczowych lub ich soli, nasyconych i nienasyconych kwasów tłuszczowych lub ich soli, alkoholu, gliceryny, glikolu propylenowego, PEG 300 / 400 i alkoholu benzyłowego.

**[0071]** W niektórych przykładach wykonania formulacja sprayu do nosa zawiera przeciwutleniacz. W niektórych przykładach wykonania formulacja sprayu do nosa zawiera ponadto przeciwutleniacz wybrany spośród alfa-tokoferolu, kwasu arachidonowego, kwasu askorbinowego, palmitynianu askorbylu, chlorku benzetonowego, bromku benzetonowego, chlorku benzalkoniowego, butylowanego hydroksyanizolu (BHA), butylowanego hydroksytoluenu (BHT), kwasu kaprynowego, kwasu kapronowego, dwutlenku węgla, chlorku cetylopirydyny, środków chelatujących, pochodnych chitozanu, monohydratu kwasu cytrynowego, dodecyldimetyloaminopropionianu, kwasu enantowego, kwasu erytrobowego, oleinianu etylu, kwasu fumarowego, oleinianu glicerolu, monostearynianu glicerylu, kwasu laurynowego, limonenu, kwasu linolenowego, lizyny, kwasu jabłkowego, mentolu, metioniny, monotioglicerolu, kwasu mirystynowego, kwasu oleinowego, kwasu palmitynowego, kwasu pelargonowego, olejku miętowego, kwasu fosforowego, polisorbatów, pirosiarczynu potasu, kwasu propionowego, galusanu propylu, askorbinianu sodu, wodorosiarczynu sodu, kaprynianu sodu, dezoksychołanu sodu, deoksyglikolanu sodu, formaldehydosulfoksyłanu sodu, glikocholanu sodu, hydroksybenzoiloaminokaprylanu sodu, laurylosiarczanu sodu, pirosiarczynu sodu, siarczynu sodu, taurochołanu sodu, tiosiarczynu sodu, kwasu stearynowego, dwutlenku siarki i ich kombinacji.

**[0072]** W niektórych przykładach wykonania formuacja sprayu do nosa zawiera ponadto synergetyki z przeciwutleniaczami wybranymi spośród monohydratu kwasu cytrynowego, kwasu winowego, tymolu, tokoferolu (alfa-tokoferolu), tokoferazolu, witaminy E i bursztynianu glikolu polietylenowego witaminy E oraz ich kombinacji.

**[0073]** Oprócz alkiloglikozdu formuacja sprayu do nosa może ponadto zawierać środki zwiększające przenikanie wybrane spośród alkoholu, kwasu arachidonowego, chlorku benzetonowego, bromku benzetonowego, chlorku benzalkoniowego, kwasu kaprynowego, kwasu kapronowego, karwonu, chlorku cetylopirydyny, chitozanów, kwasu cytrynowego, 6-cykloheksylo-1-heksylo- $\beta$ -D-maltopiranozydu, n-decylo- $\beta$ -D-maltopiranozydu, dimetylosulfotlenku, dodecyldimetyloaminopropionianu, 1-O-n-dodecylo- $\beta$ -maltopiranozydu, eteru dodecylopolietylenoglikolowego, dihydratu wersenianu sodu, kwasu enantowego, monooleinianu glicerylu, monostearynianu glicerylu, glikofurołu, mirystynianu izopropylu, palmitynianu izopropylu, kwasu pelargonowego, lanoliny, kwasu laurynowego, lekkiego oleju mineralnego, limonenu, kwasu linolowego, lizyny, mentolu, kwasu mirystynowego, alkoholu mirystylowego, kwasu oleinowego, alkoholu oleilowego, kwasu palmitynowego, olejku miętowego, eterów polioksyetyleno-alkilowych, polioksyglicerydów, polisorbatów, pirolidonu, kaprynianu sodu, dezoksycholenu sodu, deoksyglikolanu sodu, glikocholanu sodu, hydroksybenzoiloaminokaprylanu sodu, laurylosiarczanu sodu, taurocholenu sodu, kwasu stearynowego, tymolu, trikapryliny, trioletyny, kwasu undecylenowego i ich kombinacji.

**[0074]** W niektórych przykładach wykonania formuacja sprayu do nosa zawiera: około 0,005% (wag./obj.) do około 2,5% (wag./obj.) dodecylomaltozydu; kombinację około 0,005% (wag./obj.) do około 2,5% (wag./obj.) dodecylomaltozydu i około 0,001 (wag./obj.) do około 1% (wag./obj.) chlorku benzalkoniowego; kombinację około 0,005% (wag./obj.) do około 2,5% (wag./obj.) dodecylomaltozydu i około 0,001 (wag./obj.) do około 1% (wag./obj.) kwasu oleinowego lub jego soli.

**[0075]** W niektórych przykładach wykonania formuacja sprayu do nosa zawiera: około 0,005% (wag./obj.) do około 0,08% (wag./obj.) chlorku benzalkoniowego; około 0,01% (wag./obj.) do około 0,06% (wag./obj.) chlorku benzalkoniowego; lub około 0,01% (wag./obj.) do około 0,04% (wag./obj.) chlorku benzalkoniowego; przy czym chlorek benzalkoniowy jest obecny w formuacji z jednym lub większą liczbą dodatkowych środków zwiększających wchłanianie (z których co najmniej jednym jest alkiloglikozyd).

**[0076]** W niektórych przykładach wykonania formuacja sprayu do nosa zawiera ponadto: około 0,001% do 1% dowolnego spośród opisanych tutaj przeciwutleniaczy lub kombinację dowolnego spośród opisanych tutaj przeciwutleniaczy.

**[0077]** W niektórych przykładach wykonania formuacja sprayu do nosa zawiera ponadto środek buforujący. Środki buforujące obejmują, ale niewyłącznie, kwas adypinowy, kwas borowy, węglan wapnia, wodorotlenek wapnia, mleczan wapnia, trójzasadowy fosforan wapnia, monohydrat kwasu cytrynowego, dwuzasadowy fosforan sodu, dietanoloaminę, glicynę, kwas maleinowy, kwas jabłkowy, metioninę, jednozasadowy fosforan sodu, monoetanolaminę, glutaminian monosodu,

kwask fosforowy, cytrynian potasu, octan sodu, wodorowęglan sodu, boran sodu, węglan sodu, dihydrat cytrynianu sodu, wodorotlenek sodu, mleczan sodu i trietanolaminę.

**[0078]** Formulację jak tutaj opisano można podawać donosowo w sposobie leczenia reakcji nadwrażliwości typu 1 (ogólnoustrojowej reakcji alergicznej). W niektórych przykładach wykonania reakcja nadwrażliwości typu 1 jest wybrana spośród astmy alergicznej, alergicznego zapalenia spojówek, alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, anafilaksji, obrzęku naczynioruchowego, pokrzywki, eozynofilii, alergii na lek i alergii pokarmowej. Alergią na lek może być alergia na antybiotyki.

**[0079]** Formulacja sprayu do nosa, jak tutaj opisano, zawierająca epinefrynę lub jej sól, może po podaniu osobnikowi dawać jedną lub większą liczbę następujących cech farmakokinetycznych: zarówno średnie  $AUC_{0-20min}$ , jak i  $AUC_{0-t}$  stanowią co najmniej 80%  $AUC_{0-20min}$  i  $AUC_{0-t}$ , które daje wstrzyknięcie domięśniowe 0,3 mg; średnie  $C_{max}$ , które stanowi co najmniej 80%  $C_{max}$  i nie więcej niż 150%  $C_{max}$ , które daje wstrzyknięcie domięśniowe 0,3 mg; średni  $t_{max}$  mniej niż 45 minut; lub wchłanianie podobne do wstrzyknięcia IM w optymalnych warunkach dawkowania w udo. Formulacja sprayu do nosa, jak tutaj opisano, zawierająca epinefrynę lub jej sól, może po podaniu osobnikowi dawać jedną lub większą liczbę następujących cech farmakokinetycznych: zarówno średnie  $AUC_{0-20min}$ , jak i  $AUC_{0-t}$  stanowią co najmniej 80%  $AUC_{0-20min}$  i  $AUC_{0-t}$ , które daje wstrzyknięcie domięśniowe 0,3 mg; średnie  $C_{max}$ , które stanowi co najmniej 80%  $C_{max}$  i nie więcej niż 150%  $C_{max}$ , które daje wstrzyknięcie domięśniowe 0,3 mg; średni  $t_{max}$  mniej niż 45 minut; i wchłanianie podobne do wstrzyknięcia IM w optymalnych warunkach dawkowania w udo.

**[0080]** Formulacja sprayu do nosa, jak tutaj opisano, zawierająca epinefrynę lub jej sól, może po podaniu osobnikowi dawać jedną lub większą liczbę następujących cech farmakokinetycznych: zarówno średnie  $AUC_{0-20min}$ , jak i  $AUC_{0-t}$  stanowią co najmniej 80%  $AUC_{0-20min}$  i  $AUC_{0-t}$ , które daje wstrzyknięcie domięśniowe 0,15 mg; średnie  $C_{max}$ , które stanowi co najmniej 80%  $C_{max}$  i nie więcej niż 150%  $C_{max}$ , które daje wstrzyknięcie domięśniowe 0,15 mg; średni  $t_{max}$  mniej niż 45 minut; lub wchłanianie podobne do wstrzyknięcia IM w optymalnych warunkach dawkowania w udo. Formulacja sprayu do nosa, jak tutaj opisano, zawierająca epinefrynę lub jej sól, może po podaniu osobnikowi dawać jedną lub większą liczbę następujących cech farmakokinetycznych: zarówno średnie  $AUC_{0-20min}$ , jak i  $AUC_{0-t}$  stanowią co najmniej 80%  $AUC_{0-20min}$  i  $AUC_{0-t}$ , które daje wstrzyknięcie domięśniowe 0,15 mg; średnie  $C_{max}$ , które stanowi co najmniej 80%  $C_{max}$  i nie więcej niż 150%  $C_{max}$ , które daje wstrzyknięcie domięśniowe 0,15 mg; średni  $t_{max}$  mniej niż 45 minut; i wchłanianie podobne do wstrzyknięcia IM w optymalnych warunkach dawkowania w udo.

**[0081]** Formulacja sprayu do nosa, jak tutaj opisano, zawierająca epinefrynę lub jej sól, może po podaniu osobnikowi dawać jedną lub większą liczbę następujących cech farmakokinetycznych: zarówno średnie  $AUC_{0-20min}$ , jak i  $AUC_{0-t}$  stanowią co najmniej 80%  $AUC_{0-20min}$  i  $AUC_{0-t}$ , które daje wstrzyknięcie domięśniowe 0,5 mg; średnie  $C_{max}$ , które stanowi co najmniej 80%  $C_{max}$  i nie więcej niż 150%  $C_{max}$ , które daje wstrzyknięcie domięśniowe 0,5 mg; średni  $t_{max}$  mniej niż 45 minut; lub wchłanianie podobne do wstrzyknięcia IM w optymalnych warunkach dawkowania w udo.

**[0082]** Formulacją sprayu do nosa jest formuacja farmaceutyczna.

**[0083]** W niektórych przykładach wykonania epinefryna lub jej sól jest obecna w formułacji sprayu do nosa w ilości skutecznej do leczenia ostrej reakcji nadwrażliwości.

**[0084]** W niektórych przykładach wykonania podanie donosowe pojedynczej dawki formułacji farmaceutycznej sprayu do nosa osobnikowi zapewnia stężenie epinefryny w osoczu, które jest skuteczne do leczenia ostrej reakcji nadwrażliwości. W niektórych przykładach wykonania pojedyncza dawka formułacji farmaceutycznej sprayu do nosa zawiera między około 0,5 mg a około 2,0 mg epinefryny lub jej soli. W niektórych przykładach wykonania pojedyncza dawka formułacji farmaceutycznej sprayu do nosa zawiera między około 0,5 mg a około 1,5 mg epinefryny lub jej soli. W niektórych przykładach wykonania pojedyncza dawka formułacji farmaceutycznej sprayu do nosa zawiera między około 0,5 mg a około 0,7 mg epinefryny lub jej soli. W niektórych przykładach wykonania pojedyncza dawka formułacji farmaceutycznej sprayu do nosa zawiera około 1,0 mg epinefryny lub jej soli. W niektórych przykładach wykonania pojedyncza dawka formułacji farmaceutycznej sprayu do nosa zawiera między około 1,3 mg a około 1,5 mg epinefryny lub jej soli.

**[0085]** Formułacją sprayu do nosa jest roztwór wodny.

**[0086]** W niektórych przykładach wykonania formułacja sprayu do nosa ma farmakokinetykę podobną do wstrzyknięcia domięśniowego (IM), gdy wstrzyknięcie IM dawkuje się w bok uda, lub wchłanianie podobne do podskórnego (SC) lub pośrednie.

**[0087]** W niektórych przykładach wykonania formułacja sprayu do nosa ma wchłanianie podobne do podskórnego (SC), a profil farmakokinetyczny SC ma  $C_{max}$  wynoszące co najmniej 100 pg/ml i  $AUC_{0-240min}$  wynoszące 150 h\*pg/ml.

**[0088]** W niektórych przykładach wykonania formułacja sprayu do nosa ma wchłanianie podobne do wstrzyknięcia domięśniowego (IM).

**[0089]** Formułacja sprayu do nosa zawiera środek zwiększający wchłanianie (bardziej szczegółowo, alkiloglikozyd).

**[0090]** Formułacja farmaceutyczna sprayu do nosa zawiera ponadto jeden lub większą liczbę środków zwiększających wchłanianie (z których co najmniej jednym jest alkiloglikozyd); i opcjonalnie jeden lub większą liczbę środków wybranych spośród środków izotonizujących; środków stabilizujących; konserwantów; środków maskujących smak; modyfikatorów lepkości; przeciwutleniaczy; buforów i środków regulujących pH; przy czym pH formułacji farmaceutycznej sprayu do nosa wynosi między około 3,0 a około 5,0. W niektórych przykładach wykonania formułacja farmaceutyczna sprayu do nosa ma pH około 4,0.

**[0091]** W niektórych przykładach wykonania formułacja farmaceutyczna sprayu do nosa zawiera środki regulujące pH. W niektórych przykładach wykonania środkiem regulującym pH jest kwas, zasada, bufor lub ich kombinacja. W niektórych przykładach wykonania kwasem jest kwas adypinowy, chlorek amonu, kwas cytrynowy, kwas octowy, kwas chlorowodorowy, kwas mlekowy, kwas fosforowy, kwas propionowy, kwas siarkowy lub kwas winowy; zasadą jest wodorotlenek sodu, cytrynian sodu, wodorowęglan sodu, węglan sodu; a buforem jest bufor fosforanowy, bufor octanowy lub bufor cytrynianowy.

**[0092]** W niektórych przykładach wykonania formuacja sprayu do nosa zawiera między około 0,5 a około 1,1 równoważników molowych kwasu na każdy mol epinefryny. W niektórych przykładach wykonania kwasem jest kwas adypinowy, chlorek amonu, kwas cytrynowy, kwas octowy, kwas chlorowodorowy, kwas mlekowy, kwas fosforowy, kwas propionowy, kwas siarkowy lub kwas winowy. W niektórych przykładach wykonania kwasem jest kwas chlorowodorowy. W niektórych przykładach wykonania nie dodaje się zasady do formuacji podczas jej wytwarzania. Formuacja sprayu do nosa ma pH między około 3,0 a około 5,0. W niektórych przykładach wykonania formuacja sprayu do nosa ma pH około 4,0.

**[0093]** W niektórych przykładach wykonania formuacja sprayu do nosa zawiera między około 5 mg/ml a około 40 mg/ml epinefryny lub jej soli na dawkę. W niektórych przykładach wykonania formuacja sprayu do nosa zawiera między około 0,40 mg a około 2,40 mg epinefryny lub jej soli na dawkę wydawaną z urzędnia. W niektórych przykładach wykonania formuacja sprayu do nosa zawiera między około 0,9 mg a około 2,40 mg epinefryny lub jej soli na dawkę wydawaną z urzędnia. W niektórych przykładach wykonania formuacja sprayu do nosa zawiera między około 0,5 mg a około 2,0 mg epinefryny lub jej soli na dawkę wydawaną z urzędnia. W niektórych przykładach wykonania formuacja sprayu do nosa zawiera między około 0,9 mg a około 1,5 mg epinefryny lub jej soli na dawkę wydawaną z urzędnia. W niektórych przykładach wykonania formuacja sprayu do nosa zawiera między około 0,75 mg a około 1,5 mg epinefryny lub jej soli na dawkę wydawaną z urzędnia. W niektórych przykładach wykonania formuacja sprayu do nosa zawiera między około 0,45 mg a około 1,15 mg epinefryny lub jej soli na dawkę wydawaną z urzędnia. W niektórych przykładach wykonania formuacja sprayu do nosa zawiera między około 1,0 mg a około 2,0 mg epinefryny lub jej soli na dawkę wydawaną z urzędnia.

**[0094]** W niektórych przykładach wykonania formuacja sprayu do nosa zawiera jeden lub większą liczbę środków zwiększających wchłanianie (z których co najmniej jednym jest alkiloglikozyd) wybranych spośród alkoholu, aprotyniny, chlorku benzalkoniowego, alkoholu benzyłowego, kwasu kaprynowego, ceramidów, chlorku cetylopirydynowego, chitozanu, cyklodekstryn, kwasu deoksyכולowego, dekanoilu, dimetylosulfotlenku, monooleinianu glicerylu, glikofurołu, glikofurołu, sfingozyn glikozyłowanych, kwasów glicyretynowych, 2-hydroksypropylo- $\beta$ -cyklodekstryny, laureth-9, kwasu laurynowego, lauroilokarnityny, lizofosfatydylocholiny, mentolu, poloksameru 407 lub F68, poli-L-argininy, eteru polioksyetyleno-9-lauryłowego, mirystynianu izopropylu, palmitynianu izopropylu, lanoliny, lekkiego oleju mineralnego, kwasu linolowego, mentolu, kwasu mirystynowego, alkoholu mirystylowego, kwasu oleinowego lub jego soli, alkoholu oleilowego, kwasu palmitynowego, polisorbatu 20, polisorbatu 80, glikolu propylenowego, eterów polioksyetyleno-alkilowych, polioksyloglicerydów, pirolidonu, saponiny z kory mydłodrzewowatych, kwasu salicyłowego, soli sodowej,  $\beta$ -D-glukozydu  $\beta$ -sitosterolu, laurylosiarczanu sodu, kokosanu sacharozy, kwasu tauroכולowego, kwasu taurodeoksyכולowego, kwasu taurodihydrofusydynowego, tymolu, trikapryliny, trioleiny i alkilosacharydów.

**[0095]** W niektórych przykładach wykonania formuacja farmaceutyczna sprayu do nosa zawiera jeden lub większą liczbę środków zwiększających wchłanianie (z których co najmniej jednym jest alkiloglikozyd) wybranych spośród dodecyłomaltozydu, chlorku benzalkoniowego, kwasu oleinowego lub jego soli, polisorbatu 20, polisorbatu 80 i laurylosiarczanu sodu.

**[0096]** W niektórych przykładach wykonania formułacja sprayu do nosa zawiera: około 0,005% (wag./obj.) do około 2,5% (wag./obj.) dodecylomaltozydu; kombinację około 0,005% (wag./obj.) do około 2,5% (wag./obj.) dodecylomaltozydu i około 0,001 (wag./obj.) do około 1% (wag./obj.) chlorku benzalkoniowego; lub kombinację około 0,005% (wag./obj.) do około 2,5% (wag./obj.) dodecylomaltozydu i około 0,001 (wag./obj.) do około 1% (wag./obj.) kwasu oleinowego lub jego soli. W niektórych przykładach wykonania formułacja sprayu do nosa zawiera: około 0,005% (wag./obj.) do około 2,5% (wag./obj.) dodecylomaltozydu; kombinację około 0,005% (wag./obj.) do około 2,5% (wag./obj.) dodecylomaltozydu i około 0,001 (wag./obj.) do około 1% (wag./obj.) chlorku benzalkoniowego; lub kombinację około 0,005% (wag./obj.) do około 2,5% (wag./obj.) dodecylomaltozydu i około 0,001 (wag./obj.) do około 1% (wag./obj.) kwasu oleinowego lub jego soli. W niektórych przykładach wykonania formułacja sprayu do nosa zawiera: około 0,005% (wag./obj.) do około 0,08% (wag./obj.) chlorku benzalkoniowego; około 0,01% (wag./obj.) do około 0,06% (wag./obj.) chlorku benzalkoniowego; lub około 0,01% (wag./obj.) do około 0,04% (wag./obj.) chlorku benzalkoniowego; przy czym chlorek benzalkoniowy jest obecny w formułacji z jednym lub większą liczbą dodatkowych środków zwiększających wchłanianie (z których co najmniej jednym jest alkiloglikozyd).

**[0097]** W niektórych przykładach wykonania formułacja sprayu do nosa dodatkowo zawiera środek stabilizujący. W niektórych przykładach wykonania środkiem stabilizującym jest kwas etylenodiaminotetraoctowy (EDTA) lub jego sól. W niektórych przykładach wykonania EDTA jest EDTA disodowy. W niektórych przykładach wykonania EDTA jest obecny w ilości, która wynosi od około 0,001% do około 1%.

**[0098]** W niektórych przykładach wykonania formułacja sprayu do nosa dodatkowo zawiera konserwant. W niektórych przykładach wykonania konserwantem jest chlorek benzalkoniowy.

**[0099]** Formułację jak tutaj opisano można podawać donosowo w sposobie leczenia reakcji nadwrażliwości typu 1 (ogólnoustrojowej reakcji alergicznej). W niektórych przykładach wykonania reakcja nadwrażliwości typu 1 jest wybrana spośród astmy alergicznej, alergicznego zapalenia spojówek, alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, anafilaksji, obrzęku naczynioruchowego, pokrzywki, eozynofilii, alergii na lek i alergii pokarmowej. Alergią na lek może być alergia na antybiotyki.

**[0100]** Donosową formułację epinefryny w ilości mniejszej niż około 2,0 mg można podawać donosowo w sposobie leczenia anafilaksji. Formułacja farmaceutyczna do nosa może zawierać między około 0,5 mg a około 1,5 mg epinefryny lub jej soli. Formułacja farmaceutyczna do nosa może zawierać między około 0,5 mg a około 0,7 mg epinefryny lub jej soli. Formułacja farmaceutyczna do nosa może zawierać około 1,0 mg epinefryny lub jej soli. Formułacja farmaceutyczna do nosa może zawierać między około 1,3 mg a około 1,5 mg epinefryny lub jej soli.

**[0101]** W przypadku stosowania w sposobach leczenia formułacja donosowa zawiera: jeden lub większą liczbę środków zwiększających wchłanianie (z których co najmniej jednym jest alkiloglikozyd); opcjonalnie środek izotonizujący; opcjonalnie środek stabilizujący; opcjonalnie konserwant; opcjonalny przeciwutleniacz; i opcjonalne środki regulujące pH. Jeden lub większą liczbę środków zwiększających wchłanianie (z których co najmniej jednym jest alkiloglikozyd)

można wybrać spośród: dodecylomaltozydu; chlorku benzalkoniowego; kwasu oleinowego lub jego soli; laurylosiarczanu sodu; kombinacji dodecylomaltozydu i chlorku benzalkoniowego; kombinacji dodecylomaltozydu i kwasu oleinowego lub jego soli; oraz kombinacji chlorku benzalkoniowego i kwasu oleinowego lub jego soli. Jeden lub większą liczbę środków zwiększających wchłanianie (z których co najmniej jednym jest alkiloglikozyd) można wybrać spośród: około 0,005% (wag./obj.) do około 2,5% (wag./obj.) dodecylomaltozydu; kombinacji około 0,005% (wag./obj.) do około 2,5% (wag./obj.) dodecylomaltozydu i około 0,001 (wag./obj.) do około 1% (wag./obj.) chlorku benzalkoniowego; lub kombinacji około 0,005% (wag./obj.) do około 2,5% (wag./obj.) dodecylomaltozydu i około 0,001 (wag./obj.) do około 1% (wag./obj.) kwasu oleinowego lub jego soli. Formułacja może zawierać: około 0,005% (wag./obj.) do około 0,08% (wag./obj.) chlorku benzalkoniowego; około 0,01% (wag./obj.) do około 0,06% (wag./obj.) chlorku benzalkoniowego; lub około 0,01% (wag./obj.) do około 0,04% (wag./obj.) chlorku benzalkoniowego; przy czym chlorek benzalkoniowy jest obecny w formułacji z jednym lub większą liczbą środków zwiększających wchłanianie (z których co najmniej jednym jest alkiloglikozyd). Środkiem izotonizującym może być chlorek sodu. Środkiem stabilizującym może być EDTA. Środkiem stabilizującym może być EDTA w ilości od około 0,001% (wag./obj.) do około 1% (wag./obj.). Konserwantem może być chlorek benzalkoniowy. Konserwantem może być chlorek benzalkoniowy w ilości od około 0,001% (wag./obj.) do około 1% (wag./obj.).

**[0102]** Powiązane wytwarzane wyroby obejmują: materiał opakowaniowy, opisaną tutaj formułację sprayu do nosa w materiale opakowaniowym i etykietę, która może wskazywać, że formułację sprayu do nosa można stosować do leczenia dowolnego z opisanych tutaj stanów (np. anafilaksji).

## **KRÓTKI OPIS FIGUR RYSUNKU**

### **[0103]**

**Fig. 1** przedstawia pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia w osoczu w funkcji czasu w czasie 0-120 minut ( $AUC_{0-120 \text{ min}}$ ) wchłaniania epinefryny w różnych dawkach i drogach podania, jak ujawniono w Srisawat et al., „A preliminary study of intranasal epinephrine administration as a potential route for anaphylaxis treatment”, *Asian Pac J Allergy Immunol*, marzec 2016 r.;34(1):38-43, jak omówiono poniżej.

**Fig. 2** przedstawia wykresy stężenia epinefryny w osoczu w funkcji czasu po podaniu soli fizjologicznej IN, epinefryny IN w dawce 5 mg i epinefryny IM w dawce 0,3 mg, jak ujawniono w Srisawat *et al.*

**Fig. 3** przedstawia krzywe średnich stężeń epinefryny w osoczu powyżej wartości wyjściowej (pg/ml) w funkcji czasu (min) z pierwszego badania klinicznego opisanego w przykładzie 2A porównującego 0,3 mg epinefryny IM i IN; krzywa z kwadratami reprezentuje IM, a krzywa z okręgami IN.

**Fig. 4** przedstawia krzywe średnich stężeń epinefryny w osoczu powyżej wartości wyjściowej (pg/ml) w funkcji czasu (min) z drugiego badania klinicznego opisanego w przykładzie 2B porównującego 0,5, 1,0 i 2,0 mg epinefryny IN. Krzywa z okręgami reprezentuje 0,5 mg; krzywa z trójkątami 1,0 mg, a krzywa z kwadratami 2,0 mg.

**Fig. 5** przedstawia pierwsze 30 minut krzywych średnich stężeń epinefryny w osoczu powyżej wartości wyjściowej (pg/ml) w funkcji czasu (min) z drugiego badania klinicznego opisanego w przykładzie 2B porównującego 0,5, 1,0 i 2,0 mg epinefryny IN. Krzywa z okręgami reprezentuje 0,5 mg; krzywa z trójkątami 1,0 mg, a krzywa z kwadratami 2,0 mg.

Fig. 6 powtarza dane z fig. 4 i nakłada je na krzywą średniego stężenia w osoczu w funkcji czasu dla epinefryny IM z pierwszego badania klinicznego opisanego w przykładzie 2A.

**Fig. 7** powtarza dane z fig. 5 i nakłada je na pierwsze 30 minut krzywej średniego stężenia w osoczu w funkcji czasu dla epinefryny IM z pierwszego badania klinicznego opisanego w przykładzie 2A.

**Fig. 8** przedstawia krzywe średnich stężeń epinefryny w osoczu powyżej wartości wyjściowej (pg/ml) w funkcji czasu (min) z części porównawczej dotyczącej biodostępności drugiego badania klinicznego opisanego w przykładzie 2B, porównującego 1,0 mg epinefryny IN (krzywa z okręgami) z 0,3 mg epinefryny IM (autostrzykawką z epinefryną, krzywa z trójkątami).

Fig. 9 przedstawia pierwsze 30 minut krzywych średnich stężeń epinefryny w osoczu powyżej wartości wyjściowej (pg/ml) w funkcji czasu (min) z części porównawczej dotyczącej biodostępności drugiego badania klinicznego opisanego w przykładzie 2B porównującego 1,0 epinefryny IN (krzywa z okręgami) z 0,3 mg epinefryny IM epinefryny IM (EpiPen<sup>®</sup>, krzywa z trójkątami).

## OPIS SZCZEGÓŁOWY

[0104] Ujawnia się tutaj sposoby i formułacje przydatne do leczenia anafilaksji i innych stanów, obejmujące podawanie donosowej formułacji epinefryny. Opisano również urządzenia przystosowane do dostarczania formułacji farmaceutycznej do nosa pacjentowi, obejmującego dostarczanie jedno-, dwu- i wielodawkowe zawierające terapeutycznie skuteczną ilość epinefryny i jej farmaceutycznie dopuszczalnych soli.

[0105] Epinefryna donosowa ma długą historię stosowania w małych dawkach jako środek zmniejszający przekrwienie i jako środek zwężający naczynia, często formułowany w kombinacji ze środkiem znieczulającym, w operacjach zatok i nosa. Historycznie, epinefryna była trudna do formułowania jako roztwór donosowy do podawania ogólnoustrojowego. Patrz np. Srisawat C *et al.*, „A preliminary study of intranasal epinephrine administration as a potential route for anaphylaxis treatment”, Asian Pac J Allergy Immunol, marzec 2016 r.;34(1):38-43. Srisawat wykazał, że znaczące ogólnoustrojowe wchłanianie epinefryny drogą IN obserwowano tylko przy 5 mg (patrz **fig. 1**), a parametry farmakokinetyczne epinefryny IN nawet przy 5 mg również nie różniły się istotnie od parametrów grupy z epinefryną IM (patrz tabela 1 poniżej).

Tabela 1. Domięśniowe i donosowe podawanie epinefryny (ze Srisawat (2016)).

Średnie ± SD	0,3 mg epinefryny domięśniowej (IM)	5 mg epinefryny donosowej (IN)
Cwartość wyjściowa (pg/ml)	35 ± 23	8 ± 6
C <sub>max</sub> (pg/ml)	309 ± 88	386 ± 152
T <sub>max</sub> (min)	67 ± 43	70 ± 17
AUC <sub>0-120 min</sub> (ng*min/ml)	18,3 ± 9,3	19,4 ± 12,1

[0106] **Fig. 1** jest odtworzona ze Srisawat *C et al.* i pokazuje, że Srisawat *et al.* nie zaobserwował poziomu epinefryny we krwi przy poziomie dawki donosowej 2,5 mg i poniżej.

[0107] Ponadto **fig. 2** pokazuje, że nawet przy dawce 5 mg Srisawat nie był w stanie wytworzyć formułki donosowej, która mogłaby osiągnąć wyższe stężenie w osoczu niż epinefryna domięśniowa dostarczana przez autostrzykawkę w dowolnym punkcie czasowym przed około 60 minutami, zatem wchłanianie w krytycznych wczesnych punktach czasowych było opóźnione, gdy konieczne jest szybkie wchłanianie, aby zatrzymać ogólnoustrojową reakcję alergiczną (anafilaksję). Jest to potencjalnie szkodliwe w poważnych stanach, takich jak anafilaksja, gdzie pożądane jest natychmiastowe leczenie, a tym samym farmakokinetyka podobna do wstrzyknięcia. Profil PK wstrzyknięcia domięśniowego w udo jest uważany w literaturze za optymalny sposób dawkowania, biorąc pod uwagę, że większe unaczynienie mięśnia nogi pozwala na szybsze wchłanianie i dystrybucję epinefryny, zapewniając szybki wzrost poziomów stężenia w osoczu, aby zatrzymać reakcję anafilaktyczną znacznie szybciej niż inne drogi podawania. **Fig. 2** pokazuje również, że 5 mg formułki Srisawata, w przeciwieństwie do epinefryny domięśniowej dostarczanej za pomocą autostrzykawki, została niemal całkowicie usunięta z osocza w ciągu około dwóch godzin. Wiadomo wreszcie, że epinefryna jest związana z zależnymi od dawki skutkami ubocznymi ze strony serca, obejmującymi zawał mięśnia sercowego, w dawkach tak niskich, jak 0,3 do 0,5 mg domięśniowo; w związku z tym dawki tak wysokie, jak 5 mg byłyby prawdopodobnie ryzykowne w populacji ogólnej, gdyby w nosie istniały stany, które mogą umożliwić nadmierne wchłanianie. Zatem preparaty o niższej dawce, które unikałyby takiego ryzyka, są korzystne jako bezpieczniejszy preparat do nosa.

