

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045992**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.01.29

(21) Номер заявки
202091968

(22) Дата подачи заявки
2019.03.15

(51) Int. Cl. *A61K 31/13* (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)

(54) **СОСТАВЫ ЭПИНЕФРИНА В ВИДЕ СПРЕЯ**

(31) **62/644,834; 62/663,100; 62/712,678;
62/747,048; 62/810,261**

(32) **2018.03.19; 2018.04.26; 2018.07.31;
2018.10.17; 2019.02.25**

(33) **US**

(43) **2021.02.19**

(86) **PCT/US2019/022557**

(87) **WO 2019/182908 2019.09.26**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БРИН ФАРМА, ЭлЭлСи (US)

(72) Изобретатель:
**Хартман Стивен, Лобел Мишель,
Роббен Мэттью П., Дретчен Кеннет Л.,
Меса Майкл (US)**

(74) Представитель:
**Гизатуллин Ш.Ф., Угрюмов В.М.,
Глухарёва А.О., Строкова О.В. (RU)**

(56) **US-A1-20170216199
US-A1-20040076588
WO-A1-9939713
US-A1-20130029951
US-A1-20110151012**

(57) В изобретении предусмотрен состав эpineфрина в виде спрея. Кроме того, в изобретении предусмотрены способы лечения анафилаксии путем введения составов эpineфрина в виде спрея субъектам, нуждающимся в таком лечении.

B1

045992

045992

B1

Ссылка на родственные заявки

Согласно изобретению испрашивается преимущество в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США № 62/644834, поданной 19 марта 2018 г., предварительной заявкой на выдачу патента США № 62/663100, поданной 26 апреля 2018 г., предварительной заявкой на выдачу патента США № 62/712678, поданной в июле. 31 августа 2018 г., предварительной заявкой на выдачу патента США № 62/747048, поданная 17 октября 2018 г., и предварительной заявкой на выдачу патента США № 62/810261, поданная 25 февраля 2019 г., которые полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения Эпинефрин (адреналин) представляет собой катехоламин, который стимулирует α - и β -адренорецепторы симпатической нервной системы. Эпинефрин связывается с этими адренорецепторами, что приводит к облегчению многих опасных для жизни симптомов анафилаксии (например, расслабление гладкой мускулатуры в бронхах легких, открываемые суженные дыхательные пути, сужение кровеносных сосудов, что приводит к уменьшению отека языка и горла, и повышение артериального давления, а также учащение пульса, тем самым предотвращая или вызывая регрессию сердечнососудистого коллапса).

Краткое раскрытие настоящего изобретения

Согласно аспекту в настоящем документе предусмотрен фармацевтический состав в виде спрея. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея включает в себя примерно 0,5% - примерно 25% мас./мас. эпинефрина или фармацевтически приемлемой соли эпинефрина в воде, причем рН состава составляет примерно 4,0 - примерно 6,5. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея включает в себя примерно 0,5% - примерно 25% мас./мас. эпинефрина или фармацевтически приемлемой соли эпинефрина в воде, этаноле, пропиленгликоле или их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея включает в себя примерно 0,5% - примерно 25% мас./мас. эпинефрина или фармацевтически приемлемой соли эпинефрина в воде, этаноле, пропиленгликоле или их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея включает в себя примерно 0,5% - примерно 10% мас./мас. эпинефрина или фармацевтически приемлемой соли эпинефрина в воде, этаноле, пропиленгликоле или их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления рН фармацевтического состава в виде спрея составляет примерно 4,0 - примерно 6,5.

Согласно одному аспекту в настоящем документе раскрыт фармацевтический состав в виде спрея, содержащий примерно 0,5% - примерно 25% мас./мас. эпинефрина или фармацевтически приемлемой соли эпинефрина в воде, причем рН состава составляет примерно 4,0 - примерно 6,5. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея содержит примерно 0,5% - примерно 10% мас./мас. эпинефрина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея содержит примерно 2% - примерно 5% мас./мас. эпинефрина. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея содержит примерно 2% мас./мас. эпинефрина. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея содержит примерно 5% мас./мас. эпинефрина. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея дополнительно содержит одно или несколько из следующего: антиоксидант, антимиicrobial консервант, изотоническое средство, усилитель абсорбции, модификатор вязкости или буферное средство. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея содержит антиоксидант, антимиicrobial консервант, изотоническое средство, усилитель абсорбции, модификатор вязкости и буферное средство. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея содержит антиоксидант. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея содержит антиоксидант, содержащий бисульфит натрия или метабисульфит натрия. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея содержит антиоксидант в концентрации примерно 0,0001% (мас./мас.) - примерно 0,1% (мас./мас.). Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея содержит антиоксидант в концентрации примерно 0,001% (мас./мас.) - примерно 0,1% (мас./мас.). Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея содержит антиоксидант в концентрации примерно 0,01% (мас./мас.) - примерно 0,1% (мас./мас.). Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея содержит антиоксидант в концентрации, составляющей примерно 0,05% (мас./мас.). Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея содержит антимиicrobial консервант. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея содержит антимиicrobial консервант, содержащий хлорбутанол. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея содержит антимиicrobial консервант в концентрации примерно 0,005% (мас./об.) - примерно 1% (мас./об.). Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея содержит антимиicrobial консервант в концентрации примерно 0,01% (мас./об.) - примерно 1% (мас./об.). Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея содержит антимиicrobial консервант в концентрации примерно 0,1% (мас./об.) - примерно 1% (мас./об.). Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея содер-

ройство выполнено с возможностью назальной доставки; доставляется объем, составляющий примерно 20 мкл - примерно 250 мкл спрея; и фармацевтический раствор содержит фармацевтический состав в виде спрея, описанный в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтическая концентрация эпинефрина в плазме у субъекта достигается меньше чем через 20 мин после введения субъекту. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтическая концентрация эпинефрина в плазме у субъекта составляет примерно 0,5 нг/мл эпинефрина. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект характеризуется максимальной концентрацией в плазме (C_{max}), составляющей примерно 0,1 нг/мл - примерно 1 нг/мл эпинефрина. Согласно некоторым вариантам осуществления площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени для эпинефрина у субъекта составляет примерно 0,1 нг·ч/мл - примерно 5 нг·ч/мл. Согласно некоторым вариантам осуществления кривая зависимости концентрации в плазме от времени для эпинефрина у субъекта характеризуется t_{max} , составляющим меньше чем примерно 10 мин - примерно 120 мин. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство представляет собой однодозовое устройство. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство представляет собой двухдозовое устройство. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство доставляет два впрыскивания фармацевтического раствора из одного резервуара. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство содержит первый резервуар, содержащий примерно 50 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического раствора, и второй резервуар, содержащий примерно 50 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического раствора. Согласно некоторым вариантам осуществления меньше чем примерно 20% состава покидает полость носа через отток в носоглотку или наружу. Согласно некоторым вариантам осуществления одно впрыскивание в ноздрю субъекта обеспечивает концентрацию в плазме, составляющую по меньшей мере 0,2 нг/мл в пределах 2 мин у субъекта. Согласно другому аспекту в настоящем документе раскрыт стабильный фармацевтический состав в виде спрея, содержащий: примерно 1% - примерно 25% мас./мас. эпинефрина или его фармацевтически приемлемой соли в воде; и одно или несколько из следующего: вспомогательные вещества, несущие среды, эмульгаторы, стабилизаторы, консерванты, обеспечивающие адгезию к слизистой оболочке средства, антибактериальные средства, буферы и/или другие вспомогательные средства, причем состав является стабильным при температуре, составляющей по меньшей мере примерно 20°C и при относительной влажности, составляющей по меньшей мере примерно 30%, и причем состав является стабильным в течение периода, составляющего по меньшей мере примерно два месяца, причем стабильный фармацевтический состав представляет собой фармацевтический состав в виде спрея, раскрытый в настоящем документе.

Согласно аспекту в настоящем документе предусмотрен способ лечения анафилаксии, анафилактического шока, тяжелой аллергической реакции и/или бронхоконстрикции, предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтического состава в виде спрея, описанного в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект является взрослым. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект представляет собой ребенка. Согласно некоторым вариантам осуществления масса ребенка составляет примерно 10 фунтов - примерно 80 фунтов.

Согласно аспекту в настоящем документе предусмотрен спрей, включающий в себя капли. В спрее капли включают в себя суммарно примерно 0,5 мг - примерно 100 мг эпинефрина или его фармацевтически приемлемой соли, изотоническое средство, и хлорид бензалкония или хлорбутанол. Согласно некоторым вариантам осуществления спрей содержит примерно 0,005% - примерно 10% (мас./об.) хлорида бензалкония или примерно 0,005% - примерно 10% (мас./об.) хлорбутанола. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе предусмотрен спрей, содержащий капли, причем капли содержат суммарно примерно 0,5 мг - примерно 100 мг эпинефрина или его фармацевтически приемлемой соли, изотоническое средство, и примерно 0,005% (мас./об.) - примерно 10% (мас./об.) хлорида бензалкония или примерно 0,005% (мас./об.) - примерно 10% (мас./об.) хлорбутанола. Согласно некоторым вариантам осуществления спрей доставляется из устройства. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство представляет собой однодозовое устройство. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство представляет собой двухдозовое устройство. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство содержит один резервуар, содержащий примерно 125 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического состава. Согласно некоторым вариантам осуществления двухдозовое устройство содержит первый резервуар, содержащий примерно 50 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического состава, и второй резервуар, содержащий примерно 50 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического состава. Согласно некоторым вариантам осуществления спрей доставляется из устройства, причем устройство является предварительно заполненным. Согласно некоторым вариантам осуществления изотоническое средство присутствует в концентрации примерно 0,1% (мас./об.) - примерно 5% (мас./об.). Согласно некоторым вариантам осуществления изотоническое средство представляет собой хлорид натрия. Согласно некоторым вариантам осуществления спрей принимает форму круглой струи с коэффициентом овальности, составляющим меньше чем примерно 2,0. Согласно некоторым вариантам осуществления спрей принимает форму круглой струи с коэффициентом овальности, составляющим меньше чем примерно 1,5. Согласно некоторым вариантам осуществления спрей принимает форму круглой струи с коэффициентом

овальности, составляющим меньше чем примерно 1,3. Согласно некоторым вариантам осуществления спрей принимает форму круглой струи с коэффициентом овальности, составляющим меньше чем примерно 1,2. Согласно некоторым вариантам осуществления спрей принимает форму круглой струи с коэффициентом овальности, составляющим меньше чем примерно 1,1. Согласно некоторым вариантам осуществления коэффициент овальности измеряют на расстоянии, составляющем примерно 1 см - примерно 10 см от устройства. Согласно некоторым вариантам осуществления коэффициент овальности измеряют на расстоянии, составляющем примерно 1 см - примерно 5 см от устройства. Согласно некоторым вариантам осуществления коэффициент овальности измеряют на расстоянии, составляющем примерно 3 см от устройства. Согласно некоторым вариантам осуществления эpineфрин является по меньшей мере на 10% биодоступным. Согласно некоторым вариантам осуществления эpineфрин является по меньшей мере на 40% биодоступным. Согласно некоторым вариантам осуществления эpineфрин является по меньшей мере на 50% биодоступным. Согласно некоторым вариантам осуществления эpineфрин является по меньшей мере на 60% биодоступным. Согласно некоторым вариантам осуществления средний размер капли составляет примерно 10 мкм - примерно 120 мкм. Согласно некоторым вариантам осуществления не более чем примерно 10% капель характеризуются диаметром, составляющим меньше чем примерно 10 мкм. Согласно некоторым вариантам осуществления не более чем примерно 5% капель характеризуются диаметром, составляющим меньше чем примерно 10 мкм. Согласно некоторым вариантам осуществления не более чем примерно 2% капель характеризуются диаметром, составляющим меньше чем примерно 10 мкм. Согласно некоторым вариантам осуществления примерно 50% капель характеризуются диаметром, составляющим примерно 10 мкм - примерно 120 мкм. Согласно некоторым вариантам осуществления примерно 50% капель характеризуются диаметром, составляющим примерно 10 мкм - примерно 60 мкм. Согласно некоторым вариантам осуществления примерно 90% капель характеризуются диаметром, составляющим меньше чем примерно 120 мкм. Согласно некоторым вариантам осуществления спрей дополнительно содержит стабилизатор и кислоту. Согласно некоторым вариантам осуществления спрей дополнительно содержит стабилизатор и кислоту, причем стабилизатор представляет собой эдетат натрия. Согласно некоторым вариантам осуществления спрей дополнительно содержит стабилизатор и кислоту. Согласно некоторым вариантам осуществления спрей дополнительно содержит стабилизатор и кислоту, причем кислота представляет собой соляную кислоту или лимонную кислоту или их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления эpineфрин или его фармацевтически приемлемая соль растворены в воде, этаноле или пропиленгликоле или их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления спрей дополнительно содержит бисульфит натрия в концентрации, составляющей примерно 0,0001% (мас./мас.) - примерно 0,1% (мас./мас.), или метабисульфит натрия в концентрации, составляющей примерно 0,0001% (мас./мас.) - примерно 0,1% (мас./мас.). Согласно некоторым вариантам осуществления спрей дополнительно содержит бисульфит натрия в концентрации, составляющей примерно 0,0001% (мас./мас.) - примерно 0,05% (мас./мас.), или метабисульфит натрия в концентрации, составляющей примерно 0,0001% (мас./мас.) - примерно 0,05% (мас./мас.). Согласно некоторым вариантам осуществления спрей дополнительно содержит бисульфит натрия в концентрации, составляющей примерно 0,0001% (мас./мас.) - примерно 0,1% (мас./мас.), или метабисульфит натрия в концентрации, составляющей примерно 0,0001% (мас./мас.) - примерно 0,1% (мас./мас.). Согласно некоторым вариантам осуществления спрей дополнительно содержит бисульфит натрия в концентрации, составляющей примерно 0,01% (мас./мас.) - примерно 0,1% (мас./мас.), или метабисульфит натрия в концентрации, составляющей примерно 0,01% (мас./мас.) - примерно 0,1% (мас./мас.). Согласно некоторым вариантам осуществления спрей дополнительно содержит хлорбутанол в концентрации, составляющей примерно 0,005% (мас./мас.) - примерно 1% (мас./мас.). Согласно некоторым вариантам осуществления спрей дополнительно содержит сосудорасширяющее средство. Согласно некоторым вариантам осуществления спрей дополнительно содержит сосудорасширяющее средство, причем сосудорасширяющее средство представляет собой нитропруссид, фентоламин или нифедипин. Согласно некоторым вариантам осуществления спрей дополнительно содержит усилитель проницаемости. Согласно некоторым вариантам осуществления спрей дополнительно содержит усилитель проницаемости, причем усилитель проницаемости представляет собой моноэтиловый эфир диэтиленгликоля. Согласно некоторым вариантам осуществления спрей дополнительно содержит модификатор вязкости. Согласно некоторым вариантам осуществления спрей дополнительно содержит усилитель проницаемости, причем модификатор вязкости представляет собой полиэтиленгликоль, метилцеллюлозу или гипромеллозу. Согласно некоторым вариантам осуществления спрей дополнительно содержит тринатрийцитрат или моногидрат лимонной кислоты. Согласно некоторым вариантам осуществления спрей доставляется из устройства, причем устройство содержит по меньшей мере один абсорбент или поглотитель кислорода. Согласно некоторым вариантам осуществления спрей доставляется из устройства, причем устройство содержит по меньшей мере один абсорбент или поглотитель кислорода, и причем по меньшей мере один абсорбент или поглотитель кислорода представляет собой железо, карбонат железа, аскорбат или бикарбонат натрия, или их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления спрей содержит на 100 мкл раствора: примерно 0,5 мг - примерно 100 мг эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли; примерно 0,1 мг - примерно 2 мг хлорида натрия; примерно 0,01 мг - примерно 1 мг хлорида бензалко-

ния; примерно 0,1 мг - примерно 2 мг эдетата динатрия; и соляную кислоту или лимонную кислоту или их комбинацию в количестве, достаточном для достижения значения рН, составляющего примерно 3,5 - примерно 6,5. Согласно некоторым вариантам осуществления спрей доставляется из распылительной насадки предварительно заполненного устройства, и причем не более чем примерно 10% капель характеризуются диаметром, составляющим меньше чем 10 мкм. Согласно некоторым вариантам осуществления распыление измеряют с помощью лазерной дифракции с пучками, измеренными на расстоянии как 3 см, так и 6 см от распылительной насадки.

Согласно другому аспекту в настоящем документе предусмотрен стабильный фармацевтический состав в виде спрея, причем фармацевтический состав в виде спрея является стабильным в течение периода, составляющего по меньшей мере примерно два месяца при температуре, составляющей по меньшей мере примерно 20°C, и при относительной влажности, составляющей по меньшей мере примерно 30%. Стабильный фармацевтический состав в виде спрея включает в себя следующее:

(i) примерно 1% - примерно 25% мас./мас. эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли в воде, этаноле, пропиленгликоле или их комбинации; и

(ii) одно или несколько из следующего: вспомогательные вещества, несущие среды, эмульгаторы, стабилизаторы, консерванты, обеспечивающие адгезию к слизистой оболочке средства, антибактериальные средства, буферы и/или другие вспомогательные средства, причем состав является стабильным при температуре, составляющей по меньшей мере примерно 20°C, и при относительной влажности, составляющей по меньшей мере примерно 30%, и причем состав является стабильным в течение периода, составляющего по меньшей мере примерно два месяца. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея содержит примерно 1% - примерно 10% мас./мас. эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея является стабильным при температуре, составляющей по меньшей мере примерно 25°C. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея является стабильным при температуре, составляющей по меньшей мере примерно 30°C. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея является стабильным при температуре, составляющей по меньшей мере примерно 35°C. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея является стабильным при температуре, составляющей по меньшей мере примерно 40°C. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея является стабильным при температуре, составляющей по меньшей мере примерно 45°C. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея является стабильным при относительной влажности, составляющей по меньшей мере примерно 40%. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея является стабильным при относительной влажности, составляющей по меньшей мере примерно 50%. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея является стабильным при относительной влажности, составляющей по меньшей мере примерно 60%. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея является стабильным при относительной влажности, составляющей по меньшей мере примерно 70%. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея является стабильным при относительной влажности, составляющей по меньшей мере примерно 80%. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея является стабильным в течение периода, составляющего по меньшей мере примерно шесть месяцев. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея является стабильным в течение периода, составляющего по меньшей мере примерно 12 месяцев. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея является стабильным в течение периода, составляющего по меньшей мере примерно 18 месяцев. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея является стабильным в течение периода, составляющего по меньшей мере примерно 24 месяца. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея является стабильным в течение периода, составляющего по меньшей мере примерно 36 месяцев. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея характеризуется вязкостью, составляющей примерно 100 - примерно 2500 сП. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея выполнен с возможностью парентерального введения доз. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея выполнен с возможностью введения доз путем ингаляции. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея выполнен с возможностью интраназального введения доз. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея дополнительно содержит изотоническое средство, присутствующее в концентрации примерно 0,1% (мас./мас.) - примерно 5% (мас./мас.). Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея дополнительно содержит изотоническое средство, присутствующее в концентрации примерно 0,1% (мас./мас.) - примерно 5% (мас./мас.), причем изотоническое средство представляет собой хлорид натрия. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея содержит стабилизатор. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея содержит стабилизатор, причем стабилизатор представляет собой эдетат динатрия. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический

1% - примерно 20% мас./мас. эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли, примерно 0,0001% (мас./мас.) - примерно 0,1% (мас./мас.) метабисульфита натрия, примерно 0,1% - примерно 5% хлорида натрия, примерно 0,001% - примерно 0,5% гипромеллозы, примерно 0,01% - примерно 2,0% моногидрата лимонной кислоты и примерно 0,05% - примерно 15% моноэтилового эфира диэтиленгликоля. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея содержит примерно 2% мас./мас. эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли, примерно 0,05% (мас./мас.) метабисульфита натрия, примерно 0,4% хлорида натрия, примерно 0,1% гипромеллозы, примерно 0,42% моногидрата лимонной кислоты и примерно 1% моноэтилового эфира диэтиленгликоля. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея содержит примерно 5% мас./мас. эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли, примерно 0,05% (мас./мас.) метабисульфита натрия, примерно 0,4% хлорида натрия, примерно 0,1% гипромеллозы, примерно 0,42% моногидрата лимонной кислоты и примерно 1% моноэтилового эфира диэтиленгликоля. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея дополнительно содержит хлорбутанол в концентрации, составляющей примерно 0,05% (мас./об.) - примерно 1% (мас./об.). Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея доставляется из устройства. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство представляет собой однодозовое устройство. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство представляет собой двухдозовое устройство. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство содержит один резервуар, содержащий примерно 125 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического состава. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство доставляет два впрыскивания фармацевтического раствора из одного резервуара. Согласно некоторым вариантам осуществления двухдозовое устройство содержит первый резервуар, содержащий примерно 50 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического состава, и второй резервуар, содержащий примерно 50 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического состава. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство доставляет одно впрыскивание фармацевтического раствора из первого резервуара, и одно впрыскивание фармацевтического раствора из второго резервуара. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея доставляется из устройства, причем устройство является предварительно заполненным. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея доставляется из устройства, причем устройство является подходящим для доставки состава в ноздрю субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея доставляется из устройства, причем устройство содержит по меньшей мере один абсорбент или поглотитель кислорода. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея доставляется из устройства, причем устройство содержит по меньшей мере один абсорбент или поглотитель кислорода, и причем по меньшей мере один абсорбент или поглотитель кислорода представляет собой железо, карбонат железа, аскорбат или бикарбонат натрия, или их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея доставляется в виде впрыскивания. Согласно некоторым вариантам осуществления спрей принимает форму круглой струи с коэффициентом овальности, составляющим меньше чем примерно 2,0. Согласно некоторым вариантам осуществления спрей принимает форму круглой струи с коэффициентом овальности, составляющим меньше чем примерно 1,5. Согласно некоторым вариантам осуществления спрей принимает форму круглой струи с коэффициентом овальности, составляющим меньше чем примерно 1,3. Согласно некоторым вариантам осуществления спрей принимает форму круглой струи с коэффициентом овальности, составляющим меньше чем примерно 1,2. Согласно некоторым вариантам осуществления спрей принимает форму круглой струи с коэффициентом овальности, составляющим меньше чем примерно 1,1. Согласно некоторым вариантам осуществления коэффициент овальности измеряют на расстоянии, составляющем примерно 1 см - примерно 10 см от устройства. Согласно некоторым вариантам осуществления коэффициент овальности измеряют на расстоянии, составляющем примерно 1 см - примерно 5 см от устройства. Согласно некоторым вариантам осуществления коэффициент овальности измеряют на расстоянии, составляющем примерно 3 см от устройства. Согласно некоторым вариантам осуществления эpineфрин является по меньшей мере 10% биодоступным. Согласно некоторым вариантам осуществления эpineфрин является по меньшей мере 40% биодоступным. Согласно некоторым вариантам осуществления эpineфрин является по меньшей мере 50% биодоступным. Согласно некоторым вариантам осуществления эpineфрин является по меньшей мере 60% биодоступным. Согласно некоторым вариантам осуществления средний размер капли составляет примерно 10 мкм - примерно 120 мкм. Согласно некоторым вариантам осуществления не более чем примерно 10% капель характеризуются диаметром, составляющим меньше чем примерно 10 мкм. Согласно некоторым вариантам осуществления не более чем примерно 5% капель характеризуются диаметром, составляющим меньше чем примерно 10 мкм. Согласно некоторым вариантам осуществления не более чем примерно 2% капель характеризуются диаметром, составляющим меньше чем примерно 10 мкм. Согласно некоторым вариантам осуществления примерно 50% капель характеризуются диаметром, составляющим примерно 10 мкм - примерно 120 мкм. Согласно некоторым вариантам осуществления примерно 50% капель характеризуются диаметром, составляющим примерно 10 мкм - примерно 60 мкм. Согласно некоторым вариантам осуществления примерно 90% капель характеризуются диаметром, составляющим меньше чем примерно 120 мкм.

В настоящем документе предусмотрен способ лечения анафилаксии, анафилактического шока, тяжелой аллергической реакции и/или бронхоконстрикции. Способ предусматривает доставку впрыскивания фармацевтического раствора из устройства в ноздрю нуждающегося в этом субъекта, причем:

(i) устройство выполнено с возможностью назальной доставки;

(ii) доставляется объем, составляющий примерно 20 мкл - примерно 250 мкл спрея; и

(iii) фармацевтический раствор содержит примерно 0,5 мг - примерно 100 мг эпинефрина или его фармацевтически приемлемой соли, изотоническое средство, и примерно 0,005% (мас./об.) - примерно 1% (мас./об.) хлорида бензалкония. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство представляет собой однодозовое устройство. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство представляет собой двухдозовое устройство. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство содержит один резервуар, содержащий примерно 125 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического состава. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство доставляет два впрыскивания фармацевтического раствора из одного резервуара. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство содержит первый резервуар, содержащий примерно 50 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического состава, и второй резервуар, содержащий примерно 50 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического состава. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство доставляет одно впрыскивание фармацевтического раствора из первого резервуара, и одно впрыскивание фармацевтического раствора из второго резервуара. Согласно некоторым вариантам осуществления эпинефрин или его фармацевтически приемлемая соль растворены в воде, этаноле, пропиленгликоле или их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления изотоническое средство присутствует в концентрации, составляющей примерно 0,2% (мас./об.) - примерно 1,2% (мас./об.). Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический раствор дополнительно содержит примерно 0,1% (мас./об.) - примерно 0,5% (мас./об.) стабилизатора. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический раствор дополнительно содержит количество кислоты, достаточное для достижения значения pH, составляющего примерно 3,5 - примерно 6,5.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический раствор дополнительно содержит количество кислоты, достаточное для достижения значения pH, составляющего примерно 3,5 - примерно 6,5, причем кислота представляет собой соляную кислоту или лимонную кислоту или их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления изотоническое средство представляет собой хлорид натрия, стабилизатор представляет собой эдетат динатрия, и кислота представляет собой соляную кислоту или лимонную кислоту или их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления кривая зависимости концентрации в плазме от времени для эпинефрина у субъекта характеризуется t_{max} , составляющим меньше чем примерно 10 мин - примерно 120 мин. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтическая концентрация эпинефрина в плазме у субъекта достигается меньше чем через 20 мин после введения субъекту. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтическая концентрация эпинефрина в плазме у субъекта достигается меньше чем через 15 мин после введения субъекту. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтическая концентрация эпинефрина в плазме у субъекта достигается меньше чем через 10 мин после введения субъекту. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтическая концентрация эпинефрина в плазме у субъекта достигается меньше чем через 5 мин после введения субъекту. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтическая концентрация эпинефрина в плазме у субъекта составляет примерно 500 пг/мл эпинефрина. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтическая концентрация эпинефрина в плазме у субъекта составляет примерно 450 пг/мл эпинефрина. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтическая концентрация эпинефрина в плазме у субъекта составляет примерно 400 пг/мл эпинефрина. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтическая концентрация эпинефрина в плазме у субъекта составляет примерно 350 пг/мл эпинефрина. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтическая концентрация эпинефрина в плазме у субъекта составляет примерно 300 пг/мл эпинефрина. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект характеризуется максимальной концентрацией в плазме (C_{max}), составляющей примерно 50 пг/мл - примерно 500 пг/мл эпинефрина. Согласно некоторым вариантам осуществления площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени для эпинефрина у субъекта составляет примерно 5 нг/мин/мл - примерно 50 нг/мин/мл. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство содержит поршень, в котором находится крышка контейнера, содержащая:

- (i) флакон, содержащий отверстие;
- (ii) канюля; и
- (iii) резиновая пробка;

причем пробка выполнена с возможностью закупоривать отверстие флакона, и причем канюля выполнена с возможностью того, что канюля может проткнуть пробку, когда поршень прикладывает достаточное усилие к канюле. Согласно некоторым вариантам осуществления спрей доставляет примерно 0,5 мг - примерно 100 мг эпинефрина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления предварительно заполненное устройство приводится в действие одной рукой. Согласно некоторым вариантам осуществления предварительно заполненное устройство содержит один

резервуар, содержащий примерно 125 мкл фармацевтического раствора. Согласно некоторым вариантам осуществления примерно 100 мкл фармацевтического раствора доставляется с помощью одного приведения устройства в действие. Согласно некоторым вариантам осуществления объем резервуара составляет не больше чем примерно 140 мкл. Согласно некоторым вариантам осуществления время доставки фармацевтического раствора составляет меньше чем примерно 25 с. Согласно некоторым вариантам осуществления время доставки фармацевтического раствора составляет меньше чем примерно 20 с. Согласно некоторым вариантам осуществления меньше чем примерно 20% фармацевтического раствора покидает полость носа через отток в носоглотку или наружу. Согласно некоторым вариантам осуществления меньше чем примерно 10% фармацевтического раствора покидает полость носа через отток в носоглотку или наружу. Согласно некоторым вариантам осуществления меньше чем примерно 5% фармацевтического раствора покидает полость носа через отток в носоглотку или наружу. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект страдает от тяжелой аллергической реакции от воздействия или предполагаемого воздействия аллергена. Согласно некоторым вариантам осуществления аллерген представляет собой пищевой продукт, лекарственное средство или укусы или ужаление насекомого. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет один или несколько симптомов, выбранных из следующего: угнетение или расстройство дыхания, сужение дыхательных путей, свистящее дыхание, покалывание в руках, ногах, рту или коже черепа, одышка, отек или воспаление лица, глаз, губ, языка или горла, крапивница, угнетение центральной нервной системы, угнетение сердечно-сосудистой системы, нарушение уровня сознания, расширенные зрачки, гипоксемия, гипотензия, невосприимчивость к раздражителям, потеря сознания, остановка дыхания, неустойчивый или остановленный пульс и рвота. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет угнетение или расстройство дыхания, или угнетение сердечно-сосудистой системы. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта не наблюдается угнетение или расстройство дыхания в течение по меньшей мере примерно 1 ч после лечения, предусматривающего доставку терапевтически эффективного количества эпинефрина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта не наблюдается угнетение или расстройство дыхания в течение по меньшей мере примерно 2 ч после лечения, предусматривающего доставку терапевтически эффективного количества эпинефрина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта не наблюдается угнетение или расстройство дыхания в течение по меньшей мере примерно 4 ч после лечения, предусматривающего доставку терапевтически эффективного количества эпинефрина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта не наблюдается угнетение или расстройство дыхания в течение по меньшей мере примерно 6 ч после лечения, предусматривающего доставку терапевтически эффективного количества эпинефрина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект находится в положении лежа, лежа на спине или спасительном положении. Согласно некоторым вариантам осуществления одно впрыскивание в ноздрию обеспечивает концентрацию в плазме, составляющую $\geq 0,2$ нг/мл в пределах 2,5 мин у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления одно впрыскивание в ноздрию обеспечивает концентрацию в плазме, составляющую ≥ 1 нг/мл в пределах 5 мин у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления одно впрыскивание в ноздрию обеспечивает концентрацию в плазме, составляющую ≥ 3 нг/мл в пределах 10 мин у субъекта.

Согласно аспекту в настоящем документе предусмотрен способ лечения вызванного анафилаксией или анафилактическим шоком угнетения или расстройства дыхания, предусматривающий доставку впрыскивания фармацевтического раствора из предварительно заполненного устройства в ноздрию нуждающегося в этом субъекта таким способом, который доставляет фармацевтический раствор в виде круглой струи спрея с коэффициентом овальности, составляющим меньше чем примерно 2,0 при измерении на расстоянии, составляющем примерно 1 - примерно 10 см от предварительно заполненного устройства, причем:

- (i) устройство выполнено с возможностью назальной доставки;
- (ii) доставляется объем, составляющий примерно 20 мкл - примерно 250 мкл спрея; и
- (iii) фармацевтический раствор содержит примерно 0,5 мг - примерно 100 мг эпинефрина или его фармацевтически приемлемой соли, изотоническое средство, и примерно 0,005% (мас./об.) - примерно 1% (мас./об.) хлорида бензалкония. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство представляет собой однодозовое устройство. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство представляет собой двухдозовое устройство. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство содержит один резервуар, содержащий примерно 125 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического состава. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство доставляет два впрыскивания фармацевтического раствора из одного резервуара. Согласно некоторым вариантам осуществления двухдозовое устройство содержит первый резервуар, содержащий примерно 50 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического состава, и второй резервуар, содержащий примерно 50 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического состава. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство доставляет одно впрыскивание фармацевтического раствора из первого резервуара, и одно впрыскивание фармацевтического раствора из второго резервуара. Согласно некоторым вариантам осуществления коэффициент овальности составляет

меньше чем примерно 1,5. Согласно некоторым вариантам осуществления коэффициент овальности составляет меньше чем примерно 1,3. Согласно некоторым вариантам осуществления коэффициент овальности составляет меньше чем примерно 1,2. Согласно некоторым вариантам осуществления коэффициент овальности составляет меньше чем примерно 1,1. Согласно некоторым вариантам осуществления коэффициент овальности струи измеряют на расстоянии примерно 1 см - примерно 5 см от устройства.

Согласно другому аспекту в настоящем документе предусмотрен способ лечения по меньшей мере одного симптома анафилаксии или анафилактического шока, предусматривающий доставку впрыскивания фармацевтического раствора в ноздрю нуждающегося в этом субъекта, причем:

- (i) устройство выполнено с возможностью назальной доставки;
- (ii) доставляется объем, составляющий примерно 20 мкл - примерно 250 мкл спрея; и

фармацевтический раствор содержит примерно 0,5 мг - примерно 100 мг эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли, изотоническое средство, и примерно 0,005% (мас./об.) - примерно 1% (мас./об.) хлорида бензалкония. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство представляет собой однодозовое устройство. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство представляет собой двухдозовое устройство. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство содержит один резервуар, содержащий примерно 125 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического состава. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство доставляет два впрыскивания фармацевтического раствора из одного резервуара. Согласно некоторым вариантам осуществления двухдозовое устройство содержит первый резервуар, содержащий примерно 50 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического состава, и второй резервуар, содержащий примерно 50 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического состава. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство доставляет одно впрыскивание фармацевтического раствора из первого резервуара, и одно впрыскивание фармацевтического раствора из второго резервуара. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект является взрослым. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект представляет собой ребенка. Согласно некоторым вариантам осуществления масса ребенка составляет примерно 10 фунтов - примерно 80 фунтов.

Согласно другому аспекту в настоящем документе предусмотрен способ лечения анафилаксии, анафилактического шока, тяжелой аллергической реакции и/или бронхokonстрикции, предусматривающий введение или доставку нуждающемуся в этом субъекту фармацевтического состава в виде спрея, описанного в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея вводят или доставляют в ноздрю субъекта из предварительно заполненного устройства, выполненного с возможностью назальной доставки. Согласно некоторым вариантам осуществления доставляется объем, составляющий примерно 20 мкл - примерно 250 мкл спрея. Согласно некоторым вариантам осуществления кривая зависимости концентрации в плазме от времени для эpineфрина у субъекта характеризуется t_{max} , составляющим меньше чем примерно 10 мин - примерно 120 мин. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект характеризуется максимальной концентрацией в плазме (C_{max}), составляющей примерно 50 пг/мл - примерно 500 пг/мл эpineфрина. Согласно некоторым вариантам осуществления площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени для эpineфрина у субъекта составляет примерно 5 нг/мин/мл - примерно 50 нг/мин/мл. Согласно некоторым вариантам осуществления предварительно заполненное устройство приводится в действие одной рукой. Согласно некоторым вариантам осуществления предварительно заполненное устройство содержит один резервуар, содержащий примерно 125 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического раствора. Согласно некоторым вариантам осуществления примерно 100 мкл фармацевтического раствора доставляется с помощью одного приведения устройства в действие. Согласно некоторым вариантам осуществления объем резервуара составляет не больше чем примерно 140 мкл. Согласно некоторым вариантам осуществления время доставки фармацевтического раствора составляет меньше чем примерно 25 с. Согласно некоторым вариантам осуществления время доставки фармацевтического раствора составляет меньше чем примерно 20 с. Согласно некоторым вариантам осуществления меньше чем примерно 20% фармацевтического раствора покидает полость носа через отток в носоглотку или наружу. Согласно некоторым вариантам осуществления меньше чем примерно 10% фармацевтического раствора покидает полость носа через отток в носоглотку или наружу. Согласно некоторым вариантам осуществления меньше чем примерно 5% фармацевтического раствора покидает полость носа через отток в носоглотку или наружу. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект страдает от тяжелой аллергической реакции от воздействия или предполагаемого воздействия аллергена. Согласно некоторым вариантам осуществления аллерген представляет собой пищевой продукт, лекарственное средство или укус или ужаление насекомого. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет один или несколько симптомов, выбранных из следующего: угнетение или расстройство дыхания, сужение дыхательных путей, свистящее дыхание, покалывание в руках, ногах, рту или коже черепа, одышка, отек или воспаление лица, глаз, губ, языка или горла, крапивница, угнетение центральной нервной системы, угнетение сердечно-сосудистой системы, нарушение уровня сознания, расширенные зрачки, гипоксемия, гипотензия, невосприимчивость к раздражителям, потеря сознания, остановка дыхания, неустойчивый или остановленный пульс и рвота. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет угнетение или расстройство дыхания, или угнетение сердечно-сосудистой системы. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта

не наблюдается угнетение или расстройство дыхания в течение по меньшей мере примерно 1 ч после лечения, предусматривающего доставку терапевтически эффективного количества эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта не наблюдается угнетение или расстройство дыхания в течение по меньшей мере примерно 2 ч после лечения, предусматривающего доставку терапевтически эффективного количества эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта не наблюдается угнетение или расстройство дыхания в течение по меньшей мере примерно 4 ч после лечения, предусматривающего доставку терапевтически эффективного количества эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта не наблюдается угнетение или расстройство дыхания в течение по меньшей мере примерно 6 ч после лечения, предусматривающего доставку терапевтически эффективного количества эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект находится в положении лежа, лежа на спине или спасительном положении. Согласно некоторым вариантам осуществления одно впрыскивание в ноздрю обеспечивает концентрацию в плазме, составляющую $\geq 0,2$ нг/мл в пределах 2,5 мин у субъекта.

Согласно некоторым вариантам осуществления одно впрыскивание в ноздрю обеспечивает концентрацию в плазме, составляющую ≥ 1 нг/мл в пределах 5 мин у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления одно впрыскивание в ноздрю обеспечивает концентрацию в плазме, составляющую ≥ 3 нг/мл в пределах 10 мин у субъекта.

Согласно другому аспекту в настоящем документе предусмотрен способ лечения вызванного анафилаксией или анафилактическим шоком угнетения или расстройства дыхания, предусматривающий введение или доставку нуждающемуся в этом субъекту состава в виде спрея, описанного в настоящем документе из предварительно заполненного устройства в ноздрю субъекта таким способом, который доставляет состав в виде круглой струи спрея с коэффициентом овальности, составляющим меньше чем примерно 2,0 при измерении на расстоянии, составляющем примерно 1 - примерно 10 см от предварительно заполненного устройства, причем:

- (i) устройство выполнено с возможностью назальной доставки; и
- (ii) доставляется объем, составляющий примерно 20 мкл - примерно 250 мкл спрея.

Согласно некоторым вариантам осуществления коэффициент овальности составляет меньше чем примерно 1,5. Согласно некоторым вариантам осуществления коэффициент овальности составляет меньше чем примерно 1,3. Согласно некоторым вариантам осуществления коэффициент овальности составляет меньше чем примерно 1,2. Согласно некоторым вариантам осуществления коэффициент овальности составляет меньше чем примерно 1,1. Согласно некоторым вариантам осуществления коэффициент овальности струи измеряют на расстоянии примерно 1 см - примерно 5 см от устройства.

Согласно другому аспекту в настоящем документе предусмотрен способ лечения по меньшей мере одного симптома анафилаксии или анафилактического шока, предусматривающий введение или доставку нуждающемуся в этом субъекту фармацевтического состава в виде спрея, описанного в настоящем документе, из устройства в ноздрю субъекта, причем:

- (iii) устройство выполнено с возможностью назальной доставки; и
- (iv) доставляется объем, составляющий примерно 20 мкл - примерно 250 мкл спрея.

Согласно некоторым вариантам осуществления субъект является взрослым. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект представляет собой ребенка. Согласно некоторым вариантам осуществления масса ребенка составляет примерно 10 фунтов - примерно 80 фунтов.

Согласно другому аспекту в настоящем документе предусмотрено устройство, как описано в настоящем документе, причем устройство содержит следующее: по меньшей мере один процессор, операционная система, выполненная с возможностью выполнения исполняемых инструкций, запоминающее устройство и компьютерная программа, включая в себя инструкции, выполняемые устройством цифровой обработки для создания приложения, содержащая следующее:

- a) программный модуль, отправляющий первое уведомление на портативное устройство пользователя, когда устройство было запущено для введения состава;
- b) программный модуль, отправляющий второе уведомление на второе устройство назначенной третьей стороны, когда устройство было запущено для введения состава;
- c) программный модуль, отправляющий третье уведомление на портативное устройство пользователя, когда устройство находится за пределами заранее определенного диапазона от портативного устройства;
- d) программный модуль, отправляющий четвертое уведомление на второе устройство назначенной третьей стороны, когда устройство находится за пределами заранее определенного диапазона от портативного устройства;
- e) программный модуль, собирающий географические данные об устройстве, когда устройство находится в ведении пользователя или второго пользователя;
- f) программный модуль, сохраняющий географические данные устройства в удаленную или облачную базу данных; и

g) программный модуль, позволяющий пользователю или второму пользователю заказать новое устройство с использованием устройства или портативного устройства пользователя.

Согласно некоторым вариантам осуществления устройство или второе устройство содержит одно или несколько из следующего: компьютер, ноутбук, портативный компьютер, мобильные смартфоны, планшетный компьютер и персональный цифровой помощник. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство дополнительно содержит элемент связи, выполненный с возможностью обеспечения двусторонней передачи данных с портативным устройством пользователя и устройством цифровой обработки с использованием протокола беспроводной передачи данных. Согласно некоторым вариантам осуществления первое, второе, третье или четвертое уведомление отправляется в приложении. Согласно некоторым вариантам осуществления первое, второе, третье или четвертое уведомление является автоматическим. Согласно некоторым вариантам осуществления первое, второе, третье или четвертое уведомление содержит одно или несколько из следующего: текст, графическая информация, звук и вибрация.

Согласно другому аспекту способов, описанных в настоящем документе, способ предусматривает следующее:

- a) отправка первого уведомления на портативное устройство пользователя, когда устройство было запущено для введения состава;
- b) отправка второго уведомления на второе устройство назначенной третьей стороны, когда устройство было запущено для введения состава;
- c) отправка третьего уведомления на портативное устройство пользователя, когда устройство находится за пределами заранее определенного диапазона от портативного устройства;
- d) отправка четвертого уведомления на второе устройство назначенной третьей стороны, когда устройство находится за пределами заранее определенного диапазона от портативного устройства;
- e) сбор географических данных об устройстве, когда устройство находится в ведении пользователя или второго пользователя;
- f) сохранение географических данных устройства в удаленной или облачной базе данных; и
- g) предоставление пользователю или второму пользователю возможности заказать новое устройство с использованием устройства или портативного устройства пользователя.

Согласно другому аспекту в настоящем документе предусмотрен способ лечения анафилаксии, анафилактического шока, тяжелой аллергической реакции и/или бронхоконстрикции, предусматривающий доставку впрыскивания фармацевтического раствора из предварительно заполненного устройства в ноздрю нуждающегося в этом субъекта, причем: устройство выполнено с возможностью назальной доставки, доставляется объем, составляющий примерно 20 мкл - примерно 250 мкл спрея, и фармацевтический раствор содержит фармацевтический состав в виде спрея, описанный в настоящем документе.

Согласно другому аспекту в настоящем документе предусмотрен способ лечения анафилаксии, анафилактического шока, тяжелой аллергической реакции и/или бронхоконстрикции, предусматривающий доставку впрыскивания фармацевтического раствора из предварительно заполненного устройства в ноздрю нуждающегося в этом субъекта, причем: устройство выполнено с возможностью назальной доставки, доставляется объем, составляющий примерно 20 мкл - примерно 250 мкл спрея, и фармацевтический раствор содержит фармацевтический состав в виде спрея, описанный в настоящем документе.

Согласно аспекту в настоящем документе предусмотрен способ лечения вызванного анафилаксией или анафилактическим шоком угнетения или расстройства дыхания, предусматривающий доставку впрыскивания фармацевтического раствора из предварительно заполненного устройства в ноздрю нуждающегося в этом субъекта таким способом, который доставляет фармацевтический раствор в виде круглой струи спрея с коэффициентом овальности, составляющим меньше чем примерно 2,0 при измерении на расстоянии, составляющем примерно 1 - примерно 10 см от предварительно заполненного устройства, причем: устройство выполнено с возможностью назальной доставки, доставляется объем, составляющий примерно 20 мкл - примерно 250 мкл спрея, и фармацевтический раствор содержит фармацевтический состав в виде спрея, описанный в настоящем документе.

Согласно другому аспекту в настоящем документе предусмотрен способ лечения по меньшей мере одного симптома анафилаксии или анафилактического шока, предусматривающий доставку впрыскивания фармацевтического раствора из устройства в ноздрю нуждающегося в этом субъекта, причем: устройство выполнено с возможностью назальной доставки, доставляется объем, составляющий примерно 20 мкл - примерно 250 мкл спрея, и фармацевтический раствор содержит фармацевтический состав в виде спрея, описанный в настоящем документе.

Согласно аспекту в настоящем документе предусмотрен стабильный фармацевтический состав в виде спрея, содержащий: примерно 1% - примерно 25% мас./мас. эпинефрина или его фармацевтически приемлемой соли в воде; и одно или несколько из следующего: вспомогательные вещества, несущие среды, эмульгаторы, стабилизаторы, консерванты, обеспечивающие адгезию к слизистой оболочке средства, антибактериальные средства, буферы и/или другие вспомогательные средства, причем состав является стабильным при температуре, составляющей по меньшей мере примерно 20°C, и при относительной влажности, составляющей по меньшей мере примерно 30%, и причем состав является стабильным в те-

чение периода, составляющего по меньшей мере примерно два месяца, причем стабильный фармацевтический состав представляет собой фармацевтический состав в виде спрея, описанный в настоящем документе.

Согласно другому аспекту в настоящем документе раскрыт фармацевтический состав в виде спрея, содержащий: (i) примерно 1% - примерно 25% (мас./мас.) эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли в воде, этаноле, пропиленгликоле или их комбинации; и (ii) одно или несколько из следующего: антиоксидант, антимикробный консервант, изотоническое средство, усилитель абсорбции, модификатор вязкости или буферное средство; причем состав составлен с возможностью введения в носовую полость субъекта в виде назального спрея, который обеспечивает концентрацию в плазме, составляющую по меньшей мере 0,5 нг/мл в пределах 1 мин после введения. Согласно некоторым вариантам осуществления pH состава составляет примерно 4,0 - примерно 6,5. Согласно некоторым вариантам осуществления антиоксидант содержит бисульфит натрия или метабисульфит натрия в концентрации примерно 0,01% - примерно 0,1% (мас./мас.). Согласно некоторым вариантам осуществления антимикробный консервант содержит хлорбутанол или гемигидрат хлорбутанола в концентрации примерно 0,1% - примерно 1% (мас./мас.). Согласно некоторым вариантам осуществления изотоническое средство содержит хлорид натрия в концентрации примерно 0,1% - примерно 1% (мас./мас.). Согласно некоторым вариантам осуществления модификатор вязкости содержит гипромеллозу в концентрации примерно 0,01% - примерно 0,2% (мас./мас.). Согласно некоторым вариантам осуществления буферное средство содержит лимонную кислоту или моногидрат лимонной кислоты в концентрации примерно 0,1% - примерно 1% (мас./мас.). Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея содержит примерно 2% или примерно 5% (мас./мас.) эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея содержит метабисульфит натрия, хлорид натрия, гипромеллозу, моногидрат лимонной кислоты, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля и гемигидрат хлорбутанола. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея содержит примерно 1% - примерно 10% (мас./мас.) эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли, примерно 0,01% - примерно 0,1% (мас./мас.) метабисульфита натрия, примерно 0,1% - примерно 1% (мас./мас.) хлорида натрия, примерно 0,01% - примерно 0,2% (мас./мас.) гипромеллозы, примерно 0,1% - примерно 1% (мас./мас.) моногидрата лимонной кислоты, примерно 0,1% - примерно 5% (мас./мас.) моноэтилового эфира диэтиленгликоля, и примерно 0,1% - примерно 1% (мас./мас.) гемигидрата хлорбутанола. Согласно другому аспекту в настоящем документе раскрыт стабильный фармацевтический состав в виде спрея, содержащий: (a) примерно 1% - примерно 25% (мас./мас.) эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли в воде, этаноле, пропиленгликоле или их комбинации; и (b) одно или несколько из следующего: антиоксидант, антимикробный консервант, изотоническое средство, усилитель абсорбции, модификатор вязкости или буферное средство; причем состав является стабильным в течение периода, составляющего по меньшей мере примерно один месяц при температуре, составляющей по меньшей мере примерно 20°C. Согласно некоторым вариантам осуществления состав является стабильным в течение периода, составляющего по меньшей мере один месяц при температуре, составляющей по меньшей мере примерно 40°C. Согласно некоторым вариантам осуществления состав содержит не более чем примерно 2% общего количества примесей после хранения в течение периода, составляющего по меньшей мере примерно один месяц при температуре, составляющей по меньшей мере примерно 40°C. Согласно некоторым вариантам осуществления антиоксидант содержит бисульфит натрия или метабисульфит натрия в концентрации примерно 0,01% - примерно 0,1% (мас./мас.). Согласно некоторым вариантам осуществления антимикробный консервант содержит хлорбутанол или гемигидрат хлорбутанола в концентрации примерно 0,1% - примерно 1% (мас./мас.). Согласно некоторым вариантам осуществления изотоническое средство содержит хлорид натрия в концентрации примерно 0,1% - примерно 1% (мас./мас.). Согласно некоторым вариантам осуществления буферное средство содержит лимонную кислоту или моногидрат лимонной кислоты в концентрации примерно 0,1% - примерно 1% (мас./мас.). Согласно другому аспекту в настоящем документе раскрыт фармацевтический состав в виде спрея, содержащий: (i) примерно 1% - примерно 25% (мас./мас.) эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли в воде, этаноле, пропиленгликоле или их комбинации; и (ii) одно или несколько из следующего: антиоксидант, антимикробный консервант, изотоническое средство, усилитель абсорбции, модификатор вязкости или буферное средство; причем усилитель абсорбции представляет собой моноэтиловый эфир диэтиленгликоля. Согласно некоторым вариантам осуществления состав содержит моноэтиловый эфир диэтиленгликоля в концентрации примерно 0,1% - примерно 5% (мас./мас.). Согласно некоторым вариантам осуществления усилитель абсорбции содержит моноэтиловый эфир диэтиленгликоля в концентрации, составляющей примерно 1% (мас./мас.).