[0108] Ujawnia się tutaj donosowe formułki epinefryny i urządzenia sprayu do nosa zawierające formułki, które rozwiązują problemy poprzednich prób. Różne aspekty mogą przyczynić się do powodzenia ujawnionych tutaj formułki, urządzeń i sposobów zastosowania.

[0109] Na przykład, w pewnych przykładach wykonania, formułowanie epinefryny w roztworze wodnym z odpowiednim dodatkiem równoważników molowych kwasu na każdy mol epinefryny pomaga rozpuścić i ustabilizować epinefrynę. Umożliwia to formułki uniknięcie zastosowania środków buforujących powszechnie stosowanych w wodnych kompozycjach farmaceutycznych do wstrzykiwań, obejmujących bufory fosforanowe, octanowe i cytrynianowe, których czasami unika się

w ujawnionych tutaj formułacjach do nosa. Inne sole epinefryny, takie jak octan epinefryny, chlorowodorek epinefryny, winian epinefryny, dwuwinian epinefryny, wodorowinian epinefryny i boran epinefryny można również stosować do formułowania wodnych roztworów epinefryny.

**[0110]** Formułacje, urządzenia i sposoby zastosowania tutaj ujawnione oferują korzyści w stosunku do epinefryny formułowanej innymi sposobami. Epinefryna jest uważana za lek o wąskim indeksie terapeutycznym. Jako katecholamina sympatykomimetyczna, epinefryna ma wąski indeks terapeutyczny i ciężkie działania niepożądane, obejmujące reakcje sercowo-naczyniowe i mózgowo-naczyniowe, mogą być związane z jej stosowaniem. Niemniej jednak zastosowanie epinefryny przy tym wskazaniu ratuje życie, a korzyści z jej stosowania przewyższają potencjalne ryzyko związane z bezpieczeństwem. Donosowe dostarczanie i formułacja są odpowiednie dla bezpiecznego, bezbolesnego dostarczania leków, takich jak epinefryna, ze względu na konsekwentną jednorodność zawartości, ilość dostarczania i wchłanianie, minimalizując tym samym ciężkie działania niepożądane, obejmujące reakcje sercowo-naczyniowe i mózgowo-naczyniowe, które mogą być powiązane z jej stosowaniem za pomocą mechanizmów iniekcyjnych. Masy wyzwolenia mają małą zmienność i konsekwentnie dostarczają oznaczoną dawkę.

**[0111]** Opisano tutaj kompozycję farmaceutyczną zawierającą: a) epinefrynę; oraz b) alkiloglikozyd; przy czym kompozycją farmaceutyczną jest ciecz wodna sformułowana do dostarczania donosowego.

**[0112]** W niektórych przykładach wykonania alkiloglikozyd ma łańcuch alkilowy zawierający między 8 do 20 węgli. W niektórych przykładach wykonania alkiloglikozyd jest wybrany z grupy składającej się z undecylomaltozydu, dodecylomaltozydu, tridecylomaltozydu, tetradecylomaltozydu, mono-dodekianianu sacharozy, mono-tridekianianu sacharozy i mono-tetradekianianu sacharozy. W niektórych przykładach wykonania alkiloglikozydem jest dodecylo-beta-D-maltozyd. W niektórych przykładach wykonania stężenie alkiloglikozydu wynosi między około 0,001% a 10,0% (wag./obj.). W niektórych przykładach wykonania stężenie alkiloglikozydu wynosi między około 0,05% a 0,5% (wag./obj.).

**[0113]** W niektórych przykładach wykonania kompozycja zawiera ponadto środek wzmacniający penetrację błony. W niektórych przykładach wykonania środkiem wzmacniającym penetrację błony jest środek powierzchniowo czynny, sól żółciowa, fosfolipid, alkohol, enamina, długołańcuchowa cząsteczka amfipatyczna, mała cząsteczka hydrofobowa, pochodna sodu lub kwasu salicylowego, ester glicerolowy kwasu acetoctowego, cyklodekstryna, średniołańcuchowe lub długołańcuchowe kwasy tłuszczowe, środek chelatujący, aminokwas lub jego sól, enzym lub ich kombinacja. W niektórych przykładach wykonania środek wzmacniający penetrację błony jest wybrany z grupy składającej się z kwasu cytrynowego, cytrynianu sodu, glikolu propylenowego, gliceryny, kwasu askorbinowego, pirosiarczynu sodu, kwasu etylenodiaminotetraoctowego (EDTA) disodu, chlorku benzalkoniowego, hydroksychinolonu, wodorotlenku sodu i ich kombinacji. W niektórych przykładach wykonania środek wzmacniający penetrację błony jest wybrany z grupy składającej się z kwasu cytrynowego, cytrynianu sodu, glikolu propylenowego, gliceryny, kwasu askorbinowego, pirosiarczynu sodu, kwasu etylenodiaminotetraoctowego (EDTA) disodu, chlorku benzalkoniowego, wodorotlenku sodu i ich kombinacji. W niektórych przykładach wykonania środkiem wzmacniającym penetrację błony jest chlorek benzalkoniowy, EDTA lub ich kombinacja.

**[0114]** W niektórych przykładach wykonania kompozycja zapewnia  $C_{max}$  dla epinefryny u osobnika, które jest około 2-krotne lub większe w porównaniu z podawaniem bez alkiloglikozydu.

**[0115]** W niektórych przykładach wykonania kompozycja zapewnia  $T_{max}$  dla epinefryny u osobnika, który wynosi około 2-krotność lub mniej w porównaniu z podawaniem bez alkiloglikozydu.

**[0116]** W niektórych przykładach wykonania kompozycja zapewnia  $T_{max}$  dla epinefryny wynoszący około 0,3 godziny lub mniej u osobnika.

**[0117]** W niektórych przykładach wykonania kompozycja ma pH około 2,0 do 6,0. W niektórych przykładach wykonania kompozycja ma pH około 2,0 do 5,0.

**[0118]** Kompozycję farmaceutyczną zawierającą epinefrynę i alkiloglikozyd można podawać osobnikowi w sposobie zwiększania biodostępności epinefryny u osobnika, zwiększając tym samym biodostępność epinefryny u osobnika; przy czym kompozycję farmaceutyczną formuluje się do podawania do układu krążenia osobnika donosową, wziewną lub płucną drogą podawania. Kompozycję farmaceutyczną zawierającą epinefrynę i alkiloglikozyd można podawać osobnikowi w sposobie zwiększania biodostępności epinefryny u osobnika, zwiększając tym samym biodostępność epinefryny u osobnika; przy czym kompozycją farmaceutyczną jest roztwór wodny sformułowany do dostarczania donosowego.

**[0119]** W niektórych przykładach wykonania zwiększenie biodostępności epinefryny umożliwia dostarczanie niższych dawek epinefryny donosowo i jest skuteczne w leczeniu anafilaksji. W niektórych przykładach wykonania ekspozycja na większe dawki epinefryny może skutkować przedawkowaniem epinefryny. Istnieje zwiększone zainteresowanie i potrzeba opracowania alternatywnych nieinwazyjnych postaci dawkowania epinefryny, które zapewniają stężenie epinefryny w osoczu równoważne z tymi uzyskiwanymi przez autostrzykawki z epinefryną, dostępnych w różnym zakresie dawek, które mają długi okres trwałości i są wolne od lęku przed igłami, możliwości popełnienia błędu przy podawaniu, niezamierzonego wstrzyknięcia i urazu. Opisane tutaj donosowe postaci dawkowania epinefryny mają potencjał jako przyjazne dla użytkownika, nieinwazyjne alternatywy dla pierwszej pomocy w doraźnym leczeniu anafilaksji w warunkach publicznych.

**[0120]** W niektórych przykładach wykonania alkiloglikozyd ma łańcuch alkilowy zawierający między 8 do 20 węgli. W niektórych przykładach wykonania alkiloglikozyd jest wybrany z grupy składającej się z undecylomaltozydu, dodecylomaltozydu, tridecylomaltozydu, tetradecylomaltozydu, mono-dodekianianu sacharozy, mono-tridekianianu sacharozy i mono-tetradekianianu sacharozy. W niektórych przykładach wykonania alkiloglikozydem jest dodecylo-beta-D-maltozyd. W niektórych przykładach wykonania stężenie alkiloglikozydu wynosi między około 0,001% a 10,0% (wag./obj.). W niektórych przykładach wykonania stężenie alkiloglikozydu wynosi między około 0,05% a 0,5% (wag./obj.).

**[0121]** W niektórych przykładach wykonania kompozycja zawiera ponadto środek wzmacniający penetrację błony. W niektórych przykładach wykonania środkiem wzmacniającym penetrację błony jest środek powierzchniowo czynny, sól żółciowa, fosfolipid, alkohol, enamina, średnio- i/lub długołańcuchowe cząsteczki amfipatyczne, mała cząsteczka hydrofobowa, pochodna sodu lub kwasu

salicylowego, ester glicerolowy kwasu acetoctowego, cyklodekstryna, średniołańcuchowe lub długołańcuchowe kwasy tłuszczowe, środek chelatujący, aminokwas lub jego sól, enzym lub ich kombinacja. W niektórych przykładach wykonania środek wzmacniający penetrację błony jest wybrany z grupy składającej się z kwasu cytrynowego, cytrynianu sodu, glikolu propylenowego, gliceryny, kwasu askorbinowego, pirosiarczynu sodu, kwasu etylenodiaminotetraoctowego (EDTA) disodu, chlorku benzalkoniowego, wodorotlenku sodu i ich kombinacji. W niektórych przykładach wykonania środkiem wzmacniającym penetrację błony jest chlorek benzalkoniowy, EDTA lub ich kombinacja.

**[0122]** W niektórych przykładach wykonania kompozycja zapewnia  $C_{max}$  dla epinefryny u osobnika, które jest około 2-krotne lub większe w porównaniu z podawaniem bez alkiloglikozydu.

**[0123]** W niektórych przykładach wykonania kompozycja zapewnia  $T_{max}$  dla epinefryny u osobnika, który wynosi około 2-krotność lub mniej w porównaniu z podawaniem bez alkiloglikozydu.

**[0124]** W niektórych przykładach wykonania kompozycja zapewnia  $T_{max}$  dla epinefryny wynoszący około 0,3 godziny lub mniej u osobnika.

**[0125]** W niektórych przykładach wykonania kompozycja ma pH około 2,0 do 6,0. W niektórych przykładach wykonania kompozycja ma pH około 2,0 do 5,0.

**[0126]** Opisanymi tu kompozycjami są kompozycje roztworów wodnych odpowiednie do podawania donosowego.

**[0127]** Kompozycja zawierająca: (a) epinefrynę; (b) zwiększającą wchłanianie ilość odpowiedniego nietoksycznego, niejonowego alkiloglikozydu mającego hydrofobową grupę alkilową połączoną wiązaniem z hydrofilowym sacharydem; oraz (c) środek wzmacniający dostarczanie do błony śluzowej może być podawana drogą dostarczania donosowego w sposobie zwiększania wchłaniania epinefryny do układu krążenia osobnika.

**[0128]** Określenie „środek wzmacniający dostarczanie do błony śluzowej” obejmuje środki, które wzmacniają uwalnianie lub rozpuszczalność (*np.* z cieczy nośnej dostarczającej formulację), szybkość dyfuzji, zdolność penetracji i czas, wychwyt, czas przebywania, stabilność, efektywny okres półtrwania, szczytowe lub utrzymujące się poziomy stężenia, klirens i inne pożądane cechy dostarczania do błony śluzowej (*np.* zgodnie z pomiarem w miejscu dostarczania lub w wybranym miejscu docelowym aktywności, takim jak krwioobieg lub ośrodkowy układ nerwowy) związku(-ów) (*np.* związku aktywnego biologicznie). Wzmocnienie dostarczania do błony śluzowej może wystąpić za pomocą dowolnego z różnych mechanizmów, obejmujących na przykład zwiększenie dyfuzji, transportu, utrzymywania się lub stabilności związku, zwiększenie płynności błony, modulowanie dostępności lub działania wapnia i innych jonów, które regulują przenikanie wewnątrzkomórkowe lub parakomórkowe, rozpuszczanie składników błony śluzowej (*np.* lipidów), zmianę poziomów niebiałkowego i białkowego sulfhydrylu w tkankach błony śluzowej, zwiększenie strumienia wody na powierzchni błony śluzowej, modulowanie fizjologii połączeń nabłonkowych, zmniejszenie lepkości śluzu pokrywającego nabłonek błony śluzowej, zmniejszenie szybkości klirensu śluzoworzęskowego i innych mechanizmów.

**[0129]** Przykładowe środki wzmacniające dostarczanie do błony śluzowej obejmują następujące środki i dowolne ich kombinacje:

- (a) środek hamujący agregację;
- (b) środek modyfikujący ładunek;
- (c) środek kontrolujący pH;
- (d) środek hamujący enzym degradujący;
- (e) środek mukolityczny lub rozrzedzający śluz;
- (f) środek ciliostatyczny;
- (g) środek wzmacniający penetrację błony wybrany spośród:
  - (i) środka powierzchniowo czynnego;
  - (ii) soli żółciowych;
  - (ii) dodatku fosfolipidowego, mieszanego micelu, liposomu lub nośnika;
  - (iii) alkoholu;
  - (iv) enaminy;
  - (v) związku donora NO;
  - (vi) długołańcuchowej cząsteczki amfipatycznej;
  - (vii) małego hydrofobowego wzmacniacza penetracji;
  - (viii) pochodnej sodu lub kwasu salicylowego;
  - (ix) estru glicerolowego kwasu octowego;
  - (x) pochodnej cyklodekstryny lub beta-cyklodekstryny;
  - (xi) średniołańcuchowego kwasu tłuszczowego;
  - (xii) środka chelatującego;
  - (xiii) aminokwasu lub jego soli;
  - (xiv) kwasu N-acetyloaminowego lub jego soli;
  - (xv) enzymu degradującego do wybranego składnika błonowego;
  - (ix) inhibitora syntezy kwasów tłuszczowych;
  - (x) inhibitora syntezy cholesterolu; i
  - (xi) dowolnej kombinacji środków wzmacniających penetrację błony wymienionych w (i)-(x);
- (h) środek modulujący fizjologię połączeń nabłonkowych;
- (i) środek wazodylatora;

(j) selektywny środek wzmacniający transport; i

(k) stabilizujący płyn nośny, nośnik, środek mukoadhezyjny, podłoże lub indywidualne kompleksotwórcze, z którymi związek jest skutecznie połączony, skojarzony, zawarty, kapsułkowany lub związany, co skutkuje stabilizacją związku dla wzmocnienia dostarczania do błony śluzowej nosa, przy czym formułacja związku ze środkami wzmacniającymi dostarczanie donosowe zapewnia zwiększoną biodostępność związku w osoczu krwi osobnika.

**[0130]** Dodatkowe środki wzmacniające dostarczanie do błony śluzowej obejmują na przykład kwas cytrynowy, cytrynian sodu, glikol propylenowy, glicerynę, kwas askorbinowy (np. kwas L-askorbinowy), pirosiarczyn sodu, kwas etylenodiaminotetraoctowy (EDTA) disodu, chlorek benzalkoniowy, wodorotlenek sodu i ich mieszaniny. Na przykład EDTA lub jego sole (np. sodowe lub potasowe) stosuje się w ilościach mieszczących się w zakresie od około 0,01% do 2% wagowych kompozycji zawierającej konserwant alkilosacharydowy.

Różne cechy formułacji sprayu do nosa obejmują:

**[0131]** Formułacja sprayu do nosa zawiera między około 0,40 mg a około 2,40 mg epinefryny lub jej soli na dawkę wydawaną z urządzenia. Formułacja sprayu do nosa może zawierać między około 0,40 mg a około 2,0 mg epinefryny lub jej soli na dawkę wydawaną z urządzenia.

**[0132]** Formułacją jest formułacja farmaceutyczna.

**[0133]** Epinefryna lub jej sól może być obecna w formułacji farmaceutycznej w ilości skutecznej do leczenia ostrej reakcji nadwrażliwości.

**[0134]** Formułacja jest wodna.

**[0135]** Formułacja zawiera alkiloglikozyd jako środek zwiększający wchłanianie. Formułacja może zawierać jeden lub większą liczbę środków zwiększających wchłanianie, z których co najmniej jednym jest alkiloglikozyd.

**[0136]** Formułacja może mieć wchłanianie podobne do wstrzyknięcia domięśniowego (IM) lub podobne do podskórnego (SQ) lub pośrednie.

**[0137]** Formułacja może mieć wchłanianie podobne do wstrzyknięcia domięśniowego (IM).

**[0138]** Formułacja może mieć wchłanianie podobne do podskórnego (SC).

**[0139]** Profil farmakokinetyczny SC może mieć  $C_{max}$  wynoszące co najmniej 100 pg/ml i  $AUC_{0-240min}$  wynoszące 150 h\*pg/ml.

**[0140]** Formułacja, gdy jest podawana osobnikowi, może dawać jedną lub większą liczbę następujących cech farmakokinetycznych:

- zarówno średnie  $AUC_{0-20min}$ , jak i  $AUC_{0-t}$  stanowią co najmniej 80%  $AUC_{0-20min}$  i  $AUC_{0-t}$ , które daje wstrzyknięcie domięśniowe 0,3 mg;
- średnie  $C_{max}$ , które stanowi co najmniej 80%  $C_{max}$  i nie więcej niż 150%  $C_{max}$ , które daje wstrzyknięcie domięśniowe 0,3 mg;

- średni  $t_{max}$  wynoszący mniej niż 45 minut; i
- wchłanianie podobne do IM w optymalnych warunkach dawkowania w udo.

[0141] Formulacja, gdy jest podawana osobnikowi, może dawać jedną lub większą liczbę następujących cech farmakokinetycznych:

- zarówno średnie  $AUC_{0-20min}$ , jak i  $AUC_{0-t}$  stanowią co najmniej 80%  $AUC_{0-20min}$  i  $AUC_{0-t}$ , które daje wstrzyknięcie domięśniowe 0,15 mg;
- średnie  $C_{max}$ , które stanowi co najmniej 80%  $C_{max}$  i nie więcej niż 150%  $C_{max}$ , które daje wstrzyknięcie domięśniowe 0,15 mg;
- średni  $t_{max}$  wynoszący mniej niż 45 minut; i
- wchłanianie podobne do IM w optymalnych warunkach dawkowania w udo.

[0142] Formulacja, gdy jest podawana osobnikowi, może dawać jedną lub większą liczbę następujących cech farmakokinetycznych:

- zarówno średnie  $AUC_{0-20min}$ , jak i  $AUC_{0-t}$  stanowią co najmniej 80%  $AUC_{0-20min}$  i  $AUC_{0-t}$ , które daje wstrzyknięcie domięśniowe 0,5 mg;
- średnie  $C_{max}$ , które stanowi co najmniej 80%  $C_{max}$  i nie więcej niż 150%  $C_{max}$ , które daje wstrzyknięcie domięśniowe 0,5 mg;
- średni  $t_{max}$  wynoszący mniej niż 45 minut; i
- wchłanianie podobne do IM w optymalnych warunkach dawkowania w udo.

[0143] Formulacja, gdy jest podawana osobnikowi, może dawać  $t_{max}$  wynoszący mniej niż 40 minut,  $t_{max}$  wynoszący mniej niż 35 minut,  $t_{max}$  między 30 a 45 minut,  $t_{max}$  między 30 a 40 minut lub  $t_{max}$  między 30 a 35 minut. Formulacja, gdy jest podawana osobnikowi, może dawać  $t_{max}$  wynoszący mniej niż 40 minut,  $t_{max}$  wynoszący mniej niż 35 minut,  $t_{max}$  między 15 a 45 minut,  $t_{max}$  między 20 a 45 minut,  $t_{max}$  między 25 a 45 minut,  $t_{max}$  między 30 a 45 minut,  $t_{max}$  między 30 a 40 minut,  $t_{max}$  między 30 a 35 minut,  $t_{max}$  między 15 a 20 minut,  $t_{max}$  między 15 a 25 minut lub  $t_{max}$  między 15 a 30 minutes.

[0144] Formulacja może zawierać mniej niż jeden równoważnik molowy kwasu na każdy mol epinefryny.

[0145] Formulacja może zawierać między około 0,5 a około 1,1 równoważników molowych kwasu na każdy mol epinefryny.

[0146] Kwasem może być kwas chlorowodorowy. Kwasem może być kwas octowy, kwas adypinowy, chlorek amonu, kwas borowy, kwas cytrynowy, kwas chlorowodorowy, kwas mlekowy, kwas fosforowy, kwas propionowy, kwas siarkowy lub kwas winowy.

[0147] Formulacja ma pH między około 3,0 a około 5,0.

[0148] Formulacja może mieć pH między około 3,5 a około 5,0.

[0149] Formulacja może mieć pH między około 4,0 a około 4,5.

[0150] Formulacja może mieć pH około 4,5.

**[0151]** Formulacja może mieć pH około 4,0.

**[0152]** Formulacja może zawierać między około 5 mg/ml a około 40 mg/ml epinefryny lub jej soli. Formulacja może zawierać między około 3 mg/ml a około 40 mg/ml epinefryny lub jej soli.

**[0153]** Formulacja może zawierać między około 0,9 mg a około 2,4 mg epinefryny lub jej soli na dawkę wydawaną z urządzenia.

**[0154]** Formulacja może zawierać między około 0,5 mg a około 2,0 mg epinefryny lub jej soli na dawkę wydawaną z urządzenia.

**[0155]** Formulacja może zawierać między około 0,75 mg a około 1,5 mg epinefryny lub jej soli na dawkę wydawaną z urządzenia.

**[0156]** Formulacja może zawierać między około 0,9 mg a około 1,15 mg epinefryny lub jej soli na dawkę wydawaną z urządzenia.

**[0157]** Formulacja nosa może zawierać około 1,0 mg epinefryny lub jej soli na dawkę wydawaną z urządzenia.

**[0158]** Formulacja może zawierać między około 0,45 mg a około 1,15 mg epinefryny lub jej soli na dawkę wydawaną z urządzenia.

**[0159]** Formulacja może zawierać między około 1,0 mg a około 2,0 mg epinefryny lub jej soli na dawkę wydawaną z urządzenia.

**[0160]** Formulacja może dodatkowo zawierać środek stabilizujący.

**[0161]** Środkiem stabilizującym może być kwas etylenodiaminotetraoctowy (EDTA) lub jego sól.

**[0162]** EDTA może być EDTA disodowy.

**[0163]** EDTA może być obecny w ilości, która stanowi od 5% do 15% ilości epinefryny, obu mierzonych w mmol. EDTA może być obecny w ilości, która wynosi od 0,001% (wag./obj.) do 1% (wag./obj.).

**[0164]** mmol EDTA może stanowić około 10% mmol epinefryny.

**[0165]** Formulacja może dodatkowo zawierać konserwant.

**[0166]** Konserwantem może być chlorek benzalkoniowy.

**[0167]** Formulacja może dodatkowo zawierać środek zwiększający wchłanianie.

**[0168]** Środkiem zwiększającym wchłanianie może być alkilosacharyd.

**[0169]** Środkiem zwiększającym wchłanianie może być dodecylomaltozyd.

**[0170]** Formulacja może zawierać około 0,005% (wag./obj.) do około 2,5% (wag./obj.) dodecylomaltozydu.

**[0171]** Formulacja może zawierać około 0,1% (wag./obj.) do około 0,5% (wag./obj.) dodecylomaltozydu.

**[0172]** Formulacja może zawierać około 0,25% (wag./obj.) dodecylomaltozydu. Formulacja może zawierać około 0,25% (wag./obj.) dodecylomaltozydu i około 0,001 (wag./obj.) do około 1% (wag./obj.) chlorku benzalkoniowego. Formulacja może zawierać około 0,25% (wag./obj.) dodecylomaltozydu i około 0,001 (wag./obj.) do około 1% (wag./obj.) kwasu oleinowego lub jego soli. Formulacja może zawierać około 0,25% (wag./obj.) dodecylomaltozydu, około 0,001 do około 1% (wag./obj.) chlorku benzalkoniowego i około 0,001 do około 1% (wag./obj.) kwasu oleinowego lub jego soli.

**[0173]** Formulacja może zawierać między około 0,75 mg a około 1,5 mg epinefryny lub jej soli na dawkę wydawaną z urządzenia, a gdy jest podawana osobnikowi jako spray do nosa, może dawać jedną lub większą liczbę następujących cech farmakokinetycznych:

- zarówno średnie  $AUC_{0-20min}$ , jak i  $AUC_{0-t}$  stanowią co najmniej 80%  $AUC_{0-20min}$  i  $AUC_{0-t}$ , które daje wstrzyknięcie domięśniowe 0,3 mg;
- średnie  $C_{max}$ , które stanowi co najmniej 80%  $C_{max}$  i nie więcej niż 150%  $C_{max}$ , które daje wstrzyknięcie domięśniowe 0,3 mg;
- średni  $t_{max}$  wynoszący mniej niż 45 minut; i
- wchłanianie podobne do IM w optymalnych warunkach dawkowania w udo.

**[0174]** Formulacja może zawierać między około 0,5 mg a około 1,15 mg epinefryny lub jej soli na dawkę wydawaną z urządzenia, a gdy jest podawana osobnikowi jako spray do nosa, może dawać jedną lub większą liczbę następujących cech farmakokinetycznych:

- zarówno średnie  $AUC_{0-20min}$ , jak i  $AUC_{0-t}$  stanowią co najmniej 80%  $AUC_{0-20min}$  i  $AUC_{0-t}$ , które daje wstrzyknięcie domięśniowe 0,15 mg;
- średnie  $C_{max}$ , które stanowi co najmniej 80%  $C_{max}$  i nie więcej niż 150%  $C_{max}$ , które daje wstrzyknięcie domięśniowe 0,15 mg;
- średni  $t_{max}$  wynoszący mniej niż 45 minut
- wchłanianie podobne do IM w optymalnych warunkach dawkowania w udo.

**[0175]** Formulacja może zawierać między około 1,0 mg a około 2,0 mg epinefryny lub jej soli na dawkę wydawaną z urządzenia, a gdy jest podawana osobnikowi jako spray do nosa, może dawać jedną lub większą liczbę następujących cech farmakokinetycznych:

- zarówno średnie  $AUC_{0-20min}$ , jak i  $AUC_{0-t}$  stanowią co najmniej 80%  $AUC_{0-20min}$  i  $AUC_{0-t}$ , które daje wstrzyknięcie domięśniowe 0,5 mg;
- średnie  $C_{max}$ , które stanowi co najmniej 80%  $C_{max}$  i nie więcej niż 150%  $C_{max}$ , które daje wstrzyknięcie domięśniowe 0,5 mg;
- średni  $t_{max}$  wynoszący mniej niż 45 minut; i
- wchłanianie podobne do IM w optymalnych warunkach dawkowania w udo.

**[0176]** Formulacja może zawierać między około 0,5 mg a około 2,0 mg epinefryny lub jej soli na dawkę wydawaną z urządzenia.

[0177] Formulacja nosa może zawierać około 0,5 mg epinefryny lub jej soli na dawkę wydawaną z urządzenia.

[0178] Formulacja nosa może zawierać około 0,75 mg epinefryny lub jej soli na dawkę wydawaną z urządzenia.

[0179] Formulacja nosa może zawierać około 1,0 mg epinefryny lub jej soli na dawkę wydawaną z urządzenia.

[0180] Formulacja nosa może zawierać około 1,5 mg epinefryny lub jej soli na dawkę wydawaną z urządzenia.

[0181] Formulacja może zawierać mniej niż jeden równoważnik molowy kwasu na każdy mol epinefryny.

[0182] Formulacja może zawierać między około 0,5 a około 1,1 równoważników molowych kwasu na każdy mol epinefryny.

[0183] Kwasem może być silny kwas. Silne kwasy obejmują kwas chlorowodorowy, kwas fosforowy i kwas siarkowy.

[0184] Kwasem może być kwas chlorowodorowy.

[0185] Może być tak, że nie dodaje się zasady do formulacji podczas jej wytwarzania.

[0186] Formulacja zawiera alkiloglikozyd jako środek zwiększający wchłanianie. Formulacja może zawierać jeden lub większą liczbę środków zwiększających wchłanianie, z których co najmniej jednym jest alkiloglikozyd.

[0187] Środkiem zwiększającym wchłanianie może być dodecylomaltozyd. Środkiem zwiększającym wchłanianie jest dodecylomaltozyd lub kombinacja dodecylomaltozydu i chlorku benzalkoniowego. Formulację można stosować w sposobie leczenia stanu mediowanego receptorami adrenergicznymi, przy czym sposób obejmuje donosowe podawanie formulacji.

[0188] Stanem jest reakcja nadwrażliwości typu 1 (ogólnoustrojowa reakcja alergiczna).

[0189] Reakcja nadwrażliwości typu 1 (ogólnoustrojowa reakcja alergiczna) może być wybrana spośród astmy alergicznej, alergicznego zapalenia spojówek, alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, anafilaksji, obrzęku naczynioruchowego, pokrzywki, eozynofilii, alergii na lek i alergii pokarmowej.

[0190] Alergią na lek może być alergia na antybiotyki.

[0191] Alkiloglikozyd może mieć łańcuch alkilowy zawierający między 8 do 20 węgli.

[0192] Alkiloglikozyd może być wybrany z grupy składającej się z undecylomaltozydu, dodecylomaltozydu, tridecylomaltozydu, tetradecylomaltozydu, mono-dodekanianu sacharozy, mono-tridekanianu sacharozy i mono-tetradekanianu sacharozy.

[0193] Alkiloglikozydem może być dodecylo-beta-D-maltozyd.

[0194] Stężenie alkiloglikozydu może wynosić między około 0,001% a 10,0% (wag./obj.).

[0195] Stężenie alkiloglikozydu może wynosić między około 0,05% a 0,5% (wag./obj.).

[0196] Kompozycja może ponadto zawierać środek wzmacniający penetrację błony, modyfikator pH, środki buforujące, środek izotonizujący, przeciwutleniacz, chelator, konserwant lub ich kombinację.

[0197] Kompozycja może zapewniać  $C_{max}$  dla epinefryny u osobnika, które jest około 2-krotne lub większe w porównaniu z podawaniem bez alkiloglikozydu.

[0198] Kompozycja może zapewniać  $T_{max}$  dla epinefryny u osobnika, który wynosi około 2-krotność lub mniej w porównaniu z podawaniem bez alkiloglikozydu.

[0199] Kompozycja może zapewniać  $T_{max}$  dla epinefryny wynoszący około 0,3 godziny lub mniej u osobnika.

## Definicje

[0200] W znaczeniu tutaj stosowanym następujące określenia mają wskazane znaczenia.

[0201] Gdy ujawnione są zakresy wartości i stosowany jest zapis „od  $n_1$ ... do  $n_2$ ” lub „między  $n_1$ ... a  $n_2$ ”, gdzie  $n_1$  i  $n_2$  są liczbami, to o ile nie określono inaczej, zapis ten ma w zamierzeniu obejmować same liczby oraz zakres liczb pomiędzy nimi. Zakres ten może być integralny lub ciągły pomiędzy wartościami końcowymi i włącznie z nimi. Przykładowo, zakres „od 2 do 6 węgli” ma w zamierzeniu obejmować dwa, trzy, cztery, pięć i sześć węgli, jako że węgle występują w jednostkach liczb całkowitych. Dla porównania, przykładowo, zakres „od 1 do 3  $\mu\text{M}$  (mikromoli)”, który ma w zamierzeniu obejmować 1  $\mu\text{M}$ , 3  $\mu\text{M}$  i wszystko pomiędzy z dokładnością do dowolnej istotnej cyfry (*np.* 1,255  $\mu\text{M}$ , 2,1  $\mu\text{M}$ , 2,9999  $\mu\text{M}$  itp.).