Согласно другому аспекту в настоящем документе раскрыт способ лечения по меньшей мере одного симптома анафилаксии или анафилактического шока, предусматривающий доставку впрыскивания фармацевтического состава в виде спрея из устройства для назального спрея в носовую полость нуждающегося в этом субъекта, причем фармацевтический состав в виде спрея содержит: (a) примерно 1% - примерно 25% (мас./мас.) эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли в воде, этаноле, пропиленгликоле или их комбинации; и (b) одно или несколько из следующего: антиоксидант, антимикробный консер-

вант, изотоническое средство, усилитель абсорбции, модификатор вязкости или буферное средство; причем состав адаптирован для введения в ноздрию субъекта в виде назального спрея, который обеспечивает концентрацию в плазме, составляющую по меньшей мере 0,5 нг/мл в пределах 1 мин после введения. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект страдает от тяжелой аллергической реакции от воздействия или предполагаемого воздействия аллергена. Согласно некоторым вариантам осуществления аллерген представляет собой пищевой продукт, лекарственное средство или укус или ужаление насекомого. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет один или несколько симптомов, выбранных из следующего: угнетение или расстройство дыхания, сужение дыхательных путей, свистящее дыхание, покалывание в руках, ногах, рту или коже черепа, одышка, отек или воспаление лица, глаз, губ, языка или горла, крапивница, угнетение центральной нервной системы, угнетение сердечно-сосудистой системы, нарушение уровня сознания, расширенные зрачки, гипоксемия, гипотензия, невосприимчивость к раздражителям, потеря сознания, остановка дыхания, неустойчивый или остановленный пульс и рвота. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет угнетение или расстройство дыхания, или угнетение сердечно-сосудистой системы. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта не наблюдается угнетение или расстройство дыхания в течение по меньшей мере примерно 1 ч после доставки фармацевтического состава в виде спрея. Согласно некоторым вариантам осуществления антиоксидант содержит бисульфит натрия или метабисульфит натрия в концентрации примерно 0,01% - примерно 0,1% (мас./мас.). Согласно некоторым вариантам осуществления антимиicrobial консервант содержит хлорбутанол или гемигидрат хлорбутанола в концентрации примерно 0,1% - примерно 1% (мас./мас.). Согласно некоторым вариантам осуществления изотоническое средство содержит хлорид натрия в концентрации примерно 0,1% - примерно 1% (мас./мас.). Согласно некоторым вариантам осуществления модификатор вязкости содержит гипромеллозу в концентрации примерно 0,01% - примерно 0,2% (мас./мас.). Согласно некоторым вариантам осуществления буферное средство содержит лимонную кислоту или моногидрат лимонной кислоты в концентрации примерно 0,1% - примерно 1% (мас./мас.). Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея содержит примерно 2% или примерно 5% (мас./мас.) эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея содержит метабисульфит натрия, хлорид натрия, гипромеллозу, моногидрат лимонной кислоты, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля и гемигидрат хлорбутанола. Согласно другому аспекту в настоящем документе раскрыт способ лечения по меньшей мере одного из следующего: анафилаксия, анафилактический шок, тяжелая аллергическая реакция или бронхоконстрикция, предусматривающий введение или доставку нуждающемуся в этом субъекту стабильного фармацевтического состава в виде спрея, причем стабильный фармацевтический состав в виде спрея содержит: (а) примерно 1% - примерно 25% (мас./мас.) эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли в воде, этаноле, пропиленгликоле или их комбинации; и (b) одно или несколько из следующего: антиоксидант, антимиicrobial консервант, изотоническое средство, усилитель абсорбции, модификатор вязкости или буферное средство; причем состав является стабильным в течение периода, составляющего по меньшей мере примерно один месяц при температуре, составляющей по меньшей мере примерно 20°C. Согласно некоторым вариантам осуществления состав является стабильным в течение периода, составляющего по меньшей мере один месяц при температуре, составляющей по меньшей мере примерно 40°C. Согласно некоторым вариантам осуществления состав содержит не более чем 2% общего количества примесей после хранения в течение периода, составляющего по меньшей мере примерно один месяц при температуре, составляющей по меньшей мере примерно 40°C. Согласно другому аспекту в настоящем документе раскрыт способ лечения по меньшей мере одного из следующего: анафилаксия, анафилактический шок, тяжелая аллергическая реакция или бронхоконстрикция, предусматривающий введение или доставку нуждающемуся в этом субъекту фармацевтического состава в виде спрея, причем фармацевтический состав в виде спрея содержит: (с) примерно 1% - примерно 25% (мас./мас.) эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли в воде, этаноле, пропиленгликоле или их комбинации; и (d) одно или несколько из следующего: антиоксидант, антимиicrobial консервант, изотоническое средство, усилитель абсорбции, модификатор вязкости или буферное средство; причем терапевтическая концентрация эpineфрина в плазме у субъекта достигается меньше чем через 15 минут после введения субъекту. Согласно некоторым вариантам осуществления усилитель абсорбции представляет собой моноэтиловый эфир диэтиленгликоля. Согласно некоторым вариантам осуществления состав содержит моноэтиловый эфир диэтиленгликоля в концентрации примерно 0,1% - примерно 5% (мас./мас.). Согласно некоторым вариантам осуществления состав содержит моноэтиловый эфир диэтиленгликоля в концентрации, составляющей примерно 1% (мас./мас.).

Согласно другому аспекту в настоящем документе раскрыто двухдозовое устройство для назальной доставки, выполненное с возможностью доставки фармацевтического раствора в ноздрию субъекта, содержащее: (а) фармацевтический раствор в форме фармацевтического состава в виде спрея, содержащий примерно 1% - примерно 25% (мас./мас.) эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли в воде, этаноле, пропиленгликоле или их комбинации; (b) резервуар, содержащий примерно 125 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического раствора; и причем двухдозовое устройство выполнено с возможностью вводить фармацевтический раствор в ноздрию субъекта в виде двух назальных впрыскиваний. Согласно

некоторым вариантам осуществления устройство представляет собой предварительно заполненное устройство, которое выполнено с возможностью приводиться в действие одной рукой. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство выполнено с возможностью доставлять примерно 100 мкл фармацевтического раствора из резервуара при каждом приведении устройства в действие. Согласно некоторым вариантам осуществления рН фармацевтического раствора составляет примерно 4,0 - примерно 6,5. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или несколько впрыскиваний принимают форму круглой струи с коэффициентом овальности, составляющим меньше чем примерно 2,0. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический раствор содержит антиоксидант. Согласно некоторым вариантам осуществления антиоксидант содержит бисульфит натрия или метабисульфит натрия в концентрации примерно 0,01% - примерно 0,1% (мас./мас.). Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический раствор содержит антимицробный консервант. Согласно некоторым вариантам осуществления антимицробный консервант содержит хлорбутанол или гемигидрат хлорбутанола в концентрации примерно 0,1% - примерно 1% (мас./мас.). Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический раствор содержит изотоническое средство. Согласно некоторым вариантам осуществления изотоническое средство содержит хлорид натрия в концентрации примерно 0,1% - примерно 1% (мас./мас.). Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический раствор содержит модификатор вязкости. Согласно некоторым вариантам осуществления модификатор вязкости содержит гипромеллозу в концентрации примерно 0,01% - примерно 0,2% (мас./мас.). Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический раствор содержит буферное средство. Согласно некоторым вариантам осуществления причем буферное средство содержит лимонную кислоту или моногидрат лимонной кислоты в концентрации примерно 0,1% - примерно 1% (мас./мас.). Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический раствор содержит примерно 2% или примерно 5% (мас./мас.) эпинефрина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно другому аспекту в настоящем документе раскрыт предварительно заполненное устройство, выполненное с возможностью доставки фармацевтического раствора в одну или обе ноздри субъекта, содержащее резервуар, содержащий примерно 125 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического раствора, причем фармацевтический раствор содержит: (а) примерно 1% - примерно 25% (мас./мас.) эпинефрина или его фармацевтически приемлемой соли в воде, этаноле, пропиленгликоле или их комбинации; и (b) одно или несколько из следующего: антиоксидант, антимицробный консервант, изотоническое средство, усилитель абсорбции, модификатор вязкости или буферное средство; причем предварительно заполненное устройство выполнено с возможностью вводить фармацевтический раствор в виде одного или нескольких впрыскиваний в одну или обе ноздри субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления состав содержит моноэтиловый эфир диэтиленгликоля в концентрации примерно 0,1% - примерно 5% (мас./мас.). Согласно другому аспекту в настоящем документе раскрыто двухдозовое устройство, выполненное с возможностью доставки фармацевтического раствора в одну или обе ноздри субъекта, содержащее резервуар, содержащий примерно 125 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического раствора, причем фармацевтический раствор содержит: (а) примерно 1% - примерно 25% (мас./мас.) эпинефрина или его фармацевтически приемлемой соли в воде, этаноле, пропиленгликоле или их комбинации; и (b) одно или несколько из следующего: антиоксидант, антимицробный консервант, изотоническое средство, усилитель абсорбции, модификатор вязкости или буферное средство; причем фармацевтический раствор является стабильным в течение периода, составляющего по меньшей мере примерно один месяц при температуре, составляющей по меньшей мере примерно 20°C. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический раствор является стабильным в течение периода, составляющего по меньшей мере примерно три месяцев при температуре, составляющей по меньшей мере примерно 20°C.

Согласно другому аспекту в настоящем документе раскрыт способ введения фармацевтического раствора, предусматривающий доставку впрыскивания фармацевтического раствора из устройства в ноздрю нуждающегося в этом субъекта таким способом, который доставляет фармацевтический раствор в виде круглой струи спрея с коэффициентом овальности, составляющим меньше чем примерно 1,4 при измерении на расстоянии, составляющем примерно 1 - примерно 10 см от устройства, причем: (i) устройство выполнено с возможностью назальной доставки; (ii) доставляется объем, составляющий примерно 20 мкл - примерно 250 мкл спрея; и (iii) фармацевтический раствор содержит примерно 0,5 мг - примерно 100 мг эпинефрина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления струя спрея характеризуется распределением частиц по размеру с разбросом, составляющим не более чем примерно 2,2 при измерении на расстоянии, составляющем примерно 1 - примерно 10 см от устройства. Согласно некоторым вариантам осуществления струя спрея характеризует D_{max} , составляющим меньше чем примерно 28 мм при измерении на расстоянии, составляющем примерно 1 - примерно 10 см от устройства. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство представляет собой двухдозовое устройство, выполненное с возможностью доставлять два впрыскивания фармацевтического раствора. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство содержит один резервуар, содержащий примерно 125 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического раствора. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство содержит поршень, в котором находится крышка контейнера, содержащая следующее: (i) флакон, содержащий отверстие; (ii) канюля; и (iii) резиновая пробка; причем пробка

выполнена с возможностью закупоривать отверстие флакона, и причем канюля выполнена с возможностью того, что канюля может проткнуть пробку, когда поршень прикладывает достаточное усилие к канюле. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство представляет собой предварительно заполненное устройство, которое выполнено с возможностью приводиться в действие одной рукой. Согласно некоторым вариантам осуществления время доставки фармацевтического раствора составляет меньше чем примерно 25 с. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект страдает от тяжелой аллергической реакции от воздействия или предполагаемого воздействия аллергена. Согласно некоторым вариантам осуществления аллерген представляет собой пищевой продукт, лекарственное средство или укус или ужаление насекомого. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет один или несколько симптомов, выбранных из следующего: угнетение или расстройство дыхания, сужение дыхательных путей, свистящее дыхание, покалывание в руках, ногах, рту или коже черепа, одышка, отек или воспаление лица, глаз, губ, языка или горла, крапивница, угнетение центральной нервной системы, угнетение сердечно-сосудистой системы, нарушение уровня сознания, расширенные зрачки, гипоксемия, гипотензия, невосприимчивость к раздражителям, потеря сознания, остановка дыхания, неустойчивый или остановленный пульс или рвота. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет угнетение или расстройство дыхания, или угнетение сердечно-сосудистой системы. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта не наблюдается угнетение или расстройство дыхания в течение по меньшей мере примерно 1 ч после лечения, предусматривающего доставку терапевтически эффективного количества эпинефрина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно другому аспекту в настоящем документе раскрыт способ введения фармацевтического раствора, предусматривающий доставку впрыскивания фармацевтического раствора из устройства в ноздрию нуждающегося в этом субъекта таким способом, который доставляет фармацевтический раствор в струе спрея с распределением частиц по размерам, характеризующимся разбросом, составляющим не более чем примерно 2,2 при измерении на расстоянии, составляющем примерно 1 - примерно 10 см от устройства, причем: (i) устройство выполнено с возможностью назальной доставки; (ii) доставляется объем, составляющий примерно 20 мкл - примерно 250 мкл спрея; и (iii) фармацевтический раствор содержит примерно 0,5 мг - примерно 100 мг эпинефрина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления распределение частиц по размерам характеризуется разбросом, составляющим не более чем примерно 2,0 при измерении на расстоянии, составляющем примерно 1 - примерно 10 см от устройства. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство содержит один резервуар, содержащий примерно 125 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического раствора. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство представляет собой двухдозовое устройство, выполненное с возможностью доставлять два впрыскивания фармацевтического раствора из одного резервуара. Согласно другому аспекту в настоящем документе раскрыт способ введения фармацевтического раствора, предусматривающий доставку впрыскивания фармацевтического раствора из устройства в ноздрию нуждающегося в этом субъекта таким способом, который доставляет фармацевтический раствор в струе спрея с D_{max} , составляющим меньше чем примерно 28 мм при измерении на расстоянии, составляющем примерно 1 - примерно 10 см от устройства, причем: (i) устройство выполнено с возможностью назальной доставки; (ii) доставляется объем, составляющий примерно 20 мкл - примерно 250 мкл спрея; и (iii) фармацевтический раствор содержит примерно 0,5 мг - примерно 100 мг эпинефрина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство представляет собой двухдозовое устройство, выполненное с возможностью доставлять два впрыскивания фармацевтического раствора. Согласно некоторым вариантам осуществления D_{max} составляет меньше чем примерно 26 мм при измерении на расстоянии, составляющем примерно 1 - примерно 10 см от устройства.

Включение посредством ссылки

Все публикации, патенты и заявки на выдачу патентов, упомянутые в настоящем описании, включены в настоящий документ посредством ссылки в той же степени, как если бы было указано, что каждая отдельная публикация, патент или заявка на выдачу патента специально и индивидуально включены посредством ссылки.

Краткое описание графических материалов

Лучшее понимание признаков и преимуществ настоящего предмета изобретения будет получено при обращении к следующему подробному описанию, в котором изложены иллюстративные варианты осуществления и сопроводительные графические материалы.

На фиг. 1 показаны концентрации эпинефрина в плазме у собак, которым вводили в одну ноздрию дозу 5 мг состава, описанного в примере 3 (состав 2), в сравнении с концентрациями эпинефрина в плазме у собак, которым вводили дозу EpiPen для взрослых (0,3 мг/мл).

На фиг. 2 показаны концентрации эпинефрина в плазме у собак, которым вводили в одну ноздрию дозу 10 мг состава, описанного в примере 3 (состав 2), в сравнении с концентрациями эпинефрина в плазме у собак, которым вводили дозу EpiPen для взрослых (0,3 мг/мл).

На фиг. 3 показан диаграмма тест-системы заложенности.

На фиг. 4 показаны результаты ингибирования эпинефрином индуцированной гистамином заложенности носа.

На фиг. 5 показана диаграмма индивидуальной частоты сердечных сокращений для собак породы бигль, подвергшихся действию гистамина и получивших лечение с помощью эпинефрина.

На фиг. 6 показана диаграмма индивидуальной частоты сердечных сокращений для собак породы бигль, подвергшихся воздействию физиологического раствора (контроль) и получивших лечение с помощью эпинефрина.

На фиг. 7 показана диаграмма средней частоты сердечных сокращений, сравнивающую воздействие гистамина и физиологического раствора.

На фиг. 8 показаны профили концентрации эпинефрина в плазме с течением времени для отдельных животных в группе 1.

На фиг. 9 показаны профили концентрации эпинефрина в плазме с течением времени для отдельных животных в группе 2.

На фиг. 10 показаны профили средней концентрации эпинефрина в группе с течением времени для двух исследуемых групп.

На фиг. 11 показано сравнение t-критерия Стьюдента: А) AUC, В) C_{max} и С) T_{max} между двумя исследуемыми группами.

На фиг. 12 показаны уровни эпинефрина в плазме до и после введения дозы в CSF.

На фиг. 13 показана средняя частота сердечных сокращений во времени до и после дозы эпинефрина 4 мг по сравнению с исходным уровнем для SD29-30 для общего исследования (интраназальное введение).

На фиг. 14 показана средняя частота сердечных сокращений во времени до и после дозы эпинефрина 5 мг по сравнению с исходным уровнем для SD29-30 для общего исследования (интраназальное введение).

На фиг. 15 показана средняя частота сердечных сокращений во времени до и после дозы эпинефрина 0,3 мг по сравнению с исходным уровнем для SD29-30 для общего исследования (внутримышечное введение).

На фиг. 16 показаны индивидуальные профили концентрации в плазме от времени, сравнивающие животных, получавших эпинефрин посредством интраназального введения, и животных, получавших эпинефрин посредством внутримышечной инъекции.

На фиг. 17 показана иллюстративная схема устройства для доставки назального спрея.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

В настоящем документе предусмотрены, например, фармацевтические составы в виде спрея эпинефрина для лечения анафилаксии. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены, например, способы лечения анафилаксии, анафилактического шока и/или тяжёлой аллергической реакции или по меньшей мере одного их симптома.

I. Определения.

Используемые в настоящем документе сокращения имеют общепринятые значения в области химии и биологии. Приведенные в настоящем документе химические структуры и формулы построены в соответствии со стандартными правилами химической валентности, известными в химической области.

Используемые в настоящем документе термины "примерно" или "примерно", когда относятся к числовому значению или диапазону, допускают степень изменчивости значения или диапазона, например, в пределах 10% или 5% от установленного значения или установленного предела диапазона.

Используемый в настоящем документе термин "приведение в действие" относится к работе устройства таким образом, что фармацевтическая композиция доставляется оттуда.

Используемый в настоящем документе термин "AUC" относится к площади под кривой зависимости концентрации лекарственного средства (например, эпинефрина) в плазме от времени. Используемый в настоящем документе термин "AUC_{0-t}" относится к площади под кривой зависимости концентрации лекарственного средства в плазме от времени от t=0 до последней измеряемой концентрации. Используемый в настоящем документе термин "AUC_{0-∞}" относится к площади под кривой зависимости концентрации лекарственного средства в плазме от времени, экстраполированной до ∞.

Используемый в настоящем документе термин "биодоступность (F)" относится к той части дозы лекарственного средства (например, эпинефрина), которая всасывается из места его введения и достигает в неизменной форме большого круга кровообращения. Термин "абсолютная биодоступность" используется, когда доля абсорбированного лекарственного средства относится к его в/в биодоступности. Ее можно рассчитать по следующей формуле:

$$F = \frac{AUC_{\text{внесосуд.}}}{AUC_{\text{внутривенн.}}} \times \frac{\text{Доза}_{\text{внутривенн.}}}{\text{Доза}_{\text{внесосуд.}}}$$

Термин относительная биодоступность (F_{отн.}) используется для сравнения двух различных внесосудистых путей введения лекарственного средства и может быть рассчитана с использованием следующей формулы:

$$F_{отн.} = \frac{AUC_{\text{внесосуд.1}}}{AUC_{\text{внесосуд.2}}} \times \frac{\text{Доза}_{\text{внесосуд.2}}}{\text{Доза}_{\text{внесосуд.1}}}$$

Используемый в настоящем документе термин "клиренс (CL)" относится к скорости, с которой лекарственное средство выводится, деленной на его концентрацию в плазме, что дает объем плазмы, из которого лекарственное средство полностью удаляется за единицу времени. CL равен константе скорости выведения (λ), умноженной на объем распределения (V_d), где " V_d " - это объем жидкости, который потребуется для содержания количества лекарственного средства, присутствующего в организме в той же концентрации, что и в плазме. Используемый в настоящем документе термин "кажущийся клиренс (CL/F)" относится к клиренсу, который не учитывает биодоступность лекарственного средства. Это отношение дозы к AUC.

Используемый в настоящем документе термин " C_{\max} " относится к максимальной наблюдаемой концентрации в плазме.

Используемый в настоящем документе термин "коэффициент вариации (CV)" относится к отношению стандартного отклонения выборки к среднему значению выборки. Часто выражается в процентах.

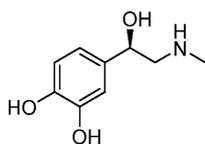
Используемый в настоящем документе термин "доверительный интервал" относится к диапазону значений, который будет включать в себя истинное среднее значение параметра при указанном проценте случаев.

Используемый в настоящем документе термин "устройство" относится к устройству, способному доставлять лекарственное средство нуждающемуся в этом пациенту.

Используемый в настоящем документе термин "время доставки" относится к количеству времени, которое проходит между определением, сделанным медицинским работником или необученным лицом, того, что человек нуждается в назальной доставке эпинефрина и завершением доставки.

Используемый в настоящем документе термин "константа скорости выведения (λ)" относится к парциальной скорости удаления лекарственного средства из организма. Эта скорость постоянна в кинетике первого порядка и не зависит от концентрации лекарственного средства в организме. λ представляет собой наклон кривой зависимости концентрации в плазме от времени (в логарифмической шкале y). Используемый в настоящем документе термин " λ_z " относится к константе скорости выведения в конечной фазе, где "конечная фаза" кривой зависимости концентрации лекарственного средства в плазме от времени представляет собой прямую линию при нанесении на полулогарифмический график. Конечную фазу часто называют "фазой выведения", потому что основным механизмом снижения концентрации лекарственного средства во время конечной фазы является выведение лекарственного средства из организма. Отличительной особенностью конечной фазы выведения является то, что относительная доля лекарственного средства в плазме и периферических объемах распределения остается постоянной. Во время этой "конечной фазы" лекарственное средство возвращается из объемов быстрого и медленного распределения в плазму и окончательно удаляется из плазмы путем метаболизма или почечной экскреции.

Используемый в настоящем документе термин "эпинефрин" относится к соединению со следующей структурой:



или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату или сольвату. Регистрационный номер согласно CAS для эпинефрина представляет собой 51-43-4. Другие названия эпинефрина включают в себя без ограничения (R)-4-(1-гидрокси-2-(метиламино)этил)бензол-1,2-диол и адреналин.

Используемый в настоящем документе термин "ноздря" синонимичен термину "носовое отверстие".

Подразумевается, что раскрытые в настоящем документе термины "усилитель проникновения", "усилитель проницаемости", "усилитель абсорбции" являются эквивалентными, все четыре относятся к средству, которое способствует доставке и/или увеличению биодоступности и C_{\max} соединения через слизистую оболочку, например через слизистую оболочку носа. Усилители проницаемости или абсорбции, подходящие для использования в настоящем изобретении, включают в себя без ограничения следующее: каприловая кислота, олеиновая кислота, полисорбат 80, ментол, EDTA, эдетат натрия, хлорид цетилпиридиния, лаурилсульфат натрия, лимонная кислота, дезоксихолат натрия, дезоксигликолат натрия, глицерилолеат, L-лизин, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, α - β - или γ -циклодекстрин, гидроксипропил- β -циклодекстрин, фосфатидилхолин и их комбинации. В некоторых случаях усилитель абсорбции содержит моноэтиловый эфир диэтиленгликоля. В некоторых случаях применение усилителей абсорбции может снижать T_{\max} . В некоторых случаях применение усилителей абсорбции уменьшает время, в течение которого после введения достигается заданная концентрация активного ингредиента в плазме. Усилители абсорбции можно использовать для увеличения AUC активного ингредиента.

Подразумевается, что термины "стабилизатор" и "стабилизирующее средство" являются эквива-

лентными и относятся к химическому веществу, которое используют для предотвращения разложения. Примеры стабилизаторов или стабилизирующих средств включают в себя без ограничения бутилированный гидроксанизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), аскорбиновую кислоту, метионин, аскорбат натрия, тиосульфат натрия, бисульфит натрия, метабисульфит натрия, аскорбилпальмитат, тиоглицерин, альфа-токоферол (витамин Е), гидрохлорид цистеина, лимонную кислоту, этилендиаминтетрауксусную кислоту ("EDTA"), цитрат натрия, пропилгаллат, 8-гидроксихинолин, борную кислоту, гистидин, витамин А и их комбинации.

Термин "модификатор вязкости" относится к продукту или комбинации продуктов, предназначенных для изменения толщины или текстуры фармацевтических ингредиентов или составов. Модификаторы вязкости могут включать в себя такие продукты, как загустители, средства, улучшающие текстуру, гелеобразователи и средства, повышающие жесткость. Примеры модификаторов вязкости включают в себя без ограничения следующее: полиэтиленгликоль, метилцеллюлоза, гипромеллоза, поливинилпирролидон, карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза ("НРМС"), метилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, глицерин, поливиниловый спирт, ксантановая камедь, хитозан, альгинат и их комбинации.