[0202] Określenie „około”, w znaczeniu tutaj stosowanym, ma w zamierzeniu kwalifikować wartości liczbowe, które modyfikuje, oznaczając taką wartość jako zmienną w obrębie zakresu. Gdy żaden zakres, taki jak margines błędu lub odchylenie standardowe od średniej wartości podanej na wykresie lub w tabeli danych, nie jest przytaczany, określenie „około” należy rozumieć jako oznaczające większy zakres, który obejmowałby przytoczoną wartość, a także zakres, który zostałby uwzględniony przez zaokrąglenie w górę lub w dół do tej wartości, biorąc pod uwagę istotne liczby, oraz zakres, który obejmowałby przytoczoną wartość plus lub minus 20%.

[0203] „Waga na objętość” lub „wag./obj.” odnosi się do masy w gramach rozpuszczonej substancji rozpuszczonej podzielonej przez objętość w mililitrach całego roztworu. Zazwyczaj wagę na objętość wyraża się w procentach.

[0204] Określenie „środek zwiększający wchłanianie”, w znaczeniu tutaj stosowanym, odnosi się do funkcjonalnej substancji pomocniczej zawartej w formułacjach w celu poprawy wchłaniania środka aktywnego, takiego jak lek farmakologicznie aktywny. Określenie to zwykle odnosi się do środka, którego funkcją jest raczej zwiększanie wchłaniania poprzez zwiększanie przenikania błony śluzowej nosa, a nie zwiększenie rozpuszczalności. W związku z tym takie środki są czasami nazywane wzmacniaczami przenikania lub wzmacniaczami penetracji. W szczególności opisane tutaj środki zwiększające wchłanianie mogą poprawiać transport parakomórkowy (*tj.* przechodzenie przez przestrzeń międzykomórkowe i ciasne połączenia), transport transkomórkowy (*tj.* dyfuzję pasywną

lub transport aktywny przez błony komórkowe) lub transcytozę (*tj.* komórkowy transport pęcherzykowy). Ozsoy et al., *Molecules* 14:3754-79, 2009 r.

**[0205]** Przykłady środków zwiększających wchłanianie obejmują alkohol, aprotyninę, chlorek benzalkoniowy, alkohol benzylowy, kwas kaprynowy, ceramidy, chlorek cetylopirydynowy, chitozan, cyklodekstryny, kwas deoksycholowy, dekanol, dimetylosulfotlenek, monooleinian glicerylu, glikofurol, sfingozyny glikozylowane, kwasy glicyretynowe, 2-hydroksypropylo- $\beta$ -cyklodekstrynę, laureth-9, kwas laurynowy, lauroilokarnitynę, laurylosiarczan sodu, lizofosfatydylocholinę, mentol, poloksamer 407 lub F68, poli-L-argininę, eter polioksyetyleno-9-laurylowy, mirystynian izopropylu, palmitynian izopropylu, lanolinę, lekki olej mineralny, kwas linolowy, mentol, kwas mirystynowy, alkohol mirystylowy, kwas oleinowy lub jego sól, alkohol oleilowy, kwas palmitynowy, polisorbit 80, glikol propylenowy, etery polioksyetyleno-alkilowe, polioksyloglicerydy, pirolidon, saponinę z kory mydłodrzewowatych, kwas salicylowy, sól sodową,  $\beta$ -D-glukozyd  $\beta$ -sitosterolu, kokosan sacharozy, kwas taurocholowy, kwas taurodeoksycholowy, kwas taurodihydrofusydynowy, tymol, trikaprylinę, trioleinę i alkilosacharydy oraz ich kombinacje, obejmujące, ale niewyłącznie, dodecylomaltozyd, dodecylo- $\beta$ -D-maltozyd, tetradecylomaltozyd, tetradecylo- $\beta$ -D-maltozyd i dodekanian sacharozy. Alkilosacharydy (*np.* niejonowe alkilosacharydowe środki powierzchniowo czynne, takie jak alkiloglikozydy i estry sacharozowe kwasów tłuszczowych, które składają się z alifatycznego łańcucha węglowodorowego sprzężonego z ugrupowaniem cukrowym odpowiednio przez wiązanie glikozydowe lub estrowe), cyklodekstryny (oligosacharydy cykliczne złożone z sześciu lub większej liczby jednostek monosacharydowych z wnęką centralną, które tworzą kompleksy inkluzyjne z cząsteczkami hydrofobowymi i są przede wszystkim stosowane do zwiększania rozpuszczalności i rozpuszczania leku oraz do zwiększania wchłaniania leku o małej masie cząsteczkowej), chitozany (liniowe kationowe polisacharydy wytwarzane z deacetylacji chityny) oraz sole żółciowe i ich pochodne (takie jak glikocholan sodu, taurocholan sodu i taurodihydrofusydynian sodu) należą zwykle do najlepiej tolerowanych środków zwiększających wchłanianie. *Patrz np.* Aungst BJ, *AAPS Journal* 14(1):10-8, 2011; and Maggio, ET, *Excipients and Food Chem.* 5(2):100-12, 2014. Ze względu na swoje właściwości chemiczne, pewne środki zwiększające wchłanianie mogą w pewnych okolicznościach działać jako konserwanty i/lub kationowe środki powierzchniowo czynne, w zależności od stężenia w formulacji i innych czynników.

**[0206]** Opisano tutaj kompozycje zawierające epinefrynę i co najmniej jeden środek zwiększający wchłanianie i/lub konserwant i/lub środek powierzchniowo czynny, przy czym co najmniej jeden środek zwiększający wchłanianie i/lub konserwant i/lub środek powierzchniowo czynny zawiera co najmniej jeden alkiloglikozyd i/lub co najmniej jeden sacharydowy ester alkilowy.

**[0207]** Zastosowane tutaj określenie „alkilosacharyd” (określany tutaj również jako „alkiloglikozyd”) odnosi się do typu środka zwiększającego wchłanianie. W znaczeniu tutaj stosowanym alkilosacharyd odnosi się do dowolnego cukru połączonego wiązaniem z dowolnym hydrofobowym alkilem, jak jest to znane w dziedzinie. Alkilosacharydy obejmują, ale niewyłącznie: alkilosacharydy, takie jak oktylo-, nonylo-, decylo-, undecylo-, dodecylo-, tridecylo-, tetradecylo-, pentadecylo-, heksadecylo-, heptadecylo-, and octadecylo-  $\alpha$ - lub  $\beta$ -D-maltozyd, -glukozyd lub -sacharozyd; alkilotiomaltozydy, takie jak heptylo-, oktylo-, dodecylo-, tridecylo- i tetradecylo- $\beta$ -D-tiomaltozyd; alkilotioglikozydy, takie jak heptylo- lub oktylo- 1-tio  $\alpha$ - lub  $\beta$ -D-glukopiranozyd; alkilotiosacharozy;

alkilomaltotriozydy; długołańcuchowe alifatyczne amidy kwasu węglowego eterów  $\beta$ -amino-alkilowych sacharozy; pochodne palatynozy i izomaltaminy połączone wiązaniem amidowym z łańcuchem alkilowym; pochodne izomaltaminy połączone za pomocą mocznika z łańcuchem alkilowym; długołańcuchowe alifatyczne ureidy kwasu węglowego eterów  $\beta$ -amino-alkilowych sacharozy; i długołańcuchowe alifatyczne amidy kwasu węglowego eterów  $\beta$ -amino-alkilowych sacharozy. Alkil hydrofobowy można wybrać w dowolnej pożądanej wielkości, w zależności od pożądanej hydrofobowości i hydrofilowości ugrupowania sacharydowego. Na przykład jeden korzystny zakres łańcuchów alkilowych wynosi od około 9 do około 24 atomów węgla. Jeszcze korzystniejszy zakres wynosi od około 9 do około 16 lub około 14 atomów węgla. Podobnie niektóre korzystne sacharydy obejmują maltozę, sacharozę i glukozę połączone wiązaniem glikozydowym z łańcuchem alkilowym o 9, 10, 12, 13, 14, 16, 18, 20, 22 lub 24 atomach węgla, *np.* nonylo-, decylo-, dodecylo- i tetradecylosacharozyd, glukozyd i maltozyd itp. Łańcuch alkilowy alkilosacharydu jest często połączony z sacharydem poprzez wiązanie glikozydowe i stosownie do tego alkilosacharydy są często zamiennie określane jako alkiloglikozydy.

**[0208]** Każdy „odpowiedni” alkiloglikozyd oznacza taki, który spełnia właściwości tutaj rozważane, *tj.* że alkiloglikozyd jest nietoksyczny i niejonowy oraz że zwiększa wchłanianie związku (*np.* epinefryny), gdy jest podawany ze związkiem drogą dostarczania do nosa.

**[0209]** W znaczeniu tutaj stosowanym „sacharyd” obejmuje monosacharydy, oligosacharydy lub polisacharydy w postaciach prostolańcuchowych lub pierścieniowych lub ich kombinację do utworzenia łańcucha sacharydowego. Oligosacharydami są sacharydy mające dwie lub większą liczbę reszt monosacharydowych. Sacharyd można wybrać na przykład z dowolnego obecnie dostępnego w sprzedaży indywiduum sacharydowego lub można go zsyntetyzować. Niektóre przykłady wielu możliwych sacharydów do zastosowania obejmują glukozę, maltozę, maltotriozę, maltotetraozę, sacharozę i trehalozę. Korzystne sacharydy obejmują maltozę, sacharozę i glukozę.

**[0210]** W niektórych przykładach wykonania rozważane alkilosacharydy mają hydrofobową grupę alkilową związaną z sacharydem hydrofilowym. Wiązanie między hydrofobową grupą alkilową a hydrofilowym sacharydem może obejmować, między innymi możliwościami, glikozyd, tioglikozyd (Horton), amid (Carbohydrates as Organic Raw Materials, F. W. Lichtenthaler red., VCH Publishers, Nowy Jork, 1991), ureid (pat. austriacki 386,414 (1988); Chem. Abstr. 110:137536p (1989); patrz Gruber, H. i Greber, G., „Reactive Sucrose Derivatives” w Carbohydrates as Organic Raw Materials, s. 95-116) lub wiązanie estrowe (Sugar Esters: Preparation and Application, J. C. Colbert red., (Noyes Data Corp., New Jersey), (1974)). Ponadto korzystne glikozydy mogą obejmować maltozę, sacharozę i glukozę połączone wiązaniem glikozydowym z łańcuchem alkilowym o około 9-16 atomach węgla, *np.* nonylo-, decylo-, dodecylo- i tetradecylosacharozyd, glukozyd i maltozyd. Te kompozycje są amfipatyczne i nietoksyczne, ponieważ ulegają degradacji do alkoholu i oligosacharydu.

**[0211]** Powyższe przykłady ilustrują typy rozważanych glikozydów, ale lista ta nie jest wyczerpująca. Przy wyborze alkilosacharydu rozważa się również pochodne powyższych związków, które spełniają opisane tutaj kryteria.

**[0212]** W niektórych przykładach wykonania rozważane środki wzmacniające penetrację błony służą jako środki przeciwbakteryjne. Środek jest „przeciwbakteryjnym” środkiem lub substancją, jeśli środek lub jego odpowiednik niszczy bakterie lub hamują wzrost lub namnażanie się bakterii.

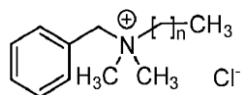
**[0213]** Określenie „składnik aktywny” lub „związek aktywny farmaceutycznie” jest zdefiniowane w kontekście „formulacji” i ma w zamierzeniu oznaczać składnik formulacji farmaceutycznej, który zapewnia pierwszorzędowy efekt farmakologiczny, w przeciwieństwie do „składnika nieaktywnego”, który ogólnie byłby uznawany za niezapewniający żadnej korzyści farmaceutycznej.

**[0214]** Określenie „uruchomienie”, w znaczeniu tutaj stosowanym, odnosi się do takiego działania urządzenia, że formulacja farmaceutyczna jest z niego dostarczana.

**[0215]** Określenie „konserwant przeciwdrobnoustrojowy”, w znaczeniu tutaj stosowanym, odnosi się do farmaceutycznie dopuszczalnej substancji pomocniczej o właściwościach przeciwdrobnoustrojowych, która jest dodawana do formulacji farmaceutycznej w celu utrzymania stabilności mikrobiologicznej. Konserwanty przeciwdrobnoustrojowe obejmują, ale niewyłącznie, środki przeciwbakteryjne, środki przeciwgrzybicze, przeciwutleniacze i konserwanty.

**[0216]** Określenie „AUC”, w znaczeniu tutaj stosowanym, odnosi się do pola powierzchni pod krzywą stężenia leku w osoczu w funkcji czasu. Określenie „AUC<sub>0-t</sub>”, w znaczeniu tutaj stosowanym, odnosi się do pola powierzchni pod krzywą stężenia leku w osoczu w funkcji czasu od t = 0 do ostatniego zmierzonego lub mierzalnego stężenia. Określenie „AUC<sub>0-∞</sub>” lub równoważnie „AUC<sub>0-nieskończ.</sub>”, w znaczeniu tutaj stosowanym, odnosi się do pola powierzchni pod krzywą stężenia leku w osoczu w funkcji czasu ekstrapolowanego do nieskończoności (∞).

**[0217]** W znaczeniu tutaj stosowanym określenie „chlorek benzalkoniowy” („BZK”) odnosi się do członka klasy czwartorzędowych związków amoniowych mających następującą strukturę:



w której n oznacza liczbę całkowitą. Chlorek benzalkoniowy oznacza mieszaninę chlorków alkilobenzylodimetyloamoniowych, gdzie stosuje się mieszaninę więcej niż jednego n. W pewnych przykładach wykonania n oznacza 8, 10, 12, 14, 16 lub 18. W innych przykładach wykonania n oznacza 10, 12 lub 14. W niektórych przykładach wykonania dominuje mieszanina o n oznaczającym 10, 12 i/lub 14. W niektórych przykładach wykonania dominuje mieszanina o n oznaczającym 10, 12, 14 i/lub 16. W niektórych przykładach wykonania chlorek benzalkoniowy działa jako konserwant (nawet w małych ilościach), antyseptyk, środek dezynfekujący, środek rozpuszczający i zwilżający i/lub kationowy środek powierzchniowo czynny. W niektórych przypadkach chlorek benzalkoniowy odnosi się do typu środka zwiększającego wchłanianie.

**[0218]** Określenie „biodostępność (F)”, w znaczeniu tutaj stosowanym, odnosi się do frakcji dawki leku, która jest wchłaniana z jego miejsca podania i dociera, w niezmienionej postaci, do krążenia ogólnoustrojowego. Określenie „biodostępność bezwzględna” stosuje się, gdy frakcja wchłoniętego leku jest związana z jego biodostępnością IV. Można ją obliczyć stosując następujący wzór:

$$F = \frac{AUC_{\text{pozanaczyniowe}}}{AUC_{\text{dożylna}}} \times \frac{\text{Dawka}_{\text{dożylna}}}{\text{Dawka}_{\text{pozanaczyniowa}}}$$

[0219] Określenie „biodostępność względna ( $F_{\text{wzgl.}}$ )” stosuje się do porównywania dwóch różnych pozanaczyniowych dróg podawania leku i można ją obliczyć stosując następujący wzór:

$$F_{\text{wzgl.}} = \frac{AUC_{\text{pozanaczyniowe1}}}{AUC_{\text{pozanaczyniowe2}}} \times \frac{\text{Dawka}_{\text{pozanaczyniowa1}}}{\text{Dawka}_{\text{pozanaczyniowa2}}}$$

[0220] Określenie „klirens (CL)”, w znaczeniu tutaj stosowanym, odnosi się do szybkości, z jaką lek jest eliminowany, podzielonej przez jego stężenie w osoczu, co daje objętość osocza, z której lek jest całkowicie usuwany na jednostkę czasu. CL jest równe stałej szybkości eliminacji ( $\lambda$ ) pomnożonej przez objętość dystrybucji (Vd), przy czym „Vd” oznacza objętość płynu, która byłaby wymagana, aby zawierać ilość leku obecnego w organizmie w takim samym stężeniu jak w osoczu. Określenie „klirens pozorny (CL/F)”, w znaczeniu tutaj stosowanym, odnosi się do klirensu, który nie uwzględnia biodostępności leku. Jest to stosunek dawki do AUC.

[0221] Określenie „ $C_{\text{max}}$ ”, w znaczeniu tutaj stosowanym, odnosi się do maksymalnego stężenia obserwowanego w osoczu.

[0222] Określenie „współczynnik zmienności (CV)”, w znaczeniu tutaj stosowanym, odnosi się do stosunku odchylenia standardowego próbki do średniej próbki. Często jest on wyrażony w procentach.

[0223] Określenie „przedział ufności”, w znaczeniu tutaj stosowanym, odnosi się do zakresu wartości, który będzie obejmował prawdziwą średnią wartość parametru w określonym procencie czasu.

[0224] Określenie „urządzenie”, w znaczeniu tutaj stosowanym, odnosi się do urządzenia zdolnego do dostarczania leku pacjentowi, który tego potrzebuje.

[0225] Określenie „czas dostarczania”, w znaczeniu tutaj stosowanym, odnosi się do czasu, jaki upływa między określeniem przez pracownika służby zdrowia lub nieprzeszkoloną osobę, że dana osoba potrzebuje donosowego dostarczania epinefryny i zakończenia dostarczania.

[0226] Określenie „choroba”, w znaczeniu tutaj stosowanym, ma być w zamierzeniu ogólnie synonimem i jest stosowane wymiennie z określeniami „zaburzenie”, „zespół” i „stan” (jak stan medyczny), ponieważ wszystkie odzwierciedlają nieprawidłowy stan ciała człowieka lub zwierzęcia lub jednej z jego części, który zaburza prawidłowe funkcjonowanie, przejawia się zwykle przez charakterystyczne oznaki i objawy i powoduje, że człowiek lub zwierzę ma skrócony czas trwania życia lub zmniejszoną jakość życia.

[0227] W znaczeniu tutaj stosowanym „dawka wydawana z urządzenia” jest zwykle mierzona w przypadku sprayu do nosa jako różnica wagi urządzenia przed i po uruchomieniu w celu uwolnienia dawki zawartej w nim formulacji. Objętość ciekłej formulacji i wagę w miligramach zawartego w niej aktywnego ugrupowania można określić za pomocą standardowych obliczeń.

**[0228]** Określenie „stała szybkości eliminacji ( $\lambda$ )”, w znaczeniu tutaj stosowanym, odnosi się do ułamkowej szybkości usuwania leku z organizmu. Szybkość ta jest stała w kinetyce pierwszego rzędu i jest niezależna od stężenia leku w organizmie.  $\lambda$  oznacza nachylenie linii stężenia w osoczu w funkcji czasu (w skali logarytmicznej y). Określenie „ $\lambda_z$ ”, w znaczeniu tutaj stosowanym, odnosi się do stałej szybkości eliminacji fazy końcowej, przy czym „faza końcowa” krzywej stężenia leku w osoczu w funkcji czasu jest linią prostą po wykreśleniu na wykresie półlogarytmicznym. Faza końcowa jest często nazywana „fazą eliminacji”, ponieważ głównym mechanizmem zmniejszania stężenia leku podczas fazy końcowej jest eliminacja leku z organizmu. Cechą charakterystyczną końcowej fazy eliminacji jest to, że względna proporcja leku w osoczu i obwodowych objętościach dystrybucji pozostaje stała. Podczas tej „fazy końcowej” lek powraca z objętości szybkiej i wolnej dystrybucji do osocza i jest trwale usuwany z osocza przez metabolizm lub wydalanie nerkowe.

**[0229]** Określenie „równy”, w znaczeniu tutaj stosowanym, oznacza zasadniczo taki sam (tj. nieznacznie różniący się od) pod względem liczby, ilości, wartości, stopnia lub wielkości. Określenie „równy” może, w pewnych przykładach wykonania, obejmować „biorównoważny”, ale terminy te nie pokrywają się ze sobą.

**[0230]** Określenie „biorównoważny”, w znaczeniu tutaj stosowanym, opisuje związek między lekiem referencyjnym a domniemanym lekiem równoważnym lub alternatywnym i zgodnie z 21 C.F.R. § 320.1 oznacza, że nie ma istotnej różnicy w szybkości i zakresie, w jakim składnik aktywny lub ugrupowanie aktywne w równoważnikach farmaceutycznych lub alternatywach farmaceutycznych stają się dostępne w miejscu działania leku, gdy są podawane w tej samej dawce molowej w podobnych warunkach w odpowiednio zaprojektowanym badaniu. Szybkość i stopień wchłaniania można określić odpowiednio na podstawie lub w oparciu o  $C_{max}$  i AUC. W pewnych przykładach wykonania można zastosować kryteria statystyczne, np. między 80% a 125% wartości referencyjnej lub 90% CI.

**[0231]** Określenie „równoważnik molowy”, w znaczeniu tutaj stosowanym, odnosi się do ilości epinefryny, która jest równomolowa wobec określonej ilości kwasu.

**[0232]** Określenie „substancja pomocnicza”, w znaczeniu tutaj stosowanym, odnosi się do substancji naturalnej lub syntetycznej formułowanej wraz ze składnikiem aktywnym leku. Substancja pomocnicza jest zawarta w preparacie z różnych powodów, takich jak, ale niewyłącznie, długoterminowa stabilizacja, zwiększenie objętości stałych formułacji lub nadanie wzmocnienia terapeutycznego składnikowi aktywnemu w końcowej postaci dawkowania, takiego jak ułatwienie wchłaniania leku, zmniejszenie lepkości lub zwiększenie rozpuszczalności.

**[0233]** Określenie „wypełniony”, w znaczeniu tutaj stosowanym, odnosi się do związku między urządzeniem a formułą farmaceutyczną, na przykład gdy opisana tutaj formuła farmaceutyczna zawierająca terapeutycznie skuteczną ilość epinefryny jest obecna w zbiorniku, który stanowi część opisanego tutaj urządzenia.

**[0234]** Określenie „formulacja”, z modyfikatorem „farmaceutyczny” lub bez niego, w znaczeniu tutaj stosowanym, odnosi się do kompozycji zawierającej co najmniej jeden składnik aktywny fizjologicznie (np. lek); obejmujący, ale niewyłącznie, sole, solwaty i hydraty epinefryny oraz

pokrewnych związków tutaj opisanych, przy czym formułację można stosować dla określonego, skutecznego wyniku u ssaka (na przykład, nieograniczająco, człowieka).

[0235] Określenie „formułacja farmaceutyczna”, w znaczeniu tutaj stosowanym, osobno lub w kombinacji, odnosi się do formułacji, która jest odpowiednia do stosowania w leczeniu (lub w pewnych przykładach wykonania, w zapobieganiu) choroby u osobnika.

[0236] Określenie „hydrat”, w znaczeniu tutaj stosowanym, odnosi się do opisanej tutaj epinefryny lub jej soli, która zawiera ponadto stechiometryczną lub niestechiometryczną ilość wody związanej przez niekowalencyjne siły międzycząsteczkowe.

[0237] Określenie „który potrzebuje leczenia” i określenie „który tego potrzebuje” w odniesieniu do leczenia są stosowane wymiennie i odnoszą się do decyzji podejmowanej przez opiekuna (np. lekarza, pielęgniarkę, pielęgniarkę praktykującą), że pacjent odniesie korzyść z leczenia.

[0238] W znaczeniu tutaj stosowanym „wstrzyknięcie domięśniowe (IM)” epinefryny jest zwykle podawane za pomocą epinefryny IM dostarczanej przez autostrzykawkę w udo, np. w mięsień obszerny boczny (co jest tutaj określane jako „optymalne warunki dawkowania w udo”). W związku z tym, porównując parametry farmakokinetyczne uzyskane przez wstrzyknięcie epinefryny IM z tymi uzyskanymi przez podanie epinefryny IN, należy założyć, że porównanie jest takie, jakby wstrzyknięcie domięśniowe było w udo, co jest optymalnym sposobem dawkowania epinefryny. W jednym przykładzie wykonania wstrzyknięcie epinefryny IM uzyskuje się za pomocą autostrzykawki EpiPen® (wstrzyknięcie epinefryny 0,3 mg/0,3 ml, USP, wstępnie napełniona autostrzykawka; Mylan Specjalty L.P.).

[0239] W znaczeniu tutaj stosowanym, „wstrzyknięcie podskórne (SQ)” epinefryny jest zwykle podawane przez wstrzyknięcie do warstwy podskórnej obszaru naramiennego w górnej części ramienia. Simons *et al.* Epinephrine absorption in adults: Intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy. Clin. Immunol.* 2001;108:871-3.

[0240] W znaczeniu tutaj stosowanym dwa przykłady wykonania „wykluczają się wzajemnie”, gdy jeden jest zdefiniowany jako coś, co różni się od drugiego. Przykładowo, przykład wykonania, w którym stężenie epinefryny jest określone jako 5 mg/ml, wyklucza się wzajemnie z przykładem wykonania, w którym ilość epinefryny jest określona jako 10 mg/ml. Jednak przykład wykonania, w którym ilość epinefryny jest określona jako 5 mg/ml, nie wyklucza się wzajemnie z przykładem wykonania, w którym mniej niż około 10% formułacji farmaceutycznej opuszcza jamę nosową poprzez odpływ do nosogardzieli lub na zewnątrz.

[0241] Określenie „farmaceutycznie dopuszczalny”, w znaczeniu tutaj stosowanym, odnosi się do składnika formułacji, często określanego jako nośnik lub substancja pomocnicza, który jest kompatybilny z innymi składnikami formułacji i nie jest nadmiernie szkodliwy dla przyjmującego go.

[0242] Określenie „wstępnie napełnione”, w znaczeniu tutaj stosowanym, odnosi się do urządzenia, takiego jak spray do nosa, które może dostarczać formułację pacjentowi, który tego potrzebuje przy pierwszym uruchomieniu pompki sprayowej, tj. bez potrzeby napełniania pompki przed dawkowaniem, tak jak przez uruchamianie pompki raz lub większą liczbę razy, aż pojawi się spray.

[0243] Określenie „leżący na brzuchu”, w znaczeniu tutaj stosowanym, odnosi się do pacjenta leżącego twarzą w dół.

[0244] W znaczeniu tutaj stosowanym określenie „opakowanie ochronne” odnosi się do owijki.

[0245] Określenie „solwat”, w znaczeniu tutaj stosowanym, odnosi się do opisanej tutaj epinefryny lub jej soli, która zawiera ponadto stechiometryczną lub niestechiometryczną ilość rozpuszczalnika związanego przez niekowalencyjne siły międzycząsteczkowe. Korzystne rozpuszczalniki są lotne, nietoksyczne i/lub dopuszczalne do podawania ludziom w śladowych ilościach.

[0246] Określenie „stabilna w przechowywaniu”, w znaczeniu tutaj stosowanym, odnosi się do formulacji, w której co najmniej około 90% do 115% składnika aktywnego pozostaje w ramach dopuszczalnych wytycznych rejestracyjnych po przechowywaniu formulacji w określonej temperaturze i wilgotności przez określony czas, na przykład przez co najmniej 12 miesięcy w 25°C i 60% wilgotności względnej oraz około sześć miesięcy w około 40°C i około 75% wilgotności względnej.

[0247] Określenie „osobnik”, w znaczeniu tutaj stosowanym, ma być w zamierzeniu synonimem „pacjenta” i odnosi się do dowolnego ssaka (korzystnie człowieka) dotkniętego stanem, który może odnieść korzyść z leczenia terapeutycznie skuteczną ilością epinefryny, np. osobnika doświadczającego reakcji nadwrażliwości typu 1 (ogólnoustrojowej reakcji alergicznej), takiej jak anafilaksja.

[0248] Określenie „na wznak”, w znaczeniu tutaj stosowanym, odnosi się do pacjenta leżącego twarzą do góry.

[0249] Określenie „nozdrze”, w znaczeniu tutaj stosowanym, jest synonimem „otworu nosowego”.

[0250] Określenie „terapeutycznie skuteczna ilość” lub „terapeutycznie skuteczna dawka”, w znaczeniu tutaj stosowanym, odnosi się do ilości lub dawki związku aktywnego lub środka farmaceutycznego, która wywołuje biologiczną lub leczniczą odpowiedź w tkance, układzie lub osobniku, która jest poszukiwana przez badacza, pracownika służby zdrowia lub osobnika. Terapeutycznie skuteczna ilość może, ale nie musi, wyeliminować jeden, więcej lub wszystkie objawy leczonej choroby, zaburzenia lub stanu. Terapeutycznie skuteczna ilość może również zapobiegać progresji choroby lub pojawieniu się dalszych objawów.

[0251] Określenie „ $t_{1/2}$ ” lub „okres półtrwania”, w znaczeniu tutaj stosowanym, odnosi się do czasu potrzebnego do wyeliminowania z organizmu połowy leku lub innego analitu będącego przedmiotem zainteresowania (na przykład agonisty receptora adrenergicznego) lub czasu wymaganego do zmniejszenia stężenia leku o połowę.

[0252] Określenie „środek tonizujący”, w znaczeniu tutaj stosowanym, odnosi się do związku, który modyfikuje osmolalność formulacji, na przykład w celu nadania jej izotoniczności. Środki tonizujące obejmują dekstrozę, laktozę, chlorek sodu, chlorek wapnia, chlorek magnezu, sorbitol, sacharozę, mannitol, trehalozę, rafinozę, glikol polietylenowy, skrobię hydroksyetylowaną, glicynę i tym podobne. W niektórych przykładach wykonania formulacje tutaj rozważane zawierają jeden lub większą liczbę środków tonizujących wybranych spośród dekstrozy, gliceryny, mannitolu, chlorku

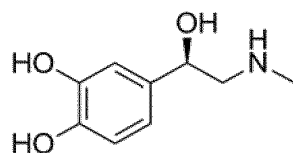
potasu i chlorku sodu. W niektórych przykładach wykonania formułacje tutaj rozważane zawierają chlorek sodu jako środek tonizujący.

[0253] Określenie „tomografia”, w znaczeniu tutaj stosowanym, odnosi się do sposobu obrazowania przekroju. Obrazy mogą być rozpatrywane indywidualnie, jako seria dwuwymiarowych przekrojów lub łącznie, jako wygenerowane komputerowo przedstawienie trójwymiarowe.

[0254] Określenie „ $T_{max}$ ”, w znaczeniu tutaj stosowanym, odnosi się do czasu, od podania, w którym lek lub inny analit osiąga maksymalne stężenie leku w osoczu ( $C_{max}$ ).

## Epinefryna

[0255] Określenie „epinefryna” w znaczeniu tutaj stosowanym odnosi się do związku (*R*)-4-(1-hydroksy-2-(metyloamino)etylo)benzeno-1,2-diolu, znanego również jako adrenalina, przedstawionego poniżej i mającego następującą strukturę, skład pierwiastkowy, masę cząsteczkową i numer rejestru CAS:



$C_9H_{13}NO_3$       Masa cząsteczkowa 183,20

Numer rejestru CAS: 51-43-4

Określenie to obejmuje dowolny metabolit, sól, ester, hydrat, bezwodnik, solwat, izomer, izotop, enancjomer, postać wolnego kwasu, postać wolnej zasady, postać krystaliczną, postać kokrystaliczną, kompleksy, postać amorficzną, postać proleku (w tym proleku estru), racemat, polimorf, chelat, izomer, tautomer lub ich postać optycznie aktywną lub mieszaninę dowolnych dwóch lub większej liczby z powyższych.