Растворители, подходящие для применения согласно настоящему изобретению, включают в себя без ограничения воду, этанол, глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль 400 и их комбинации.

Используемый в настоящем документе термин "предварительно заполненный" относится к устройству, такому как назальный спрей, которое способно доставить фармацевтическую композицию пациенту, нуждающемуся в этом, при первом приведении в действие распылительного насоса, т.е. без необходимости заполнения насоса перед введением дозы, например, приведя в действие насос один или несколько раз, пока не появится спрей.

Используемый в настоящем документе термин "спасительное положение" означает положение человеческого тела, в котором пациент лежит на боку, выдвинув ногу или колено вперед (например, для предотвращения перекачивания на живот) и по крайней мере одной рукой, поддерживающей голову (например, чтобы приподнять лицо, чтобы облегчить дыхание и предотвратить вдыхание рвоты).

Используемый в настоящем документе термин "стабильный при хранении" относится к фармацевтической композиции, в которой по меньшей мере примерно 95% - например, по меньшей мере примерно 99,5% - активного ингредиента остается в неразложившемся состоянии после хранения фармацевтической композиции при заданной температуре и влажности в течение заданного времени, например, в течение 12 месяцев при 25°C и относительной влажности 60%.

Используемый в настоящем документе термин "лежа на спине" относится к пациенту, который лежит лицом вверх.

Используемый в настоящем документе термин " $t_{1/2}$ " или "период полувыведения" относится к количеству времени, необходимому для выведения половины лекарственного средства из организма, или времени, необходимому для снижения концентрации лекарственного средства на половину.

Используемые в настоящем документе термины "регулятор тоничности" и "изотоническое средство" являются взаимозаменяемыми и относятся к соединению, которое модифицирует осмоляльность состава, например, чтобы сделать его изотоническим. Регуляторы тоничности включают в себя без ограничения декстрозу, лактозу, хлорид натрия, хлорид кальция, хлорид магния, сорбит, сахарозу, маннит, трегалозу, рафинозу, полиэтиленгликоль, гидроксипропилкрахмал, глицин и т.п.

Используемый в настоящем документе термин " t_{max} " относится ко времени от введения описанных в настоящем документе фармацевтических композиций до максимальной концентрации лекарственного средства в плазме.

Жидкие назальные составы в основном представляют собой водные растворы, но также могут быть доставлены суспензии и эмульсии. В традиционных системах распылительных насосов антимикробные консерванты, как правило, требуются для поддержания микробиологической стабильности жидких составов.

Распределение капель назального спрея по размерам влияет на осаждение лекарственного средства в носовой полости *in vivo*. На размер капель влияют параметры приведения устройства в действие и состав. Согласно некоторым вариантам осуществления средний размер капель составляет примерно 30 - примерно 100 мкм. Если капли слишком большие (например, более примерно 120 мкм), осаждение происходит в основном в передних частях носа, а если капли слишком маленькие (например, меньше чем примерно 10 мкм), их можно вдохнуть, и они достигают легких.

Характеристики распыления (например, геометрия струи, форма распыления, подача насоса, распределение капель по размерам, DSD) доставленной струи после распыления можно измерить в определенных экспериментальных и инструментальных условиях с помощью соответствующих и утвержденных и/или калиброванных аналитических процедур, известных в настоящей области техники. К ним относятся фотографии, лазерная дифракция и системы импактора (метод каскадного импактора, метод импактора нового поколения (NGI) и т.д.). Распределение капель по размерам можно контролировать в значениях диапазонов для D10, D50, D90, разброса [(D90-D10)/D50] и процентного содержания капель менее 10 мкм. Согласно некоторым вариантам осуществления состав будет характеризоваться узким DSD.

Согласно некоторым вариантам осуществления состав будет характеризоваться $Dv(50)$, составляющим 30-70 мкм и $Dv(90) < 120$ мкм. Обозначения диаметра частиц "(D)" относятся к репрезентативному диаметру, где 10% ($D10$), 50% ($D50$) и 90% ($D90$) от общего объема распыляемой жидкости состоят из капель с диаметром меньше или равным заявленному значению. Характеристики распыления могут относиться к среднему или медианному значению, полученному для множества впрыскиваний. Множество распылений может составлять по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 или более впрыскиваний.

Все процентные составы даны в процентах по массе, если не указано иное.

Все средние молекулярные массы полимеров являются среднемолекулярными массами, если не указано иное.

Используемые в настоящем документе термины "субъект" или "пациент" (как в отношении субъекта лечения) означает как млекопитающих, так и животных, не являющихся млекопитающими. К млекопитающим относятся, например, люди; не являющиеся человеком приматы, например человекообразные обезьяны и низшие приматы; и млекопитающие, не являющиеся приматами, например собаки, кошки, крупный рогатый скот, лошади, овцы и козы. Животные, не являющиеся млекопитающими, включают в себя, например, рыбу и птиц. Термины "субъект" и "пациент" являются синонимами и относятся без ограничения к человеку, страдающему аллергией I типа, включая в себя анафилаксию. "Пациент" или "субъект, нуждающийся в этом" относится к живому организму, страдающему или склонному к заболеванию или состоянию, которое можно лечить путем введения фармацевтической композиции, как предусмотрено в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления пациентом является человек.

Термины "заболевание", "нарушение" или "состояние" используются взаимозаменяемо и относятся к состоянию или состоянию здоровья пациента или субъекта, которое можно лечить с помощью соединений или способов, представленных в настоящем документе. Заболевание может представлять собой анафилаксию. Заболевание может представлять собой тяжелую аллергическую реакцию и тому подобное. Заболевание может представлять собой рак. Заболевание может представлять собой аутоиммунное заболевание. Заболевание может представлять собой воспалительное заболевание. Заболевание может представлять собой инфекционное заболевание.

Используемые в настоящем документе термины "реакции типа I", "аллергии типа I" и "тяжелые аллергические реакции" используются взаимозаменяемо (т.е. реакции гиперчувствительности немедленного типа) и относятся к вовлечению опосредованного иммуноглобулином E (IgE) высвобождения гистамина и других медиаторов из тучных клеток и базофилов. Примеры включают в себя без ограничения анафилаксию, анафилактическую реакцию, анафилактический шок и аллергический риноконъюнктивит. Тяжелые аллергические реакции вызывают аллергены. Неограничивающие примеры аллергенов включают в себя укус насекомого (например, укус пчелы), лекарственное средство (например, антибиотик, такой как пенициллин), пищевой продукт (например, яйца, орехи или моллюски) и химическое вещество (например, латекс).

Используемый в настоящем документе термин "не содержит пропеллент" относится к составу, который не вводится с использованием сжатого газа.

Термины "спрей" и "аэрозоль" используются в настоящем документе взаимозаменяемо и относятся к жидкости (например, состав для интраназального введения), которая передается по воздуху или перемещается по воздуху в форме капель.

Используемые в настоящем документе все числовые значения, относящиеся к количеству, массе и т.п., которые определены как "примерно" или "примерно", каждое конкретное значение составляет плюс или минус 10%. Например, фразу "примерно 10 мас.%" следует понимать как "от 9% мас./мас. до 11% мас./мас.". Таким образом, количества в пределах 10% от заявленного значения предусмотрены объемом настоящей формулы изобретения.

Используемые в настоящем документе термины "% мас./мас." и "мас./мас. в %" относятся к массе в % от всего состава.

Используемый в настоящем документе термин "эффективное количество" относится к количеству, необходимому для лечения нуждающегося в этом пациента.

Термины "осуществление лечения" или "лечение" относятся к любым признакам успеха в терапии или уменьшению интенсивности травмы, заболевания, патологии или состояния, включая в себя любой объективный или субъективный параметр, такой как ослабление; ремиссия; уменьшение симптомов или повышение переносимости травмы, патологии или состояния для пациента; замедление скорости дегенерации или ухудшения здоровья; способность сделать конечную точку дегенерации менее изнурительной; улучшение физического или психического благополучия пациента. Лечение или уменьшение интенсивности симптомов может быть основано на объективных или субъективных параметрах; включая в себя результаты медицинского обследования, психоневрологического обследования и/или психиатрической экспертизы. Термин "лечение" и его сочетания могут включать в себя профилактику травмы, патологии, состояния или заболевания. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение представляет собой профилактику. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение не включает в себя профилактику. Согласно некоторым вариантам осуществления "лечить", "осуществление лечения" или "лечение"

относятся к уменьшению интенсивности или подавлению симптомов аллергии типа I, включая в себя анафилаксию.

Используемые в настоящем документе (и хорошо понимаемые в настоящей области техники) термины "осуществление лечения" или "лечение" также в широком смысле включают в себя любой подход для получения благоприятных или желательных результатов в состоянии субъекта, включая в себя клинические результаты. Благоприятные или желательные клинические результаты могут включать в себя без ограничения облегчение или уменьшение интенсивности одного или нескольких симптомов или состояний, уменьшение степени заболевания, стабилизацию (то есть не ухудшение) состояния заболевания, предотвращение передачи или распространения заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, уменьшение интенсивности или смягчение болезненного состояния, уменьшение повторного появления заболевания и ремиссию, частичную или полную, обнаруживаемую или необнаруживаемую. Другими словами, используемый в настоящем документе термин "лечение" включает в себя любое из лечения, уменьшения интенсивности или профилактики заболевания. Лечение может предотвратить возникновение заболевания; сдерживать распространение заболевания; облегчить симптомы заболевания (например, отек горла или языка, зудящую сыпь, одышку, низкое артериальное давление, воспаление, бронхоспазм и т.д.), полностью или частично устранить основную причину заболевания, сократить продолжительность заболевания или выполнить сочетание этих аспектов.

Используемые в настоящем документе термины "осуществление лечения" и "лечение" включают в себя профилактическое лечение. Способы лечения включают в себя введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе. Стадия введения может состоять из однократного введения или может включать в себя серию введений. Продолжительность периода лечения зависит от множества факторов, таких как тяжесть состояния, возраст пациента, концентрация соединения, активность композиций, используемых в лечении, или их комбинации. Также будет понятно, что эффективная дозировка средства, используемого для лечения или профилактики, может увеличиваться или уменьшаться в течение курса конкретной схемы лечения или профилактики. Изменения в дозировке могут стать очевидными с помощью стандартных диагностических анализов, известных в настоящей области техники. В некоторых случаях может потребоваться постоянное введение. Например, композиции вводят субъекту в количестве и в течение периода времени, достаточных для лечения пациента.

Термин "предотвращать" относится к уменьшению возникновения симптомов заболевания у пациента. Как указано выше, профилактика может быть полной (симптомы не обнаруживаются) или частичной, так что наблюдается меньше симптомов, чем это могло бы произойти без лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления "предотвращать" относится к замедлению прогрессирования заболевания, нарушения или состояния или к подавлению их прогрессирования до вредного или иного нежелательного состояния.

"Эффективное количество" представляет собой количество, достаточное для того, чтобы соединение достигло заявленной цели относительно отсутствия соединения (например, достигло эффекта, для которого оно вводится, лечило заболевание, уменьшало активность фермента, увеличивало активность фермента, уменьшало сигнальный путь или уменьшало один или несколько симптомов заболевания или состояния). Примером "эффективного количества" является количество, достаточное для того, чтобы способствовать лечению, профилактике или снижению симптома или симптомов заболевания, которое также можно назвать "терапевтически эффективным количеством". "Снижение" симптома или симптомов (и грамматических эквивалентов этой фразы) означает уменьшение серьезности или частоты симптома(ов) или устранение симптома(ов). "Профилактически эффективное количество" лекарственного средства представляет собой количество лекарственного средства, которое при введении субъекту будет оказывать предусмотренный профилактический эффект, например, предотвращение или задержку начала (или повторного возникновения) травмы, заболевания, патологии или состояния, или снижение вероятности возникновения (или повторного возникновения) травмы, заболевания, патологии или состояния или их симптомов. Полный профилактический эффект не обязательно наступает при введении одной дозы и может проявляться только после введения серии доз. Таким образом, профилактически эффективное количество можно вводить за одно или несколько введений. Точные количества будут зависеть от цели лечения и могут быть установлены специалистом в настоящей области техники с использованием известных методик (см., например, Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (vols. 1-3, 1992); Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999); Pickar, *Dosage Calculations* (1999); and Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins). Терапевтически эффективное количество можно установить путем измерения соответствующих физиологических эффектов, и его можно отрегулировать в связи со схемой введения доз, диагностическим анализом состояния субъекта и т.п.

Для любого соединения, описанного в настоящем документе, терапевтически эффективное количество может быть первоначально определено с помощью анализов на клеточных культурах. Целевыми концентрациями будут такие концентрации активного(ых) соединения(ий), которые позволяют осуществить описанные в настоящем документе способы, как измерено с использованием способов, описанных в

настоящем документе или известных в настоящей области техники.

Как хорошо известно в настоящей области техники, терапевтически эффективные количества для применения у людей также можно определить на моделях с использованием животных. Например, дозу для людей можно разработать для достижения концентрации, которая, как было установлено, является эффективной для животных. Дозировку для людей можно скорректировать путем мониторинга эффективности соединений и корректировки дозировки в сторону увеличения или уменьшения, как описано выше. Регулировка дозы для достижения максимальной эффективности у людей на основе способов, описанных выше, и других способов находится в пределах возможностей среднего специалиста в настоящей области техники. Регулировка дозы для достижения максимального терапевтического окна эффективности или токсичности для людей на основе способов, описанных выше, и других способов находится в пределах возможностей среднего специалиста в настоящей области техники.

Используемый в настоящем документе термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству терапевтического средства, достаточному для уменьшения интенсивности нарушения, как описано выше. Например, для заданного параметра терапевтически эффективное количество покажет увеличение или уменьшение по меньшей мере на 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50, 60, 75, 80, 90 или по меньшей мере на 100%. Терапевтическая эффективность также может быть выражена как "кратное" увеличение или уменьшение. Например, терапевтически эффективное количество может характеризоваться по меньшей мере 1,2-кратным, 1,5-кратным, 2-кратным, 5-кратным или более эффектом по сравнению с контролем.

Дозировки могут варьироваться в зависимости от требований пациента и применяемого соединения. Доза, вводимая пациенту, в контексте настоящего изобретения должна быть достаточной для обеспечения благоприятного терапевтического ответа у пациента с течением времени. Размер дозы также будет зависеть от наличия, характера и степени любых нежелательных побочных эффектов. Определение правильной дозировки для конкретной ситуации находится в компетенции практикующего врача. Как правило, лечение начинают с меньших доз, которые меньше оптимальной дозы соединения. После этого дозировку увеличивают небольшими приращениями, пока не будет достигнут оптимальный эффект при определенных обстоятельствах. Количества доз и интервалы могут быть отрегулированы индивидуально для обеспечения уровней вводимого соединения, эффективных для конкретного клинического показания, которое подлежит лечению. Это обеспечит схему лечения, соразмерную тяжести болезненного состояния индивидуума.

Используемый в настоящем документе термин "введение" означает введение путем ингаляции или интраназального введения. Термин "интраназальное" относится к введению композиции в любую часть назального эпителия.

Введение может также означать пероральное введение, введение в виде суппозитория, местный контакт, внутривенное, парентеральное, внутривнутрибрюшинное, внутримышечное, внутриочаговое, интракраниальное, внутричерепное или подкожное введение или имплантацию устройства с медленным высвобождением, например, осмотический мининосос, субъекту. Введение осуществляется любым путем, включая в себя парентеральный и трансмукозальный (например, трансбуккальный, сублингвальный, небный, десневой, назальный, вагинальный, ректальный или трансдермальный). Парентеральное введение включает в себя, например, внутривенное, внутримышечное, внутриартериальное, внутрикожное, подкожное, внутривнутрибрюшинное, внутрижелудочковое и внутричерепное введение. Другие способы доставки включают в себя без ограничения использование липосомных составов, внутривенную инфузию, трансдермальные пластыри и т.д. Под "совместным введением" подразумевается, что описанную в настоящем документе композицию вводят одновременно, непосредственно перед или сразу после введения одной или нескольких дополнительных видов терапии (например, противовоспалительного средства). Соединение согласно настоящему изобретению можно вводить отдельно или можно вводить совместно пациенту. Под совместным введением подразумевается одновременное или последовательное введение соединения по отдельности или в комбинации (более одного соединения или средства). Таким образом, при желании препараты можно комбинировать с другими активными веществами (например, для уменьшения метаболического разложения). Препараты в жидкой форме включают в себя растворы, суспензии и эмульсии. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции представляют собой воду или растворы воды/пропиленгликоля. Композиции согласно настоящему изобретению могут дополнительно включать в себя компоненты для обеспечения замедленного высвобождения и/или удобства.

Под "совместным введением" подразумевается, что описанную в настоящем документе композицию вводят одновременно, непосредственно перед или сразу после введения одного или нескольких дополнительных видов лечения. Соединения согласно настоящему описанию можно вводить отдельно или можно вводить совместно пациенту. Под совместным введением подразумевается одновременное или последовательное введение соединений по отдельности или в комбинации (более одного соединения).

Согласно некоторым вариантам осуществления совместное введение включает в себя введение одного активного средства в течение 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 ч, 2 дней, 4 дней, 1 недели или 1 месяца от введения второго активного средства. Совместное введение включает в себя введение двух активных средств одновременно, примерно одновременно (например, в пределах примерно 1, 5, 10, 15, 20

или 30 мин друг от друга) или последовательно в любом порядке. Согласно некоторым вариантам осуществления совместное введение можно выполнить путем совместного составления, т.е. получения единой фармацевтической композиции, включающей в себя оба активных средства. Согласно другим вариантам осуществления активные средства могут быть составлены отдельно. Согласно другому варианту осуществления активные и/или дополнительные средства могут быть связаны или конъюгированы друг с другом.

Термин "противовоспалительное средство" используется в соответствии с его простым обычным значением и относится к композиции (например, соединению, лекарственному средству, антагонисту, ингибитору, модулятору), используемым любым способом для уменьшения воспаления или отека. Согласно некоторым вариантам осуществления противовоспалительное средство представляет собой средство, идентифицированное в настоящем документе, характеризующееся применением в способах лечения воспалительного заболевания или нарушения. Согласно некоторым вариантам осуществления противовоспалительное средство представляет собой средство, одобренное FDA или аналогичным регулирующим органом страны, отличной от США, для уменьшения отека и воспаления.

Для любого соединения, описанного в настоящем документе, терапевтически эффективное количество первоначально определить с помощью анализов на культуре клеток. Целевыми концентрациями будут такие концентрации активного(ых) соединения(й), которые позволяют осуществить описанные в настоящем документе способы, как измерено с использованием способов, описанных в настоящем документе или известных в настоящей области техники.

Как хорошо известно в настоящей области техники, терапевтически эффективные количества для применения на людях также можно определить на моделях с использованием животных. Например, дозу для людей можно разработать для достижения концентрации, которая, как было установлено, эффективна для животных. Дозировку для людей можно скорректировать путем мониторинга эффективности соединений и корректировки дозировки в сторону увеличения или уменьшения, как описано выше. Регулировка дозы для достижения максимальной эффективности у людей на основе способов, описанных выше, и других способов находится в пределах возможностей среднего специалиста в настоящей области техники.

Дозировки могут варьироваться в зависимости от требований пациента и применяемого соединения. Доза, вводимая пациенту, в контексте настоящего изобретения должна быть достаточной для обеспечения благоприятного терапевтического ответа у пациента с течением времени. Размер дозы также будет зависеть от наличия, характера и степени любых нежелательных побочных эффектов. Определение правильной дозировки для конкретной ситуации находится в компетенции практикующего врача. Как правило, лечение начинают с меньших доз, которые меньше оптимальной дозы соединения. После этого дозировку увеличивают небольшими приращениями, пока не будет достигнут оптимальный эффект при определенных обстоятельствах.

Дозировки и интервалы можно регулировать индивидуально для обеспечения уровней вводимого соединения, эффективных для конкретного клинического показания, подлежащего лечению. Это обеспечит схему лечения, соразмерную тяжести болезненного состояния индивидуума.

Используя идеи, предусмотренные в настоящем документе, можно спланировать эффективную схему профилактического или терапевтического лечения, которая не вызывает значительной токсичности и при этом является эффективной для лечения клинических симптомов, продемонстрированных конкретным пациентом. Это планирование должно включать в себя тщательный выбор активного соединения с учетом таких факторов, как эффективность соединения, относительная биодоступность, масса тела пациента, наличие и тяжесть нежелательных побочных эффектов, предпочтительный способ введения и профиль токсичности выбранного средства.

Используемый в настоящем документе термин "анафилаксия" относится к аллергической реакции, затрагивающей несколько систем органов у субъекта при контакте с аллергеном, независимо от того, является ли этот аллерген идентифицируемым или нет.

Используемый в настоящем документе термин "аллерген" относится к любому химическому веществу, способному вызывать ответ иммунной системы у субъекта, включая в себя без ограничения химические вещества, содержащиеся в лекарственных средствах, продуктах питания, растениях, укусах и ужалениях насекомых.

Используемый в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемый" относится к ингредиентам, которые не являются биологически или иным образом нежелательными для введения живому субъекту.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" включает в себя соли активных соединений, которые получают с относительно нетоксичными кислотами или основаниями, в зависимости от конкретных заместителей, обнаруженных в соединениях, описанных в настоящем документе. Когда соединения согласно настоящему изобретению содержат относительно кислотные функциональные группы, соли присоединения оснований можно получить путем приведения в контакт нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством требуемого основания либо в чистом виде, либо в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения основания включают в

себя соль натрия, калия, кальция, аммония, органической аминокислоты или магния или аналогичные соли. Когда соединения согласно настоящему изобретению содержат относительно основные функциональные группы, соли присоединения кислоты можно получить путем приведения в контакт нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством требуемой кислоты либо в чистом виде, либо в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты включают в себя соли, полученные из неорганических кислот, таких как соляная, бромистоводородная, азотная, угольная, моногидрокарбоновая, фосфорная, моногидрофосфорная, дигидрофосфорная, серная, моногидросерная, йодоводородная или фосфорная кислоты и т.п., а также соли, полученные из относительно нетоксичные органические кислоты, такие как уксусная, пропионовая, изомасляная, малеиновая, малоновая, бензойная, янтарная, субериновая, фумаровая, молочная, миндальная, фталевая, бензолсульфоновая, *p*-толилсульфоновая, лимонная, винная, щавелевая, метансульфоновая и т.п. Также включены соли аминокислот, таких как аргинат и т.п., и соли органических кислот, таких как глюкуроновая или галактоновая кислоты и т.п. (см., например, Berge et al., "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19). Некоторые конкретные соединения согласно настоящему изобретению содержат как основные, так и кислотные функциональные группы, которые позволяют превращать соединения в соли присоединения либо основания, либо кислоты.

Таким образом, соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в виде солей, например, с фармацевтически приемлемыми кислотами. Согласно настоящему изобретению предусмотрены такие соли. Неограничивающие примеры таких солей включают в себя гидрохлориды, гидробромиды, фосфаты, сульфаты, метансульфонаты, нитраты, малеаты, ацетаты, цитраты, фумараты, пропионаты, тартраты (например, (+) - тартраты, (-) - тартраты или их смеси, включая в себя рацемические смеси), сукцинаты, бензоаты и соли с аминокислотами, такими как глутаминовая кислота, и соли четвертичного аммония (например, метилйодид, этилийодид и тому подобное). Эти соли можно получить способами, известными специалистам в настоящей области техники.

Нейтральные формы соединений предпочтительно регенерируют путем приведения в контакт соли с основанием или кислотой и выделения исходного соединения общепринятым способом. Исходная форма соединения может отличаться от различных солевых форм некоторыми физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения согласно настоящему изобретению содержат как основные, так и кислотные функциональные группы, которые позволяют соединениям превращаться в соли присоединения либо основания, либо кислоты. Нейтральные формы соединений можно регенерировать путем приведения в контакт соли с основанием или кислотой и выделения исходного соединения общепринятым способом. Исходная форма соединений отличается от различных солевых форм некоторыми физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях, но, если специально не указано, соли, раскрытые в настоящем документе, эквивалентны исходной форме соединения для целей настоящего изобретения.

Согласно некоторым вариантам осуществления соли эпинефрина могут включать в себя соли цитрата, гидрохлорида, сульфата, тартрата, фосфата, ацетата, малата, малеата, сукцината, аскорбата, карбоната, мезилата и лактата. Специалист в настоящей области техники может использовать другие фармацевтически приемлемые соли эпинефрина в составах, раскрытых в настоящем документе.

В дополнение к солевым формам в настоящем изобретении представлены соединения, которые находятся в форме пролекарственного средства. Пролекарственные средства соединений, описанных в настоящем документе, представляют собой те соединения, которые легко претерпевают химические изменения в физиологических условиях, обеспечивая соединения согласно настоящему изобретению. Пролекарственные средства описанных в настоящем документе соединений могут подвергаться превращениям *in vivo* после введения. Кроме того, пролекарственные средства можно превратить в соединения согласно настоящему изобретению химическими или биохимическими способами в среде *ex vivo*, например, при контакте с подходящим ферментом или химическим реагентом.

Определенные соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в несольватированных формах, а также в сольватированных формах, включая в себя гидратированные формы. Как правило, сольватированные формы эквивалентны несольватированным формам и входят в объем настоящего изобретения. Определенные соединения согласно настоящему изобретению могут существовать во множестве кристаллических или аморфных форм. В общем, все физические формы эквивалентны для применений, предусмотренных настоящим изобретением, и предполагается, что они находятся в пределах объема настоящего изобретения.

"Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" и "фармацевтически приемлемый носитель" относятся к веществу, которое способствует введению соединения и абсорбции субъектом, и может быть включено в композиции согласно настоящему изобретению, не вызывая значительного неблагоприятного токсикологического воздействия на пациента. Такие препараты можно стерилизовать и, при желании, смешивать с такими вспомогательными средствами, как смазывающие средства, консерванты, стабилизаторы, смачивающие средства, эмульгаторы, соли для влияния на осмотическое давление, буферы, красители и/или ароматические вещества и тому подобное, которые не вступают в неблагоприятную реакцию с соединениями согласно настоящему изобретению. Специалисту в настоящей области техники

ления фармацевтический состав в виде спрея содержит антиоксидант, который снижает окисление активного ингредиента так, что фармацевтический состав в виде спрея содержит не более чем 1%, не более чем 2%, не более чем 3%, не более чем 4%, не более чем 5%, не более чем 6%, не более чем 7%, не более чем 8%, не более чем 9%, не более чем 10%, не более чем 11%, не более чем 12%, не более чем 13%, не более чем 14%, не более чем 15% примесей после хранения при комнатной температуре в течение по меньшей мере 1 месяца, по меньшей мере 2 месяцев, по меньшей мере 3 месяцев, по меньшей мере 4 месяцев, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 7 месяцев, по меньшей мере 8 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 11 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 13 месяцев, по меньшей мере 14 месяцев, по меньшей мере 15 месяцев, по меньшей мере 16 месяцев, по меньшей мере 17 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев, по меньшей мере 19 месяцев, по меньшей мере 20 месяцев, по меньшей мере 21 месяца, по меньшей мере 22 месяцев, по меньшей мере 23 месяцев или по меньшей мере 24 месяцев. Комнатная температура может составлять примерно 20 градусов Цельсия - примерно 25 градусов Цельсия. Согласно некоторым вариантам осуществления комнатная температура составляет примерно 20, 21, 22, 23, 24 или 25 градусов Цельсия.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея представляет собой стабильный и/или чистый состав, который минимизирует окисление активного ингредиента и/или присутствие примесей (мас./мас.). Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея содержит не более чем 0,1%, не более чем 0,2%, не более чем 0,3%, не более чем 0,4%, не более чем 0,5%, не более чем 0,6%, не более чем 0,7%, не более чем 0,8%, не более чем 0,9%, не более чем 1%, не более чем 2%, не более чем 3%, не более чем 4%, не более чем 5%, не более чем 6%, не более чем 7%, не более чем 8%, не более чем 9%, не более чем 10%, не более чем 11%, не более чем 12%, не более чем 13%, не более чем 14%, не более чем 15% примесей после хранения в течение по меньшей мере 1 месяца, по меньшей мере 2 месяцев, по меньшей мере 3 месяцев, по меньшей мере 4 месяцев, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 7 месяцев, по меньшей мере 8 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 11 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 13 месяцев, по меньшей мере 14 месяцев, по меньшей мере 15 месяцев, по меньшей мере 16 месяцев, по меньшей мере 17 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев, по меньшей мере 19 месяцев, по меньшей мере 20 месяцев, по меньшей мере 21 месяца, по меньшей мере 22 месяцев, по меньшей мере 23 месяцев или по меньшей мере 24 месяцев. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея хранят при температуре, составляющей по меньшей мере примерно 5 градусов Цельсия, по меньшей мере примерно 10 градусов Цельсия, по меньшей мере примерно 20 градусов Цельсия, по меньшей мере примерно 25 градусов Цельсия, по меньшей мере примерно 35 градусов Цельсия, или по меньшей мере примерно 40 градусов Цельсия и/или температуре, составляющей не более чем примерно 5 градусов Цельсия, не более чем примерно 10 градусов Цельсия, не более чем примерно 20 градусов Цельсия, не более чем примерно 25 градусов Цельсия, не более чем примерно 35 градусов Цельсия, не более чем примерно 40 градусов Цельсия или не более чем примерно 45 градусов Цельсия. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея хранят при температуре, составляющей примерно 5 градусов Цельсия, примерно 10 градусов Цельсия, примерно 20 градусов Цельсия, примерно 25 градусов Цельсия, примерно 35 градусов Цельсия или примерно 40 градусов Цельсия. Согласно некоторым вариантам осуществления содержание примесей в составе определяют относительно начального содержания примесей, измеренного в момент времени 0 месяцев ($t=0$). Согласно некоторым вариантам осуществления содержание примесей в составе определяют как абсолютное процентное содержание.

Согласно некоторым вариантам осуществления примеси включают в себя одно или несколько из следующего: эpineфрин сульфокислота, адренохром, норэpineфрин или адреналон. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея характеризуется содержанием эpineфрина-сульфокислоты, составляющим не более чем 0,1%, не более чем 0,2%, не более чем 0,3%, не более чем 0,4%, не более чем 0,5%, не более чем 0,6%, не более чем 0,7%, не более чем 0,8%, не более чем 0,9%, не более чем 1%, не более чем 2%, не более чем 3%, не более чем 4%, не более чем 5%, не более чем 6%, не более чем 7%, не более чем 8% или не более чем 9%, после хранения при примерно 5 градусах Цельсия, примерно 25 градусах Цельсия или примерно 40 градусах Цельсия в течение по меньшей мере 1 месяца, по меньшей мере 2 месяцев, по меньшей мере 3 месяцев, по меньшей мере 4 месяцев, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 7 месяцев, по меньшей мере 8 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 11 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 13 месяцев, по меньшей мере 14 месяцев, по меньшей мере 15 месяцев, по меньшей мере 16 месяцев, по меньшей мере 17 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев, по меньшей мере 19 месяцев, по меньшей мере 20 месяцев, по меньшей мере 21 месяца, по меньшей мере 22 месяцев, по меньшей мере 23 месяцев или по меньшей мере 24 месяцев.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея характеризуется содержанием адренохрома, составляющим не более чем 0,1%, не более чем 0,2%, не более чем 0,3%, не более чем 0,4% или не более чем 0,5% после хранения при примерно 5 градусах Цельсия, при-

примерно 0,01 мг - примерно 1 мг хлорида бензалкония;
примерно 0,1 мг - примерно 2 мг эдетата динатрия; и
соляную кислоту или лимонную кислоту или их комбинацию в количестве, достаточном для достижения значения рН, составляющего примерно 3,5 - примерно 6,5.

Согласно некоторым вариантам осуществления значение рН спрея составляет примерно 4. Согласно некоторым вариантам осуществления значение рН спрея составляет примерно 4,5. Согласно некоторым вариантам осуществления значение рН спрея составляет примерно 5. Согласно некоторым вариантам осуществления значение рН спрея составляет примерно 5,5. Согласно некоторым вариантам осуществления значение рН спрея составляет примерно 6. Согласно некоторым вариантам осуществления значение рН спрея составляет примерно 6,5.

Согласно аспекту, предусмотренному в настоящем документе, спрей доставляется из распылительной насадки предварительно заполненного устройства, и причем не более чем примерно 10% капель характеризуются диаметром, составляющим меньше чем 10 мкм. Согласно некоторым вариантам осуществления распыление измеряют с помощью лазерной дифракции с пучками, измеренными на расстоянии как 3 см, так и 6 см от распылительной насадки.

Согласно аспекту, предусмотренному в настоящем документе, фармацевтический состав в виде спрея или спрей вводят из одноклового устройства или системы доставки. Согласно аспекту, предусмотренному в настоящем документе, фармацевтический состав в виде спрея или спрей вводят из двухклового устройства или системы доставки. Согласно аспекту, предусмотренному в настоящем документе, фармацевтический состав в виде спрея или спрей вводят из многоклового устройства или системы доставки.

Фармакокинетика.

Согласно некоторым аспектам раскрытый в настоящем документе, фармацевтический состав в виде спрея обеспечивает требуемые фармакокинетические профили после введения индивидууму. Согласно некоторым вариантам осуществления фармакокинетический профиль содержит C_{max} , T_{max} , площадь под кривой (AUC) или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления введение предусматривает одно впрыскивание. Согласно некоторым вариантам осуществления введение предусматривает два впрыскивания. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея предусматривает впрыскивание в каждую ноздрю. Согласно некоторым вариантам осуществления введение предусматривает одно или несколько впрыскиваний из одноклового устройства или системы доставки. Согласно некоторым вариантам осуществления введение предусматривает одно или несколько впрыскиваний из многоклового или двухклового устройства или системы доставки.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея составлен для достижения требуемого фармакокинетического профиля. Согласно некоторым вариантам осуществления введение фармацевтического состава в виде спрея достигает требуемого фармакокинетического профиля. Согласно некоторым вариантам осуществления введение фармацевтического состава в виде спрея предусматривает одно впрыскивание или два или больше впрыскиваний. Например, двухклововая доставка включает в себя одно впрыскивание в каждую ноздрю индивидуума. Согласно некоторым вариантам осуществления требуемый фармакокинетический профиль достигается на основе фармацевтического состава в виде спрея, доставки фармацевтического состава в виде спрея или того и другого. Согласно некоторым вариантам осуществления комбинация устройства для доставки и фармацевтического состава в виде спрея обеспечивает одно или несколько впрыскиваний, которые характеризуются требуемым коэффициентом овальности, как описано в настоящем документе. Коэффициент овальности может влиять на фармакокинетический профиль, например, путем увеличения скорости абсорбции спрея(ев), тем самым улучшая такие фармакокинетические параметры, как концентрация в плазме крови, C_{max} , T_{max} и/или AUC активного ингредиента. Фармацевтический состав в виде спрея также можно составить для улучшения абсорбции, например, путем включения одного или нескольких усилителей абсорбции. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея содержит один или несколько консервантов, которые могут включать в себя антиоксиданты, хелатирующие средства, антимикробные консерванты и другие типы консервантов, которые помогают поддерживать стабильность и/или долговечность состава.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея содержит одно или несколько буферных средств для поддержания соответствующего значения рН для усиления стабильности состава. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея составлен для обеспечения фармакокинетики, которая по существу эквивалентна фармакокинетике введения посредством внутримышечной инъекции.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав составлен так, чтобы он был стабильным. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере минимальное процентное содержание активного ингредиента (например, эпинефрина) остается в фармацевтическом составе в неразложившемся состоянии после хранения. Согласно некоторым вариантам осуществления стабильный фармацевтический состав содержит по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере

95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, или по меньшей мере 99% или больше активного ингредиента в неразложившемся состоянии после периода хранения при заданной температуре и/или влажности. Согласно некоторым вариантам осуществления период хранения составляет по меньшей мере 1 месяц, по меньшей мере 2 месяца, по меньшей мере 3 месяца, по меньшей мере 4 месяца, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 7 месяцев, по меньшей мере 8 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 11 месяцев или по меньшей мере 12 месяцев или больше. Согласно некоторым вариантам осуществления влажность составляет по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80% или по меньшей мере 90% или больше. Согласно некоторым вариантам осуществления стабильный фармацевтический состав содержит не более чем 1%, не более чем 2%, не более чем 3%, не более чем 4%, не более чем 5%, не более чем 6%, не более чем 7%, не более чем 8%, не более чем 9%, не более чем 10%, не более чем 15% или не более чем 20% или больше примесей после периода хранения при заданной температуре и/или влажности. Согласно некоторым вариантам осуществления примеси содержат продукты разложения активного ингредиента.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея составлен для достижения концентрации в плазме крови, составляющей по меньшей мере 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 нг/мл, и/или не более чем 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 5, 10, 15, 20, 25 или 30 нг/мл в пределах не более чем 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или 15 мин. Согласно некоторым вариантам осуществления требуемый фармакокинетический профиль достигается после введения одного впрыскивания фармацевтического состава в виде спрея. Согласно некоторым вариантам осуществления требуемый фармакокинетический профиль достигается после введения двух впрыскиваний фармацевтического состава в виде спрея. Согласно некоторым вариантам осуществления требуемый фармакокинетический профиль достигается после введения двух или больше впрыскиваний фармацевтического состава в виде спрея, например, трех впрыскиваний, четырех впрыскиваний, пяти впрыскиваний или шести впрыскиваний. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея составлен для достижения целевой концентрации в плазме крови в пределах минимального периода времени после введения.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея составлен для достижения концентрации в плазме крови в пределах минимального периода времени после введения примерно 0,1 нг/мл - примерно 1 нг/мл. Согласно некоторым вариантам осуществления минимальный период времени составляет примерно 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 мин. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея составлен для достижения концентрации в плазме крови в пределах минимального периода времени после введения по меньшей мере примерно 0,1 нг/мл. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея составлен для достижения концентрации в плазме крови в пределах минимального периода времени после введения примерно 0,1 нг/мл - примерно 0,2 нг/мл, примерно 0,1 нг/мл - примерно 0,3 нг/мл, примерно 0,1 нг/мл - примерно 0,4 нг/мл, примерно 0,1 нг/мл - примерно 0,5 нг/мл, примерно 0,1 нг/мл - примерно 0,6 нг/мл, примерно 0,1 нг/мл - примерно 0,7 нг/мл, примерно 0,1 нг/мл - примерно 0,8 нг/мл, примерно 0,1 нг/мл - примерно 0,9 нг/мл, примерно 0,1 нг/мл - примерно 1 нг/мл, примерно 0,2 нг/мл - примерно 0,3 нг/мл, примерно 0,2 нг/мл - примерно 0,4 нг/мл, примерно 0,2 нг/мл - примерно 0,5 нг/мл, примерно 0,2 нг/мл - примерно 0,6 нг/мл, примерно 0,2 нг/мл - примерно 0,7 нг/мл, примерно 0,2 нг/мл - примерно 0,8 нг/мл, примерно 0,2 нг/мл - примерно 0,9 нг/мл, примерно 0,2 нг/мл - примерно 1 нг/мл, примерно 0,3 нг/мл - примерно 0,4 нг/мл, примерно 0,3 нг/мл - примерно 0,5 нг/мл, примерно 0,3 нг/мл - примерно 0,6 нг/мл, примерно 0,3 нг/мл - примерно 0,7 нг/мл, примерно 0,3 нг/мл - примерно 0,8 нг/мл, примерно 0,3 нг/мл - примерно 0,9 нг/мл, примерно 0,3 нг/мл - примерно 1 нг/мл, примерно 0,4 нг/мл - примерно 0,5 нг/мл, примерно 0,4 нг/мл - примерно 0,6 нг/мл, примерно 0,4 нг/мл - примерно 0,7 нг/мл, примерно 0,4 нг/мл - примерно 0,8 нг/мл, примерно 0,4 нг/мл - примерно 0,9 нг/мл, примерно 0,4 нг/мл - примерно 1 нг/мл, примерно 0,5 нг/мл - примерно 0,6 нг/мл, примерно 0,5 нг/мл - примерно 0,7 нг/мл, примерно 0,5 нг/мл - примерно 0,8 нг/мл, примерно 0,5 нг/мл - примерно 0,9 нг/мл, примерно 0,5 нг/мл - примерно 1 нг/мл, примерно 0,6 нг/мл - примерно 0,7 нг/мл, примерно 0,6 нг/мл - примерно 0,8 нг/мл, примерно 0,6 нг/мл - примерно 0,9 нг/мл, примерно 0,6 нг/мл - примерно 1 нг/мл, примерно 0,7 нг/мл - примерно 0,8 нг/мл, примерно 0,7 нг/мл - примерно 0,9 нг/мл, примерно 0,7 нг/мл - примерно 1 нг/мл, примерно 0,8 нг/мл - примерно 0,9 нг/мл, примерно 0,8 нг/мл - примерно 1 нг/мл или примерно 0,9 нг/мл - примерно 1 нг/мл. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея составлен для достижения концентрации в плазме крови в пределах минимального периода времени после введения примерно 0,1 нг/мл, примерно 0,2 нг/мл, примерно 0,3 нг/мл, примерно 0,4 нг/мл, примерно 0,5 нг/мл, примерно 0,6 нг/мл, примерно 0,7 нг/мл, примерно 0,8 нг/мл, примерно 0,9 нг/мл или примерно 1 нг/мл.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав в виде спрея составлен

30%, примерно 40%, примерно 50%, примерно 60%, примерно 70%, примерно 80%, примерно 90% или не более чем примерно 100% на основе концентраций в плазме, измеренных в пределах 15 мин (включительно) после введения. Согласно некоторым вариантам осуществления интраназальное введение фармацевтического состава в виде спрея приводит к концентрациям эpineфрина в плазме, характеризующимся относительным стандартным отклонением, которое ниже, чем при инъекции с использованием коммерчески доступного устройства для доставки на основе концентрации в плазме, измеренной в пределах 15 мин (включительно) после введения. Согласно некоторым вариантам осуществления концентрации в плазме измеряют через 1 мин и в двух или больше более поздних временных точках в пределах 15 мин (включительно).

III. Способы применения.

Согласно другому аспекту предусмотрен способ лечения анафилаксии, анафилактического шока, тяжелой аллергической реакции и/или бронхоконстрикции, предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтического состава в виде спрея или спрея, как описано в настоящем документе, включая в себя варианты осуществления.

Согласно аспекту в настоящем документе предусмотрен способ лечения по меньшей мере одного симптома анафилаксии или анафилактического шока, предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтического состава в виде спрея или спрея, как описано в настоящем документе, включая в себя варианты осуществления.

Согласно аспекту в настоящем документе предусмотрен способ лечения вызванного анафилаксией или анафилактическим шоком угнетения или расстройства дыхания, предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтического состава в виде спрея или спрея, как описано в настоящем документе, включая в себя варианты осуществления.

Согласно другому аспекту предусмотрен способ лечения анафилаксии, анафилактического шока, тяжелой аллергической реакции и/или бронхоконстрикции, предусматривающий доставку впрыскивания фармацевтического раствора из предварительно заполненного устройства в ноздрю нуждающегося в этом субъекта, причем:

- (i) устройство выполнено с возможностью назальной доставки;
- (ii) доставляется объем, составляющий примерно 20 мкл - примерно 250 мкл спрея; и
- (iii) фармацевтический раствор содержит примерно 0,5 мг - примерно 100 мг эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли, изотоническое средство и примерно 0,005% - примерно 1% (мас./об.) хлорида бензалкония.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический раствор содержит примерно 0,5 мг - примерно 100 мг эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический раствор содержит примерно 0,5 мг эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический раствор содержит примерно 1 мг эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический раствор содержит примерно 2 мг эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический раствор содержит примерно 3 мг эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический раствор содержит примерно 4 мг эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический раствор содержит примерно 5 мг эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический раствор содержит примерно 6 мг эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический раствор содержит примерно 7 мг эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический раствор содержит примерно 8 мг эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический раствор содержит примерно 9 мг эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический раствор содержит примерно 10 мг эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический раствор содержит примерно 15 мг эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический раствор содержит примерно 20 мг эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический раствор содержит примерно 25 мг эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический раствор содержит примерно 30 мг эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический раствор содержит примерно 35 мг эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический раствор содержит примерно 40 мг эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический раствор содержит примерно 45 мг эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический раствор содержит примерно 50 мг эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно

плазме от времени для эpineфрина у субъекта характеризуется t_{\max} , составляющим примерно 5 мин - примерно 50 мин. Согласно некоторым вариантам осуществления кривая зависимости концентрации в плазме от времени для эpineфрина у субъекта характеризуется t_{\max} , составляющим примерно 5 мин - примерно 10 мин, примерно 5 мин - примерно 15 мин, примерно 5 мин - примерно 20 мин, примерно 5 мин - примерно 25 мин, примерно 5 мин - примерно 30 мин, примерно 5 мин - примерно 40 мин, примерно 5 мин - примерно 50 мин, примерно 10 мин - примерно 15 мин, примерно 10 мин - примерно 20 мин, примерно 10 мин - примерно 25 мин, примерно 10 мин - примерно 30 мин, примерно 10 мин - примерно 40 мин, примерно 10 мин - примерно 50 мин, примерно 15 мин - примерно 20 мин, примерно 15 мин - примерно 25 мин, примерно 15 мин - примерно 30 мин, примерно 15 мин - примерно 40 мин, примерно 15 мин - примерно 50 мин, примерно 20 мин - примерно 25 мин, примерно 20 мин - примерно 30 мин, примерно 20 мин - примерно 40 мин, примерно 20 мин - примерно 50 мин, примерно 25 мин - примерно 30 мин, примерно 25 мин - примерно 40 мин, примерно 25 мин - примерно 50 мин, примерно 30 мин - примерно 40 мин, примерно 30 мин - примерно 50 мин или примерно 40 мин - примерно 50 мин. Согласно некоторым вариантам осуществления кривая зависимости концентрации в плазме от времени для эpineфрина у субъекта характеризуется t_{\max} , составляющим примерно 5 мин, примерно 10 мин, примерно 15 мин, примерно 20 мин, примерно 25 мин, примерно 30 мин, примерно 40 мин или примерно 50 мин. Согласно некоторым вариантам осуществления кривая зависимости концентрации в плазме от времени для эpineфрина у субъекта характеризуется t_{\max} , составляющим по меньшей мере примерно 5 мин, примерно 10 мин, примерно 15 мин, примерно 20 мин, примерно 25 мин, примерно 30 мин или примерно 40 мин. Согласно некоторым вариантам осуществления кривая зависимости концентрации в плазме от времени для эpineфрина у субъекта характеризуется t_{\max} , составляющим не более чем примерно 10 мин, примерно 15 мин, примерно 20 мин, примерно 25 мин, примерно 30 мин, примерно 40 мин или примерно 50 мин.

Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтическая концентрация эpineфрина в плазме у субъекта достигается в пределах 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 мин после введения субъекту. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтическая концентрация эpineфрина в плазме у субъекта достигается меньше чем через 20 мин после введения субъекту. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтическая концентрация эpineфрина в плазме у субъекта достигается меньше чем через 15 мин после введения субъекту. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтическая концентрация эpineфрина в плазме у субъекта достигается меньше чем через 10 мин после введения субъекту. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтическая концентрация эpineфрина в плазме у субъекта достигается меньше чем через 5 мин после введения субъекту.

Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтическая концентрация эpineфрина в плазме у субъекта составляет примерно 500 пг/мл эpineфрина. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтическая концентрация эpineфрина в плазме у субъекта составляет примерно 450 пг/мл эpineфрина. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтическая концентрация эpineфрина в плазме у субъекта составляет примерно 400 пг/мл эpineфрина. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтическая концентрация эpineфрина в плазме у субъекта составляет примерно 350 пг/мл эpineфрина. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтическая концентрация эpineфрина в плазме у субъекта составляет примерно 300 пг/мл эpineфрина. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект характеризуется максимальной концентрацией в плазме (C_{\max}), составляющей примерно 50 пг/мл - примерно 500 пг/мл эpineфрина. Согласно некоторым вариантам осуществления площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени для эpineфрина у субъекта составляет примерно 5 нг/мин/мл - примерно 50 нг/мин/мл.

Согласно некоторым вариантам осуществления устройство содержит поршень, в котором находится крышка контейнера, содержащая следующее:

(i) флакон, содержащий отверстие;

(ii) канюля; и

(iii) резиновая пробка; причем пробка выполнена с возможностью закупоривать отверстие флакона, и причем канюля выполнена с возможностью того, что канюля может проткнуть пробку, когда поршень прикладывает достаточное усилие к канюле.

Согласно некоторым вариантам осуществления предварительно заполненное устройство приводится в действие одной рукой. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство представляет собой однодозовое устройство. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство представляет собой двухдозовое устройство. Согласно некоторым вариантам осуществления объем резервуара составляет не больше чем примерно 140 мкл. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство содержит один резервуар, содержащий примерно 125 мкл фармацевтического раствора. Согласно некоторым вариантам осуществления примерно 100 мкл фармацевтического раствора доставляется с помощью одного приведения устройства в действие. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство содержит один резервуар, содержащий примерно 50 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического состава. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство содержит один резервуар, содержащий примерно 75 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического состава. Согласно некоторым вариантам осуществ-

ления устройство содержит один резервуар, содержащий примерно 100 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического состава. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство содержит один резервуар, содержащий примерно 125 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического состава. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство содержит один резервуар, содержащий примерно 150 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического состава. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство доставляет два впрыскивания фармацевтического раствора из одного резервуара. Согласно некоторым вариантам осуществления однодозовое устройство доставляет два впрыскивания фармацевтического раствора из одного резервуара. Согласно некоторым вариантам осуществления двухдозовое устройство доставляет два впрыскивания фармацевтического раствора из одного резервуара. Согласно некоторым вариантам осуществления двухдозовое устройство содержит первый резервуар, содержащий примерно 50 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического состава, и второй резервуар, содержащий примерно 50 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического состава. Согласно некоторым вариантам осуществления двухдозовое устройство содержит первый резервуар, содержащий примерно 75 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического состава, и второй резервуар, содержащий примерно 75 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического состава. Согласно некоторым вариантам осуществления двухдозовое устройство содержит первый резервуар, содержащий примерно 100 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического состава, и второй резервуар, содержащий примерно 100 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического состава. Согласно некоторым вариантам осуществления двухдозовое устройство содержит первый резервуар, содержащий примерно 125 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического состава, и второй резервуар, содержащий примерно 125 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического состава. Согласно некоторым вариантам осуществления двухдозовое устройство содержит первый резервуар, содержащий примерно 50 мкл - примерно 225 мкл фармацевтического состава, и второй резервуар, содержащий примерно 50 мкл - примерно 225 мкл фармацевтического состава. Согласно некоторым вариантам осуществления двухдозовое устройство содержит первый резервуар, содержащий примерно 50 мкл - примерно 200 мкл фармацевтического состава, и второй резервуар, содержащий примерно 50 мкл - примерно 175 мкл фармацевтического состава. Согласно некоторым вариантам осуществления двухдозовое устройство содержит первый резервуар, содержащий примерно 50 мкл - примерно 175 мкл фармацевтического состава, и второй резервуар, содержащий примерно 50 мкл - примерно 175 мкл фармацевтического состава. Согласно некоторым вариантам осуществления двухдозовое устройство содержит первый резервуар, содержащий примерно 50 мкл - примерно 150 мкл фармацевтического состава, и второй резервуар, содержащий примерно 50 мкл - примерно 150 мкл фармацевтического состава. Согласно некоторым вариантам осуществления двухдозовое устройство доставляет одно впрыскивание фармацевтического раствора из первого резервуара, и одно впрыскивание фармацевтического раствора из второго резервуара.