[0256] Opisano tutaj również produkty lecznicze przystosowane do donosowego dostarczania epinefryny, obejmujące formułacje i urządzenia. Epinefryna działa poprzez wiązanie się z różnymi receptorami adrenergicznymi. Epinefryna jest nieselektywnym agonistą wszystkich receptorów adrenergicznych, w tym głównych podtypów  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  i  $\beta_3$ . Jej działanie różni się w zależności od typów tkanek i ekspresji tkanek receptorów adrenergicznych. Na przykład wysoki poziom epinefryny powoduje rozluźnienie mięśni gładkich w drogach oddechowych, ale powoduje skurcz mięśni gładkich, które wyściełają większość tętniczek.

[0257] Opisano tutaj również formułacje, urządzenia przystosowane do dostarczania formułacji do nosa pacjentowi, zestawy zawierające powyższe i sposoby ich stosowania w leczeniu, z których każde zawiera terapeutycznie skuteczną ilość epinefryny.

[0258] Epinefryna może być obecna w podawanych tutaj formułacjach w stężeniach między 1 mg/ml a 40 mg/ml, na przykład w stężeniach wynoszących około 5 mg/ml, około 10 mg/ml lub około 20 mg/ml.

**[0259]** Epinefryna może być obecna w podawanych tutaj formułacjach w dawkach między 0,1 mg a 4 mg, na przykład w dawkach wynoszących około 0,5 mg, około 1,0 mg lub około 2,0 mg. Dawki te można skalować w oparciu o masę cząsteczkową przeciwjonu, gdy do wytwarzania formułacji stosuje się sól.

**[0260]** Epinefryna może opcjonalnie występować jako farmaceutycznie dopuszczalna sól, obejmująca farmaceutycznie dopuszczalne kwasowe sole addycyjne wytwarzane z farmaceutycznie dopuszczalnych nietoksycznych kwasów, obejmujących kwasy nieorganiczne i organiczne. Reprezentatywne kwasy obejmują, ale niewyłącznie, octowy, benzenosulfonowy, benzoesowy, kamforosulfonowy, cytrynowy, etenosulfonowy, dichlorooctowy, mrówkowy, fumarowy, glukonowy, glutaminowy, hipurowy, bromowodorowy, chlorowodorowy, izetionowy, mlekowy, maleinowy, jabłkowy, migdałowy, metanosulfonowy, mucynowy, azotowy, szczawiowy, embonowy, pantotenowy, fosforowy, bursztynowy, siarkowy, winowy, szczawiowy, p-toluenosulfonowy i tym podobne, takie jak te farmaceutycznie dopuszczalne sole wymienione przez Berge *et al.*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66:1-19 (1977). Kwasowe sole addycyjne można otrzymywać jako bezpośrednie produkty syntezy związków. Alternatywnie, wolną zasadę można rozpuścić w odpowiednim rozpuszczalniku zawierającym odpowiedni kwas i wyizolować sól przez odparowanie rozpuszczalnika lub inne rozdzielenie soli od rozpuszczalnika. Ze względu na postrzeganą nierozpuszczalność zasady epinefryny, gotowymi postaciami dawkowania epinefryny stosowanymi w opiece zdrowotnej (roztworami, aerozolami itp.) są zwykle sole, np. sole chlorowodorowe, dwuwinianowe lub boranowe. W pewnych przykładach wykonania formułacje tutaj rozważane obejmują postać soli epinefryny, którą jest octan epinefryny, chlorowodorek epinefryny, winian epinefryny, dwuwinian epinefryny, wodorowinian epinefryny lub boran epinefryny.

**[0261]** W związku z tym opisano tutaj formułacje farmaceutyczne do podawania donosowego zawierające epinefrynę. W pewnych przykładach wykonania formułacją jest roztwór wodny. W pewnych przykładach wykonania formułacja zawiera, na dawkę, między około 25 a około 250  $\mu$ l roztworu wodnego. W pewnych przykładach wykonania formułacja zawiera, na dawkę, między około 50 a około 250  $\mu$ l roztworu wodnego. W pewnych przykładach wykonania formułacja zawiera, na dawkę, między około 50 a około 200  $\mu$ l roztworu wodnego. W pewnych przykładach wykonania formułacja zawiera, na dawkę, nie więcej niż około 140  $\mu$ l. W pewnych przykładach wykonania formułacja zawiera, na dawkę, nie więcej niż około 100  $\mu$ l. W pewnych przykładach wykonania formułacja zawiera, na dawkę, około 100  $\mu$ l. Formułacja może zawierać, na dawkę, około 25  $\mu$ l, około 50  $\mu$ l, około 75  $\mu$ l, około 100  $\mu$ l, około 125  $\mu$ l, około 150  $\mu$ l, około 175  $\mu$ l, około 200  $\mu$ l lub około 250  $\mu$ l roztworu wodnego.

**[0262]** Formułacje farmaceutyczne do podawania donosowego zawierające epinefrynę tutaj opisane omijają potencjalną konwersję metaboliczną w przewodzie pokarmowym oraz wątrobowy metabolizm pierwszego przejścia i docierają do krążenia ogólnoustrojowego w postaci aktywnej farmakologicznie. Epinefryna jest intensywnie metabolizowana po podaniu doustnym przez katecholo-O-metylotransferazę w przewodzie pokarmowym oraz przez monoaminooksydazę w przewodzie pokarmowym i wątrobie. Unikanie pierwszego przejścia zapewnia, że większa ilość epinefryny, która jest podana, będzie dostępna do leczenia anafilaksji. Unikając klirensu wątrobowego pierwszego przejścia, zwiększa się biodostępność epinefryny.

## Formulacje

[0263] Opisano tutaj formulacje farmaceutyczne zawierające epinefrynę. Opisano również sposoby wytwarzania formulacji zawierającej domieszaną epinefrynę i farmaceutycznie dopuszczalnego nośnika. Formulacje farmaceutyczne można nanosić bezpośrednio do jamy nosowej za pomocą opisanych tutaj urządzeń. W przypadku sprayu można to osiągnąć na przykład za pomocą dozującej atomizującej pompki sprejowej, np. jedno-, dwudawkowego lub wielofunkcyjnego urządzenia do rozpylania sprayu, z gazem pędnym lub bez.

[0264] Ciekłe preparaty obejmują roztwory, zawiesiny i emulsje, na przykład roztwory wodne lub woda-etanol, lub woda-glikol propylenowy. Zazwyczaj formulacją jest ciekły roztwór wodny. Dodatkowe składniki w ciekłych preparatach mogą obejmować konserwanty, środki stabilizujące, środki tonizujące, środki zwiększające wchłanianie, środki regulujące pH, przeciwutleniacze, bufony, substancje słodzące / środki smakowo-zapachowe / środki maskujące smak i opcjonalnie inne składniki. Składniki ciekłych preparatów mogą pełnić różne funkcje. Funkcja(-e) konkretnego składnika będzie zależała od wielu czynników, obejmujących, ale niewyłącznie, obecność lub brak innych składników, stężenie(-a) i inne czynniki.

[0265] Konserwanty obejmują: chlorek benzalkoniowy, metyloparaben, benzoesan sodu, kwas benzoesowy, alkohol fenyloetylowy i tym podobne oraz ich mieszaniny. Ze względu na ich właściwości chemiczne, pewne konserwanty mogą w pewnych okolicznościach działać jako środki powierzchniowo czynne i/lub środki zwiększające wchłanianie, w zależności od stężenia w formulacji i innych czynników.

[0266] Inne konserwanty obejmują: alkohol, chlorek benzalkoniowy, chlorek benzetonowy, kwas benzoesowy, alkohol benzylowy, kwas borowy, bronopol, butyloowany hydroksyanizol (BHA), glikol butylenowy, butyloparaben, octan wapnia, chlorek wapnia, mleczan wapnia, dwutlenek węgla, bentonit, cetrymid, chlorek cetylopirydyniowy, chlorheksydynę, chlorobutanol, chlorokrezol, chloroksylenol, monohydrat kwasu cytrynowego, krezol, eter dimetylowy, etyloparaben, glicerynę, heksetydynę, imidomocznik, trikrzemian magnezu, alkohol izopropylowy, kwas mlekowy, metyloparaben, monotioglicerol, parabeny (metylu, etylu i propylu), kwas pentetynowy, fenol, fenoksyetanol, alkohol fenyloetylowy, octan fenylortęci, boran fenylortęci, azotan fenylortęci, benzoesan potasu, pirosiarczyn potasu, sorbinian potasu, kwas propionowy, galusan propylu, glikol propylenowy, propyloparaben, propyloparaben sodowy, octan sodu, benzoesan sodu, boran sodu, mleczan sodu, pirosiarczyn sodu, propionian sodu, siarczyn sodu, kwas sorbowy, eter sulfobutyloowy beta-cyklodekstryny, dwutlenek siarki, kwas wersenowy, tiomersal i ksylitol.

[0267] W niektórych przykładach wykonania konserwanty obejmują, ale niewyłącznie, środki przeciwbakteryjne, środki przeciwgrzybicze i przeciwutleniacze.

[0268] Środki przeciwbakteryjne obejmują, ale niewyłącznie, chlorokrezol, diazolidynylomocznik, dimetylosulfotlenek, lodowaty kwas octowy, imidomocznik, jod/kwas wersenowy, octan fenylortęci, boran fenylortęci, wodorotlenek fenylortęci, sorbinian potasu, wodorotlenek sodu, kwas sorbowy, tymol, antyseptyki i środki dezynfekujące.

[0269] Środki przeciwgrzybiczne obejmują, ale niewyłącznie, kwas benzoesowy, glikol butylenowy, butyloparaben, chlorokrezol, olej kokosowy, dimetylosulfotlenek, etyloparaben, lodowaty kwas octowy, imidomocznik, metyloparabeny, octan fenylortęci, boran fenylortęci, wodorotlenek fenylortęci, sorbinian potasu, propyloparaben, propionian sodu, tiosiarczan sodu, tymol i wanilinę.

[0270] Środki powierzchniowo czynne obejmują, ale niewyłącznie: Polisorbat 80 NF, monolaurynian polioksyetylenosorbitanu 20, monolaurynian polioksyetylenosorbitanu (4), monopalmitynian polioksyetylenosorbitanu 20, monostearynian polioksyetylenosorbitanu 20, monostearynian polioksyetylenosorbitanu (4), tristearynian polioksyetylenosorbitanu 20, monooleinian polioksyetylenosorbitanu (5), trioleinian polioksyetylenosorbitanu 20, monoizostearynian polioksyetylenosorbitanu 20, monooleinian sorbitanu, monolaurynian sorbitanu, monopalmitynian sorbitanu, monostearynian sorbitanu, trilaurynian sorbitanu, trioleinian sorbitanu, tristearynian sorbitanu i tym podobne oraz ich mieszaniny. Ze względu na ich właściwości chemiczne, pewne środki powierzchniowo czynne mogą w pewnych okolicznościach działać jako konserwanty i/lub środki zwiększające wchłanianie, w zależności od stężenia w formulacji i innych czynników.

[0271] Środki powierzchniowo czynne obejmują, ale niewyłącznie: kationowe, anionowe, niejonowe i zwitterjonowe środki powierzchniowo czynne.

[0272] Środki powierzchniowo czynne obejmują również: anionowe środki powierzchniowo czynne (np. karboksylany, sulfoniany, sulfoniany ropy naftowej, alkilobenzenosulfoniany, naftalenosulfoniany, sulfoniany olefinowe, alkilosiarczany, siarczany, siarczanowane oleje i tłuszcze naturalne, siarczanowane estry, siarczanowane alkanoloamidy, alkilofenole, etoksyłowane i siarczanowane), niejonowe środki powierzchniowo czynne (np. etoksyłowany alkohol alifatyczny, polioksyetylenowane środki powierzchniowo czynne, estry karboksylowe, estry glikolu polietylenowego, ester anhydrosorbitolu i jego etoksyłowane pochodne, estry glikolowe kwasów tłuszczowych, amidy karboksylowe, kondensaty monoalkanoloaminy, polioksyetylenowane amidy kwasów tłuszczowych), kationowe środki powierzchniowo czynne (np. czwartorzędowe sole amoniowe, aminy z wiązaniami amidowymi, polioksyetylenowane aminy alkilowe i alicykliczne, 4,n,n',n'-tetrakis-podstawione etylenodiaminy, 2-alkilo-1-hydroksyetylo-2-imidazoliny), amfoteryczne środki powierzchniowo czynne (amfoteryczne środki powierzchniowo czynne zawierają w swojej powierzchni zarówno kwasowe, jak i zasadowe ugrupowanie hydrofilowe, np. kwas n-koko-3-aminopropionowy/ sól sodową, n-tłuszczowy-3-iminodipropionian, sól disodową, wodorotlenek n-karboksymetylo-n-dimetylo-n-9-oktadecenyloamoni, n-kokoamidoetylo-n-hydroksyetyloglicynę, sól sodową itp.).

[0273] Przeciwtleniacze obejmują, ale niewyłącznie, tokoferol, kwas arachidonowy, kwas askorbinowy, palmitynian askorbylu, chlorek benzetoniowy, bromek benzetoniowy, chlorek benzalkoniowy, butylowany hydroksyanizol (BHA), butylowany hydroksytoluen (BHT), kwas kaprynowy, kwas kapronowy, dwutlenek węgla, chlorek cetylopirydiny, środki chelatujące, pochodne chitozanu, monohydrat kwasu cytrynowego, dodecyldimetyloaminopropionian, kwas enantowy, kwas erytrobowy, oleinian etylu, kwas fumarowy, oleinian glicerolu, monostearynian glicerylu, kwas laurynowy, limonen, kwasu linolenowy, lizynę, kwas jabłkowy, mentol, metioninę, monotioglicerol, kwas mirystynowy, kwas oleinowy lub jego sól, kwas palmitynowy, kwas

pelargonowy, olejek miętowy, kwas fosforowy, polisorbaty, pirosiarczyn potasu, kwas propionowy, galusan propylu, askorbinian sodu, wodorosiarczyn sodu, kaprynian sodu, dezoksycholan sodu, deoksyglikolan sodu, formaldehydosulfoksylan sodu, glikocholan sodu, hydroksybenzoiloaminokaprylan sodu, laurylosiarczan sodu, pirosiarczyn sodu, siarczyn sodu, taurocholan sodu, tiosiarczan sodu, kwas stearynowy, dwutlenek siarki i ich kombinację.

**[0274]** Bufory obejmują, ale niewyłącznie, bufory fosforanowe, bufory octanowe i bufory cytrynianowe.

**[0275]** W niektórych przykładach wykonania formuacja sprayu do nosa zawiera środek buforujący. Środki buforujące obejmują, ale niewyłącznie, kwas adypinowy, kwas borowy, węglan wapnia, wodorotlenek wapnia, mleczan wapnia, trójzasadowy fosforan wapnia, monohydrat kwasu cytrynowego, dwuzasadowy fosforan sodu, dietanoloaminę, glicynę, kwas maleinowy, kwas jabłkowy, metioninę, jednozasadowy fosforan sodu, monoetanolaminę, glutaminian monosodu, kwas fosforowy, cytrynian potasu, octan sodu, wodorowęglan sodu, boran sodu, węglan sodu, dihydrat cytrynianu sodu, wodorotlenek sodu, mleczan sodu i trietanolaminę.

**[0276]** Środki izotonizujące obejmują chlorek sodu, chlorek wapnia, chlorek magnezu, sorbitol, sacharozę, dekstrozę, laktozę, mannitol, trehalozę, rafinozę, glikol polietylenowy, skrobię hydroksyetylowaną, glicerynę, glicynę i tym podobne oraz ich mieszaniny. W pewnych przykładach wykonania środek izotonizujący jest wybrany spośród dekstrozy, gliceryny, mannitolu, chlorku potasu lub chlorku sodu. W pewnych przykładach wykonania środkiem izotonizującym jest chlorek sodu. W pewnych przykładach wykonania ujawnione tutaj formuacje zawierają chlorek sodu w ilości wystarczającej do spowodowania, aby końcowa kompozycja miała osmolalność dopuszczalną donosowo, korzystnie 240-350 mOsm/kg. W pewnych przykładach wykonania formuacje zawierają 0,3-1,9% chlorku sodu.

**[0277]** Substancje słodzące / środki smakowo-zapachowe / środki maskujące smak obejmują, ale niewyłącznie, sacharozę, dekstrozę, laktozę, sukralozę, acesulfam-K, aspartam, sacharynę, sacharynę sodową, kwas cytrynowy, kwas asparaginowy, eukaliptol, mannitol, glicerynę, ksylitol, mentol, kwas glicyryzynowy, oleje cytronowe, olejek wintergrinowy, olejki z mięty pieprzowej, olejek koniczynowy, olejek laurowy, olejek anyżowy, eukaliptus, wanilię, olejek cytrusowy, taki jak olejek cytrynowy, olejek pomarańczowy, olejek winogronowy i grejpfrutowy, esencje owocowe, obejmujące jabłko, brzoskwinie, gruszkę, truskawkę, malinę, wiśnię, śliwkę, ananas, morelę itp. i ich kombinacje. W niektórych przykładach wykonania formuacje zawierają od około 0,0001 procent do około 1 procenta substancji słodzącej / środka smakowo-zapachowego / środka maskującego smak i mogą być obecne w mniejszych lub większych ilościach jako czynnik jednego lub większej liczby oddziaływań na smak, rozpuszczalność środka smakowo-zapachowego, oddziaływań środka smakowo-zapachowego na rozpuszczalność lub inne właściwości fizykochemiczne lub farmakokinetyczne innych składników formuacji lub inne czynniki.

**[0278]** W pewnych przykładach wykonania formuacja farmaceutyczna dodatkowo zawiera środek izotonizujący. Formuacja donosowa może zawierać między około 0,2% (wag./obj.) a około 1,2% (wag./obj.) środka izotonizującego, tak jak około 0,2% (wag./obj.), około 0,3% (wag./obj.), około 0,4% (wag./obj.), około 0,5% (wag./obj.), około 0,6% (wag./obj.), około 0,7% (wag./obj.), około 0,8%

(wag./obj.), około 0,9% (wag./obj.), około 1,0% (wag./obj.), około 1,1% (wag./obj.) lub około 1,2% (wag./obj.). Formulacja donosowa może zawierać więcej niż około 0,1% (wag./obj.) środka izotonizującego. Formulacja donosowa może zawierać mniej niż około 1,2% (wag./obj.) środka izotonizującego. W innych przykładach wykonania formulacja donosowa może zawierać między około 0,2% (wag./obj.) a około 1,9% (wag./obj.) środka izotonizującego, tak jak około 0,2% (wag./obj.), około 0,3% (wag./obj.), około 0,4% (wag./obj.), około 0,5% (wag./obj.), około 0,6% (wag./obj.), około 0,7% (wag./obj.), około 0,8% (wag./obj.), około 0,9% (wag./obj.), około 1,0% (wag./obj.), około 1,1% (wag./obj.), około 1,2% (wag./obj.), około 1,3% (wag./obj.), około 1,4% (wag./obj.), około 1,5% (wag./obj.), około 1,6% (wag./obj.), około 1,7% (wag./obj.), około 1,8% (wag./obj.) lub około 1,9% (wag./obj.). Formulacja donosowa może zawierać mniej niż około 1,9% (wag./obj.) środka izotonizującego.

**[0279]** Formulacja dodatkowo zawiera środek zwiększający wchłanianie, który zawiera co najmniej jeden alkiloglikozyd. W pewnych przykładach wykonania formulacja farmaceutyczna zawiera od około 0,005% (wag./obj.) do około 2,5% (wag./obj.) środka zwiększającego wchłanianie. W pewnych przykładach wykonania formulacja farmaceutyczna zawiera od około 0,05% (wag./obj.) do około 2,5% (wag./obj.) środka zwiększającego wchłanianie. W pewnych przykładach wykonania formulacja farmaceutyczna zawiera od około 0,1% (wag./obj.) do około 0,5% (wag./obj.) środka zwiększającego wchłanianie. W pewnych przykładach wykonania formulacja farmaceutyczna zawiera około 0,25% (wag./obj.) środka zwiększającego wchłanianie. W pewnych przykładach wykonania formulacja farmaceutyczna zawiera około 0,18% (wag./obj.) środka zwiększającego wchłanianie.

**[0280]** W pewnych przykładach wykonania środek zwiększający wchłanianie (który zawiera co najmniej jeden alkiloglikozyd) jest wybrany spośród chlorku benzalkoniowego, cyklodekstryn, chitozanu, kwasu deoksycholowego, alkilosacharydu (*np.* niejonowego alkilosacharydowego środka powierzchniowo czynnego, takiego jak alkiloglikozyd i ester sacharozy kwasów tłuszczowych, który składa się z alifatycznego łańcucha węglowodorowego sprzężonego z ugrupowaniem cukrowym odpowiednio za pomocą wiązania glikozydowego lub estrowego), pochodnych kwasu fusydynowego, kwasu glikocholowego, laureth-9, fosfatydylocholin, kwasu taurocholowego, kwasu taurodihydrofusydynowego, mikrosfer i liposomów oraz soli żółciowych.

**[0281]** W pewnych przykładach wykonania i w uzupełnieniu do alkiloglikozydu formulacja farmaceutyczna zawiera chlorek benzalkoniowy w ilości między około 0,001% (wag./obj.) a około 1% (wag./obj.). W pewnych innych przykładach wykonania formulacja farmaceutyczna zawiera chlorek benzalkoniowy w ilości między około 0,001% (wag./obj.) a około 0,5 % (wag./obj.). W pewnych innych przykładach wykonania formulacja farmaceutyczna zawiera chlorek benzalkoniowy w ilości między około 0,001% (wag./obj.) a około 0,2 % (wag./obj.). W pewnych przykładach wykonania formulacja farmaceutyczna zawiera 0,001% (wag./obj.), 0,003% (wag./obj.), 0,005% (wag./obj.), 0,007% (wag./obj.), 0,009% (wag./obj.), 0,01% (wag./obj.), 0,02% (wag./obj.), 0,03% (wag./obj.), 0,04% (wag./obj.), 0,05% (wag./obj.), 0,06% (wag./obj.), 0,07% (wag./obj.), 0,08% (wag./obj.), 0,09% (wag./obj.), 0,1% (wag./obj.), 0,11% (wag./obj.), 0,12% (wag./obj.), 0,13% (wag./obj.), 0,14% (wag./obj.), 0,15% (wag./obj.), 0,16% (wag./obj.), 0,17% (wag./obj.), 0,18% (wag./obj.), 0,19% (wag./obj.), 0,2% (wag./obj.), 0,31% (wag./obj.), 0,22% (wag./obj.), 0,23% (wag./obj.), 0,24% (wag./obj.), 0,25% (wag./obj.), 0,26% (wag./obj.), 0,27% (wag./obj.), 0,28%

(wag./obj.), 0,29% (wag./obj.), 0,3% (wag./obj.), 0,31% (wag./obj.), 0,32% (wag./obj.), 0,33% (wag./obj.), 0,34% (wag./obj.), 0,35% (wag./obj.), 0,36% (wag./obj.), 0,37% (wag./obj.), 0,38% (wag./obj.), 0,39% (wag./obj.), 0,4% (wag./obj.), 0,41% (wag./obj.), 0,42% (wag./obj.), 0,43% (wag./obj.), 0,44% (wag./obj.), 0,45% (wag./obj.), 0,46% (wag./obj.), 0,47% (wag./obj.), 0,48% (wag./obj.), 0,49% (wag./obj.), 0,5% (wag./obj.), 0,51% (wag./obj.), 0,52% (wag./obj.), 0,53% (wag./obj.), 0,54% (wag./obj.), 0,55% (wag./obj.), 0,56% (wag./obj.), 0,57% (wag./obj.), 0,58% (wag./obj.), 0,59% (wag./obj.), 0,6% (wag./obj.), 0,61% (wag./obj.), 0,62% (wag./obj.), 0,63% (wag./obj.), 0,64% (wag./obj.), 0,65% (wag./obj.), 0,66% (wag./obj.), 0,67% (wag./obj.), 0,68% (wag./obj.), 0,69% (wag./obj.), 0,7% (wag./obj.), 0,71% (wag./obj.), 0,72% (wag./obj.), 0,73% (wag./obj.), 0,74% (wag./obj.), 0,75% (wag./obj.), 0,76% (wag./obj.), 0,77% (wag./obj.), 0,78% (wag./obj.), 0,79% (wag./obj.), 0,8% (wag./obj.), 0,81% (wag./obj.), 0,82% (wag./obj.), 0,83% (wag./obj.), 0,84% (wag./obj.), 0,85% (wag./obj.), 0,86% (wag./obj.), 0,87% (wag./obj.), 0,88% (wag./obj.), 0,89% (wag./obj.), 0,9% (wag./obj.), 0,91% (wag./obj.), 0,92% (wag./obj.), 0,93% (wag./obj.), 0,94% (wag./obj.), 0,95% (wag./obj.), 0,96% (wag./obj.), 0,97% (wag./obj.), 0,98% (wag./obj.), 0,99% (wag./obj.) lub 1% (wag./obj.) chlorku benzalkoniowego.

**[0282]** W pewnych przykładach wykonania środek zwiększający wchłanianie jest wybrany spośród dodecylomaltozydu i tetradecylomaltozydu (TDM).

**[0283]** W pewnych przykładach środkiem zwiększających wchłanianie jest dodecylomaltozyd (alkiloglikozyd 1-O-n-dodecylo-β-D-maltopiranozyd, inaczej określany jako laurylo-β-D-maltopiranozyd, dodecylomaltopiranozyd i DDM; C<sub>24</sub>H<sub>46</sub>Q<sub>11</sub>, często określany nazwą handlową Intravail®). Alkilosacharydy, obejmujące alkiloglikozydy, są stosowane w komercyjnych produktach żywnościowych oraz higieny osobistej i zostały oznaczone jako substancje Ogólnie Uznane za Bezpieczne (GRAS, ang. Generally Recognized as Safe) do zastosowań żywnościowych. Są to nie drażniące środki zwiększające wchłanianie przeszczepów, które są bezwonne, pozbawione smaku, nietoksyczne, niemutagenne i niewrażliwiające w teście Draize'a aż do stężenia 25%. Alkilosacharydy zwiększają wchłanianie poprzez zwiększenie przepuszczalności parakomórkowej, na co wskazuje zmniejszenie przynabłonkowej oporności elektrycznej; mogą one również zwiększać transcytozę. Ten efekt jest krótkotrwały. Inne alkilosacharydy obejmują tetradecylomaltozyd (TDM) i dodekanian sacharozy.

**[0284]** W pewnych przykładach wykonania formuła donosowa zawiera między około 0,05% (wag./obj.) a około 2,5% (wag./obj.) Intravail®. W pewnych przykładach wykonania formuła donosowa zawiera między około 0,1% (wag./obj.) a około 0,5% (wag./obj.) Intravail®. W pewnych przykładach wykonania formuła donosowa zawiera między około 0,15% (wag./obj.) a około 0,35% (wag./obj.) Intravail®. W pewnych przykładach wykonania formuła donosowa zawiera między około 0,15% (wag./obj.) a około 0,2% (wag./obj.) Intravail®. W pewnych przykładach wykonania formuła donosowa zawiera około 0,18% (wag./obj.) Intravail®. W pewnych przykładach wykonania formuła donosowa zawiera około 0,2% (wag./obj.) do około 0,3% (wag./obj.) Intravail®. W pewnych przykładach wykonania formuła donosowa zawiera około 0,25% (wag./obj.) Intravail®.

**[0285]** W pewnych przykładach wykonania środkiem zwiększającym wchłanianie jest Intravail® (dodecylomaltozyd).

**[0286]** W pewnych przykładach wykonania środkiem zwiększającym wchłanianie w formułacji donosowej jest kombinacja dodecylomaltozydu i chlorku benzalkoniowego. Kombinacja dodecylomaltozydu i chlorku benzalkoniowego jako środków zwiększających wchłanianie w opisywanych tutaj formułacjach donosowych zapewnia farmakokinetykę, która ściśle odpowiada farmakokinetyce uzyskiwanej przez domięśniowe wstrzyknięcie epinefryny.

**[0287]** W pewnych przykładach wykonania każda dawka formułacji farmaceutycznej wydawana z urządzenia zawiera między około 0,4 mg a około 2,40 mg na dawkę epinefryny lub jej soli oraz między 0,1 a 0,50 mg Intravail® (dodecylomaltozydu).

**[0288]** W pewnych przykładach wykonania każda dawka formułacji wydawana z urządzenia zawiera między około 0,5 mg a około 2,0 mg na dawkę epinefryny lub jej soli i między około 0,1 a 0,50 mg Intravail® (dodecylomaltozydu).

**[0289]** W pewnych przykładach wykonania każda dawka formułacji wydawana z urządzenia zawiera między około 0,75 mg a około 1,5 mg na dawkę epinefryny lub jej soli oraz między 0,1 a 0,50 mg Intravail® (dodecylomaltozydu).

**[0290]** W pewnych przykładach wykonania każda dawka formułacji wydawana z urządzenia zawiera między około 0,9 mg a około 1,15 mg na dawkę epinefryny lub jej soli i około 0,25 mg Intravail® (dodecylomaltozydu).

**[0291]** W pewnych przykładach wykonania każda dawka formułacji wydawana z urządzenia zawiera około 1,0 mg na dawkę epinefryny lub jej soli i około 0,25 mg Intravail® (dodecylomaltozydu).

**[0292]** W pewnych przykładach wykonania formułacja farmaceutyczna zawiera dodatkowo środek chelatujący lub przeciwutleniacz (środek stabilizujący) w celu poprawy stabilności. W pewnych przykładach wykonania środkiem chelatującym/stabilizującym jest EDTA.

**[0293]** Przykłady dodatkowych środków stabilizujących obejmują: akację, agar, albuminę, kwas alginowy, stearynian glinu, alginian amonu, kwas askorbinowy, palmitynian askorbylu, bentonit, butylowany hydroksytoluen (BHT), alginian wapnia, stearynian wapnia, karboksymetylocelulozę wapniową, karboksymetylocelulozę sodową, karagen, celulozę mikrokrystaliczną, karboksymetylocelulozę sodową, szarańczyn, dwutlenek krzemu koloidalnego, cyklodekstryny, dietanoloaminę, edetyniany, etylocelulozę, palmitostearynian glikolu etylenowego, monostearynian gliceryny, gumę guar, hektoryt, hydroksypropylobetadeks, hydroksypropylocelulozę, hypromelozę, inulinę, cukier inwertowany, kwas laurynowy, lecytynę, krzemian magnezowo-glinowy, olej mineralny i alkohole lanolinowe, monoetanolaminę, pektynę, kwas pentetynowy, fosfolipidy, polakrylinę potasową, poloksamer, poli(alkohol winylowy), alginian potasu, chlorek potasu, powidon, galusan propylu, glikol propylenowy, alginian glikolu propylenowego, rafinozę, octan sodu, alginian sodu, boran sodu, stearylofumarany sodu, sorbitol, alkohol stearylowy, eter sulfobutylo-beta-cyklodekstryny, tagatozę, trehalozę, trietanoloaminę, biały воск, gumę ksantanową, ksylitol, żółty воск i octan cynku.

**[0294]** Przykłady dodatkowych środków chelatujących obejmują: monohydrat kwasu cytrynowego, wersenian disodu, wersenian wapniowo-disodowy, kwas edetynowy, kwas fumarowy, kwas jabłkowy, maltol, kwas pentetynowy, wersenian sodu i wersenian trisodu.

**[0295]** W pewnych przykładach wykonania formułacja farmaceutyczna zawiera chlorek benzalkoniowy. W pewnych przykładach wykonania formułacja farmaceutyczna zawiera około 0,005% (wag./obj.) do około 1% (wag./obj.) chlorku benzalkoniowego.

**[0296]** Jako środek powierzchniowo czynny, chlorek benzalkoniowy może wpływać na napięcie powierzchniowe kropeł z dostarczanego pióropusza sprayu do nosa, wytwarzając sferyczne lub zasadniczo sferyczne cząstki o wąskim rozkładzie wielkości kropeł (DSD, ang. droplet size distribution), a także na lepkość ciekłej formułacji.

**[0297]** W pewnych przykładach wykonania środkiem zwiększającym wchłanianie jest alkilomaltozyd (np. tetradecylomaltozyd (TDM), dodecylomaltozyd (DDM) itp.). Alkilosacharydy, obejmujące alkiloglikozydy, są stosowane w komercyjnych produktach żywnościowych oraz higieny osobistej i zostały oznaczone jako substancje Ogólnie Uznane za Bezpieczne (GRAS, ang. Generally Recognized as Safe) do zastosowań żywnościowych. Są to nie drażniące środki zwiększające wchłanianie przezśluzówkowe, które są bezwonne, pozbawione smaku, nietoksyczne, niemutagenne i niewrażliwiające w teście Draize'a aż do stężenia 25%. Nie będąc związanym z żadną teorią, uważa się, że alkilosacharydy zwiększają wchłanianie poprzez zwiększenie przepuszczalności parakomórkowej, na co wskazuje zmniejszenie przeznabłonkowej oporności elektrycznej; mogą one również zwiększać transcytozę. Ten efekt może być krótkotrwały. Jako środek zwiększający wchłanianie, alkilomaltozydy (np. tetradecylomaltozyd (TDM), dodecylomaltozyd (DDM) itp.) mogą wpływać na napięcie powierzchniowe kropeł z dostarczanego pióropusza sprayu do nosa, wytwarzając sferyczne lub zasadniczo sferyczne cząstki o wąskim rozkładzie wielkości kropeł (DSD), a także na lepkość ciekłej formułacji.

**[0298]** W pewnych przykładach wykonania środkiem zwiększających wchłanianie jest alkilosacharyd 1-O-n-dodecylo- $\beta$ -D-maltopiranozyd (inaczej określany jako laurylo- $\beta$ -D-maltopiranozyd, dodecylomaltopiranozyd, dodecylomaltozyd i DDM;  $C_{24}H_{46}O_{11}$ ; często określany nazwą handlową Intravail<sup>®</sup>). W pewnych przykładach wykonania formułacja donosowa zawiera około 0,01% (wag./obj.) do około 2,5% (wag./obj.) DDM. W pewnych przykładach wykonania formułacja donosowa zawiera około 0,1% (wag./obj.) do około 0,5% (wag./obj.) DDM. W pewnych przykładach wykonania formułacja donosowa zawiera około 0,15% (wag./obj.) do około 0,35% (wag./obj.) DDM. W pewnych przykładach wykonania formułacja donosowa zawiera około 0,15% (wag./obj.) do około 0,2% (wag./obj.) DDM. W pewnych przykładach wykonania formułacja donosowa zawiera około 0,18% (wag./obj.) DDM. W pewnych przykładach wykonania formułacja donosowa zawiera około 0,2% (wag./obj.) do około 0,3% (wag./obj.) DDM. W pewnych przykładach wykonania formułacja donosowa zawiera około 0,25% (wag./obj.) DDM.

**[0299]** W chemii cukrów anomer jest którymkolwiek z pary stereozomerów cyklicznych (oznaczonych  $\alpha$  lub  $\beta$ ) cukru lub glikozydu, różniących się tylko konfiguracją na węglu hemiacetalu (lub hemiketalu), zwanym również węglem anomerycznym lub węglem redukującym. Jeśli struktura jest analogiczna do tej w grupie hydroksylowej na węglu anomerycznym w położeniu aksjalnym

glukozy, cukier jest anomerem alfa. Jeśli jednak ten hydroksyl jest ekwatorialny, cukier jest anomerem beta. Na przykład  $\alpha$ -D-glukopiranoza i  $\beta$ -D-glukopiranoza, dwie postacie cykliczne glukozy, są anomery. Podobnie alkiloglikozydy występują jako anomery. Na przykład dodecylo- $\beta$ -D-maltozyd i dodecylo- $\alpha$ -D-maltozyd są dwiema postaciami cyklicznymi dodecylomaltozydu. Te dwa różne anomery są dwiema odrębnymi strukturami chemicznymi, a zatem mają różne właściwości fizyczne i chemiczne. Alkiloglikozydem według wynalazku może być anomer  $\beta$ . Alkiloglikozydem może być  $\beta$ -anomer alkilmaltozydu, taki jak tetradecylo- $\beta$ -D-maltozyd (TDM).

**[0300]** W niektórych przykładach wykonania zastosowanym alkiloglikozydem jest zasadniczo czysty alkiloglikozyd. W znaczeniu tutaj stosowanym „zasadniczo czysty” alkiloglikozyd odnosi się do jednej postaci anomerycznej alkiloglikozydu (postaci albo  $\alpha$ , albo  $\beta$  anomerycznej) z mniej niż około 2% innej postaci anomerycznej, korzystnie mniej niż około 1,5% innej postaci anomerycznej, a korzystnie mniej niż około 1% innej postaci anomerycznej. Zasadniczo czysty alkiloglikozyd może zawierać więcej niż 98% anomeru albo  $\alpha$ , albo  $\beta$ . Zasadniczo czysty alkiloglikozyd może zawierać więcej niż 99% anomeru albo  $\alpha$ , albo  $\beta$ . Zasadniczo czysty alkiloglikozyd może zawierać więcej niż 99,5% anomeru albo  $\alpha$ , albo  $\beta$ . Zasadniczo czysty alkiloglikozyd może zawierać więcej niż 99,9% anomeru albo  $\alpha$ , albo  $\beta$ .

**[0301]** W pewnych przykładach wykonania opisano tutaj formułację wodną odpowiednią do podawania donosowego, zawierającą: epinefrynę; wodę; alkiloglikozyd; oraz jeden lub większą liczbę składników wybranych spośród środków zwiększających wchłanianie, środków chelatujących, przeciwutleniaczy, środków stabilizujących, środków powierzchniowo czynnych, środków izotonizujących i środków regulujących pH.

**[0302]** W pewnych przykładach wykonania opisano tutaj formułację wodną odpowiednią do podawania donosowego, zawierającą: epinefrynę; wodę; alkiloglikozyd; oraz jeden lub większą liczbę składników wybranych spośród chitozanu, alkilocyklodekstryn, chlorku benzalkoniowego, chlorku sodu i EDTA.

**[0303]** W pewnych przykładach wykonania opisano tutaj formułację wodną odpowiednią do podawania donosowego, zawierającą: epinefrynę; wodę; alkiloglikozyd wybrany spośród dodecylomaltozydu (DDM) i tetradecylomaltozydu (TDM); oraz jeden lub większą liczbę składników wybranych spośród chlorku benzalkoniowego, chlorku sodu, kwasu chlorowodorowego i EDTA. W pewnych innych przykładach wykonania opisano tutaj formułację wodną odpowiednią do podawania donosowego, zawierającą: epinefrynę; wodę; dodecylomaltozyd (DDM); oraz jeden lub większą liczbę składników wybranych spośród chlorku benzalkoniowego, chlorku sodu i EDTA.

**[0304]** W pewnych przykładach wykonania opisano tutaj formułację wodną odpowiednią do podawania donosowego, zawierającą: epinefrynę; wodę; dodecylomaltozyd (DDM); oraz jeden lub większą liczbę składników wybranych spośród chlorku benzalkoniowego, chlorku sodu, środków regulujących pH i EDTA.

**[0305]** W pewnych przykładach wykonania opisano tutaj formułację wodną odpowiednią do podawania donosowego, zawierającą: epinefrynę; wodę; dodecylomaltozyd (DDM); chlorek benzalkoniowy; oraz jeden lub większą liczbę składników wybranych spośród chlorku sodu, środków regulujących pH i EDTA.

**[0306]** W pewnych przykładach wykonania opisano tutaj formułację wodną odpowiednią do podawania donosowego, zawierającą: epinefrynę; wodę; dodecylomaltozyd (DDM) lub kombinację dodecylomaltozydu (DDM) i chlorku benzalkoniowego; oraz jeden lub większą liczbę dodatkowych składników wybranych spośród chlorku sodu, środków regulujących pH i EDTA.

**[0307]** Środki regulujące pH obejmują opisane tutaj kwasy (np. kwas chlorowodorowy, kwas cytrynowy), bufony (np. bufony fosforanowe, octanowe i cytrynianowe) oraz zasady (np. wodorotlenek sodu, cytrynian sodu, wodorowęglan sodu, węglan sodu).

**[0308]** W pewnych przykładach wykonania opisano tutaj formułację wodną odpowiednią do podawania donosowego, zawierającą: około 0,5% (wag./obj.) do około 2,5% (wag./obj.) epinefryny; wodę; około 0,05% (wag./obj.) do około 2,5% (wag./obj.) dodecylomaltozydu (DDM); oraz jeden lub większą liczbę składników wybranych spośród: około 0,005% (wag./obj.) do około 1% (wag./obj.) chlorku benzalkoniowego; około 0,2% (wag./obj.) do około 1,2% (wag./obj.) chlorku sodu, opcjonalnego kwasu chlorowodorowego lub wodorotlenku sodu w ilości wystarczającej do doprowadzenia pH do końcowego pH wynoszącego około 4,0 do około 5,0; oraz około 0,05% (wag./obj.) do około 2,0% (wag./obj.) EDTA.

**[0309]** W pewnych przykładach wykonania opisano tutaj formułację wodną odpowiednią do podawania donosowego, zawierającą: i) około 0,5% (wag./obj.) do około 2,5% (wag./obj.) epinefryny; ii) wodę; iii) około 0,05% (wag./obj.) do około 2,5% (wag./obj.) dodecylomaltozydu (DDM) lub kombinację około 0,05% (wag./obj.) do około 2,5% (wag./obj.) dodecylomaltozydu (DDM) i około 0,005% (wag./obj.) do około 1% (wag./obj.) chlorku benzalkoniowego; oraz iv) jeden lub większą liczbę składników wybranych spośród a) około 0,2% (wag./obj.) do około 1,2% (wag./obj.) chlorku sodu; b) opcjonalnego kwasu chlorowodorowego lub wodorotlenku sodu w ilości wystarczającej do doprowadzenia pH do końcowego pH wynoszącego około 4,0 do około 5,0; oraz c) około 0,05% (wag./obj.) do około 2,0% (wag./obj.) EDTA.

**[0310]** W pewnych przykładach wykonania opisano tutaj formułację wodną odpowiednią do podawania donosowego, zawierającą: i) około 0,9% (wag./obj.) do około 2,0% (wag./obj.) epinefryny; ii) wodę; iii) około 0,05% (wag./obj.) do około 2,5% (wag./obj.) dodecylomaltozydu (DDM) lub kombinację około 0,05% (wag./obj.) do około 2,5% (wag./obj.) dodecylomaltozydu (DDM) i około 0,005% (wag./obj.) do około 1% (wag./obj.) chlorku benzalkoniowego; oraz iv) jeden lub większą liczbę składników wybranych spośród a) około 0,2% (wag./obj.) do około 1,2% (wag./obj.) chlorku sodu; b) opcjonalnego kwasu chlorowodorowego lub wodorotlenku sodu kwasu chlorowodorowego w ilości wystarczającej do doprowadzenia pH do końcowego pH wynoszącego około 4,0 do około 5,0; oraz c) około 0,05% (wag./obj.) do około 2,0% (wag./obj.) EDTA.

**[0311]** W pewnych przykładach wykonania opisano tutaj formułację wodną odpowiednią do podawania donosowego, zawierającą: około 0,5% (wag./obj.) do około 2,5% (wag./obj.) epinefryny; wodę; około 0,05% (wag./obj.) do około 2,5% (wag./obj.) dodecylomaltozydu (DDM); około 0,005% (wag./obj.) do około 1% (wag./obj.) chlorku benzalkoniowego; około 0,2% (wag./obj.) do około 1,2% (wag./obj.) chlorku sodu, kwasu chlorowodorowego w ilości wystarczającej do doprowadzenia pH do końcowego pH wynoszącego około 4,0 do około 5,0; oraz około 0,05% (wag./obj.) do około 2,0% (wag./obj.) EDTA.

**[0312]** W pewnych przykładach wykonania opisano tutaj formulację wodną odpowiednią do podawania donosowego, zawierającą: epinefrynę; wodę; jeden lub większą liczbę środków zwiększających wchłanianie (z których co najmniej jednym jest alkiloglikozyd); środek izotonizujący; środek stabilizujący; konserwant; oraz opcjonalne środki regulujące pH do doprowadzenia pH do pH 3 do 5. W pewnych przykładach wykonania opisano tutaj formulację wodną odpowiednią do podawania donosowego, zawierającą: epinefrynę; wodę; jeden lub większą liczbę środków zwiększających wchłanianie (z których co najmniej jednym jest alkiloglikozyd) (np. dodecylomaltozyd; lub kombinacja dodecylomaltozydu i chlorku benzalkoniowego); środek izotonizujący (np. chlorek sodu); środek stabilizujący (np. EDTA lub EDTA disodowy); konserwant (np. chlorek benzalkoniowy); oraz opcjonalne środki regulujące pH do doprowadzenia pH do pH 3 do 5. W pewnych przykładach wykonania opisano tutaj formulację wodną odpowiednią do podawania donosowego, zawierającą: epinefrynę; wodę; jeden lub większą liczbę środków zwiększających wchłanianie (z których co najmniej jednym jest alkiloglikozyd) (np. dodecylomaltozyd; lub kombinacja dodecylomaltozydu i chlorku benzalkoniowego); środek izotonizujący (np. chlorek sodu); środek stabilizujący (np. EDTA lub EDTA disodowy); konserwant (np. chlorek benzalkoniowy); przeciwutleniacz; środek buforujący; oraz opcjonalne środki regulujące pH do doprowadzenia pH do pH 3 do 5.

**[0313]** W pewnych przykładach wykonania opisano tutaj formulację wodną odpowiednią do podawania donosowego, zawierającą: epinefrynę; wodę; dodecylomaltozyd lub kombinację dodecylomaltozydu i chlorku benzalkoniowego; chlorek sodu; EDTA lub EDTA disodowy; oraz opcjonalne środki regulujące pH do doprowadzenia pH do pH 3 do 6.

**[0314]** W pewnych przykładach wykonania opisano tutaj formulację wodną odpowiednią do podawania donosowego, zawierającą: około 0,5% (wag./obj.) do około 2,5% (wag./obj.) epinefryny; wodę; około 0,05% (wag./obj.) do około 2,5% (wag./obj.) dodecylomaltozydu lub kombinację około 0,05% (wag./obj.) do około 2,5% (wag./obj.) dodecylomaltozydu i około 0,005% (wag./obj.) do około 1% (wag./obj.) chlorku benzalkoniowego; około 0,2% (wag./obj.) do około 1,2% (wag./obj.) chlorku sodu; około 0,05% (wag./obj.) do około 2,0% (wag./obj.) EDTA lub EDTA disodowego; oraz opcjonalne środki regulujące pH do doprowadzenia pH do pH 3 do 6.

**[0315]** W pewnych przykładach wykonania 100 µl próbka formulacji wodnej odpowiedniej do podawania donosowego zawiera około 0,5 mg, około 0,6 mg, około 0,7 mg, około 0,8 mg, około 0,9 mg, około 1,0 mg, około 1,1 mg, około 1,2 mg, około 1,3 mg, około 1,4 mg, około 1,5 mg, około 1,6 mg, około 1,7 mg, około 1,8 mg, około 1,9 mg, około 2,0 mg, około 2,1 mg, około 2,2 mg, około 2,3 mg lub około 2,4 mg epinefryny.

Urządzenia i zestawy do donosowego dostarczania leków

**[0316]** Można stosować urządzenia do donosowego dostarczania leków zawierające opisaną tutaj formulację. W pewnych przykładach wykonania urządzenie jest wstępnie napełnione. W pewnych przykładach wykonania urządzenie może być napełniane przed zastosowaniem. W pewnych przykładach wykonania urządzenie można uruchamiać jedną ręką.

**[0317]** Dostarczanie do nosa jest uważane za atrakcyjną, bezpieczną i łatwą do podawania drogę do dostarczania leku ogólnoustrojowego bez użycia igieł, zwłaszcza gdy pożądane jest szybkie

wchłanianie i efekt. Dodatkowo dostarczanie do nosa może pomóc w rozwiązaniu problemów związanych ze słabą biodostępnością, powolnym wchłanianiem, degradacją leku i zdarzeniami niepożądanymi (AE, ang. adverse events) w przewodzie pokarmowym oraz pozwala uniknąć metabolizmu pierwszego przejścia w wątrobie.

**[0318]** Formułacje ciekłe do nosa są głównie roztworami wodnymi, ale można również dostarczać zawiesiny, emulsje, liposomy i mikrosfery. Inne formułacje ciekłe mogą zawierać liposomy, mikrosfery, mieszane formułacje wodno-organiczne, formułacje niewodne, suchy proszek i formułacje retencyjne (żele). W tradycyjnych systemach pompek sprayowych konserwanty przeciwdrobnoustrojowe są zwykle wymagane w celu utrzymania stabilności mikrobiologicznej w formułacjach ciekłych. Pompki sprayowe zdominowały rynek dostarczania leków do nosa od czasu ich wprowadzenia. Pompki dostarczają zwykle 100  $\mu$ l (25-250  $\mu$ l) na rozpylenie i oferują wysoką powtarzalność emitowanej dawki oraz geometrii pióropusza w testach *in vitro*.

**[0319]** Przykłady standardowych dozujących pompek sprayowych obejmują te oferowane przez Aptar Pharma, Inc., takie jak wielodawkowe urządzenia sprayu do nosa „klasycznej platformy technologicznej” oraz przez BD Medical-Pharmaceutical Systems, taki jak system Accuspray<sup>TM</sup>. Takie urządzenia zawierają zbiornik, w którym mieści się wiele dawek formułacji sprayu do nosa (*np.* 50, 100, 150, 200, 60 lub 120 dawek), zamknięcie (*np.* nakrętka, zaciskowe lub mocowane na wcisk) i mechanizm uruchamiający, który dostarcza od 45 do 1000  $\mu$ l (*np.* 50, 100, 140, 150 lub 200  $\mu$ l) płynu na uruchomienie, co stanowi pojedynczą dawkę. Mechanizm uruchamiający może być skonfigurowany do zliczania dawek, dostarczania formułacji żelowych, dostarczania w konfiguracji odwróconej do góry dnem itp.

**[0320]** W tradycyjnych systemach pompek sprayowych wielokrotnego użytku konserwanty przeciwdrobnoustrojowe są zwykle wymagane w celu utrzymania stabilności mikrobiologicznej w formułacjach ciekłych. Dostępne są jednak również systemy wolne od konserwantów, *np.* system Advanced Preservative Free (APF) firmy Aptar, który jest wentylowany, zawiera membranę filtracyjną do przepływu powietrza, która zapobiega zanieczyszczeniu, ma bezmetalową ścieżkę płynu dla preparatów utleniających i może być stosowany w dowolnej orientacji. Dodatkowe urządzenia sprayu do nosa firmy Aptar i innych są zoptymalizowane za pomocą końcówek dozowników, które zapobiegają zatykaniu (przydatne w przypadku formułacji o dużej lepkości i dużej lotności), mechanizmów uruchamiających, które nie wymagają ponownego napełniania po długich okresach nieużywania itp. Dodatkowe urządzenia sprayu do nosa są napędzane gazem pędnym. Jeszcze inne dodatkowe urządzenia sprayu do nosa obejmują inhalatory suchego proszku.

**[0321]** Wielkość cząstek i geometria pióropusza mogą się różnić w ramach pewnych granicach i zależą od właściwości pompki, formułacji, otworu mechanizmu uruchamiającego i przyłożonej siły. Rozkład wielkości kropeł sprayu do nosa jest parametrem krytycznym, ponieważ znacząco wpływa na osadzanie się leku *in vivo* w jamie nosowej. Na wielkość kropeł mają wpływ parametry uruchamiania urządzenia oraz formułacja. Przeważająca mediana wielkości kropeł powinna wynosić między około 30 a około 100  $\mu$ m. Jeśli krople są zbyt duże (> około 120  $\mu$ m), osadzanie odbywa się głównie w przednich częściach nosa, a jeśli krople są zbyt małe (< około 10  $\mu$ m), istnieje możliwość, że będą wdychane i dotrą do płuc oraz jamy ustnej, czego należy unikać ze względów bezpieczeństwa.

Jako środek powierzchniowo czynny, chlorek benzalkoniowy i alkilomaltozydy (*np.* tetradecylomaltozyd (TDM), dodecylomaltozyd (DDM) itp.) mogą wpływać na napięcie powierzchniowe kropeł z dostarczanego pióropusza sprayu do nosa, wytwarzając sferyczne lub zasadniczo sferyczne cząstki o wąskim rozkładzie wielkości kropeł (DSD), a także na lepkość ciekłej formulacji.

**[0322]** Geometrię pióropusza, wielkość kropeł i DSD dostarczonego pióropusza po rozpyleniu można mierzyć w określonych warunkach doświadczalnych i instrumentalnych za pomocą odpowiednich i zwalidowanych i/lub skalibrowanych procedur analitycznych znanych w dziedzinie. Obejmują one fotografię, dyfrakcję laserową i systemy uderzeniowe (uderzenie kaskadowe, NGI). Geometria pióropusza, wielkość kropeł i DSD mogą wpływać na wyniki farmakokinetyczne, takie jak  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  i proporcjonalność dawki.

**[0323]** Rozkład wielkości kropeł można kontrolować pod względem zakresów dla D10, D50, D90, rozpiętości  $[(D90-D10)/D50]$  i odsetka kropeł mniejszych niż 10  $\mu m$ . W pewnych przykładach wykonania formacja będzie miała wąski DSD. W pewnych przykładach wykonania formacja będzie miała  $D(v,50)$  wynoszące 30-70  $\mu m$  i  $D(v, 90) < 100 \mu m$ .

**[0324]** W pewnych przykładach wykonania odsetek kropeł mniejszych niż 10  $\mu m$  będzie mniejszy niż 10%. W pewnych przykładach wykonania odsetek kropeł mniejszych niż 10  $\mu m$  będzie mniejszy niż 5%. W pewnych przykładach wykonania odsetek kropeł mniejszych niż 10  $\mu m$  będzie mniejszy niż 2%. W pewnych przykładach wykonania odsetek kropeł mniejszych niż 10  $\mu m$  będzie mniejszy niż 1%.

**[0325]** W pewnych przykładach wykonania formacja po wydaniu przez uruchomienie z urządzenia wytworzy jednolity okrągły pióropuszczyk o współczynniku owalności bliskim 1. Współczynnik owalności oblicza się jako iloraz maksymalnej średnicy ( $D_{max}$ ) i minimalnej średnicy ( $D_{min}$ ) wzoru rozpylania przyjętego ortogonalnie do kierunku przepływu rozpylania (*np.* od „góry”). W pewnych przykładach wykonania współczynnik owalności wynosi mniej niż  $\pm 2,0$ . W pewnych przykładach wykonania współczynnik owalności wynosi mniej niż  $\pm 1,5$ . W pewnych przykładach wykonania współczynnik owalności wynosi mniej niż  $\pm 1,3$ . W pewnych przykładach wykonania współczynnik owalności wynosi mniej niż  $\pm 1,2$ . W pewnych przykładach wykonania współczynnik owalności wynosi mniej niż  $\pm 1,1$ .

**[0326]** Opisano szczegóły i zasady mechaniczne wytwarzania cząstek dla różnych typów urządzeń aerozolu do nosa. *Patrz* Vidgren i Kublik, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 29:157-77, 1998. Tradycyjne pompki sprayowe zastępują emitowaną ciecz powietrzem, dlatego wymagane są konserwanty, aby zapobiec zanieczyszczeniu. Jednak kierując się badaniami sugerującymi możliwe negatywne skutki konserwantów, producenci pompek opracowali różne systemy rozpylania, które unikają potrzeby stosowania konserwantów. Systemy te wykorzystują składany worek, ruchomy tłok lub sprężony gaz w celu skompensowania wyemitowanej objętości cieczy (w internecie na stronie aptar.com i w internecie na stronie rexa.com). Rozwiązania ze składanym workiem i ruchomym tłokiem kompensującym wyemitowaną objętość cieczy oferują tę dodatkową zaletę, że mogą być emitowane w odwróceniu do góry dnem, bez ryzyka zasysania powietrza do rurki zanurzeniowej i narażania na szwank późniejszego rozpylania. Może to być przydatne w przypadku niektórych produktów, gdy

pacjenci są przykuci do łóżka i przy których zaleca się aplikację z głową w dół. Innym sposobem stosowanym w celu unikania konserwantów jest to, że powietrze, które zastępuje emitowaną ciecz, jest filtrowane przez aseptyczny filtr powietrza. Ponadto niektóre systemy mają zawór kulowy na końcówce, aby zapobiegać zanieczyszczeniu cieczy wewnątrz końcówki aplikatora. Ostatnio pompki projektuje się z bocznym uruchamianiem. Pompka została zaprojektowana z krótszą końcówką, aby unikać kontaktu z wrażliwymi powierzchniami śluzówki. Dostępne są nowe konstrukcje zmniejszające potrzebę napełniania i ponownego napełniania oraz pompki zawierające funkcje punktów nacisku w celu poprawy odtwarzalności dawki oraz liczniki dawek i mechanizmy blokujące w celu zwiększenia kontroli dawki i bezpieczeństwa (w internecie na stronie [rexam.com](http://rexam.com) i w internecie na stronie [aptar.com](http://aptar.com)).

**[0327]** Tradycyjne, proste jednodawkowe, dwudawkowe i wielodawkowe pompki sprayowe wymagają napełniania i pewnego stopnia przepełnienia, aby utrzymać zgodność dawki dla oznaczonej liczby dawek. Są dobrze przystosowane do codziennego podawania leków przez dłuższy czas, ale ze względu na procedurę napełniania i ograniczoną kontrolę dawkowania, chyba że zostanie wybrane specjalne urządzenie, są mniej odpowiednie dla leków o wąskim oknie terapeutycznym, w którym można stosować urządzenie, zwłaszcza jeśli nie są one często stosowane. W przypadku drogich leków i leków przeznaczonych do jednorazowego podawania lub sporadycznego stosowania oraz tam, gdzie ważna jest ścisła kontrola dawki i formulacji, korzystne są jednodawkowe (UDS) lub dwudawkowe (BDS) urządzenia rozpylające (w internecie na stronie [aptar.com](http://aptar.com)). Prosty wariant jednodawkowego urządzenia rozpylającego (MAD™) jest oferowany przez LMA (LMA, Salt Lake City, UT, USA; w internecie na stronie [lmana.com](http://lmana.com)). Przystawka do nosa z końcówką rozpylającą jest mocowana do standardowej strzykawki. Dostarczany płynny lek jest najpierw pobierany do strzykawki, a następnie końcówka rozpylająca jest mocowana na strzykawce. Urządzenie to było stosowane w badaniach akademickich w celu dostarczenia na przykład miejscowego steroidu u pacjentów z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa i zatok przynosowych oraz w badaniu szczepionki. Wstępnie napełnione urządzenie oparte na tej samej zasadzie dla jednej lub dwóch dawek (Accuspray™, Becton Dickinson Technologies, Research Triangle Park, NC, USA; w internecie na stronie [bdpharma.com](http://bdpharma.com)) jest stosowane do dostarczania szczepionki przeciw grypie FluMist™ (w internecie na stronie [flumist.com](http://flumist.com)), zatwierdzonej zarówno dla dorosłych, jak i dla dzieci na rynku amerykańskim. Dziesięć lat temu szwajcarska firma wprowadziła na rynek podobne urządzenie dla dwóch dawek do dostarczania innej szczepionki przeciw grypie.

**[0328]** Dostępne są również wstępnie napełniane urządzenia jedno- i dwudawkowe i składają się ze zbiornika, tłoka oraz komory wirowej (*patrz np.* urządzenia UDS UnitDose™ i BDS BiDose™ firmy Aptar, dawniej Pfeiffer). Spray tworzy się, gdy ciecz jest wypychana na zewnątrz poprzez komorę wirową. Urządzenia te trzyma się między palcem wskazującym a środkowym, z kciukiem na mechanizmie uruchamiającym. Mechanizm punktu nacisku wbudowany w niektóre urządzenia zapewnia odtwarzalność siły uruchamiającej i właściwości emitowanego pióropusza. Obecnie sprzedawane donosowe leki przeciw migrenie, takie jak Imitrex® (w internecie na stronie [gsk.com](http://gsk.com)) i Zomig® (w internecie na stronie [az.com](http://az.com); Pfeiffer/Aptar urządzenie jednodawkowe), sprzedawana szczepionka przeciw grypie Flu-Mist (w internecie na stronie [flumist.com](http://flumist.com); jednodawkowe urządzenie rozpylające Becton Dickinson) oraz donosowa formuła naloksonu do ratowania w

przedawkowaniu opioidów, Narcan Nasal<sup>®</sup> (w internecie na stronie narcan.com; Adapt Pharma) są dostarczane z tego typu urządzeniem.

**[0329]** W pewnych przykładach wykonania 90% przedział ufności dla dawki dostarczanej na uruchomienie wynosi  $\pm$  około 2%. W pewnych przykładach wykonania 95% przedział ufności dla dawki dostarczanej na uruchomienie wynosi  $\pm$  około 2,5%.

**[0330]** W przeszłości donosowe podawanie leków w dużej objętości, tak jak ze strzykawkę wyposażonych w urządzenia do atomizacji błony śluzowej (MAD, ang. mucosal atomizer devices), napotykało trudności ze względu na tendencję niektórych formułacji do skapywania z nozdrza lub w dół nosogardzieli. Odpowiednio, w pewnych przykładach wykonania, po donosowym dostarczeniu formułacji farmaceutycznej pacjentowi, mniej niż około 20% formułacji farmaceutycznej opuszcza jamę nosową przez odpływ do nosogardzieli lub na zewnątrz. W pewnych przykładach wykonania, po donosowym dostarczeniu formułacji farmaceutycznej pacjentowi, mniej niż około 10% formułacji farmaceutycznej opuszcza jamę nosową przez odpływ do nosogardzieli lub na zewnątrz. W pewnych przykładach wykonania, po donosowym dostarczeniu formułacji farmaceutycznej pacjentowi, mniej niż około 5% formułacji farmaceutycznej opuszcza jamę nosową przez odpływ do nosogardzieli lub na zewnątrz.

**[0331]** Obecne projekty systemów zamykania pojemników dla wziewnych produktów leczniczych w sprayu obejmują zarówno prezentacje wstępnie odmierzone, jak i z urządzeniem dozującym stosujące wspomaganie mechaniczne lub energetyczne i/lub energię z inspiracji pacjenta do wytworzenia pióropusza sprayu. Wstępnie odmierzone prezentacje zawierają wcześniej odmierzone dawki lub ułamek dawki w pewnego typu jednostkach (np. w pojedynczych lub wielu blistrach lub innych wnękach), które są następnie wprowadzane do urządzenia podczas wytwarzania lub przez pacjenta przed zastosowaniem. Typowe jednostki z urządzeniem dozującym mają zbiornik zawierający formułację wystarczającą do podania wielu dawek, które są dostarczane jako odmierzone rozpylenia przez samo urządzenie po aktywacji przez pacjenta.

**[0332]** W przypadku technik aseptycznych stosowanie konserwantów może nie być wymagane we wstępnie napełnianych urządzeniach, ale wymagane jest przepelnienie, co skutkuje frakcją odpadów podobną do tej w rozpylaczach wielodawkowych z odmierzoną dawką. Aby wyemitować 100  $\mu$ l, w urządzeniu (urządzenie jednodawkowe Pfeiffer/Aptar) stosowanym do donosowych leków przeciw migrenie Imitrex<sup>™</sup> (sumatryptan) i Zomig<sup>™</sup> (zolmitryptan) napełnia się objętość 125  $\mu$ l i około połowy tego dla projektu dwudawkowego. Sterylne produkty lecznicze mogą być wytwarzane z zastosowaniem aseptycznego przetwarzania lub sterylizacji końcowej. Sterylizacja końcowa polega zwykle na napełnianiu i szczelnym zamykaniu pojemników z produktem w wysokiej jakości warunkach środowiskowych. Produkty są napełniane i szczelnie zamykane w tego typu środowisku, aby zminimalizować zawartość mikroorganizmów i cząstek stałych w produkcie w trakcie procesu i pomóc zapewnić pomyślny proces sterylizacji. W większości przypadków produkt, pojemnik i zamknięcie mają małe obciążenie biologiczne (ang. bioburden), ale nie są sterylne. Produkt w swoim pojemniku końcowym jest następnie poddawany procesowi sterylizacji, takiemu jak ogrzewanie, napromienianie lub chemicznemu (gaz). W procesie aseptycznym produkt leczniczy, pojemnik i zamknięcie są najpierw poddawane sposobom sterylizacji oddzielnie, stosownie do przypadku, a następnie łączone.