Согласно некоторым вариантам осуществления время доставки фармацевтического раствора составляет меньше чем примерно 25 с. Согласно некоторым вариантам осуществления время доставки фармацевтического раствора составляет меньше чем примерно 20 с.

Согласно некоторым вариантам осуществления меньше чем примерно 20% фармацевтического раствора покидает полость носа через отток в носоглотку или наружу. Согласно некоторым вариантам осуществления меньше чем примерно 10% фармацевтического раствора покидает полость носа через отток в носоглотку или наружу. Согласно некоторым вариантам осуществления меньше чем примерно 5% фармацевтического раствора покидает полость носа через отток в носоглотку или наружу.

Согласно некоторым вариантам осуществления субъект страдает от тяжелой аллергической реакции от воздействия или предполагаемого воздействия аллергена. Согласно некоторым вариантам осуществления аллерген представляет собой пищевой продукт, лекарственное средство или укус или ужаливание насекомого. Согласно некоторым вариантам осуществления аллерген представляет собой ингаляционный аллерген.

Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет один или несколько симптомов, выбранных из следующего: угнетение или расстройство дыхания, сужение дыхательных путей, свистящее дыхание, покалывание в руках, ногах, рту или коже черепа, одышка, отек или воспаление лица, глаз, губ, языка или горла, крапивница, угнетение центральной нервной системы, угнетение сердечно-сосудистой системы, нарушение уровня сознания, расширенные зрачки, гипоксемия, гипотензия, невосприимчивость к раздражителям, потеря сознания, остановка дыхания, неустойчивый или остановленный пульс и рвота. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет угнетение или расстройство дыхания, или угнетение сердечно-сосудистой системы. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет угнетение дыхания. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет расстройство дыхания. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет угнетение сердечно-сосудистой системы.

Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта не наблюдается угнетение или расстройство дыхания в течение по меньшей мере примерно 1 ч после лечения, предусматривающего доставку терапевтически эффективного количества эпинефрина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта не наблюдается угнетение или расстройство дыхания в течение по меньшей мере примерно 2 ч после лечения, предусматривающего доставку терапев-

тически эффективного количества эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта не наблюдается угнетение или расстройство дыхания в течение по меньшей мере примерно 4 часов после лечения, предусматривающего доставку терапевтически эффективного количества эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта не наблюдается угнетение или расстройство дыхания в течение по меньшей мере примерно 6 часов после лечения, предусматривающего доставку терапевтически эффективного количества эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект находится в положении лежа, лежа на спине или спасительном положении.

Согласно некоторым вариантам осуществления одно впрыскивание в ноздрю обеспечивает концентрацию в плазме, составляющую $\geq 0,2$ нг/мл в пределах 2,5 мин у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления одно впрыскивание в ноздрю обеспечивает концентрацию в плазме, составляющую ≥ 1 нг/мл в пределах 5 мин у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления одно впрыскивание в ноздрю обеспечивает концентрацию в плазме, составляющую ≥ 3 нг/мл в пределах 10 мин у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления одно впрыскивание в ноздрю обеспечивает концентрацию в плазме, составляющую $\geq 0,2$ нг/мл в пределах 2,5 мин у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления одно впрыскивание в ноздрю обеспечивает концентрацию в плазме ≥ 1 нг/мл в пределах 5 мин у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления одно впрыскивание в ноздрю обеспечивает концентрацию в плазме ≥ 1 нг/мл в пределах 5 мин у субъекта.

Согласно некоторым вариантам осуществления введение назального спрея, описанного в настоящем документе, обеспечивает быструю абсорбцию эpineфрина. Согласно некоторым вариантам осуществления введение назального спрея, описанного в настоящем документе, обеспечивает абсорбцию эpineфрина, которая по существу эквивалентна абсорбции при внутримышечной или подкожной инъекции. Согласно некоторым вариантам осуществления введение назального спрея, описанного в настоящем документе, обеспечивает фармакокинетику, которая по существу эквивалентна фармакокинетики при внутримышечной или подкожной инъекции. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе описаны способы введения назального спрея субъекту с заложенными и/или воспаленными носовыми ходами, тем самым обеспечивая быструю абсорбцию эpineфрина. Например, экспериментальные данные, предусмотренные в настоящем документе, указывают на то, что заложенность усиливает абсорбцию, обеспечивая неожиданный благоприятный эффект. Согласно некоторым вариантам осуществления одно впрыскивание в ноздрю в пределах примерно 1, 2, 3, 4, или 5 мин после введения обеспечивает концентрацию в плазме, составляющую по меньшей мере примерно 0,2 нг/мл - примерно 3 нг/мл. Согласно некоторым вариантам осуществления одно впрыскивание в ноздрю в пределах примерно 1, 2, 3, 4, или 5 мин после введения обеспечивает концентрацию в плазме, составляющую по меньшей мере примерно 0,2 нг/мл - примерно 0,3 нг/мл, примерно 0,2 нг/мл - примерно 0,4 нг/мл, примерно 0,2 нг/мл - примерно 0,5 нг/мл, примерно 0,2 нг/мл - примерно 0,6 нг/мл, примерно 0,2 нг/мл - примерно 0,7 нг/мл, примерно 0,2 нг/мл - примерно 0,8 нг/мл, примерно 0,2 нг/мл - примерно 0,9 нг/мл, примерно 0,2 нг/мл - примерно 1 нг/мл, примерно 0,2 нг/мл - примерно 1,5 нг/мл, примерно 0,2 нг/мл - примерно 2 нг/мл, примерно 0,2 нг/мл - примерно 3 нг/мл, примерно 0,3 нг/мл - примерно 0,4 нг/мл, примерно 0,3 нг/мл - примерно 0,5 нг/мл, примерно 0,3 нг/мл - примерно 0,6 нг/мл, примерно 0,3 нг/мл - примерно 0,7 нг/мл, примерно 0,3 нг/мл - примерно 0,8 нг/мл, примерно 0,3 нг/мл - примерно 0,9 нг/мл, примерно 0,3 нг/мл - примерно 1 нг/мл, примерно 0,3 нг/мл - примерно 1,5 нг/мл, примерно 0,3 нг/мл - примерно 2 нг/мл, примерно 0,3 нг/мл - примерно 3 нг/мл, примерно 0,4 нг/мл - примерно 0,5 нг/мл, примерно 0,4 нг/мл - примерно 0,6 нг/мл, примерно 0,4 нг/мл - примерно 0,7 нг/мл, примерно 0,4 нг/мл - примерно 0,8 нг/мл, примерно 0,4 нг/мл - примерно 0,9 нг/мл, примерно 0,4 нг/мл - примерно 1 нг/мл, примерно 0,4 нг/мл - примерно 1,5 нг/мл, примерно 0,4 нг/мл - примерно 2 нг/мл, примерно 0,4 нг/мл - примерно 3 нг/мл, примерно 0,5 нг/мл - примерно 0,6 нг/мл, примерно 0,5 нг/мл - примерно 0,7 нг/мл, примерно 0,5 нг/мл - примерно 0,8 нг/мл, примерно 0,5 нг/мл - примерно 0,9 нг/мл, примерно 0,5 нг/мл - примерно 1 нг/мл, примерно 0,5 нг/мл - примерно 1,5 нг/мл, примерно 0,5 нг/мл - примерно 2 нг/мл, примерно 0,5 нг/мл - примерно 3 нг/мл, примерно 0,6 нг/мл - примерно 0,7 нг/мл, примерно 0,6 нг/мл - примерно 0,8 нг/мл, примерно 0,6 нг/мл - примерно 0,9 нг/мл, примерно 0,6 нг/мл - примерно 1 нг/мл, примерно 0,6 нг/мл - примерно 1,5 нг/мл, примерно 0,6 нг/мл - примерно 2 нг/мл, примерно 0,6 нг/мл - примерно 3 нг/мл, примерно 0,7 нг/мл - примерно 0,8 нг/мл, примерно 0,7 нг/мл - примерно 0,9 нг/мл, примерно 0,7 нг/мл - примерно 1 нг/мл, примерно 0,7 нг/мл - примерно 1,5 нг/мл, примерно 0,7 нг/мл - примерно 2 нг/мл, примерно 0,7 нг/мл - примерно 3 нг/мл, примерно 0,8 нг/мл - примерно 0,9 нг/мл, примерно 0,8 нг/мл - примерно 1 нг/мл, примерно 0,8 нг/мл - примерно 1,5 нг/мл, примерно 0,8 нг/мл - примерно 2 нг/мл, примерно 0,8 нг/мл - примерно 3 нг/мл, примерно 0,9 нг/мл - примерно 1 нг/мл, примерно 0,9 нг/мл - примерно 1,5 нг/мл, примерно 0,9 нг/мл - примерно 2 нг/мл, примерно 0,9 нг/мл - примерно 3 нг/мл, примерно 1 нг/мл - примерно 1,5 нг/мл, примерно 1 нг/мл - примерно 2 нг/мл, примерно 1 нг/мл - примерно 3 нг/мл, примерно 1,5 нг/мл - примерно 2 нг/мл, примерно 1,5 нг/мл - примерно 3 нг/мл, примерно 2 нг/мл - примерно 3 нг/мл. Согласно некоторым вариантам осуществления одно впрыскивание в ноздрю в пределах примерно 1, 2, 3, 4, или 5 мин после введения обеспечивает концентрацию в

плазме, составляющую по меньшей мере примерно 0,2 нг/мл, примерно 0,3 нг/мл, примерно 0,4 нг/мл, примерно 0,5 нг/мл, примерно 0,6 нг/мл, примерно 0,7 нг/мл, примерно 0,8 нг/мл, примерно 0,9 нг/мл, примерно 1 нг/мл, примерно 1,5 нг/мл, примерно 2 нг/мл или примерно 3 нг/мл. Согласно некоторым вариантам осуществления одно впрыскивание в ноздрю в пределах примерно 1, 2, 3, 4, или 5 мин после введения обеспечивает концентрацию в плазме, составляющую по меньшей мере по меньшей мере примерно 0,2 нг/мл, примерно 0,3 нг/мл, примерно 0,4 нг/мл, примерно 0,5 нг/мл, примерно 0,6 нг/мл, примерно 0,7 нг/мл, примерно 0,8 нг/мл, примерно 0,9 нг/мл, примерно 1 нг/мл, примерно 1,5 нг/мл или примерно 2 нг/мл. Согласно некоторым вариантам осуществления одно впрыскивание в ноздрю в пределах примерно 1, 2, 3, 4, или 5 мин после введения обеспечивает концентрацию в плазме, составляющую по меньшей мере не более чем примерно 0,3 нг/мл, примерно 0,4 нг/мл, примерно 0,5 нг/мл, примерно 0,6 нг/мл, примерно 0,7 нг/мл, примерно 0,8 нг/мл, примерно 0,9 нг/мл, примерно 1 нг/мл, примерно 1,5 нг/мл, примерно 2 нг/мл или примерно 3 нг/мл. Согласно некоторым вариантам осуществления концентрация в плазме, описанная в настоящем документе, относится к среднему значению концентрации в плазме (например, средняя или медианная концентрация, определенная для множества впрыскиваний в одну или обе ноздри у субъекта, или впрыскиваний у множества субъектов).

Согласно аспекту в настоящем документе предусмотрен способ лечения вызванного анафилаксией или анафилактическим шоком угнетения или расстройства дыхания, предусматривающий доставку впрыскивания фармацевтического раствора из предварительно заполненного устройства в ноздрю нуждающегося в этом субъекта таким способом, который доставляет фармацевтический раствор в виде круглой струи спрея с коэффициентом овальности, составляющим меньше чем примерно 2,0 при измерении на расстоянии, составляющем примерно 1 - примерно 10 см от предварительно заполненного устройства, причем:

- (i) устройство выполнено с возможностью назальной доставки;
- (ii) доставляется объем, составляющий примерно 20 мкл - примерно 250 мкл спрея; и фармацевтический раствор содержит примерно 0,5 мг - примерно 100 мг эпинефрина или его фармацевтически приемлемой соли, изотоническое средство и примерно 0,005% - примерно 1% (мас./об.) хлорида бензалкония.

Согласно некоторым вариантам осуществления круглая струя спрея характеризуется коэффициентом овальности, составляющим меньше чем примерно 2,0. Согласно некоторым вариантам осуществления круглая струя спрея характеризуется коэффициентом овальности, составляющим меньше чем примерно 1,9. Согласно некоторым вариантам осуществления круглая струя спрея характеризуется коэффициентом овальности, составляющим меньше чем примерно 1,8. Согласно некоторым вариантам осуществления круглая струя спрея характеризуется коэффициентом овальности, составляющим меньше чем примерно 1,7. Согласно некоторым вариантам осуществления круглая струя спрея характеризуется коэффициентом овальности, составляющим меньше чем примерно 1,6. Согласно некоторым вариантам осуществления круглая струя спрея характеризуется коэффициентом овальности, составляющим меньше чем примерно 1,5. Согласно некоторым вариантам осуществления круглая струя спрея характеризуется коэффициентом овальности, составляющим меньше чем примерно 1,4. Согласно некоторым вариантам осуществления круглая струя спрея характеризуется коэффициентом овальности, составляющим меньше чем примерно 1,3. Согласно некоторым вариантам осуществления круглая струя спрея характеризуется коэффициентом овальности, составляющим меньше чем примерно 1,2. Согласно некоторым вариантам осуществления круглая струя спрея характеризуется коэффициентом овальности, составляющим меньше чем примерно 1,1. Согласно некоторым вариантам осуществления круглая струя спрея характеризуется коэффициентом овальности, составляющим меньше чем примерно 1,0.

Согласно некоторым вариантам осуществления коэффициент овальности струи измеряют на расстоянии, составляющем примерно 1 см - примерно 5 см от устройства, из которого доставляется спрей.

Согласно аспекту в настоящем документе предусмотрен способ лечения по меньшей мере одного симптома анафилаксии или анафилактического шока, предусматривающий доставку впрыскивания фармацевтического раствора из устройства в ноздрю нуждающегося в этом субъекта, причем:

- (i) устройство выполнено с возможностью назальной доставки;
- (ii) доставляется объем, составляющий примерно 20 мкл - примерно 250 мкл спрея; и
- (iii) фармацевтический раствор содержит примерно 0,5 мг - примерно 100 мг эпинефрина или его фармацевтически приемлемой соли, изотоническое средство и примерно 0,005% - примерно 1% (мас./об.) хлорида бензалкония.

Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе предусмотрен способ лечения по меньшей мере одного симптома анафилаксии или анафилактического шока, предусматривающий доставку впрыскивания фармацевтического раствора из устройства в ноздрю нуждающегося в этом субъекта, причем фармацевтический состав в виде спрея содержит примерно 1% - примерно 20% мас./мас. эпинефрина или его фармацевтически приемлемой соли, примерно 0,0001% (мас./мас.) - примерно 0,1% (мас./мас.) метабисульфита натрия, примерно 0,1% - примерно 5% хлорида натрия, примерно 0,001% - примерно 0,5% гипромеллозы, примерно 0,01% - примерно 2,0% тринатрийцитрата и примерно 0,05% - примерно 15% моноэтилового эфира диэтиленгликоля.

жащий по меньшей мере две дозы жидкости; дозирующий элемент, такой как плунжер, который установлен так, чтобы скользить в указанном резервуаре для дозирования жидкости; головку дозатора, которая снабжена отверстием дозатора, причем указанная головка подвижна относительно указанного резервуара, чтобы перемещать указанный исполнительный элемент в указанном резервуаре и, таким образом, распределять жидкость через указанное отверстие дозатора; указанная головка дозатора включает в себя по меньшей мере два смотровых окна, указанное устройство включает в себя индикатор, который может перемещаться вместе с указанным резервуаром, указанный индикатор взаимодействует с соответствующим смотровым окном после каждого приведения устройства в действие. Согласно некоторым вариантам осуществления указанный индикатор содержит по меньшей мере одну окрашенную зону индикации, указанная зона индикации появляется в упомянутом первом смотровом окне после выдачи первой дозы жидкости и во втором смотровом окне после того, как будет выдана вторая доза жидкости. Согласно некоторым вариантам осуществления указанный индикатор выполнен с возможностью маскировки окрашенных зон индикации, которые предусмотрены в указанной головке дозатора, указанный индикатор маскирует окрашенную зону индикации в указанном первом смотровом окне после того, как первая доза жидкости была распределена, и маскирует окрашенную зону индикации в указанном втором смотровом окне после того, как была выдана вторая доза жидкости. Согласно некоторым вариантам осуществления указанный индикатор выполнен с возможностью индикации по меньшей мере через одно смотровое окно, что была выдана неполная доза. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство удерживается между вторым и третьим пальцами, когда большой палец находится на мундштуке. Согласно некоторым вариантам осуществления в устройство включен механизм точечного давления для обеспечения воспроизводимости силы срабатывания и характеристик выпускаемой струи. Согласно некоторым вариантам осуществления в устройство встроена крышка. Согласно некоторым вариантам осуществления в устройство встроена спусковая скоба на мундштуке. Согласно некоторым вариантам осуществления в устройство встроено окно для наблюдения за жидкостью в резервуаре. Согласно некоторым вариантам осуществления в устройство встроены дозиметр. Согласно некоторым вариантам осуществления в устройство встроены механизм для блокировки устройства и предотвращения повторного срабатывания устройства. Согласно некоторым вариантам осуществления в устройство встроены таймер, чтобы заблокировать устройство и предотвратить второе срабатывание устройства по истечении заданного периода времени.

Иллюстративная схема устройства показана на фиг. 17. Показанное устройство содержит наконечник 1701 для дозирования фармацевтического состава в виде спрея, канюлю 1702, которая соединена с наконечником и транспортирует состав или раствор из резервуара 1705. При приведении в действие устройства игла 1703 пробивает уплотнение (например, полимерное или эластомерное уплотнение) 1704, чтобы войти в резервуар 1705, чтобы получить доступ к фармацевтическому составу в виде спрея, хранящемуся в виде раствора внутри.

Согласно некоторым вариантам осуществления устройство представляет собой однодозовое устройство. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство представляет собой двухдозовое устройство. Согласно некоторым вариантам осуществления объем резервуара составляет не больше чем примерно 140 мкл. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство содержит один резервуар, содержащий примерно 125 мкл фармацевтического раствора. Согласно некоторым вариантам осуществления примерно 100 мкл фармацевтического раствора доставляется с помощью одного приведения устройства в действие. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство содержит один резервуар, содержащий примерно 50 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического состава. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство содержит один резервуар, содержащий примерно 75 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического состава. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство содержит один резервуар, содержащий примерно 100 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического состава. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство содержит один резервуар, содержащий примерно 125 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического состава. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство содержит один резервуар, содержащий примерно 150 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического состава. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство доставляет два впрыскивания фармацевтического раствора из одного резервуара. Согласно некоторым вариантам осуществления однодозовое устройство доставляет два впрыскивания фармацевтического раствора из одного резервуара. Согласно некоторым вариантам осуществления двухдозовое устройство доставляет два впрыскивания фармацевтического раствора из одного резервуара. Согласно некоторым вариантам осуществления двухдозовое устройство содержит первый резервуар, содержащий примерно 50 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического состава, и второй резервуар, содержащий примерно 50 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического состава. Согласно некоторым вариантам осуществления двухдозовое устройство содержит первый резервуар, содержащий примерно 75 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического состава, и второй резервуар, содержащий примерно 75 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического состава. Согласно некоторым вариантам осуществления двухдозовое устройство содержит первый резервуар, содержащий примерно 100 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического состава, и второй резервуар, содержащий примерно 100 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического состава. Согласно некоторым вариантам осуществления двухдозовое устройство содержит первый резервуар, содержащий примерно 125 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического состава, и второй резервуар, содержащий примерно 125 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического состава.

мкл - примерно 250 мкл фармацевтического состава, и второй резервуар, содержащий примерно 125 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического состава. Согласно некоторым вариантам осуществления двухдозовое устройство содержит первый резервуар, содержащий примерно 50 мкл - примерно 225 мкл фармацевтического состава, и второй резервуар, содержащий примерно 50 мкл - примерно 225 мкл фармацевтического состава. Согласно некоторым вариантам осуществления двухдозовое устройство содержит первый резервуар, содержащий примерно 50 мкл - примерно 200 мкл фармацевтического состава, и второй резервуар, содержащий примерно 50 мкл - примерно 175 мкл фармацевтического состава. Согласно некоторым вариантам осуществления двухдозовое устройство содержит первый резервуар, содержащий примерно 50 мкл - примерно 175 мкл фармацевтического состава, и второй резервуар, содержащий примерно 50 мкл - примерно 175 мкл фармацевтического состава. Согласно некоторым вариантам осуществления двухдозовое устройство содержит первый резервуар, содержащий примерно 50 мкл - примерно 150 мкл фармацевтического состава, и второй резервуар, содержащий примерно 50 мкл - примерно 150 мкл фармацевтического состава. Согласно некоторым вариантам осуществления двухдозовое устройство доставляет одно впрыскивание фармацевтического раствора из первого резервуара, и одно впрыскивание фармацевтического раствора из второго резервуара.

Согласно некоторым вариантам осуществления, описанных в данном документе, двухдозовое устройство, выполненное с возможностью назальной доставки фармацевтической композиции пациенту, содержит первый объем фармацевтического состава в первом резервуаре и второй объем указанного фармацевтического состава во втором резервуаре, и при этом указанное терапевтически эффективное количество указанного фармацевтического состава доставляется по существу путем первого приведения в действие указанного устройства для доставки лекарственного средства из указанного первого резервуара в ноздрию пациента и второго приведения в действие указанного устройства для доставки лекарственного средства из указанного второго резервуара в ноздрию указанного пациента. Согласно некоторым вариантам осуществления двухдозовое устройство содержит первый резервуар, содержащий примерно 50 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического состава, и второй резервуар, содержащий примерно 50 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического состава. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый резервуар предварительно заполненного, двухдозового устройства, выполненного с возможностью назальной доставки фармацевтической композиции пациенту, содержит примерно 0,5 мг - примерно 100 мг эпинефрина.

Согласно некоторым вариантам осуществления устройства, описанного в настоящем документе, фармацевтический состав в виде спрея содержит примерно 1% - примерно 20% мас./мас. эпинефрина или его фармацевтически приемлемой соли, примерно 0,0001% (мас./мас.) - примерно 0,1% (мас./мас.) метабисульфита натрия, примерно 0,1% - примерно 5% хлорида натрия, примерно 0,001% - примерно 0,5% гипромеллозы, примерно 0,01% - примерно 2,0% тринатрийцитрата и примерно 0,05% - примерно 15% моноэтилового эфира диэтиленгликоля.

Согласно некоторым вариантам осуществления устройства, описанного в настоящем документе, фармацевтический состав в виде спрея содержит примерно 1% - примерно 20% мас./мас. эпинефрина или его фармацевтически приемлемой соли, примерно 0,0001% (мас./мас.) - примерно 0,1% (мас./мас.) метабисульфита натрия, примерно 0,1% - примерно 5% хлорида натрия, примерно 0,001% - примерно 0,5% гипромеллозы, примерно 0,01% - примерно 2,0% моногидрата лимонной кислоты и примерно 0,05% - примерно 15% моноэтилового эфира диэтиленгликоля.

Согласно некоторым вариантам осуществления устройства, описанного в настоящем документе, фармацевтический состав в виде спрея содержит примерно 5% - примерно 20% мас./мас. эпинефрина или его фармацевтически приемлемой соли, примерно 0,01% (мас./мас.) - примерно 0,1% (мас./мас.) метабисульфита натрия, примерно 0,1% - примерно 1,0% хлорида натрия, примерно 0,05% - примерно 0,5% гипромеллозы, примерно 0,1% - примерно 1,0% тринатрийцитрата и примерно 0,5% - примерно 5% моноэтилового эфира диэтиленгликоля.

Согласно некоторым вариантам осуществления устройства, описанного в настоящем документе, фармацевтический состав в виде спрея содержит примерно 5% - примерно 20% мас./мас. эпинефрина или его фармацевтически приемлемой соли, примерно 0,01% (мас./мас.) - примерно 0,1% (мас./мас.) метабисульфита натрия, примерно 0,1% - примерно 1,0% хлорида натрия, примерно 0,01% - примерно 0,2% гипромеллозы, примерно 0,1% - примерно 1,0% моногидрата лимонной кислоты и примерно 0,1% - примерно 5% моноэтилового эфира диэтиленгликоля.

Согласно некоторым вариантам осуществления устройства, описанного в настоящем документе, фармацевтический состав в виде спрея содержит примерно 2% мас./мас. эпинефрина или его фармацевтически приемлемой соли, примерно 0,05% (мас./мас.) метабисульфита натрия, примерно 0,4% хлорида натрия, примерно 0,1% гипромеллозы, примерно 0,42% моногидрата лимонной кислоты и примерно 1% моноэтилового эфира диэтиленгликоля.

Согласно некоторым вариантам осуществления устройства, описанного в настоящем документе, фармацевтический состав в виде спрея содержит примерно 5% мас./мас. эпинефрина или его фармацевтически приемлемой соли, примерно 0,05% (мас./мас.) метабисульфита натрия, примерно 0,4% хлорида натрия, примерно 0,1% гипромеллозы, примерно 0,7% тринатрийцитрата и примерно 1% моноэтилового

эфира диэтиленгликоля.

Согласно некоторым вариантам осуществления устройства, описанного в настоящем документе, фармацевтический состав в виде спрея содержит примерно 5% мас./мас. эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли, примерно 0,05% (мас./мас.) метабисульфита натрия, примерно 0,4% хлорида натрия, примерно 0,1% гипромеллозы, примерно 0,42% моногидрата лимонной кислоты и примерно 1% моноэтилового эфира диэтиленгликоля.

Согласно некоторым вариантам осуществления устройства, описанного в настоящем документе, фармацевтический состав в виде спрея содержит примерно 10% мас./мас. эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли, примерно 0,05% (мас./мас.) метабисульфита натрия, примерно 0,4% хлорида натрия, примерно 0,1% гипромеллозы, примерно 0,7% тринатрийцитрата и примерно 1% моноэтилового эфира диэтиленгликоля.

Согласно некоторым вариантам осуществления устройства, описанного в настоящем документе, фармацевтический состав в виде спрея содержит примерно 10% мас./мас. эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли, примерно 0,05% (мас./мас.) метабисульфита натрия, примерно 0,4% хлорида натрия, примерно 0,1% гипромеллозы, примерно 0,42% моногидрата лимонной кислоты и примерно 1% моноэтилового эфира диэтиленгликоля.

Согласно некоторым вариантам осуществления устройства, описанного в настоящем документе, фармацевтический состав в виде спрея содержит примерно 20% мас./мас. эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли, примерно 0,05% (мас./мас.) метабисульфита натрия, примерно 0,4% хлорида натрия, примерно 0,1% гипромеллозы, примерно 0,7% тринатрийцитрата и примерно 1% моноэтилового эфира диэтиленгликоля.

Согласно некоторым вариантам осуществления устройства, описанного в настоящем документе, фармацевтический состав в виде спрея содержит примерно 20% мас./мас. эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли, примерно 0,05% (мас./мас.) метабисульфита натрия, примерно 0,4% хлорида натрия, примерно 0,1% гипромеллозы, примерно 0,42% моногидрата лимонной кислоты и примерно 1% моноэтилового эфира диэтиленгликоля.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе устройства для составов и способы составления включают в себя устройство цифровой обработки или его использование. Согласно дополнительным вариантам осуществления устройство цифровой обработки включает в себя один или несколько аппаратных центральных процессоров (CPU) или графических процессоров общего назначения (GPGPU), которые выполняют функции устройства. Согласно другим вариантам осуществления устройство цифровой обработки дополнительно содержит операционную систему, выполненную с возможностью выполнения исполняемых инструкций. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство цифровой обработки необязательно подключено к компьютерной сети. Согласно дополнительным вариантам осуществления устройство цифровой обработки необязательно подключено к Интернету, так что оно имеет доступ к сети Интернет. Согласно другим вариантам осуществления устройство цифровой обработки необязательно подключено к инфраструктуре облачных вычислений. Согласно другим вариантам осуществления устройство цифровой обработки необязательно подключено к интрасети. Согласно другим вариантам осуществления устройство цифровой обработки необязательно подключено к устройству хранения данных.

В соответствии с описанием в настоящем документе подходящие устройства цифровой обработки включают в себя, в качестве неограничивающих примеров, серверные компьютеры, настольные компьютеры, портативные компьютеры, ноутбуки, субноутбуки, нетбуки, планшеты, компьютеры - телевизионные приставки, устройства потоковой передачи мультимедиа, карманные компьютеры, устройства для доступа к сети Интернет, мобильные смартфоны, планшетные компьютеры, персональные цифровые помощники, игровые приставки и носители. Специалисты в настоящей области техники поймут, что многие смартфоны подходят для использования в описанной в настоящем документе системе. Специалисты в настоящей области техники также поймут, что некоторые телевизоры, видеоплееры и цифровые музыкальные проигрыватели с дополнительным подключением к компьютерной сети подходят для использования в системе, описанной в настоящем документе. Подходящие планшетные компьютеры включают в себя компьютеры с буклетом, тонким экраном и трансформируемой конфигурацией, известные специалистам в настоящей области техники.

Согласно некоторым вариантам осуществления устройство цифровой обработки включает в себя операционную систему, выполненную с возможностью выполнения исполняемых инструкций. Операционная система представляет собой, например, программное обеспечение, включая в себя программы и данные, которое управляет оборудованием устройства и предоставляет услуги для выполнения приложений.

Согласно некоторым вариантам осуществления устройство включает в себя запоминающее устройство и/или накопительное устройство. Запоминающее и/или накопительное устройство представляет собой одно или несколько физических устройств, используемых для хранения данных или программ на временной или постоянной основе. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство представляет собой энергозависимое запоминающее устройство и требует питания для поддержания хранимой

информации. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство представляет собой энергонезависимое запоминающее устройство и сохраняет сохраненную информацию, когда на устройство цифровой обработки не подается питание. Согласно дополнительным вариантам осуществления энергонезависимое запоминающее устройство содержит флэш-память. Согласно некоторым вариантам осуществления энергонезависимое запоминающее устройство содержит динамическую память с произвольным доступом (DRAM). Согласно некоторым вариантам осуществления энергонезависимое запоминающее устройство содержит сегнетоэлектрическую память с произвольным доступом (FRAM). Согласно некоторым вариантам осуществления энергонезависимое запоминающее устройство содержит оперативную память с изменением фазы (PRAM). Согласно другим вариантам осуществления устройство представляет собой запоминающее устройство, включая в себя, в качестве неограничивающих примеров, CD-ROM, DVD, устройства флэш-памяти, накопителя на магнитных дисках, накопителя на магнитных лентах, накопителя на оптических дисках и хранилище на основе облачных вычислений. Согласно дополнительным вариантам осуществления запоминающее устройство и/или накопительное устройство представляет собой комбинацию устройств, таких как те, что раскрыты в настоящем документе.

Согласно некоторым вариантам осуществления устройства цифровой обработки включает в себя дисплей для отправки визуальной информации пользователю.

Согласно некоторым вариантам осуществления устройство цифровой обработки включает в себя устройство ввода для приема информации от пользователя. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство ввода представляет собой клавиатуру. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство ввода представляет собой указывающее устройство, включая в себя, в качестве неограничивающих примеров, мышшь, трекбол, трекпад, джойстик, игровой контроллер или стилус. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство ввода представляет собой сенсорный экран или мультисенсорный экран. Согласно другим вариантам осуществления устройство ввода представляет собой микрофон для ввода голоса или другого звука. Согласно другим вариантам осуществления устройство ввода представляет собой видеочкамеру или другой датчик для захвата движения или визуального ввода. Согласно дополнительным вариантам осуществления устройство ввода представляет собой Kinect, Leap Motion или подобное. Согласно другим вариантам осуществления устройство ввода представляет собой комбинацию устройств, таких как те, что раскрыты в настоящем документе.

Компьютерная программа.

Согласно некоторым вариантам осуществления платформы, системы, носители и способы, раскрытые в настоящем документе, включают в себя по меньшей мере одну компьютерную программу или ее использование. Компьютерная программа включает в себя последовательность инструкций, выполняемых в ЦП устройства цифровой обработки, написанных для выполнения определенной задачи. Машиночитаемые инструкции могут быть реализованы как программные модули, такие как функции, объекты, интерфейсы прикладного программирования (API), структуры данных и т.п., которые выполняют конкретные задачи или реализуют определенные абстрактные типы данных. В свете предоставленного в настоящем документе раскрытия специалисты в настоящей области техники поймут, что компьютерная программа может быть написана на различных версиях различных языков.

Функциональные возможности машиночитаемых инструкций могут быть объединены или распределены по желанию в различных средах. Согласно некоторым вариантам осуществления компьютерная программа содержит одну последовательность инструкций. Согласно некоторым вариантам осуществления компьютерная программа содержит множество последовательностей инструкций. Согласно некоторым вариантам осуществления компьютерная программа предоставляется из одной локации. Согласно другим вариантам осуществления компьютерная программа предоставляется из множества локаций. Согласно различным вариантам осуществления компьютерная программа включает в себя один или несколько программных модулей. Согласно различным вариантам осуществления компьютерная программа включает в себя, частично или полностью, одно или несколько веб-приложений, одно или несколько мобильных приложений, одно или несколько автономных приложений, один или несколько подключаемых модулей веб-браузера, расширения, надстройки или дополнения или их комбинации.

Мобильное приложение.

Согласно некоторым вариантам осуществления компьютерная программа включает в себя мобильное приложение, установленное на устройстве цифровой обработки или портативном устройстве. Согласно некоторым вариантам осуществления мобильное приложение установлено на мобильное устройство цифровой обработки во время его изготовления. Согласно другим вариантам осуществления мобильное приложение установлено на мобильное устройство цифровой обработки через компьютерную сеть, описанную в настоящем документе.

Программные модули.

Согласно некоторым вариантам осуществления платформы, системы, носители и способы, раскрытые в настоящем документе, включают в себя программное обеспечение, серверные модули и/или модули базы данных или их использование. Ввиду предусмотренного в настоящем документе раскрытия программные модули создаются методами, известными специалистам в настоящей области техники, с использованием машин, программного обеспечения и языков, известных в настоящей области техники.

Раскрытые в настоящем документе программные модули реализованы множеством способов. Согласно различным вариантам осуществления программный модуль содержит файл, секцию кода, программный объект, структуру программирования или их комбинации. Согласно дополнительным различным вариантам осуществления программный модуль содержит множество файлов, множество секций кода, множество объектов программирования, множество структур программирования или их комбинации. Согласно различным вариантам осуществления один или несколько программных модулей содержат, в качестве неограничивающих примеров, веб-приложение, мобильное приложение и автономное приложение. Согласно некоторым вариантам осуществления программные модули находятся в одной компьютерной программе или приложении. Согласно другим вариантам осуществления программные модули находятся в более чем одной компьютерной программе или приложении. Согласно некоторым вариантам осуществления программные модули размещаются на одной машине. Согласно другим вариантам осуществления программные модули размещаются более чем на одной машине. Согласно дополнительным вариантам осуществления программные модули размещаются на платформах облачных вычислений. Согласно некоторым вариантам осуществления программные модули размещаются на одной или нескольких машинах в одном месте. В других вариантах реализации программные модули размещаются на одной или нескольких машинах в более чем одном месте.

Базы данных.

Согласно некоторым вариантам осуществления платформы, системы, носители и способы, раскрытые в настоящем документе, включают в себя одну или несколько баз данных или их использование. Принимая во внимание представленное в настоящем документе раскрытие, специалисты в настоящей области техники поймут, что многие базы данных подходят для хранения и поиска информации, такой как геологическая информация и информация о введении. Согласно различным вариантам осуществления подходящие базы данных включают в себя, в качестве неограничивающих примеров, реляционные базы данных, нереляционные базы данных, объектно-ориентированные базы данных, объектные базы данных, базы данных модели сущностей-отношений, ассоциативные базы данных и базы данных XML. Другие неограничивающие примеры включают в себя SQL, PostgreSQL, MySQL, Oracle, DB2 и Sybase. Согласно некоторым вариантам осуществления база данных находится в Интернете. Согласно дополнительным вариантам осуществления база данных является сетевой. Согласно другим вариантам осуществления база данных основана на облачных вычислениях. Согласно другим вариантам осуществления база данных основана на одном или нескольких запоминающих устройствах локального компьютера.

Пронумерованные варианты осуществления.

Следующие варианты осуществления перечисляют неограничивающие перестановки комбинаций признаков, раскрытых в настоящем документе. Кроме того, предусмотрены другие перестановки комбинаций признаков. 1. Фармацевтический состав в виде спрея, содержащий примерно 0,5% - примерно 25% мас./мас. эpineфрина или фармацевтически приемлемой соли эpineфрина в воде, этаноле, пропиленгликоле или их комбинации; причем pH состава составляет примерно 4,0 - примерно 6,5. 2. Фармацевтический состав в виде спрея согласно варианту осуществления 1, содержащий примерно 0,5% - примерно 10% мас./мас. эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли. 3. Фармацевтический состав в виде спрея согласно варианту осуществления 1 или 2, причем pH контролируют путем добавления соляной кислоты, лимонной кислоты или их комбинации. 4. Фармацевтический состав в виде спрея согласно варианту осуществления 3, причем pH контролируют путем добавления соляной кислоты. 5. Фармацевтический состав в виде спрея согласно варианту осуществления 3, причем pH контролируют путем добавления лимонной кислоты. 6. Фармацевтический состав в виде спрея согласно варианту осуществления 3, причем pH контролируют путем добавления комбинации соляной кислоты и лимонной кислоты. 7. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 1-6, дополнительно, содержащий бисульфит натрия в концентрации, составляющей примерно 0,0001% (мас./мас.) - примерно 0,1% (мас./мас.), или метабисульфит натрия в концентрации, составляющей примерно 0,0001% (мас./мас.) - примерно 0,1% (мас./мас.). 8. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 1-7, дополнительно, содержащий бисульфит натрия в концентрации, составляющей примерно 0,0001% (мас./мас.) - примерно 0,05% (мас./мас.), или метабисульфит натрия в концентрации, составляющей примерно 0,0001% (мас./мас.) - примерно 0,05% (мас./мас.). 9. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 1-8, дополнительно, содержащий бисульфит натрия в концентрации, составляющей примерно 0,0001% (мас./мас.) - примерно 0,05% (мас./мас.). 10. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 1-8, дополнительно, содержащий метабисульфит натрия в концентрации, составляющей примерно 0,0001% (мас./мас.) - примерно 0,05% (мас./мас.). 11. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 1-10, дополнительно, содержащий эдетат динатрия в концентрации, составляющей примерно 0,0001% - примерно 0,01%. 12. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 1-11, дополнительно, содержащий антимиикробный консервант. 13. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 1-12, дополнительно, содержащий антимиикробный консервант, выбранный из бензалкония натрия в концентрации, составляющей примерно 0,005% (мас./об.) - примерно 1% (мас./об.), и хлорбутанола в концентрации,

трации, составляющей примерно 0,05% (мас./об.) - примерно 1% (мас./об.). 38. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 1-37, причем размер капли D50 составляет примерно 10 мкм - примерно 100 мкм. 39. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 1-38, причем состав присутствует в устройстве и/или доставляется из устройства. 40. Фармацевтический состав в виде спрея согласно варианту осуществления 39, причем устройство содержит абсорбент или поглотитель кислорода. 41. Фармацевтический состав в виде спрея согласно варианту осуществления 40, причем абсорбент или поглотитель кислорода представляет собой железо, карбонат железа, аскорбат или бикарбонат натрия. 42. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 39-41, причем устройство содержит увеличенный резервуар. 43. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 39-41, причем устройство представляет собой однодозовое устройство. 44. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 39-41, причем устройство представляет собой двухдозовое устройство. 45. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 39-44, причем устройство содержит один резервуар, содержащий примерно 125 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического состава. 46. Фармацевтический состав в виде спрея согласно варианту осуществления 44, причем устройство содержит первый резервуар, содержащий примерно 50 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического состава, и второй резервуар, содержащий примерно 50 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического состава. 47. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 1-46, причем состав выполнено с возможностью введения доз путем ингаляции. 48. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 1-47, причем состав выполнено с возможностью интраназального введения доз. 49. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 1-37, причем состав выполнено с возможностью парентерального введения доз. 50. Способ лечения анафилаксии, анафилактического шока, тяжелой аллергической реакции и/или бронхokonстрикции, предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтического состава в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 1-49. 51. Спрей, содержащий капли, причем капли содержат суммарно примерно 0,5 мг - примерно 100 мг эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли, изотоническое средство и примерно 0,005% (мас./об.) - примерно 10% (мас./об.) хлорида бензалкония или примерно 0,005% (мас./об.) - примерно 10% (мас./об.) хлорбутанола. 52. Спрей согласно варианту осуществления 51, причем спрей доставляется из устройства. 53. Спрей согласно варианту осуществления 52, причем устройство представляет собой однодозовое устройство. 54. Спрей согласно варианту осуществления 52, причем устройство представляет собой двухдозовое устройство. 55. Спрей согласно любому из вариантов осуществления 52-54, причем устройство содержит один резервуар, содержащий примерно 125 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического состава. 56. Спрей согласно варианту осуществления 54, причем устройство содержит первый резервуар, содержащий примерно 50 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического состава, и второй резервуар, содержащий примерно 50 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического состава. 57. Спрей согласно любому из вариантов осуществления 52-56, причем устройство является предварительно заполненным. 58. Спрей согласно любому из вариантов осуществления 51-57, причем изотоническое средство присутствует в концентрации примерно 0,1% (мас./мас.) - примерно 5% (мас./мас.). 59. Спрей согласно любому из вариантов осуществления 51-58, причем изотоническое средство представляет собой хлорид натрия. 60. Спрей согласно любому из вариантов осуществления 51-59, причем спрей принимает форму круглой струи с коэффициентом овальности, составляющим меньше чем примерно 2,0. 61. Спрей согласно любому из вариантов осуществления 51-59, причем спрей принимает форму круглой струи с коэффициентом овальности, составляющим меньше чем примерно 1,5. 62. Спрей согласно любому из вариантов осуществления 51-59, причем спрей принимает форму круглой струи с коэффициентом овальности, составляющим меньше чем примерно 1,3. 63. Спрей согласно любому из вариантов осуществления 51-59, причем спрей принимает форму круглой струи с коэффициентом овальности, составляющим меньше чем примерно 1,2. 64. Спрей согласно любому из вариантов осуществления 51-59, причем спрей принимает форму круглой струи с коэффициентом овальности, составляющим меньше чем примерно 1,1. 65. Спрей согласно любому из вариантов осуществления 60-64, причем коэффициент овальности струи измеряют на расстоянии, составляющем примерно 1 см - примерно 10 см от устройства. 66. Спрей согласно любому из вариантов осуществления 60-64, причем коэффициент овальности струи измеряют на расстоянии, составляющем примерно 1 см - примерно 5 см от устройства. 67. Спрей согласно любому из вариантов осуществления 60-64, причем коэффициент овальности струи измеряют на расстоянии, составляющем примерно 3 см от устройства. 68. Спрей согласно любому из вариантов осуществления 51-67, причем эpineфрин является по меньшей мере 10% биодоступным. 69. Спрей согласно любому из вариантов осуществления 51-68, причем эpineфрин является по меньшей мере 40% биодоступным. 70. Спрей согласно любому из вариантов осуществления 51-69, причем эpineфрин является по меньшей мере 50% биодоступным. 71. Спрей согласно любому из вариантов осуществления 51-70, причем эpineфрин является по меньшей мере 60% биодоступным. 72. Спрей согласно любому из вариантов осуществления 51-71, причем средний размер капли составляет примерно 10 мкм - примерно 120 мкм. 73. Спрей согласно любому из вариантов осуществления 50-71, причем не более чем примерно 10%

капель характеризуются диаметром, составляющим меньше чем примерно 10 мкм. 74. Спрей согласно любому из вариантов осуществления 51-72, причем не более чем примерно 5% капель характеризуются диаметром, составляющим меньше чем примерно 10 мкм. 75. Спрей согласно любому из вариантов осуществления 51-72, причем не более чем примерно 2% капель характеризуются диаметром, составляющим меньше чем примерно 10 мкм. 76. Спрей согласно любому из вариантов осуществления 51-72, причем примерно 50% капель характеризуются диаметром, составляющим примерно 10 мкм - примерно 120 мкм. 77. Спрей согласно любому из вариантов осуществления 51-72, причем примерно 50% капель характеризуются диаметром, составляющим примерно 10 мкм - примерно 60 мкм. 78. Спрей согласно любому из вариантов осуществления 51-72, причем примерно 90% капель характеризуются диаметром, составляющим меньше чем примерно 120 мкм. 79. Спрей согласно любому из вариантов осуществления 51-78, дополнительно, содержащий стабилизатор и кислоту. 80. Спрей согласно варианту осуществления 79, причем стабилизатор представляет собой эдетат натрия. 81. Спрей согласно варианту осуществления 79 или 80, причем кислота представляет собой соляную кислоту или лимонную кислоту или их комбинацию. 82. Спрей согласно любому из вариантов осуществления 51-81, причем эpineфрин или его фармацевтически приемлемая соль растворены в воде, этаноле или пропиленгликоле или их комбинации. 83. Спрей согласно любому из вариантов осуществления 51-82, дополнительно, содержащий бисульфит натрия в концентрации, составляющей примерно 0,0001% (мас./мас.) - примерно 0,05% (мас./мас.), или метабисульфит натрия в концентрации, составляющей примерно 0,0001% (мас./мас.) - примерно 0,05% (мас./мас.). 84. Спрей согласно любому из вариантов осуществления 51-83, дополнительно, содержащий хлорбутанол в концентрации, составляющей примерно 0,005% (мас./об.) - примерно 1% (мас./об.). 85. Спрей согласно любому из вариантов осуществления 51-84, дополнительно, содержащий сосудорасширяющее средство. 86. Спрей согласно варианту осуществления 85, причем сосудорасширяющее средство представляет собой нитропруссид, фентоламин или нифедипин. 87. Спрей согласно любому из вариантов осуществления 51-86, дополнительно, содержащий усилитель проницаемости. 88. Спрей согласно варианту осуществления 87, причем усилитель проницаемости представляет собой моноэтиловый эфир диэтиленгликоля. 89. Спрей согласно любому из вариантов осуществления 51-88, дополнительно, содержащий модификатор вязкости. 90. Спрей согласно варианту осуществления 89, причем модификатор вязкости представляет собой полиэтиленгликоль, метилцеллюлозу или гипромеллозу. 91. Спрей согласно любому из вариантов осуществления 51-90, причем устройство содержит по меньшей мере один абсорбент или поглотитель кислорода. 92. Спрей согласно варианту осуществления 91, причем по меньшей мере один абсорбент или поглотитель кислорода представляет собой железо, карбонат железа, аскорбат или бикарбонат натрия, или их комбинацию. 93. Спрей согласно любому из вариантов осуществления 51-92, причем спрей содержит на 100 мкл раствора: примерно 0,5 мг - примерно 100 мг эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли; примерно 0,1 мг - примерно 2 мг хлорида натрия; примерно 0,01 мг - примерно 1 мг хлорида бензалкония; примерно 0,1 мг - примерно 2 мг эдетата натрия; и соляную кислоту или лимонную кислоту или их комбинацию в количестве, достаточном для достижения значения pH, составляющего примерно 3,5 - примерно 6,5. 94. Спрей согласно любому из вариантов осуществления 51-93, причем спрей доставляется из распылительной насадки предварительно заполненного устройства, и причем не более чем примерно 10% капель характеризуются диаметром, составляющим меньше чем 10 мкм. 95. Спрей согласно варианту осуществления 94, причем распыление измеряют с помощью лазерной дифракции с пучками, измеренными на расстоянии как 3 см, так и 6 см от распылительной насадки. 96. Способ лечения анафилаксии, анафилактического шока, тяжелой аллергической реакции и/или бронхоконстрикции, предусматривающий доставку впрыскивания фармацевтического раствора из предварительно заполненного устройства в ноздрю нуждающегося в этом субъекта, при котором: (i) устройство выполнено с возможностью назальной доставки; (ii) доставляется объем, составляющий примерно 20 мкл - примерно 250 мкл спрея; и (iii) фармацевтический раствор содержит примерно 0,5 мг - примерно 100 мг эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли, изотоническое средство и примерно 0,005% (мас./об.) - примерно 1% (мас./об.) хлорида бензалкония. 97. Способ согласно варианту осуществления 96, при котором устройство представляет собой однократное устройство. 98. Способ согласно варианту осуществления 96, при котором устройство представляет собой двухкратное устройство. 99. Способ согласно любому из вариантов осуществления 96-98, при котором устройство содержит один резервуар, содержащий примерно 125 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического раствора. 100. Способ согласно варианту осуществления 99, при котором устройство доставляет два впрыскивания фармацевтического раствора из одного резервуара. 101. Способ согласно варианту осуществления 98, при котором устройство содержит первый резервуар, содержащий примерно 50 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического раствора и второй резервуар, содержащий примерно 50 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического раствора. 102. Способ согласно варианту осуществления 101, при котором устройство доставляет одно впрыскивание фармацевтического раствора из первого резервуара, и одно впрыскивание фармацевтического раствора из второго резервуара. 103. Способ согласно любому из вариантов осуществления 96-102, при котором эpineфрин или его фармацевтически приемлемая соль растворены в воде, этаноле, пропиленгликоле или их комбинации. 104. Способ согласно любому из вариантов осуществления 96-103, при котором изотоническое средство присутствует в концентрации, составляющей примерно 0,2%