Ponieważ nie istnieje proces sterylizacji produktu w jego pojemniku końcowym, kluczowe jest, aby pojemniki były napełniane i szczelnie zamykane w efektywnym środowisku jakościowym. Przetwarzanie aseptyczne obejmuje więcej zmiennych niż sterylizacja końcowa. Przed aseptycznym złożeniem w produkt końcowy, poszczególne części produktu końcowego mogą być zasadniczo poddawane różnym procesom sterylizacji. Na przykład szklane pojemniki są poddawane działaniu suchego ciepła; gumowe zamknięcia są poddawane działaniu wilgotnego ciepła; a ciekłe postacie dawkowania są poddawane przesączaniu. Każdy z tych procesów wytwarzania wymaga walidacji i kontroli.

**[0333]** Urządzenia tutaj przytoczone mogą wykorzystywać dowolną z formułacji farmaceutycznych i są użyteczne w sposobach tutaj ujawnionych.

**[0334]** Urządzenia mogą być przystosowane do donosowego dostarczania formułacji farmaceutycznej pacjentowi i zawierają zbiornik z terapeutycznie skuteczną ilością epinefryny.

**[0335]** W pewnych przykładach wykonania epinefryna jest jedynym farmaceutycznie aktywnym związkiem w formułacji farmaceutycznej.

**[0336]** W pewnych przykładach wykonania objętość formułacji farmaceutycznej w zbiorniku wynosi nie więcej niż około 140 µl.

**[0337]** W pewnych przykładach wykonania objętość formułacji farmaceutycznej w zbiorniku wynosi powyżej około 125 µl i mniej niż 140 µl.

**[0338]** W pewnych przykładach wykonania około 100 µl formułacji farmaceutycznej w zbiorniku jest dostarczane pacjentowi w jednym uruchomieniu.

**[0339]** W niektórych przykładach wykonania około 100 µl formułacji farmaceutycznej w zbiorniku jest dostarczane pacjentowi w jednym uruchomieniu i zawiera mniej niż około 2,5 mg epinefryny. W niektórych przykładach wykonania około 100 µl formułacji farmaceutycznej w zbiorniku jest dostarczane pacjentowi w jednym uruchomieniu i zawiera około 0,5 mg do około 2,5 mg epinefryny. W niektórych przykładach wykonania około 100 µl formułacji farmaceutycznej w zbiorniku jest dostarczane pacjentowi w jednym uruchomieniu i zawiera około 0,5 mg, około 0,6 mg, około 0,7 mg, około 0,8 mg, około 0,9 mg, około 1,0 mg, około 1,1 mg, około 1,2 mg, około 1,3 mg, około 1,4 mg, około 1,5 mg, około 1,6 mg, około 1,7 mg, około 1,8 mg, około 1,9 mg, około 2,0 mg, około 2,1 mg, około 2,2 mg, około 2,3 mg, około 2,4 mg lub około 2,5 mg epinefryny.

**[0340]** W pewnych przykładach wykonania formułacja farmaceutyczna zawiera ponadto jedną lub większą liczbę substancji pomocniczych wybranych spośród wody, EDTA i chlorku sodu. W pewnych przykładach wykonania formułacja farmaceutyczna zawiera ponadto chlorek benzalkoniowy.

**[0341]** W niektórych przykładach wykonania około 100 µl wodnej formułacji farmaceutycznej w zbiorniku jest dostarczane pacjentowi w jednym uruchomieniu i zawiera epinefrynę, dodecylomaltozyd lub kombinację dodecylomaltozydu i chlorku benzalkoniowego, EDTA i NaCl.

**[0342]** W pewnych przykładach wykonania formułacja farmaceutyczna jest zasadniczo wolna od konserwantów przeciwdrobnoustrojowych.

**[0343]** W pewnych przykładach wykonania formuacja farmaceutyczna zawiera ponadto związek, który działa jako konserwant, środek zwiększający wchłanianie i/lub kationowy środek powierzchniowo czynny; środek izotonizujący; środek stabilizujący; oraz ilość kwasu lub zasady wystarczającą do uzyskania pH wynoszącego około 3,5 do około 5,0. Zastosowanie środków zwiększających wchłanianie, takich jak alkilosacharydy, cyklodekstryny i chitozany, może zwiększyć szybkość, z jaką wchłaniana jest epinefryna. Ogólnie, środki zwiększające wchłanianie zapewniają lepsze wyniki farmakokinetyczne, takie jak zwiększone  $C_{max}$ , zmniejszony  $T_{max}$  i proporcjonalność dawki, w porównaniu zarówno z formuacjami domięśniowymi, jak i formuacjami donosowymi, które nie zawierają środka zwiększającego wchłanianie. Nie będąc związanym z żadną teorią, takie środki zwiększające wchłanianie działają zwykle poprzez wpływanie na dwa podstawowe mechanizmy wchłaniania przez nos: transport parakomórkowy poprzez otwieranie szczelnych połączeń między komórkami oraz transport transkomórkowy lub transcytozę poprzez komórki za pośrednictwem nośników pęcherzykowych.

**[0344]** Niektóre substancje pomocnicze zwiększające wchłanianie mogą zmieniać szlaki parakomórkowe i/lub transkomórkowe, inne mogą wydłużać czas przebywania w jamie nosowej lub zapobiegać zmianom metabolicznym. Bez środka zwiększającego wchłanianie limit masy cząsteczkowej dla wchłaniania przez nos wynosi około 1 kDa, podczas gdy podawanie leków w połączeniu ze środkami zwiększającymi wchłanianie może umożliwić wchłanianie cząsteczek od 1-30 kDa. Jednak podawanie donosowe większości środków zwiększających wchłanianie może powodować uszkodzenie błony śluzowej nosa. Maggio, *J. Excipients and Food Chem.* 5(2):100-12, 2014. Przykłady środków zwiększających wchłanianie obejmują aprotyninę, chlorek benzalkoniowy, alkohol benzyłowy, kwas kaprynowy, ceramidy, chlorek cetylopirydyniowy, chitozan, cyklodekstryny, kwas deoksyholowy, dekanoilokarnitynę, EDTA, kwas glikocholowy, kwas glikodeoksyholowy, glikofurol, sfingozyny glikozyłowane, kwasy glicyretynowe, 2-hydroksypropylo- $\beta$ -cyklodekstrynę, laureth-9, kwas laurynowy, lauroilokarnitynę, laurylosiarczan, lizofosfatydylocholinę, mentol, poloksamer 407, poloksamer F68, poli-L-argininę, eter polioksyetyleno-9-lauryłowy, polisorbata 80, glikol propylenowy, saponinę z kory mydłodrzewowatych, kwas salicyłowy,  $\beta$ -D-glukozyd  $\beta$ -sitosterolu, kokosan sacharozy, kwas taurocholowy, kwas taurodeoksyholowy, kwas taurodihydrofusydynowy i alkilosacharydy, takie jak dodecylomaltozyd, tetradecylomaltozyd i dodekanian sacharozy.

**[0345]** Epinefryna może opcjonalnie występować jako farmaceutycznie dopuszczalne sole, obejmujące farmaceutycznie dopuszczalne kwasowe sole addycyjne wytwarzane z farmaceutycznie dopuszczalnych nietoksycznych kwasów, obejmujących kwasy nieorganiczne i organiczne. Reprezentatywne kwasy obejmują, ale niewyłącznie, octowy, benzenosulfonowy, benzoesowy, kamforosulfonowy, cytrynowy, etenosulfonowy, dichlorooctowy, mrówkowy, fumarowy, glukonowy, glutaminowy, hipurowy, bromowodorowy, chlorowodorowy, izetionowy, mlekowy, maleinowy, jabłkowy, migdałowy, metanosulfonowy, mucynowy, azotowy, szczawiowy, embonowy, pantotenowy, fosforowy, bursztynowy, siarkowy, winowy, szczawiowy, p-toluenosulfonowy i tym podobne. Kwasowe sole addycyjne można otrzymywać jako bezpośrednie produkty syntezy związków. Alternatywnie, wolną zasadę można rozpuścić w odpowiednim rozpuszczalniku zawierającym odpowiedni kwas i wyizolować sól przez odparowanie rozpuszczalnika lub inne

rozdzielenie soli od rozpuszczalnika. Sól może tworzyć solwaty ze standardowymi rozpuszczalnikami o małej masie cząsteczkowej z zastosowaniem sposobów znanych znawcy dziedziny.

**[0346]** Urządzenie może być napełniane formułą farmaceutyczną z zastosowaniem sterylnego napełniania.

**[0347]** W pewnych przykładach wykonania formuła farmaceutyczna jest stabilna chemicznie podczas przechowywania przez około dwanaście miesięcy w około 25°C i około 60% wilgotności względnej oraz około sześć miesięcy w około 40°C i około 75% wilgotności względnej.

**[0348]** Epinefryna donosowa jest dostarczana jako roztwór wodny. W niektórych przykładach wykonania formuły wodne są rozpylane do nozdrza. W niektórych przykładach wykonania formuły wodne są podawane w postaci aerozolowanej za pomocą nebulizatorów cieczy wykorzystujących albo rozpylanie hydrauliczne, albo ultradźwiękowe. Systemy oparte na gazach pędnych mogą stosować odpowiednie ciśnieniowe inhalatory dozujące (pMDI, ang. pressurized metered-dose inhalers).

**[0349]** Stosowane zwykle gazy pędne obejmują chlorofluorowęglowodory, wodorochlorofluorowęglowodory, wodorofluorowęglowodory, węglowodory i gazy sprężone.

**[0350]** W niektórych przykładach wykonania epinefryna donosowa jest dostarczana jako aerozol do nosa wytwarzany przez donosowe ciśnieniowe inhalatory dozujące (pMDI). W niektórych przykładach wykonania pMDI oznacza pMDI oparty na wodorofluoroalkanach (HFA) do stosowania donosowego. Podobnie jak pompki sprayowe, pMDI do nosa wytwarzają miejscowe osadzanie się na przednim, nieurzęsionym nabłonku przedsionka nosa i w przednich częściach wąskiej zastawki nosowej, ale ze względu na szybkie odparowywanie sprayu dostarczanego za pomocą pMDI, zauważalne „kapanie” może być mniej problematyczne.

**[0351]** W niektórych przykładach wykonania epinefryna jest dostarczana za pomocą nebulizatora. Nebulizatory wykorzystują sprężone gazy (powietrze, tlen i azot) lub moc ultradźwiękową lub mechaniczną do rozbijania roztworów i zawiesin medycznych na małe krople aerozolu, które można bezpośrednio wdychać do nosa. Mniejsze cząstki i niska prędkość nebulizowanego aerozolu zwiększają penetrację do miejsc docelowych w środkowych i górnych ujściach przewodów nosowych oraz zatokach przynosowych.

**[0352]** W niektórych przykładach wykonania epinefryna jest dostarczana wraz z pulsacyjnym aerozolem wytwarzanym przez perforowaną wibrującą membranę. W niektórych przykładach wykonania pulsacyjnym nebulizatorem membranowym jest VibrENT (PARI Pharma GmbH). W niektórych przykładach wykonania epinefryna jest dostarczana wraz z pulsacyjnym aerozolem w kombinacji z technikami oddychania

**[0353]** W niektórych przykładach wykonania epinefryna jest dostarczana za pomocą technologii dostarczania Bi-Directional™ (np. Bi-Directional™ Exhalation Delivery Systems (EDS); OptiNose).

**[0354]** W niektórych przykładach wykonania epinefryna jest dostarczana za pomocą atomizera. W niektórych przykładach wykonania atomizerem jest ręczny atomizer zasilany bateriami przeznaczony do dostarczania leków do nosa. W niektórych przykładach wykonania atomizer rozpyla ciecze przez wytwarzanie przepływu wirowego na kroplach, gdy te opuszczają urządzenie. Takie urządzenia

obejmują atomizer ViaNase™ (firmy Kurve Technology Inc., Lynnwood, WA, USA). W niektórych przykładach wykonania atomizerem jest atomizer donosowy napędzany gazowym azotem poddanym wysokiemu ciśnieniu.

#### *Urządzenia jednodawkowe*

[0355] W pewnych przykładach wykonania urządzeniem jest urządzenie jednodawkowe, przy czym formuacja farmaceutyczna jest obecna w jednym zbiorniku i przy czym terapeutycznie skuteczna ilość epinefryny jest dostarczana zasadniczo za pomocą jednego uruchomienia urządzenia.

[0356] Opisano tutaj również jednorazowe, wstępnie napełnione urządzenie przystosowane do dostarczania pacjentowi formuacji farmaceutycznej do nosa za pomocą jednego uruchomienia urządzenia do jednego nozdrza pacjenta, mające pojedynczy zbiornik zawierający około 100 µl formuacji farmaceutycznej jak tutaj ujawniono.

[0357] W pewnych przykładach wykonania urządzenie można uruchamiać jedną ręką.

[0358] W pewnych przykładach wykonania czas dostarczania jest krótszy niż około 30 sekund. W pewnych przykładach wykonania czas dostarczania jest krótszy niż około 25 sekund. W pewnych przykładach wykonania czas dostarczania jest krótszy niż około 20 sekund. W pewnych przykładach wykonania czas dostarczania jest krótszy niż około 15 sekund.

[0359] W pewnych przykładach wykonania 90% przedział ufności dla dawki dostarczanej na uruchomienie wynosi  $\pm$  około 2%. W pewnych przykładach wykonania 95% przedział ufności dla dawki dostarczanej na uruchomienie wynosi  $\pm$  około 2,5%.

[0360] W pewnych przykładach wykonania, po dostarczeniu formuacji pacjentowi do nosa, mniej niż około 20%, mniej niż około 15%, mniej niż około 10% lub mniej niż około 5% formuacji opuszcza jamę nosową poprzez odpływ do nosogardzieli lub na zewnątrz, jak opisano powyżej.

[0361] W pewnych przykładach wykonania formuacja jest stabilna chemicznie podczas przechowywania przez około dwanaście miesięcy w około 25°C i około 60% wilgotności względnej i/lub około sześć miesięcy w około 40°C i około 75% wilgotności względnej.

#### *Urządzenia dwudawkowe*

[0362] W pewnych przykładach wykonania urządzeniem jest urządzenie dwudawkowe, przy czym pierwsza objętość formuacji jest obecna w pierwszym zbiorniku, a druga objętość formuacji jest obecna w drugim zbiorniku i przy czym terapeutycznie skuteczna ilość jest dostarczana zasadniczo za pomocą pierwszego uruchomienia urządzenia do pierwszego nozdrza pacjenta i drugiego uruchomienia urządzenia do drugiego nozdrza pacjenta.

[0363] W pewnych przykładach wykonania połączone pierwsza objętość i druga objętość wynoszą nie więcej niż około 380 µl.

[0364] W pewnych przykładach wykonania około 100 µl pierwszej objętości formuacji jest dostarczane przez pierwsze uruchomienie.

[0365] W pewnych przykładach wykonania około 100 µl drugiej objętości formuacji jest dostarczane przez drugie uruchomienie.

[0366] W pewnych przykładach wykonania urządzenie dwudawkowe można uruchamiać jedną ręką.

[0367] W pewnych przykładach wykonania czas dostarczania jest krótszy niż około 30 sekund. W pewnych przykładach wykonania czas dostarczania jest krótszy niż około 25 sekund. W pewnych przykładach wykonania czas dostarczania jest krótszy niż około 20 sekund. W pewnych przykładach wykonania czas dostarczania jest krótszy niż około 15 sekund.

[0368] W pewnych przykładach wykonania 90% przedział ufności dla dawki dostarczanej na uruchomienie wynosi  $\pm$  około 2%. W pewnych przykładach wykonania 95% przedział ufności dla dawki dostarczanej na uruchomienie wynosi  $\pm$  około 2,5%.

[0369] W pewnych przykładach wykonania, po dostarczeniu formułacji pacjentowi do nosa, mniej niż około 20%, mniej niż około 15%, mniej niż około 10% lub mniej niż około 5% formułacji opuszcza jamę nosową poprzez odpływ do nosogardzieli lub na zewnątrz.

[0370] Opisano również przykłady wykonania, w których dowolny powyższy przykład wykonania może być połączony z dowolnym jednym lub większą liczbą tych przykładów wykonania, pod warunkiem że kombinacja nie wyklucza się wzajemnie.

### **Wskazania**

[0371] Formułacje i urządzenia tutaj opisane mogą być stosowane w leczeniu stanów mediowanych receptorami adrenergicznymi i/lub jednego lub większej liczby ich objawów, oraz w sposobach leczenia takich stanów obejmujących podawanie formułacji i stosowanie urządzeń tutaj ujawnionych.

[0372] Leczenie może być (1) leczeniem ostrej nadwrażliwości, takiej jak reakcja nadwrażliwości typu 1 (na przykład takiej jak reakcja anafilaktyczna (ogólnoustrojowa reakcja alergiczna) na żywność, leki, surowicę zwierzęcą, ukąszenia i użądlenia owadów oraz inne alergeny, patrz poniżej), (2) leczeniem ostrych ataków astmy w celu złagodzenia skurczu oskrzeli niekontrolowanego przez inhalację lub podskórne podawanie innych roztworów leku, (3) leczeniem i profilaktyką zatrzymania krążenia i/lub ataków przejściowego bloku przedsionkowo-komorowego (A-V) serca z drgawkami synkopowymi (zespół Stokesa-Adamsa), (4) w celu zwiększenia średniego ciśnienia tętniczego krwi u dorosłych pacjentów z niedociśnieniem powiązaniem ze wstrząsem septycznym, (5) w celu wywołania i utrzymania rozszerzenia źrenic podczas operacji wewnątrzgałkowej.

[0373] Reakcja nadwrażliwości typu 1 (ogólnoustrojowa reakcja alergiczna) może być wybrana spośród astmy alergicznej, alergicznego zapalenia spojówek, alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (kataru siennego), anafilaksji, obrzęku naczynioruchowego, pokrzywki (wysypki), eozynofilii, alergii na antybiotyk (np. na penicylinę lub cefalosporynę) i alergii pokarmowej (np. na orzeszki ziemne lub skorupiaki).

[0374] W pewnych przykładach wykonania reakcją nadwrażliwości typu 1 (ogólnoustrojową reakcją alergiczną) jest anafilaksja.

[0375] Objawy anafilaksji obejmują wysypkę, uogólniony świąd, przekrwienie błony śluzowej nosa, świszczący oddech, trudności w oddychaniu, kaszel, sinicę, oszołomienie, zawroty głowy, dezorientację, niewyraźną mowę, przyspieszony puls, kołatanie serca, nudności i wymioty, ból lub

skurcze brzucha, zaczerwienienie lub stan zapalny skóry, rozszerzenie nozdrzy i zaciąganie międzyżebry.

[0376] Objaw reakcji nadwrażliwości typu 1 (ogólnoustrojowej reakcji alergicznej) może być wybrany spośród uogólnionej wysypki (pokrzywki), swędzenia (świąd), zaczerwienienia, obrzęku (obrzęk naczyńioruchowy) dotkniętych tkanek, uczucia pieczenia skóry (często u osób z obrzękiem naczyńioruchowym), obrzęku języka lub gardła, objawów oddechowych, takich jak duszność, świszczący oddech lub duszność ze świstem krtaniowym, skurczu tętnicy wieńcowej, zawału mięśnia sercowego, dysrytmii lub zatrzymania akcji serca (osoby ze współistniejącą chorobą wieńcową są bardziej narażone na ryzyko wystąpienia skutków ze strony serca), tachykardii, bradykardii i odruchu Bezolda-Jarisch.

[0377] Reakcja nadwrażliwości typu 1 (ogólnoustrojowa reakcja alergiczna) może być spowodowana przez owady żądłące (np. rzędu Hymenoptera, który obejmują pszczoły, osy, szerszenie, osy pospolite i mrówki ogniste), owady gryzące (np. triatoma, komary), immunoterapię alergenową, żywność, leki, substancje do badań diagnostycznych (np. ośrodki radiokontrastowe) i inne alergeny, a także anafilaksję idiopatyczną lub anafilaksję wywołaną wysiłkiem fizycznym.

[0378] Zatrzymaniem akcji serca może być pozaszpitalne zatrzymanie akcji serca.

[0379] Opisano również przykłady wykonania, w których dowolny powyższy przykład wykonania może być połączony z dowolnym jednym lub większą liczbą tych przykładów wykonania, pod warunkiem że kombinacja nie wyklucza się wzajemnie.

## **PRZYKŁADY**

[0380] Poniższe przykłady zapewniono wyłącznie dla celów ilustracyjnych.

### **Przykład 1. Formulacje epinefryny do zastosowania klinicznego**

[0381] Opisano reprezentatywną procedurę wytwarzania formulacji do zastosowania klinicznego. Roztwór formulacji substancji pomocniczej (FES, ang. Formulation Excipient Solution) można wytworzyć z wyprzedzeniem (do 7 dni) i przechowywać w temperaturze pokojowej. Roztwór wyjściowy epinefryny (ESS, ang. epinephrine stock solution) powinien być świeżo wytworzony w ciągu 72 godzin od podania dawki, chroniony przed światłem i nadmiernym utlenianiem i przechowywany w 2-8°C do 2 godzin przed zastosowaniem. Mieszanina równych objętości sterylnego przesączonego FES i ESS da w rezultacie roztwór epinefryny, dodecylomaltozydu (DDM), EDTA, chlorku benzalkoniowego (BZK) w soli fizjologicznej do zastosowania w poniższych protokołach klinicznych.

[0382] 200 ml partię roztworu formulacji substancji pomocniczej (FES) wytwarza się przez odważenie 0,80 g (0,75-0,85 g) EDTA do 200 ml kolby miarowej i rozpuszczenie w ~150 ml sterylnej soli fizjologicznej; odważenie 1,00 g (0,95-1,05 g) DDM Intravail<sup>®</sup>, ilościowe przeniesienie do roztworu EDTA i mieszanie do rozpuszczenia (roztwór powinien być klarowny i bezbarwny); w razie potrzeby, przy zastosowaniu delikatnego roztworu wspomagającego ogrzewanie (40-60°C), następnie schłodzenie do temperatury pokojowej po rozpuszczeniu; dodanie pożądanej ilości roztworu BZK (lub dodanie BZK jako ciała stałego) i dodanie do mieszania mieszaniny Intravail<sup>®</sup> / EDTA; dodanie odpowiedniej ilości 1 N HCl do uzyskania pH 4 (np. w przybliżeniu 20 ml) i rozcieńczenie QS do







Składniki	Ilość na ml							
	0,051 ml	0,051 ml	0,051 ml	0,051 ml	0,051 ml	0,051 ml	0,051 ml	0,051 ml
1 N HCl	0,051 ml	0,051 ml	0,051 ml	0,051 ml	0,051 ml	0,051 ml	0,051 ml	0,051 ml
0,1 N HCl	Doprowa dzić do pH 3,8- 4,2	Doprowa dzić do pH 3,8- 4,2	Doprowa dzić do pH 3,8- 4,2	Doprowa dzić do pH 3,8- 4,2	Doprowa dzić do pH 3,8- 4,2	Doprowa dzić do pH 3,8- 4,2	Doprowa dzić do pH 3,8- 4,2	Doprowa dzić do pH 3,8- 4,2
0,1 NaOH	Doprowa dzić do pH 3,8- 4,2	Doprowa dzić do pH 3,8- 4,2	Doprowa dzić do pH 3,8- 4,2	Doprowa dzić do pH 3,8- 4,2	Doprowa dzić do pH 3,8- 4,2	Doprowa dzić do pH 3,8- 4,2	Doprowa dzić do pH 3,8- 4,2	Doprowa dzić do pH 3,8- 4,2
Woda oczyszczona, Millipore, typ I	QS do 1 ml	QS do 1 ml	QS do 1 ml	QS do 1 ml	QS do 1 ml	QS do 1 ml	QS do 1 ml	QS do 1 ml

### Przykład 2: Protokoły kliniczne

[0386] Następujące protokoły kliniczne zostały przeprowadzone lub mogą zostać przeprowadzone u zdrowych ochotników będących ludźmi w celu oceny bezpieczeństwa, optymalnego dawkowania i farmakokinetyki epinefryny donosowej.

#### *Przykład 2A: Pierwsze badanie kliniczne.*

[0387] *Cel.* Pierwszorzędowym celem tego badania była ocena biodostępności porównawczej epinefryny po podaniu donosowym i podaniu domięśniowym jako epinefryny domięśniowej dostarczanej za pomocą autostrzykawki u zdrowych ochotników w warunkach na czczo. Drugorzędowym celem była ocena bezpieczeństwa i tolerancji epinefryny donosowej (IN) u zdrowych ochotników.

[0388] *Projekt badania.* Przeprowadzono otwarte, randomizowane, jednodawkowe, krzyżowe badanie fazy 1 z dwoma schematami leczenia, które składało się z okresu badań przesiewowych, okresu rekrutacji (ang. baseline) i okresu leczenia metodą otwartej próby. W okresie badań przesiewowych osobnicy zostali poddani badaniom przesiewowym w ciągu 21 dni przed wejściem do fazy leczenia metodą otwartej próby badania. W okresie rekrutacji (ang. baseline), w ciągu 24 godzin od podania dawki, przeprowadzono wstępne oceny; w niektórych przypadkach można było połączyć wizyty przesiewowe i wizyty rekrutacyjne, jeśli wszystkie oceny przeprowadzono w ciągu 24 godzin od podania dawki.

[0389] W okresie leczenia metodą otwartej próby dwunastu (12) kwalifikujących się osobników przydzielono losowo po nocnym poście do przyjęcia pojedynczych dawek 0,3 mg epinefryny donosowej i epinefryny domięśniowej dostarczonej za pomocą autostrzykawki. Próbkę krwi pobierano przez 360 minut po podaniu dawki. Leczenie rozdzielono minimum 24-godzinnym

okresem wypłukiwania. Oceny bezpieczeństwa przeprowadzano w każdym dniu badania, a osobnicy zostali zwolnieni po ocenach przy wypisie w dniu 1. Osobników obserwowano przez 6 godzin po podaniu ostatniej dawki badanego leku.

**[0390]** Przeanalizowano próbki osocza od wszystkich osobników, którzy ukończyli dwa okresy badania. Próbki krwi do pomiaru stężenia w osoczu epinefryny, norepinefryny i dihydroksyfenyloglikolu (DHPG) (metabolit) pobierano przed (0, przed podaniem dawki) oraz 2, 4, 6, 8, 10, 12,5, 15, 20, 25, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240 i 360 minut po podaniu dawki. Faktyczne czasy pobierania krwi mogą się różnić w następujący sposób: 1)  $\pm 1$  minuta dla próbek 2 do 20 minut, 2)  $\pm 2$  minuty dla próbek 25 do 90 minut i 3)  $\pm 5$  minut dla próbek 120 do 360 minut. Faktyczne czasy pobierania próbek zostały zapisane.

**[0391]** *Badane leki i podawanie.* Każde 100  $\mu$ l dawki IN formulacji epinefryny donosowej zawierało, oprócz 0,3 mg epinefryny, 0,25% (wag./obj.) dodecylomaltozydu (0,25 mg), 0,04% (wag./obj.) chlorku benzalkoniowego (BZK) (0,04mg), kwas etylenodiaminotetraoctowy (EDTA) w 10 mM pH 4,0 buforu octanowego. Epinefryna domięśniowa dostarczana za pomocą autostrzykawką dostarczała 0,3 mg epinefryny przez wstrzyknięcie domięśniowe.

**[0392]** Osobnicy byli na czczo przed podaniem epinefryny albo IN, albo IM. Każde 100  $\mu$ l sprayu podawano do lewego nozdrza za pomocą dostępnego w sprzedaży wielodawkowego urządzenia sprayu do nosa sprzedawanego przez Aptar Pharma. Napełnianie urządzenia (uruchomienie 5 razy) wykonywano w okapie lub skrzynce do napełniania w ciągu 30 minut przed podaniem dawki osobnikowi.

**[0393]** *Uczestnicy.* Badaniem objęto zdrowych dorosłych ochotników płci męskiej (do 12) w wieku od 18 do 55 lat włącznie, którzy wyrazili pisemną świadomą zgodę. Inne kryteria włączenia obejmowały: masę ciała większą niż 50 kg; wskaźnik masy między 18 a 28 kg/(wzrost w m)<sup>2</sup> (BMI) włącznie; brak nadciśnienia tętniczego i chorób sercowo-naczyniowych w wywiadzie medycznym; ciśnienie krwi i tętno w normalnym zakresie podczas badań przesiewowych i rekrutacji; brak istotnych klinicznie nieprawidłowych wyników w wywiadzie medycznym, w badaniu fizykalnym, elektrokardiogramie (QTcF<450 msec) lub wynikach badań laboratoryjnych podczas badań przesiewowych; oraz zgoda na pozostawanie w zamknięciu do końca badania i chęć przestrzegania wszystkich wymaganych procedur badawczych.

**[0394]** Kryteria wykluczenia obejmowały: klinicznie istotną chorobę pokarmową, nerek, wątroby, neurologiczną, hematologiczną, endokrynologiczną, onkologiczną, oddechową, immunologiczną, psychiatryczną lub sercowo-naczyniową w wywiadzie, ciężkie sezonowe lub niesezonowe alergie, polipy nosa, brak kolczyków w nosie lub jakiegokolwiek nieprawidłowości w przewodzie nosowym, która mogłaby zakłócać podawanie sprayu do nosa lub jakikolwiek inny stan, który, w opinii głównego badacza, zagroziłby bezpieczeństwu osobnika lub wpłynął na ważność wyników badania; palenie w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym; istotny uraz traumatyczny, poważną operację lub biopsję otwartą w ciągu 30 dni przed badaniem przesiewowym; reakcje alergiczne lub niepożądane na epinefrynę lub jakikolwiek porównywalny lub podobny produkt w wywiadzie; nieprawidłową dietę (taką jak ta, która poważnie ogranicza określone podstawowe grupy żywności [np. dieta ketogeniczna], ogranicza kalorie [np. post] i/lub wymaga stosowania codziennych

suplementów jako substytutu żywności zwykle spożywanej w czasie posiłków), w ciągu czterech (4) tygodni poprzedzających badanie; oddawanie krwi lub osocza w ciągu 30 dni od pierwszej dawki badanego leku; udział w badaniu klinicznym w ciągu 30 dni przed pierwszą dawką badanego leku (dopuszczalne badanie nieinterwencyjne); nieodpowiedni lub utrudniony dostęp żylny, który mógłby zagrozić jakości lub czasowi pobierania próbek PK; dodatni wynik badania przesiewowego krwi w kierunku HIV, antygeny powierzchniowego zapalenia wątroby typu B (HbSAg) lub wirusowego zapalenia wątroby typu C lub dodatni wynik badania przesiewowego moczu w kierunku alkoholu (badanie śliny może być stosowane przy rekrutacji), nadużywanie leków lub kotynina.

**[0395]** Dodatkowo podczas badania osobnicy nie mogli: przyjmować produktów OTC, w tym witamin i suplementów, przez siedem (7) dni przed badaniem; stosować jakichkolwiek leków na receptę w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką badanego leku lub podczas badania, chyba że zostały one zatwierdzone przez głównego badacza i monitora medycznego; stosować doustnych i/lub donosowych leków zmniejszających przekrwienie w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką badanego leku lub podczas badania; palić lub używać wyrobów tytoniowych przez sześć (6) miesięcy przed pierwszą dawką badanego leku i przez cały czas trwania badania; ani angażować się w forsowne aktywności fizyczne podczas okresu przebywania w zamknięciu badania.

**[0396]** *Bezpieczeństwo.* Zdarzenia niepożądane zebrano i dokonano ich przeglądu w celu oceny bezpieczeństwa i tolerancji epinefryny donosowej (IN). Inne pomiary bezpieczeństwa obejmowały pomiary parametrów życiowych. Obiektywne oceny podrażnienia nosa oceniano po każdym podaniu badanego leku stosując 6-punktową (0 → 5) skalę. Ocenę przeprowadzono przy pomocy wyszkolonego obserwatora na podstawie oceny błony śluzowej nosa przed podaniem dawki (rekrutacja) i 30 (± 5 min) minut oraz 1 (± 10 min), 2 (± 15 min), 4 (± 30 min) i 6 (± 30 min) godzin po podaniu dawki. Podrażnienie oceniano za pomocą oceny stopnia stanu zapalnego błony śluzowej i krwawienia. Osobnicy byli zobowiązani do zgłaszania wszelkich incydentów krwawienia lub stanu zapalnego pomiędzy punktami czasowymi faktycznej oceny.

**[0397]** Nieograniczoną wizualną skalę analogową (VAS), która składa się z 10 cm (100 mm) poziomej linii prostej, zastosowano do oceny ostrego bólu po każdym podaniu donosowym donosowego (IN) produktu leczniczego epinefryny. Końce skali zdefiniowano jako skrajne granice odczuwania bólu: 0 = brak bólu, 10 = skrajny ból. Osobnicy zostali poproszeni o zaznaczenie punktu na skali, który najlepiej opisuje ich intensywność bólu i dyskomfortu tuż przed podaniem dawki (rekrutacja) oraz po 15 (± 2 min) i 30 (± 5 min) minutach i 1 (± 10 min) godzinie po podaniu dawki. Umieszczenie zaznaczenia w każdym punkcie czasowym zmierzono i zanotowano jako zgłoszony wynik.

**[0398]** *Analiza farmakokinetyczna.* Parametry farmakokinetyczne epinefryny, norepinefryny i DHPG zostaną obliczone z zastosowaniem analizy niekompartmentowej: maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ), czas do  $C_{max}$  ( $t_{max}$ ), pole powierzchni pod krzywą do czasu końcowego ze stężeniem równym lub większym niż dolna granica oznaczalności [ $AUC(0-t)$ ] i do nieskończoności [ $AUC_{(nieskończ.)}$ ], stała szybkości eliminacji ( $\lambda_z$ ) i okres półtrwania ( $t_{1/2}$ ), a tylko dla epinefryny, klirens ( $CL/F$ ) i objętość dystrybucji ( $V_z/F$ ) nieskorygowane o biodostępność ( $F$ ).

**[0399]** Analizę farmakokinetyczną bez GCP przeprowadzono stosując WinNonlin wersja 7.0. Dolna granica bioanalitycznego oznaczenia ilościowego wynosiła 20 pg/ml. Stężenie w osoczu oznaczone jako BLQ otrzymało wartość 20 pg/ml. Parametry farmakokinetyczne  $C_{max}$ ,  $AUC_{(0-t)}$  i  $AUC_{(nieskończ.)}$  dla epinefryny, norepinefryny i DHPG porównywano między leczeniem stosując model analizy wariancji (ANOVA) z leczeniem, okresem, sekwencją i osobnikiem w sekwencji jako zmiennymi klasyfikacyjnymi z zastosowaniem naturalnych logarytmów danych.  $C_{max}$  skorygowane o wartość wyjściową obliczono na podstawie nieskorygowanego  $C_{max}$  - stężenie przed podaniem dawki (PreDose).  $AUC_{0-t}$  skorygowane o wartość wyjściową obliczono na podstawie nieskorygowanego  $AUC_{0-t}$  - stężenie przed podaniem dawki (PreDose) x  $t_{ostatni}$ . Przedziały ufności (90%) zostały skonstruowane dla współczynników średniej geometrycznej, epinefryny donosowej-do-domięśniowej trzech parametrów z zastosowaniem danych transformowanych logarytmicznie i procedury dwóch jednostronnych testów t. Szacunki punktowe i granice ufności zostaną wykładniczo przywrócone do pierwotnej skali. Porównywalność między epinefryną donosową (IN) i epinefryną domięśniową oceniano na podstawie współczynników średniej geometrycznej i 90% przedziałów ufności dla trzech parametrów.

**[0400]** *Wyniki.* Średnie stężenie epinefryny w osoczu z podawania IN pozostawało znacząco poniżej stężenia epinefryny z epinefryny domięśniowej dostarczanej za pomocą autostrzykawki przez cały czas trwania badania, jak przedstawiono na fig. 3. Podawanie donosowe epinefryny z zastosowaniem powyższej donosowej formułacji epinefryny spowodowało znacząco mniejszą ekspozycję ( $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$ ) na związek macierzysty epinefryny w porównaniu z epinefryną domięśniową dostarczaną za pomocą autostrzykawki, jak przedstawiono poniżej w tabeli 5. Nie zgłoszono żadnych powiązanych zdarzeń niepożądanych. Wartość pH wynosiła między 3 a 4.

**Tabela 5. Domięśniowe i donosowe podawanie epinefryny.**

	0,3 mg domięśniowo			0,3 mg donosowo		
	$C_{max}$ (pg/ml)	$AUC_{0-t}$ (hr*pg/ml)	$t_{max}$ (min)	$C_{max}$ (pg/ml)	$AUC_{0-t}$ (hr*pg/ml)	$t_{max}$ (min)
<b>Średnia</b>	333	19878	18	83	8932	53
<b>SD</b>	196	6051		53	6385	
<b>Min</b>	71	7493	6	19	767	2
Mediana	311	19606	20	83	7771	23
<b>Max</b>	729	30381	45	222	23011	240
<b>CV%</b>	59	30		64	71	
<b>Średnia geometryczna</b>	280	18854		69	6619	

	0,3 mg domięśniowo			0,3 mg donosowo		
	C <sub>max</sub> (pg/ml)	AUC <sub>0-t</sub> (hr*pg/ml)	t <sub>max</sub> (min)	C <sub>max</sub> (pg/ml)	AUC <sub>0-t</sub> (hr*pg/ml)	t <sub>max</sub> (min)
Średnia geometryczna CV%	72	38		73	117	

Przykład 2B: Drugie badanie kliniczne.

[0401] *Cel.* Pierwszorzędownymi celami tego badania było określenie optymalnej dawki formułacji epinefryny donosowej (IN-Epi), którą należy zastosować w badaniu i ocena w tym badaniu biodostępności porównawczej epinefryny po podaniu donosowym i podaniu domięśniowym przez wstrzyknięcie (EpiPen®) u zdrowych ochotników w warunkach na czczo. Drugorzędowym celem była ocena bezpieczeństwa i tolerancji formułacji epinefryny donosowej u zdrowych ochotników.

[0402] *Projekt badania.* Fazę 1, zwiększania dawki, a następnie otwarte, randomizowane, jednodawkowe, dwuokresowe, krzyżowe badania z dwoma schematami leczenia i 12 osobnikami przeprowadzono w następujący sposób.

[0403] Zwiększenie dawki u trzech osobników przeprowadzono w celu określenia optymalnej dawki epinefryny. W okresie badań przesiewowych osobnicy zostali poddani badaniom przesiewowym w ciągu 28 dni przed wejściem do badania. Trzech (3) osobników włączono następnie do badania i po nocnym poście przyjęli dawki IN-Epi 0,5 mg, 1,0 mg i 2,0 mg epinefryny przez podanie IN (sformułowane przy pH 5,5 do 6,0). Próbkę krwi pobierano przez 360 minuty po podaniu dawki. Leczenie rozdzielono minimum 24-godzinnym okresem wypłukiwania.

[0404] Następnie biodostępność porównawczą formułacji donosowej względem wstrzyknięcia domięśniowego oceniano u dwunastu osobników w otwartym, randomizowanym, jednodawkowym dwuokresowym badaniu krzyżowym z dwoma schematami leczenia, które składało się z okresu badań przesiewowych, okresu rekrutacji (ang. baseline) i okresu leczenia metodą otwartej próby. W okresie badań przesiewowych osobnicy zostali poddani badaniom przesiewowym w ciągu 28 dni przed wejściem do badania. W okresie leczenia metodą otwartej próby dwunastu (12) kwalifikujących się osobników przydzielono losowo po nocnym poście do przyjęcia pojedynczych dawek dawki 1,0 mg IN-Epi lub 0,3 mg wstrzyknięcia epinefryny w podawaniu IM (EpiPen®). Próbkę krwi pobierano przez 360 minuty po podaniu dawki. Leczenie rozdzielono minimum 24-godzinnym okresem wypłukiwania.

[0405] Oceny bezpieczeństwa przeprowadzono w każdym dniu badania, a osobnicy mogli zostać zwolnieni po ocenie przy wypisie. Osobników obserwowano przez 6 godzin po podaniu ostatniej dawki badanego leku.

[0406] Badanie przeprowadzono częściowo jak ujawniono powyżej. Dla wszystkich części badania wykonano następujące procedury.

[0407] *Badane leki i podawanie.* Każde 100 µl dawki IN formułacji epinefryny zawierało, oprócz 0,5 mg, 1,0 mg lub 2,0 mg (5 mg/ml, 10 mg /ml lub 20 mg/ml) IN-Epi, 0,25% (wag./obj.)

dodecylomaltozydu (0,25 mg), 0,04% (wag./obj.) chlorku benzalkoniowego (BZK) (0,04mg) i kwas etylenodiaminotetraoctowy (EDTA) w 0,9% (wag./obj.) soli fizjologicznej, przy pH 4,5 (3,5 do 5,0). Dostępny w sprzedaży EpiPen<sup>®</sup> dostarcza 0,3 mg epinefryny przez wstrzyknięcie domięśniowe.

**[0408]** Osobnicy byli na czczo przed podaniem epinefryny albo IN, albo IM. Każde 100 µl sprayu podawano do lewego nozdrza za pomocą dostępnego w sprzedaży wielodawkowego urządzenia sprayu do nosa sprzedawanego przez Aptar Pharma. Napełnianie urządzenia (uruchomienie 5 razy) wykonywano w okapie lub skrzynce do napełniania w ciągu 30 minut przed podaniem dawki osobnikowi.

**[0409]** *Uczestnicy.* Do badania włączono łącznie piętnastu (15) mężczyzn. Przeanalizowano próbki osocza od wszystkich osobników, którzy ukończyli badanie. Próbkę krwi do pomiaru stężenia epinefryny w osoczu pobierano przed (0, przed podaniem dawki) oraz 2, 4, 6, 8, 10, 12,5, 15, 20, 25, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240 i 360 minut po podaniu dawki. Faktyczne czasy pobierania krwi mogą się różnić w następujący sposób: 1) ± 1 minuta dla próbek 2 do 20 minut, 2) ± 2 minuty dla próbek 25 do 90 minut i 3) ± 5 minut dla próbek 120 do 360 minut.

**[0410]** *Kryteria włączenia.* Uczestnicy: byli mężczyznami w wieku od 18 do 30 lat włącznie; wyrazili pisemną świadomą zgodę; mieli masę ciała większą niż 50 kg i wskaźnik masy między 18 a 28 kg/m<sup>2</sup> włącznie; nie mieli w wywiadzie rodzinnym/medycznym nadciśnienia tętniczego i chorób sercowo-naczyniowych w ciągu ostatnich 10 lat; mają ciśnienie krwi w normalnym zakresie (tj. < 140/90 mmHg) podczas badań przesiewowych; nie mieli klinicznie istotnych nieprawidłowych wyników w wywiadzie medycznym, w badaniu fizykalnym, elektrokardiogramie (QTcF<450 msec) lub wynikach klinicznych badań laboratoryjnych podczas badań przesiewowych; oraz zgodzili się pozostać w zamknięciu podczas odpowiednich okresów badania i wyrazili chęć przestrzegania wszystkich wymaganych procedur badawczych.

**[0411]** *Kryteria wykluczenia.* Kryteria wykluczenia obejmowały klinicznie istotną chorobę pokarmową, nerek, wątroby, neurologiczną, hematologiczną, endokrynologiczną, onkologiczną, płucną, immunologiczną, psychiatryczną lub sercowo-naczyniową w wywiadzie, ciężkie sezonowe lub niesezonowe alergie, polipy nosa lub jakąkolwiek nieprawidłowość w przewodzie nosowym, która mogłaby zakłócać podawanie sprayu do nosa lub jakikolwiek inny stan, który, w opinii głównego badacza, zagroziłby bezpieczeństwu osobnika lub wpłynął na ważność wyników badania; palenie w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym; istotny uraz traumatyczny, poważną operację lub biopsję otwartą w ciągu 30 dni przed badaniem przesiewowym; reakcje alergiczne lub niepożądane na epinefrynę lub jakikolwiek porównywalny lub podobny produkt w wywiadzie; przestrzeganie nieprawidłowej diety (takiej jak ta, która poważnie ogranicza określone podstawowe grupy żywności [np. dieta ketogeniczna], ogranicza kalorie [np. post] i/lub wymagała stosowania codziennych suplementów jako substytutu żywności zwykle spożywanej w czasie posiłków), w ciągu czterech (4) tygodni poprzedzających badanie; oddawanie krwi lub osocza w ciągu 30 dni od pierwszej dawki badanego leku; udział w badaniu klinicznym w ciągu 30 dni przed pierwszą dawką badanego leku; nieodpowiedni lub utrudniony dostęp żylny, który mógłby zagrozić jakości lub czasowi pobierania próbek PK; dodatni wynik badania przesiewowego krwi w kierunku HIV, antygeny powierzchniowego zapalenia wątroby typu B (HbSAg) lub wirusowego zapalenia wątroby

typu C lub dodatni wynik badania przesiewowego moczu w kierunku alkoholu, nadużywanie leków lub kotynina.

**[0412]** Dodatkowo podczas badania osobnicy nie mogli: przyjmować produktów OTC, w tym witamin i suplementów, przez siedem (7) dni przed badaniem; stosować jakichkolwiek leków na receptę w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką badanego leku lub podczas badania, chyba że zostały one zatwierdzone przez głównego badacza i monitora medycznego; stosować doustnych i/lub donosowych leków zmniejszających przekrwienie w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką badanego leku lub podczas badania; palić lub używać wyrobów tytoniowych przez sześć (6) miesięcy przed pierwszą dawką badanego leku i przez cały czas trwania badania; ani angażować się w forsowne aktywności fizyczne podczas okresu przebywania w zamknięciu badania.

**[0413]** *Bezpieczeństwo.* Zdarzenia niepożądane zostały zebrane i zostały lub zostaną poddane przeglądowi w celu oceny bezpieczeństwa i tolerancji IN-Epi. Inne pomiary bezpieczeństwa będą obejmować pomiary parametrów życiowych.

**[0414]** Obiektywne oceny podrażnienia nosa oceniano po każdym podaniu badanego leku stosując 6-punktową (0 → 5) skalę. Ocenę przeprowadzono przy pomocy medycznie wyszkolonego obserwatora na podstawie oceny błony śluzowej nosa przed podaniem dawki (rekrutacja) i 30 ( $\pm$  5 min) minut oraz 1 ( $\pm$  10 min), 2 ( $\pm$  15 min), 4 ( $\pm$  30 min) i 6 ( $\pm$  30 min) godzin po podaniu dawki. Podrażnienie oceniano za pomocą oceny stopnia stanu zapalnego błony śluzowej i krwawienia. Osobnicy byli również zobowiązani do zgłaszania wszelkich incydentów krwawienia lub stanu zapalnego pomiędzy punktami czasowymi faktycznej oceny.

**[0415]** Nieograniczoną wizualną skalę analogową (VAS), która składa się z 10 cm (100 mm) poziomej linii prostej, zastosowano do oceny ostrego bólu po każdym podaniu produktu leczniczego IN-Epi. Końce skali zdefiniowano jako skrajne granice odczuwania bólu: 0 = brak bólu, 10 = skrajny ból. Osobnicy zostali poproszeni o zaznaczenie punktu na skali, który najlepiej opisuje ich intensywność bólu i dyskomfortu tuż przed podaniem dawki (rekrutacja) oraz po 15 ( $\pm$  2 min) i 30 ( $\pm$  5 min) minutach i 1 ( $\pm$  10 min) godzinie po podaniu dawki. Umieszczenie zaznaczenia w każdym punkcie czasowym zmierzono i zanotowano jako zgłoszony wynik.

**[0416]** *Analiza farmakokinetyczna.* Parametry farmakokinetyczne epinefryny obliczono stosując analizę niekompartmentową: maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ), czas do  $C_{max}$  ( $t_{max}$ ), pole powierzchni pod krzywą do czasu końcowego ze stężeniem równym lub większym niż dolna granica oznaczalności [ $AUC_{(0-t)}$ ] i do nieskończoności [ $AUC_{(nieskończ.)}$ ], stała szybkości eliminacji ( $\lambda_z$ ) i okres półtrwania ( $t_{1/2}$ ), a tylko dla epinefryny klirens ( $CL/F$ ) i objętość dystrybucji ( $V_z/F$ ) nieskorygowane o biodostępność ( $F$ ).

**[0417]** Parametry farmakokinetyczne  $C_{max}$ ,  $AUC_{(0-t)}$  i  $AUC_{(nieskończ.)}$  dla epinefryny porównywano między leczeniem stosując model analizy wariancji (ANOVA) z leczeniem, okresem, sekwencją i osobnikiem w sekwencji jako zmiennymi klasyfikacyjnymi z zastosowaniem naturalnych logarytmów danych. Przedziały ufności (90%) zostały skonstruowane dla współczynników średniej geometrycznej, IN-Epi-do-EpiPen<sup>®</sup>, trzech parametrów z zastosowaniem danych transformowanych logarytmicznie i procedury dwóch jednostronnych testów t. Szacunki punktowe i granice ufności przywrócono wykładniczo do pierwotnej skali. Porównywalność między epinefryną IN i IM oceniano

na podstawie współczynników średniej geometrycznej i 90% przedziałów ufności dla trzech parametrów.

[0418] *Wyniki.* Wyniki części badania dotyczącej zwiększania dawki podano poniżej w tabeli 6 oraz na **Fig. 4, 5, 6 i 7**. Donosowe formułacje epinefryny formułowane jak ujawniono powyżej w dawkach 0,5, 1,0 i 2,0 mg w soli fizjologicznej przy pH 4,0 (dopuszczalne 3,5-5,0) podawano trzem osobnikom. Tabela 6 poniżej podaje średnie parametry farmakokinetyczne dla trzech dawek.

**Tabela 6. Średnie parametry farmakokinetyczne dla trzech dawek epinefryny donosowej.**

	0,5 mg			1,0 mg			2,0 mg		
	t <sub>max</sub> (min)	C <sub>max</sub> (pg/ml)	AUC <sub>0-t</sub> (min*pg/ml)	t <sub>max</sub> (min)	C <sub>max</sub> (pg/ml)	AUC <sub>0-t</sub> (min*pg/ml)	t <sub>max</sub> (min)	C <sub>max</sub> (pg/ml)	AUC <sub>0-t</sub> (min*pg/ml)
<b>Średnia</b>	28,3	234	24000	12,7	586	43900	12,5	2470	166000
<b>SD</b>	27,4	22,4	5090	6,43	369	18400	2,5	1370	80800
<b>CV%</b>	96,8	9,55	21,2	50,8	63	41,8	20	55,4	48,7
<b>Średnia geometryczna</b>	21,1	234	23600	11,7	468	41100	12,3	2230	154000

[0419] Jak można zobaczyć, T<sub>max</sub> był niższy, a C<sub>max</sub> i AUC wyższe dla wszystkich dawek epinefryny donosowej niż w poprzednim badaniu. Tendencje te były bardziej widoczne wraz ze zwiększaniem dawki. W szczególności formułacje 1,0 i 2,0 mg każda wykazywała T<sub>max</sub>, który był niższy niż epinefryna domięśniowa dostarczana przez autostrzykawkę, jak zastosowano w poprzednim badaniu, oraz C<sub>max</sub>, które było wyższe. AUC dla wszystkich formułacji donosowych było wyższe niż dla epinefryny domięśniowej dostarczanej za pomocą autostrzykawki dla wszystkich dawek.

[0420] **Fig. 4 i 5** przedstawiają średnie krzywych stężenia w funkcji czasu dla formułacji donosowych 0,5, 1,0 i 2,0 mg epinefryny. **Fig. 6 i 7** powielają dane z **Fig. 4 i 5**, ale nakładają je na dane automatycznego autostrzykawki z epinefryną z badania 2A dla zilustrowania różnic farmakokinetycznych pomiędzy na przykład dawkami donosowymi 1,0 i 2,0 mg epinefryny i autostrzykawki z epinefryną domięśniową. Liczby te zapewniają również istotny kontrast w stosunku do **fig. 3**, gdzie epinefrynę donosową sformułowano w buforze octanowym przy pH 3-4.

[0421] Wyniki z części badania dotyczącej zwiększania dawki pokazują, w przeciwieństwie do poprzednich badań, że epinefrynę można formułować w celu uzyskania istotnej biodostępności. W pewnych dawkach farmakokinetyka tak sformułowanej epinefryny donosowej wydaje się lepsza niż epinefryny domięśniowej dostarczanej za pomocą autostrzykawki, uzyskując szybką, podobną do wstrzyknięcia IM szybkość wchłaniania w ciągu pierwszych 20 minut.

[0422] Wyniki dla części badania porównującej biodostępność wstrzyknięcia IM do IN podano poniżej w tabelach 7-9c oraz na **fig. 8 i 9**. Epinefryna donosowa, sformułowana jak ujawniono powyżej w dawce wynoszącej 1,0 mg w soli fizjologicznej przy pH w przybliżeniu 4,0, została podana dwunastu osobnikom; kolejnym dwunastu podano epinefrynę domięśniową, dostarczoną za pomocą autostrzykawką (0,3 mg) w udo. Tabela 7 poniżej przedstawia średnie parametry PK dla epinefryny IN i IM sformułowanej jak ujawniono powyżej.

**Tabela 7. Średnie parametry PK dla epinefryny IN i IM.**

	1,0 mg donosowo			0,3 mg wstrzyknięcie IM w udo		
	C <sub>max</sub> (pg/ml)	AUC <sub>0-t</sub> (min*pg/ml)	t <sub>max</sub> (min)	C <sub>max</sub> (pg/ml)	AUC <sub>0-t</sub> (min*pg/ml)	t <sub>max</sub> (min)
N	12	12	12	12	12	12
Min	182	28102	6	64	16318	20
Max	484	70450	150	560	66792	61
Średnia geometryczna	305	44221	25	236	45294	25
Średnia geometryczna CV%	30	28	161	64	48	183

[0423] **Fig. 8 i 9** pokazują również, że czas w osoczu w porównaniu z krzywą stężenia dla 1,0 mg epinefryny IN jest bardzo podobny do tego dla 0,3 mg. epinefryny IM (EpiPen®) podawanej w udo.

[0424] Tabela 8 poniżej przedstawia C<sub>max</sub> i częściowe dane AUC porównując drogi IM i IN. Podano stosunek donosowy jako procent odniesienia dla AUC. Poniższe dane pokazują, że 1,0 mg epinefryny donosowej można sformułować tak, aby była bardzo podobna lub lepsza niż 0,3 mg domięśniowe wstrzyknięcie epinefryny.

**Tabela 8. Porównanie kluczowych parametrów farmakokinetycznych między podawaniem donosowym a domięśniowym---stosunek zdefiniowany jako donosowe/domięśniowe z 90% przedziałem ufności.**

Zależny	Stosunek %ref	90% przedział ufności	
		Niższy	Wyższy
C <sub>max</sub>	129	90	185
AUC <sub>0-t</sub>	98	78	122
AUC <sub>0-2½</sub>	85	60	120

Zależny	Stosunek %ref	90% przedział ufności	
		Niższy	Wyższy
AUC <sub>0-5</sub>	74	50	109
AUC <sub>0-7½</sub>	73	46	116
AUC <sub>0-10</sub>	79	48	130
AUC <sub>0-15</sub>	93	57	150
AUC <sub>0-20</sub>	102	64	163

[0425] Tabele 9a - 9c poniżej przedstawiają porównania 9a) mediany  $t_{max}$ , 9b) rozkładu wartości  $t_{max}$  i 9c) odsetka osobników z  $t_{max}$  spełniających określony warunek między epinefryną donosową a domięśniową.

**Tabela 9a. Rozkład wartości  $t_{max}$  wynikający po podaniu donosowym i domięśniowym.**

Percentyl	$t_{max}$ (minuty)	
	Donosowo	Domięśniowo
25%	9	6
Mediana (50%)	20	35
75%	79	60

**Tabela 9b. Wartości  $t_{max}$  wymienione w porządku rosnącym po podaniu donosowym i domięśniowym.**

Donosowo	Domięśniowo
$t_{max}$ (minuty)	
6	4
8	6
8	6
9	6
10	6

Donosowo	Domięśniowo
$t_{\max}$ (minuty)	
20	25
20	25
20	35
20	45
20	60
45	60
79	60

**Tabela 9c: Odsetek osobników ze stwierdzonym spełnionym warunkiem  $t_{\max}$  po podaniu donosowym i domięśniowym.**

Warunek $t_{\max}$ (min.)	Odsetek osobników		Liczba osobników	
	Donosowo	Domięśniowo	Donosowo	Domięśniowo
Mniej niż 40 min.	83%	67%	10	8
Mniej niż 35 min.	83%	58%	10	7
Między 30 a 45 min.	8%	17%	1	2
Między 30 a 40 min.	0%	8%	0	1
Między 30 a 35 min.	0%	8%	0	1

[0426] Epi-IN wydawała się być bezpieczna i dobrze tolerowana, a wykazane parametry PK równoważne i pod pewnymi względami (np.  $C_{\max}$ ) lepsze niż epinefryna z autostrykawki.

[0427] Dodatkowo przez cały czas trwania badania nie zaobserwowano istotnych różnic w PK między 1,0 mg epinefryny IN a 0,3 mg epinefryny IM.

#### **Inne przykłady wykonania**

[0428] Opisano również przykłady wykonania, w których dowolny powyższy przykład wykonania może być połączony z dowolnym jednym lub większą liczbą tych przykładów wykonania, pod warunkiem że kombinacja ta nie wyklucza się wzajemnie. Opisano tutaj również zastosowania w leczeniu wskazań lub jednego lub większej liczby ich objawów, jak tutaj ujawniono, i zastosowania

w wytwarzaniu leków do leczenia wskazań lub jednego lub większej liczby ich objawów, jak tutaj ujawniono, równoważne w zakresie do dowolnego przykładu wykonania ujawnionego powyżej, lub dowolnej ich kombinacji, która nie wyklucza się wzajemnie. Sposoby i zastosowania mogą wykorzystywać dowolne z ujawnionych tutaj urządzeń lub dowolną ich kombinację, która nie wyklucza się wzajemnie, lub dowolną z ujawnionych tutaj formułacji farmaceutycznych, lub dowolną ich kombinację, która nie wyklucza się wzajemnie.

## **Zastrzeżenia patentowe**

**1.** Formulacja farmaceutyczna sprayu do nosa zawierająca między 0,40 mg a 2,4 mg epinefryny lub jej soli w pojedynczej dawce formulacji farmaceutycznej sprayu do nosa;

przy czym formulacja farmaceutyczna sprayu do nosa zawiera ponadto środek zwiększający wchłanianie, przy czym środkiem zwiększającym wchłanianie jest alkiloglikozyd;

przy czym formulacją farmaceutyczną sprayu do nosa jest roztwór wodny;

przy czym formulacja farmaceutyczna sprayu do nosa ma pH między 3,0 a 5,0; i

przy czym epinefryna lub jej sól jest jedynym związkiem aktywnym farmaceutycznie w formulacji farmaceutycznej.

**2.** Formulacja według zastrzeżenia 1, przy czym pojedyncza dawka formulacji farmaceutycznej sprayu do nosa zawiera:

między 0,5 mg a 2,0 mg epinefryny lub jej soli;

między 0,5 mg a 1,5 mg epinefryny lub jej soli;

między 0,5 mg a 0,7 mg epinefryny lub jej soli;

1,0 mg epinefryny lub jej soli; lub

między 1,3 mg a 1,5 mg epinefryny lub jej soli.

**3.** Formulacja według zastrzeżenia 1, przy czym pojedyncza dawka formulacji farmaceutycznej sprayu do nosa zawiera:

0,5 mg epinefryny lub jej soli.

**4.** Formulacja według zastrzeżenia 1, przy czym pojedyncza dawka formulacji farmaceutycznej sprayu do nosa zawiera:

1,0 mg epinefryny lub jej soli.

**5.** Formulacja według zastrzeżenia 1, przy czym pojedyncza dawka formulacji farmaceutycznej sprayu do nosa zawiera:

2,0 mg epinefryny lub jej soli.

**6.** Formulacja według któregoś z zastrzeżeń 1-5, przy czym alkiloglikozyd jest wybrany z grupy składającej się z undecylomaltozydu, dodecylomaltozydu, tridecylomaltozydu, tetradecylomaltozydu, mono-dodekanianu sacharozy, mono-tridekanianu sacharozy i mono-tetradekanianu sacharozy.

**7.** Formulacja według któregoś z zastrzeżeń 1-5, przy czym alkiloglikozydem jest dodecylomaltozyd.

**8.** Formulacja według któregoś z zastrzeżeń 1-7, przy czym formulacja zawiera, na dawkę, między 25 a 250 µl roztworu wodnego.

**9.** Formulacja według któregoś z zastrzeżeń 1-7, przy czym formulacja zawiera,

na dawkę, 25 µl, 50 µl, 75 µl, 100 µl, 125 µl, 150 µl, 175 µl, 200 µl lub 250 µl roztworu wodnego.

**10.** Formulacja według któregośkolwiek z zastrzeżeń 1-9, przy czym formulacja farmaceutyczna sprayu do nosa zawiera:

jeden lub większą liczbę środków wybranych spośród środków izotonizujących; środków stabilizujących; konserwantów; środków maskujących smak; modyfikatorów lepkości; przeciwutleniaczy; buforów i środków regulujących pH.

**11.** Formulacja według któregośkolwiek z zastrzeżeń 1-10:

przy czym formulacja farmaceutyczna sprayu do nosa zawiera środek stabilizujący, przy czym środkiem stabilizującym jest kwas etylenodiaminotetraoctowy (EDTA) lub jego sól;

przy czym formulacja zawiera konserwant, przy czym konserwantem jest chlorek benzalkoniowy; i

przy czym formulacja farmaceutyczna sprayu do nosa zawiera środek izotonizujący, przy czym środkiem izotonizującym jest dekstroza, gliceryna, mannitol, chlorek potasu lub chlorek sodu.

**12.** Formulacja według zastrzeżenia 11, przy czym środkiem izotonizującym jest chlorek sodu.

**13.** Formulacja według któregośkolwiek z zastrzeżeń 1-12, do zastosowania w sposobie leczenia reakcji nadwrażliwości typu 1 (ogólnoustrojowej reakcji alergicznej).

**14.** Formulacja do zastosowania według zastrzeżenia 13, przy czym reakcja nadwrażliwości typu 1 jest wybrana spośród astmy alergicznej, alergicznego zapalenia spojówek, alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, anafilaksji, obrzęku naczynioruchowego, pokrzywki, eozynofilii, alergii na lek i alergii pokarmowej, opcjonalnie przy czym alergią na lek jest alergia na antybiotyk.

**15.** Formulacja do zastosowania według zastrzeżenia 13, przy czym reakcją nadwrażliwości typu 1 jest anafilaksja.

**16.** Formulacja do zastosowania według zastrzeżenia 13, przy czym reakcją nadwrażliwości typu 1 jest pokrzywka.

**17.** Epinefryna lub jej sól, do zastosowania w sposobie leczenia anafilaksji obejmującym donosowe podawanie formulacji farmaceutycznej epinefryny lub jej soli w postaci sprayu do nosa, w ilości mniejszej niż 2,0 mg;

przy czym formulacja farmaceutyczna sprayu do nosa zawiera ponadto środek zwiększający wchłanianie, przy czym środkiem zwiększającym wchłanianie jest alkiloglikozyd;

przy czym formulacją farmaceutyczną sprayu do nosa jest roztwór wodny;

przy czym epinefryna lub jej sól jest jedynym związkiem aktywnym farmaceutycznie w formulacji farmaceutycznej.

**18.** Epinefryna lub jej sól, do zastosowania według zastrzeżenia 17, przy czym formulacja farmaceutyczna do nosa zawiera:

między 0,5 mg a 1,5 mg epinefryny lub jej soli; lub

między 0,5 mg a 0,7 mg epinefryny lub jej soli; lub  
1,0 mg epinefryny lub jej soli; lub  
między 1,3 mg a 1,5 mg epinefryny lub jej soli.

**19.** Epinefryna lub jej sól, do zastosowania według zastrzeżenia 17 albo 18, przy czym alkiloglikozyd jest wybrany z grupy składającej się z undecylomaltozydu, dodecylomaltozydu, tridecylomaltozydu, tetradecylomaltozydu, mono-dodekanianu sacharozy, mono-tridekanianu sacharozy i mono-tetradekanianu sacharozy.

**20.** Epinefryna lub jej sól, do zastosowania według zastrzeżenia 17 albo 18, przy czym alkiloglikozydem jest dodecylomaltozyd.

**21.** Epinefryna lub jej sól, do zastosowania według któregośkolwiek z zastrzeżeń 17-20, przy czym formuacja zawiera, na dawkę, między 25 a 250 µl roztworu wodnego.

**22.** Epinefryna lub jej sól, do zastosowania według któregośkolwiek z zastrzeżeń 17-20, przy czym formuacja zawiera, na dawkę, 25 µl, 50 µl, 75 µl, 100 µl, 125 µl, 150 µl, 175 µl, 200 µl lub 250 µl roztworu wodnego.

**23.** Epinefryna lub jej sól, do zastosowania według któregośkolwiek z zastrzeżeń 17-22, przy czym formuacja donosowa zawiera:

środek izotonizujący;

środek stabilizujący;

opcjonalny przeciwutleniacz;

opcjonalny środek buforujący;

konserwant; i

opcjonalne środki regulujące pH.

**24.** Epinefryna lub jej sól, do zastosowania według któregośkolwiek z zastrzeżeń 17-23, przy czym formuacja donosowa ma pH między 3,0 a 5,0.

Figura 1. AUC w funkcji czasu dla epinefryny donosowej, jak ujawniono w Srisawat *et al.*

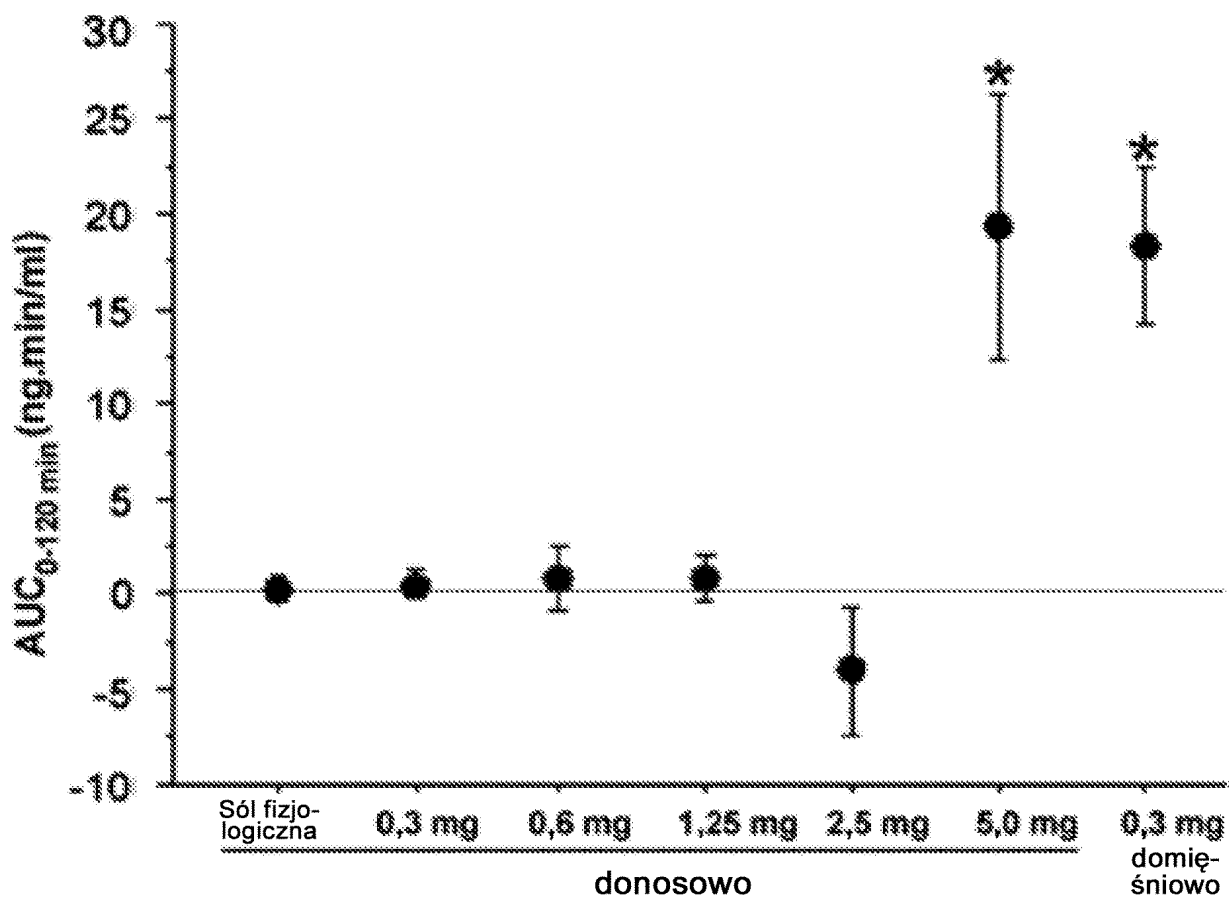


Figura 2 Stężenia epinefryny w osoczu, jak ujawniono w Srisawat *et al.*

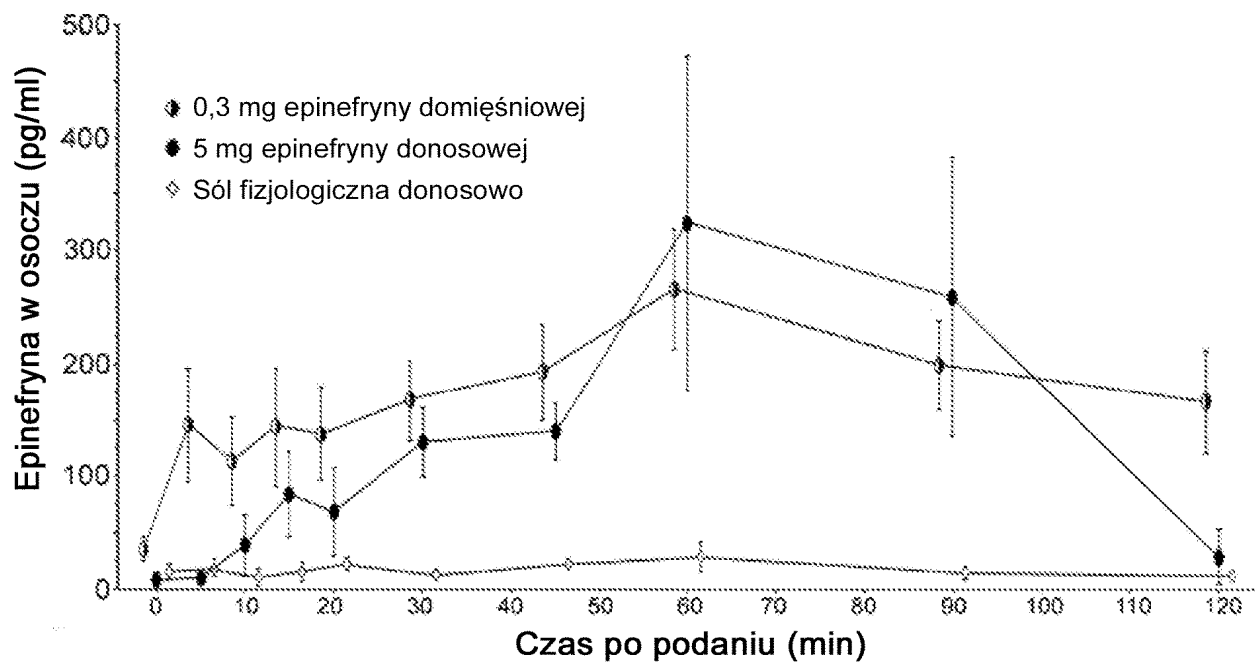


Figura 3. Średnie stężenia epinefryny w osoczu przy epinefrynie donosowej opisanej w przykładzie 2A.

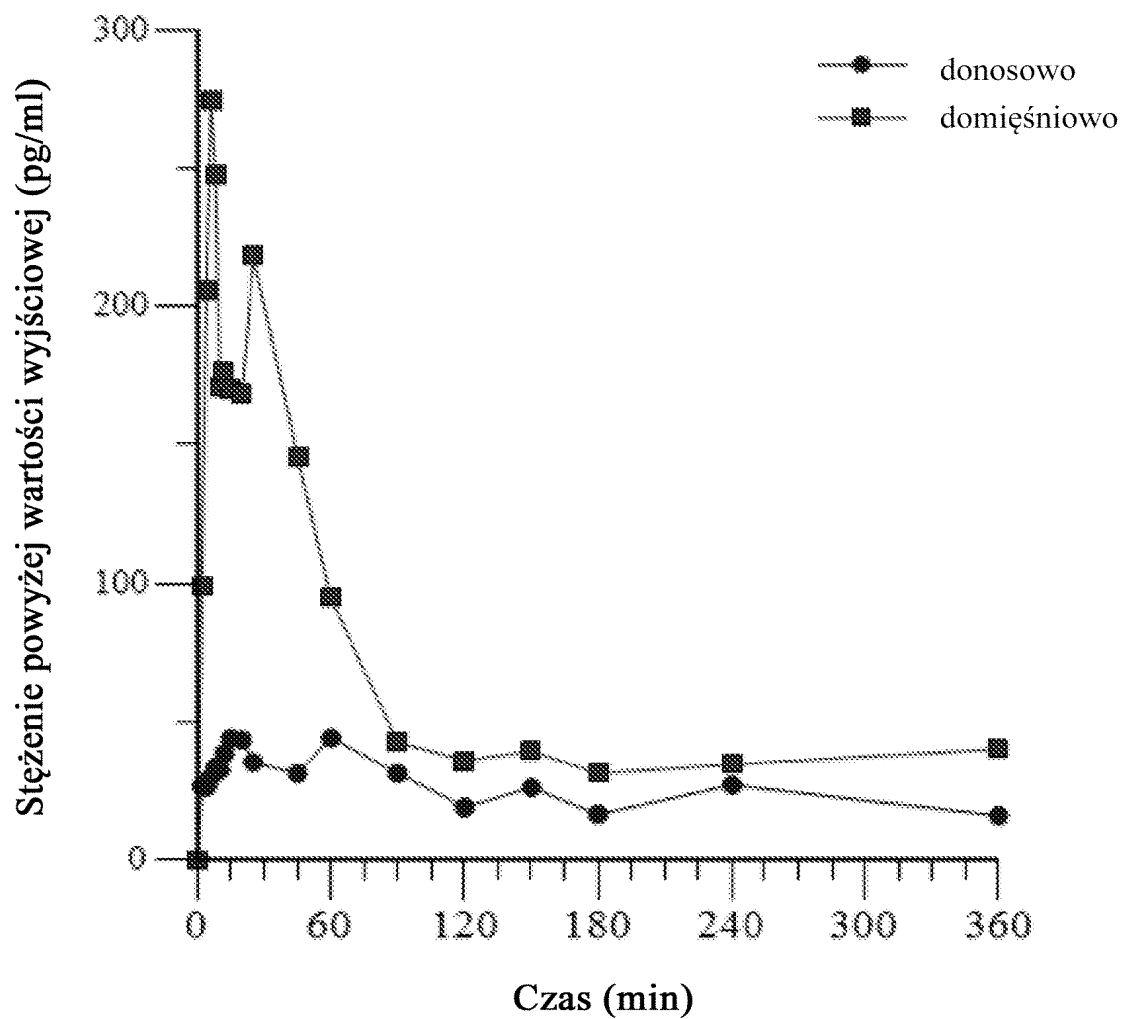


Figura 4. Średnie stężenia epinefryny w osoczu przy epinefrynie donosowej opisaney w przykładzie 2B.

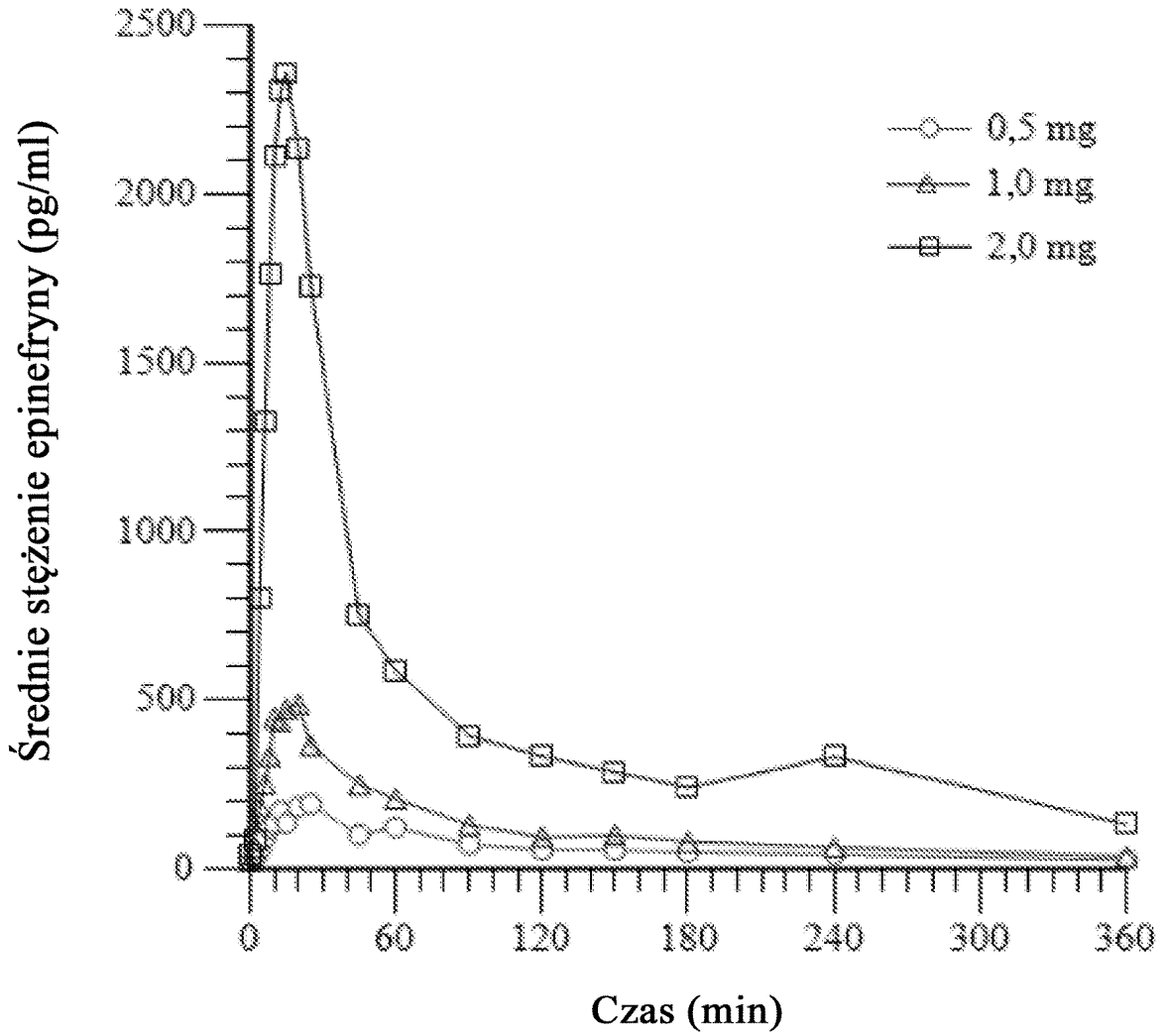


Figura 5. Średnie stężenia epinefryny w osoczu przy epinefrynie donosowej opisaney w przykładzie 2B.

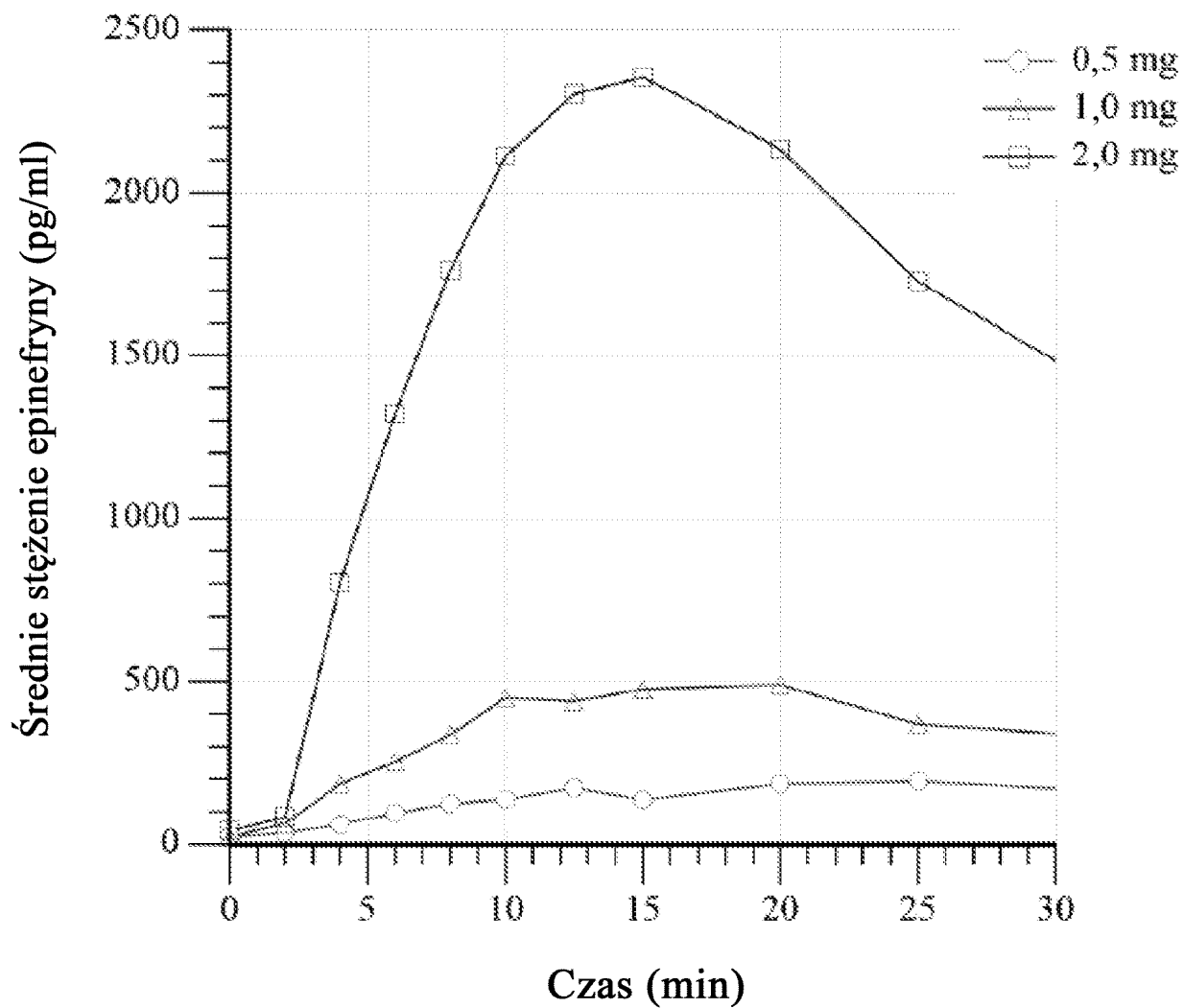


Figura 6. Średnie stężenia epinefryny w osoczu przy epinefrynie donosowej opisaney w przykładzie 2B.

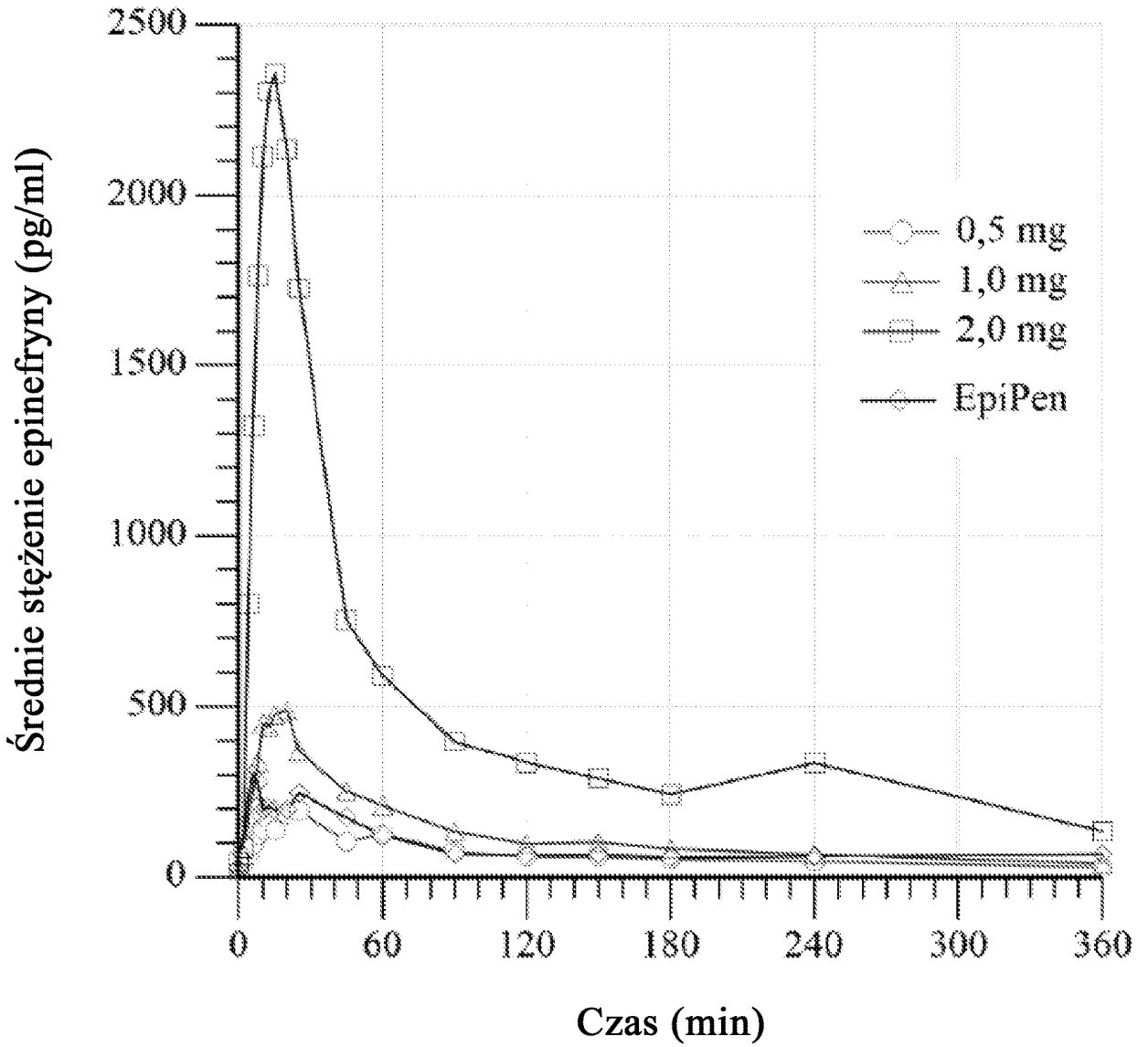


Figura 7. Porównanie średniej epinefryny w osoczu uzyskanej przy 1,0 mg epinefryny donosowej (przykład 2B) i 0,3 mg epinefryny domięśniowej.

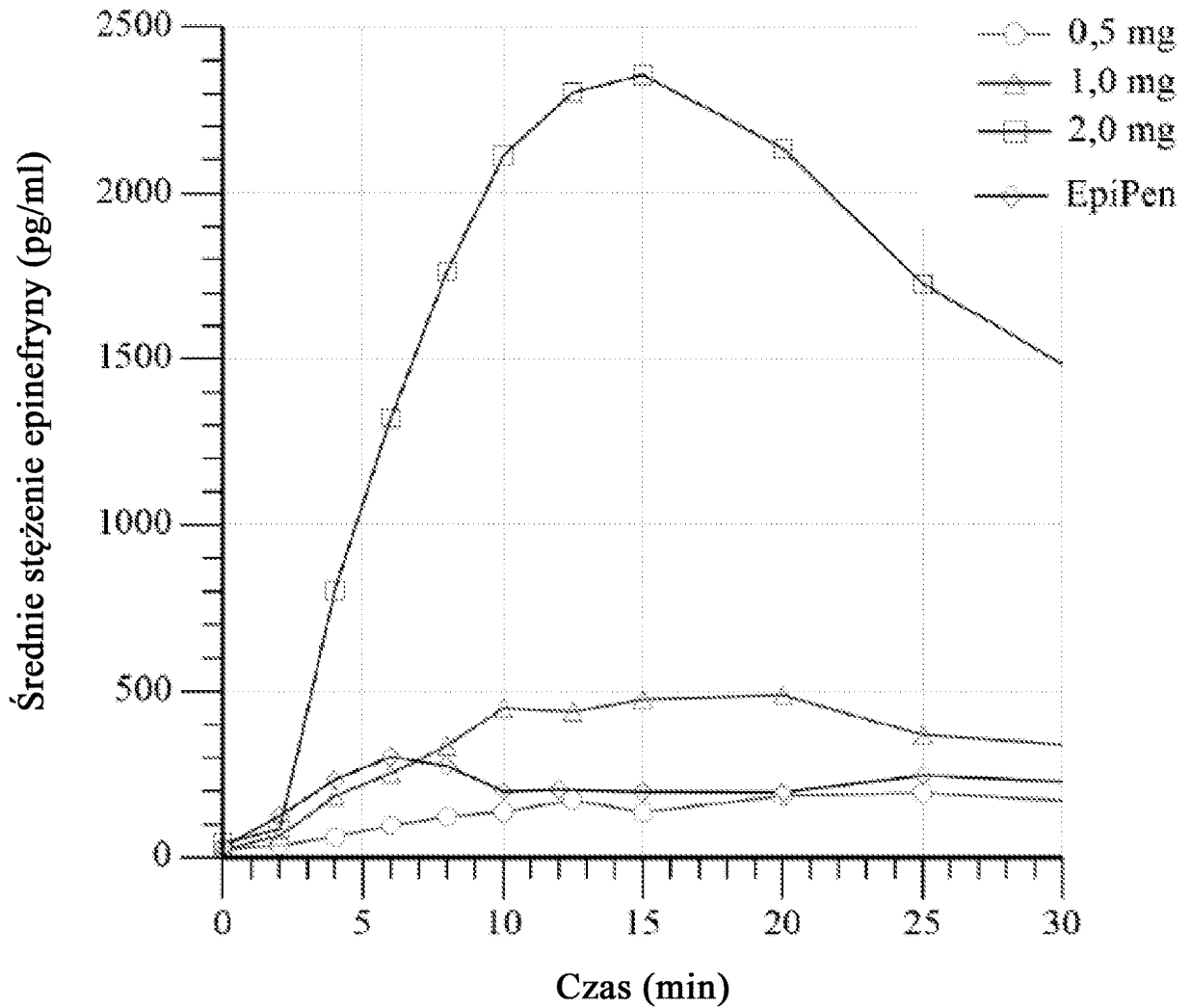


Figura 8. Porównanie średniej epinefryny w osoczu uzyskanej przy 1,0 mg epinefryny donosowej (przykład 2B) i 0,3 mg epinefryny domięśniowej.

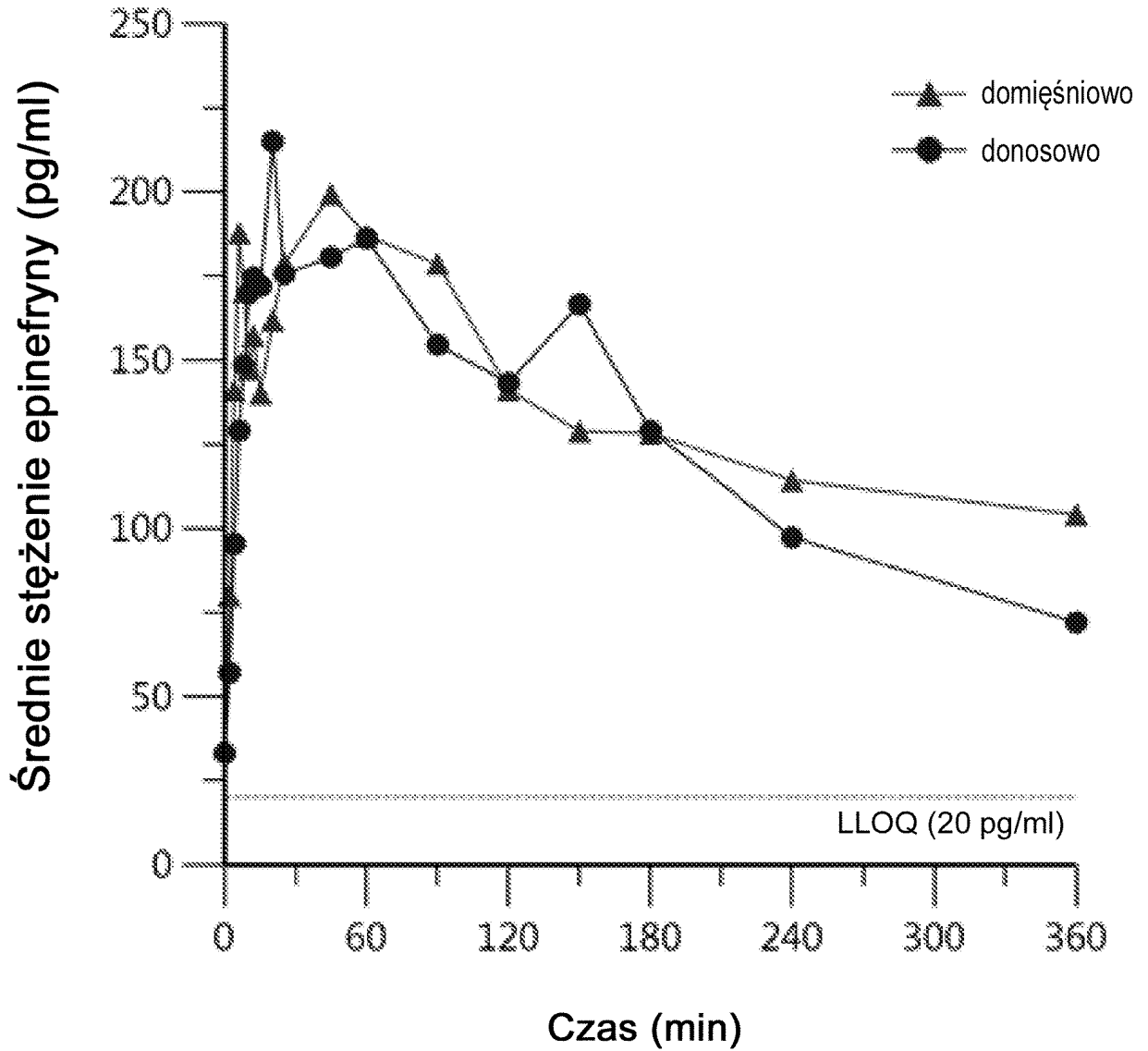


Figura 9. Porównanie średniej epinefryny w osoczu uzyskanej przy 1,0 mg epinefryny donosowej (przykład 2B) i 0,3 mg epinefryny domięśniowej.