(мас./мас.) - примерно 1,2% (мас./об.). 105. Способ согласно любому из вариантов осуществления 96-104, при котором фармацевтический раствор дополнительно содержит примерно 0,1% (мас./об.) - примерно 0,5% (мас./об.) стабилизатора. 106. Способ согласно любому из вариантов осуществления 96-105, при котором фармацевтический раствор дополнительно содержит количество кислоты, достаточное для достижения значения pH, составляющего примерно 3,5 - примерно 6,5. 107. Способ согласно варианту осуществления 106, при котором кислота представляет собой соляную кислоту или лимонную кислоту или их комбинацию. 108. Способ согласно любому из вариантов осуществления 96-107, при котором: изотоническое средство представляет собой хлорид натрия; стабилизатор представляет собой эдетат динатрия; и кислота представляет собой соляную кислоту или лимонную кислоту или их комбинацию. 109. Способ согласно любому из вариантов осуществления 96-108, при котором кривая зависимости концентрации в плазме от времени для эpineфрина у субъекта характеризуется t_{max} , составляющим меньше чем примерно 10 мин - примерно 120 мин. 110. Способ согласно любому из вариантов осуществления 96-109, при котором субъект характеризуется максимальной концентрацией в плазме (C_{max}), составляющей примерно 50 пг/мл - примерно 500 пг/мл эpineфрина. 111. Способ согласно любому из вариантов осуществления 96-110, при котором площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени для эpineфрина у субъекта составляет примерно 5 нг/мин/мл - примерно 50 нг/мин/мл. 112. Способ согласно любому из вариантов осуществления 96-111, при котором устройство содержит поршень, в котором находится крышка контейнера, содержащая следующее: (i) флакон, содержащий отверстие; (ii) канюля; и (iii) резиновая пробка; причем пробка выполнена с возможностью закупоривать отверстие флакона, и причем канюля выполнена с возможностью того, что канюля может проткнуть пробку, когда поршень прикладывает достаточное усилие к канюле. 113. Способ согласно любому из вариантов осуществления 96-112, при котором спрей доставляет примерно 0,5 мг - примерно 100 мг эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли. 114. Способ согласно любому из вариантов осуществления 96-113, при котором предварительно заполненное устройство приводится в действие одной рукой. 115. Способ согласно любому из вариантов осуществления 96-114, при котором предварительно заполненное устройство содержит один резервуар, содержащий примерно 125 мкл фармацевтического раствора. 116. Способ согласно любому из вариантов осуществления 96-115, при котором примерно 100 мкл фармацевтического раствора доставляется с помощью одного приведения устройства в действие. 117. Способ согласно любому из вариантов осуществления 96-116, при котором объем резервуара составляет не больше чем примерно 140 мкл. 118. Способ согласно любому из вариантов осуществления 96-117, при котором время доставки фармацевтического раствора составляет меньше чем примерно 25 секунд. 119. Способ согласно любому из вариантов осуществления 96-117, при котором время доставки фармацевтического раствора составляет меньше чем примерно 20 с. 120. Способ согласно любому из вариантов осуществления 96-119, при котором меньше чем примерно 20% фармацевтического раствора покидает полость носа через отток в носоглотку или наружу. 121. Способ согласно любому из вариантов осуществления 96-120, при котором меньше чем примерно 10% фармацевтического раствора покидает полость носа через отток в носоглотку или наружу. 122. Способ согласно любому из вариантов осуществления 96-121, при котором меньше чем примерно 5% фармацевтического раствора покидает полость носа через отток в носоглотку или наружу. 123. Способ согласно любому из вариантов осуществления 96-122, при котором субъект страдает от тяжелой аллергической реакции от воздействия или предполагаемого воздействия аллергена. 124. Способ согласно варианту осуществления 123, при котором аллерген представляет собой пищевой продукт, лекарственное средство или укус или ужаление насекомого. 125. Способ согласно любому из вариантов осуществления 96-124, при котором субъект проявляет один или несколько симптомов, выбранных из следующего: угнетение или расстройство дыхания, сужение дыхательных путей, свистящее дыхание, покалывание в руках, ногах, рту или коже черепа, одышка, отек или воспаление лица, глаз, губ, языка или горла, крапивница, угнетение центральной нервной системы, угнетение сердечно-сосудистой системы, нарушение уровня сознания, расширенные зрачки, гипоксемия, гипотензия, невосприимчивость к раздражителям, потеря сознания, остановка дыхания, неустойчивый или остановленный пульс и рвота. 126. Способ согласно любому из вариантов осуществления 96-125, при котором субъект проявляет угнетение или расстройство дыхания, или угнетение сердечно-сосудистой системы. 127. Способ согласно любому из вариантов осуществления 96-126, при котором у субъекта не наблюдается угнетение или расстройство дыхания в течение по меньшей мере примерно 1 ч после лечения, предусматривающего доставку терапевтически эффективного количества эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли. 128. Способ согласно любому из вариантов осуществления 96-127, при котором у субъекта не наблюдается угнетение или расстройство дыхания в течение по меньшей мере примерно 2 ч после лечения, предусматривающего доставку терапевтически эффективного количества эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли. 129. Способ согласно любому из вариантов осуществления 96-128, при котором у субъекта не наблюдается угнетение или расстройство дыхания в течение по меньшей мере примерно 4 ч после лечения, предусматривающего доставку терапевтически эффективного количества эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли. 130. Способ согласно любому из вариантов осуществления 96-129, при котором у субъекта не наблюдается угнетение или расстройство дыхания в течение по меньшей мере примерно 6 ч после лечения, предусматривающего доставку терапевтически эффективного ко-

личества эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли. 131. Способ согласно любому из вариантов осуществления 96-130, при котором субъект находится в положении лежа, лежа на спине или спасительном положении. 132. Способ согласно любому из вариантов осуществления 96-131, при котором одно впрыскивание в ноздрю обеспечивает концентрацию в плазме, составляющую $\geq 0,2$ нг/мл в пределах 2,5 мин у субъекта. 133. Способ согласно любому из вариантов осуществления 96-131, при котором одно впрыскивание в ноздрю обеспечивает концентрацию в плазме, составляющую ≥ 1 нг/мл в пределах 5 мин у субъекта. 134. Способ согласно любому из вариантов осуществления 96-131, при котором одно впрыскивание в ноздрю обеспечивает концентрацию в плазме, составляющую ≥ 3 нг/мл в пределах 10 мин у субъекта. 135. Способ лечения вызванного анафилаксией или анафилактическим шоком угнетения или расстройства дыхания, предусматривающий доставку впрыскивания фармацевтического раствора из предварительно заполненного устройства в ноздрю нуждающегося в этом субъекта таким способом, который доставляет фармацевтический раствор в виде круглой струи спрея с коэффициентом овальности, составляющим меньше чем примерно 2,0 при измерении на расстоянии, составляющем примерно 1 - примерно 10 см от предварительно заполненного устройства, причем: (i) устройство выполнено с возможностью назальной доставки; (ii) доставляется объем, составляющий примерно 20 мкл - примерно 250 мкл спрея; и (iii) фармацевтический раствор содержит примерно 0,5 мг - примерно 100 мг эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли, изотоническое средство и примерно 0,005% (мас./об.) - примерно 1% (мас./об.) хлорида бензалкония. 136. Способ согласно варианту осуществления 135, при котором устройство представляет собой однодозовое устройство. 137. Способ согласно варианту осуществления 135, при котором устройство представляет собой двухдозовое устройство. 138. Способ согласно любому из вариантов осуществления 135-137, при котором устройство содержит один резервуар, содержащий примерно 125 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического раствора. 139. Способ согласно варианту осуществления 138, при котором устройство доставляет два впрыскивания фармацевтического раствора из одного резервуара. 140. Способ согласно варианту осуществления 138, при котором устройство содержит первый резервуар, содержащий примерно 50 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического раствора и второй резервуар, содержащий примерно 50 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического раствора. 141. Способ согласно варианту осуществления 140, при котором устройство доставляет одно впрыскивание фармацевтического раствора из первого резервуара, и одно впрыскивание фармацевтического раствора из второго резервуара. 142. Способ согласно любому из вариантов осуществления 135-141, при котором коэффициент овальности составляет меньше чем примерно 1,5. 143. Способ согласно любому из вариантов осуществления 135-141, при котором коэффициент овальности составляет меньше чем примерно 1,3. 144. Способ согласно любому из вариантов осуществления 135-141, при котором коэффициент овальности составляет меньше чем примерно 1,2. 145. Способ согласно любому из вариантов осуществления 135-141, при котором коэффициент овальности составляет меньше чем примерно 1,1. 146. Способ согласно любому из вариантов осуществления 135-145, при котором коэффициент овальности струи измеряют на расстоянии примерно 1 см - примерно 5 см от устройства. 147. Способ лечения по меньшей мере одного симптома анафилаксии или анафилактического шока, предусматривающий доставку впрыскивания фармацевтического раствора из устройства в ноздрю нуждающегося в этом субъекта, причем: (i) устройство выполнено с возможностью назальной доставки; (ii) доставляется объем, составляющий примерно 20 мкл - примерно 250 мкл спрея; и (iii) фармацевтический раствор содержит примерно 0,5 мг - примерно 100 мг эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли, изотоническое средство и примерно 0,005% (мас./об.) - примерно 1% (мас./об.) хлорида бензалкония. 148. Способ согласно варианту осуществления 147, при котором устройство представляет собой однодозовое устройство. 149. Способ согласно любому варианту осуществления 147, при котором устройство представляет собой двухдозовое устройство. 150. Способ согласно любому из вариантов осуществления 147-149, при котором устройство содержит один резервуар, содержащий примерно 125 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического раствора. 151. Способ согласно варианту осуществления 150, при котором устройство доставляет два впрыскивания фармацевтического раствора из одного резервуара. 152. Способ согласно варианту осуществления 149, при котором устройство содержит первый резервуар, содержащий примерно 50 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического раствора и второй резервуар, содержащий примерно 50 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического раствора. 153. Способ согласно варианту осуществления 152, при котором устройство доставляет одно впрыскивание фармацевтического раствора из первого резервуара, и одно впрыскивание фармацевтического раствора из второго резервуара. 154. Стабильный фармацевтический состав в виде спрея, содержащий: (i) примерно 1% - примерно 25% мас./мас. эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли в воде, этаноле, пропиленгликоле или их комбинации; и (ii) одно или несколько из следующего: вспомогательные вещества, несущие среды, эмульгаторы, стабилизаторы, консерванты, обеспечивающие адгезию к слизистой оболочке средства, антибактериальные средства, буферы и/или другие вспомогательные средства, причем состав является стабильным при температуре, составляющей по меньшей мере примерно 20°C, и при относительной влажности, составляющей по меньшей мере примерно 30%, и причем состав является стабильным в течение периода, составляющего по меньшей мере примерно два месяца. 155. Фармацевтический состав в виде спрея согласно варианту осуществления 154, содержащий примерно 1% - примерно 10% мас./мас. эpineфрина или его фармацевти-

чески приемлемой соли. 156. Фармацевтический состав в виде спрея согласно варианту осуществления 154 или 155, причем состав является стабильным при температуре, составляющей по меньшей мере примерно 25°C. 157. Фармацевтический состав в виде спрея согласно варианту осуществления 154 или 155, причем состав является стабильным при температуре, составляющей по меньшей мере примерно 30°C. 158. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 154-157, причем состав является стабильным при температуре, составляющей по меньшей мере примерно 35°C. 159. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 154-158, причем состав является стабильным при температуре, составляющей по меньшей мере примерно 40°C. 160. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 154-159, причем состав является стабильным при температуре, составляющей по меньшей мере примерно 45°C. 161. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 154-160, причем состав является стабильным при относительной влажности, составляющей по меньшей мере примерно 40%. 162. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 154-161, причем состав является стабильным при относительной влажности, составляющей по меньшей мере примерно 50%. 163. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 154-162, причем состав является стабильным при относительной влажности, составляющей по меньшей мере примерно 60%. 164. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 154-163, причем состав является стабильным при относительной влажности, составляющей по меньшей мере примерно 70%. 165. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 154-164, причем состав является стабильным при относительной влажности, составляющей по меньшей мере примерно 80%. 166. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 154-165, причем состав является стабильным в течение периода, составляющего по меньшей мере примерно шесть месяцев. 167. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 154-166, причем состав является стабильным в течение периода, составляющего по меньшей мере примерно 12 месяцев. 168. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 154-167, причем состав является стабильным в течение периода, составляющего по меньшей мере примерно 18 месяцев. 169. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 154-168, причем состав является стабильным в течение периода, составляющего по меньшей мере примерно 24 месяца. 170. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 154-169, причем состав является стабильным в течение периода, составляющего по меньшей мере примерно 36 месяцев. 171. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 154-170, причем состав характеризуется вязкостью, составляющей примерно 100 - примерно 2500 сП. 172. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 154-171, причем состав выполнено с возможностью введения доз путем ингаляции. 173. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 154-172, причем состав выполнено с возможностью интраназального введения доз. 174. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 154-171, причем состав выполнено с возможностью парентерального введения доз. 175. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 154-174, дополнительно, содержащий изотоническое средство, присутствующее в концентрации примерно 0,1% (мас./мас.) - примерно 5% (мас./мас.). 176. Фармацевтический состав в виде спрея согласно варианту осуществления 175, причем изотоническое средство представляет собой хлорид натрия. 177.

Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 154-176, содержащий стабилизатор. 178. Фармацевтический состав в виде спрея согласно варианту осуществления 177, причем стабилизатор представляет собой эдетат натрия. 179. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 154-178, дополнительно, содержащий кислоту, достаточную для достижения значения pH, составляющего примерно 3,5 - примерно 6,5. 180. Фармацевтический состав в виде спрея согласно варианту осуществления 179, причем кислота представляет собой соляную кислоту или лимонную кислоту или их комбинацию. 181. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 154-180, дополнительно, содержащий бисульфит натрия в концентрации, составляющей примерно 0,0001% (мас./мас.) - примерно 0,1% (мас./мас.), или метабисульфит натрия в концентрации, составляющей примерно 0,0001% (мас./мас.) - примерно 0,1% (мас./мас.). 182. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 154-181, дополнительно, содержащий бисульфит натрия в концентрации, составляющей примерно 0,0001% (мас./мас.) - примерно 0,05% (мас./мас.), или метабисульфит натрия в концентрации, составляющей примерно 0,0001% (мас./мас.) - примерно 0,05% (мас./мас.). 183. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 154-182, дополнительно, содержащий хлорбутанол в концентрации, составляющей примерно 0,005% (мас./об.) - примерно 1% (мас./об.). 184. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 154-183, дополнительно, содержащий дополнительно, содержащий сосудорасширяющее средство. 185. Фармацевтический состав в виде спрея согласно варианту осуществления 184, причем сосудорасширяющее средство представляет собой нитропруссид, фентоламин или нифедипин. 186. Фармацевтический состав в виде спрея согласно

любому из вариантов осуществления 154-185, дополнительно, содержащий усилитель проницаемости. 187. Фармацевтический состав в виде спрея согласно варианту осуществления 186, причем усилитель проницаемости представляет собой моноэтиловый эфир диэтиленгликоля. 188. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 154-187, дополнительно, содержащий модификатор вязкости. 189. Фармацевтический состав в виде спрея согласно варианту осуществления 188, причем модификатор вязкости представляет собой полиэтиленгликоль, метилцеллюлозу или гипромеллозу. 190. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 154-189, дополнительно, содержащий тринатрийцитрат. 191. Фармацевтический состав в виде спрея согласно варианту осуществления 154, содержащий примерно 1% - примерно 20% мас./мас. эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли, примерно 0,0001% (мас./мас.) - примерно 0,1% (мас./мас.) метабисульфита натрия, примерно 0,1% - примерно 5% хлорида натрия, примерно 0,001% - примерно 0,5% гипромеллозы, примерно 0,01% - примерно 2,0% тринатрийцитрата и примерно 0,05% - примерно 15% моноэтилового эфира диэтиленгликоля. 192. Фармацевтический состав в виде спрея согласно варианту осуществления 191, содержащий примерно 1% - примерно 5% мас./мас. эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли, примерно 0,01% (мас./мас.) - примерно 0,1% (мас./мас.) метабисульфита натрия, примерно 0,1% - примерно 1,0% хлорида натрия, примерно 0,01% - примерно 0,2% гипромеллозы, примерно 0,1% - примерно 1,0% тринатрийцитрата и примерно 0,1% - примерно 2,0% моноэтилового эфира диэтиленгликоля. 193. Фармацевтический состав в виде спрея согласно варианту осуществления 191, содержащий примерно 5% - примерно 20% мас./мас. эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли, примерно 0,01% (мас./мас.) - примерно 0,1% (мас./мас.) метабисульфита натрия, примерно 0,1% - примерно 1,0% хлорида натрия, примерно 0,05% - примерно 0,5% гипромеллозы, примерно 0,1% - примерно 1,0% тринатрийцитрата и примерно 0,5% - примерно 5% моноэтилового эфира диэтиленгликоля. 194. Фармацевтический состав в виде спрея согласно варианту осуществления 191, содержащий примерно 2,4% мас./мас. эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли, примерно 0,05% (мас./мас.) метабисульфита натрия, примерно 0,4% хлорида натрия, примерно 0,1% гипромеллозы, примерно 0,7% тринатрийцитрата и примерно 1% моноэтилового эфира диэтиленгликоля. 195. Фармацевтический состав в виде спрея согласно варианту осуществления 191, содержащий примерно 5% мас./мас. эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли, примерно 0,05% (мас./мас.) метабисульфита натрия, примерно 0,4% хлорида натрия, примерно 0,1% гипромеллозы, примерно 0,7% тринатрийцитрата и примерно 1% моноэтилового эфира диэтиленгликоля. 196. Фармацевтический состав в виде спрея согласно варианту осуществления 191, содержащий примерно 10% мас./мас. эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли, примерно 0,05% (мас./мас.) метабисульфита натрия, примерно 0,4% хлорида натрия, примерно 0,1% гипромеллозы, примерно 0,7% тринатрийцитрата и примерно 1% моноэтилового эфира диэтиленгликоля. 197. Фармацевтический состав в виде спрея согласно варианту осуществления 191, содержащий примерно 20% мас./мас. эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли, примерно 0,05% (мас./мас.) метабисульфита натрия, примерно 0,4% хлорида натрия, примерно 0,1% гипромеллозы, примерно 0,7% тринатрийцитрата и примерно 1% моноэтилового эфира диэтиленгликоля. 198. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 154-197, дополнительно, содержащий хлорбутанол в концентрации, составляющей примерно 0,05% (мас./об.) - примерно 1% (мас./об.). 199. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 154-198, причем состав доставляется из устройства. 200. Фармацевтический состав в виде спрея согласно варианту осуществления 199, причем устройство представляет собой однодозовое устройство. 201. Фармацевтический состав в виде спрея согласно варианту осуществления 199, причем устройство представляет собой двухдозовое устройство. 202. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 199-201, причем устройство содержит один резервуар, содержащий примерно 125 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического раствора. 203. Фармацевтический состав в виде спрея согласно варианту осуществления 202, причем устройство доставляет два впрыскивания фармацевтического раствора из одного резервуара. 204. Фармацевтический состав в виде спрея согласно варианту осуществления 201, причем устройство содержит первый резервуар, содержащий примерно 50 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического раствора и второй резервуар, содержащий примерно 50 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического раствора. 205. Фармацевтический состав в виде спрея согласно варианту осуществления 204, причем устройство доставляет одно впрыскивание фармацевтического раствора из первого резервуара, и одно впрыскивание фармацевтического раствора из второго резервуара. 206. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 196-205, причем устройство является предварительно заполненным. 207. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 199-206, причем устройство является подходящим для доставки состава в носовую полость субъекта. 208. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 199-207, причем устройство содержит по меньшей мере один абсорбент или поглотитель кислорода. 209. Фармацевтический состав в виде спрея согласно варианту осуществления 208, причем по меньшей мере один абсорбент или поглотитель кислорода представляет собой железо, карбонат железа, аскорбат или бикарбонат натрия, или их комбинацию. 210. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 154-209, причем состав доставляется в виде впрыскивания.

211. Фармацевтический состав в виде спрея согласно варианту осуществления 210, причем спрей принимает форму круглой струи с коэффициентом овальности, составляющим меньше чем примерно 2,0. 212. Фармацевтический состав в виде спрея согласно варианту осуществления 210 или 211, причем спрей принимает форму круглой струи с коэффициентом овальности, составляющим меньше чем примерно 1,5. 213. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 210-212, причем спрей принимает форму круглой струи с коэффициентом овальности, составляющим меньше чем примерно 1,3. 214. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 210-213, причем спрей принимает форму круглой струи с коэффициентом овальности, составляющим меньше чем примерно 1,2. 215. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 210-214, причем спрей принимает форму круглой струи с коэффициентом овальности, составляющим меньше чем примерно 1,1. 216. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 210-215, причем коэффициент овальности струи измеряют на расстоянии, составляющем примерно 1 см - примерно 10 см от устройства, из которого вводят или доставляют состав.

217. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 210-216, причем коэффициент овальности струи измеряют на расстоянии, составляющем примерно 1 см - примерно 5 см от устройства, из которого вводят или доставляют состав.

218. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 210-217, причем коэффициент овальности струи измеряют на расстоянии, составляющем примерно 3 см от устройства, из которого вводят или доставляют состав. 219. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 154-218, причем эpineфрин является по меньшей мере 10% биодоступным. 220. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 154-219, причем эpineфрин является по меньшей мере 40% биодоступным. 221. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 154-220, причем эpineфрин является по меньшей мере 50% биодоступным. 222. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 154-221, причем эpineфрин является по меньшей мере 60% биодоступным. 223. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 154-222, причем состав содержит капли со средним размером капель, составляющим примерно 10 мкм - примерно 120 мкм. 224. Фармацевтический состав в виде спрея согласно варианту осуществления 223, причем не более чем примерно 10% капель характеризуются диаметром, составляющим меньше чем примерно 10 мкм. 225. Фармацевтический состав в виде спрея согласно варианту осуществления 223 или 224, причем не более чем примерно 5% капель характеризуются диаметром, составляющим меньше чем примерно 10 мкм. 226. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 223-225, причем не более чем примерно 2% капель характеризуются диаметром, составляющим меньше чем примерно 10 мкм. 227. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 223-226, причем примерно 50% капель характеризуются диаметром примерно 10 мкм - примерно 120 мкм. 228. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 223-227, причем примерно 50% капель характеризуются диаметром примерно 10 мкм - примерно 60 мкм. 229. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 223-228, причем примерно 90% капель характеризуются диаметром, составляющим меньше чем примерно 120 мкм. 230. Способ лечения анафилаксии, анафилактического шока, тяжелой аллергической реакции и/или бронхоконстрикции, предусматривающий введение или доставку нуждающемуся в этом субъекту фармацевтического состава в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 154-229. 231. Способ согласно варианту осуществления 230, при котором фармацевтический состав в виде спрея вводят или доставляют в ноздрю субъекта из предварительно заполненного устройства, выполненного с возможностью назальной доставки. 232. Способ согласно варианту осуществления 231, при котором доставляется объем, составляющий примерно 20 мкл - примерно 250 мкл спрея. 233. Способ согласно любому из вариантов осуществления 230-232, при котором кривая зависимости концентрации в плазме от времени для эpineфрина у субъекта характеризуется t_{max} , составляющим меньше чем примерно 10 мин - примерно 120 мин. 234. Способ согласно любому из вариантов осуществления 230-233, при котором терапевтическая концентрация эpineфрина в плазме у субъекта достигается меньше чем через 20 мин после введения субъекту. 235. Способ согласно любому из вариантов осуществления 230-234, при котором терапевтическая концентрация эpineфрина в плазме у субъекта достигается меньше чем через 15 мин после введения субъекту. 236. Способ согласно любому из вариантов осуществления 230-235, при котором терапевтическая концентрация эpineфрина в плазме у субъекта достигается меньше чем через 10 мин после введения субъекту. 237. Способ согласно любому из вариантов осуществления 230-236, при котором терапевтическая концентрация эpineфрина в плазме у субъекта достигается меньше чем через 5 мин после введения субъекту. 238. Способ согласно любому из вариантов осуществления 234-237, при котором терапевтическая концентрация эpineфрина в плазме у субъекта составляет примерно 500 пг/мл эpineфрина. 239. Способ согласно любому из вариантов осуществления 234-238, при котором терапевтическая концентрация эpineфрина в плазме у субъекта составляет примерно 450 пг/мл эpineфрина. 240. Способ согласно любому из вариантов осуществления 234-239, при котором терапевтическая концентрация эpineфрина в

плазме у субъекта составляет примерно 400 пг/мл эpineфрина. 241. Способ согласно любому из вариантов осуществления 234-240, при котором терапевтическая концентрация эpineфрина в плазме у субъекта составляет примерно 350 пг/мл эpineфрина. 242. Способ согласно любому из вариантов осуществления 234-241, при котором терапевтическая концентрация эpineфрина в плазме у субъекта составляет примерно 300 пг/мл эpineфрина. 243. Способ согласно любому из вариантов осуществления 230-242, при котором субъект характеризуется максимальной концентрацией в плазме (C_{max}), составляющей примерно 50 пг/мл - примерно 500 пг/мл эpineфрина. 244. Способ согласно любому из вариантов осуществления 230-243, при котором площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени для эpineфрина у субъекта составляет примерно 5 нг/мин/мл - примерно 50 нг/мин/мл. 245. Способ согласно любому из вариантов осуществления 231-244, при котором предварительно заполненное устройство приводится в действие одной рукой. 246. Способ согласно любому из вариантов осуществления 231-245, при котором предварительно заполненное устройство представляет собой однодозовое устройство. 247. Способ согласно любому из вариантов осуществления 231-245, при котором предварительно заполненное устройство представляет собой двухдозовое устройство. 248. Способ согласно любому из вариантов осуществления 231-247, при котором предварительно заполненное устройство содержит один резервуар, содержащий примерно 125 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического состава. 249. Способ согласно варианту осуществления 248, при котором устройство доставляет два впрыскивания фармацевтического раствора из одного резервуара. 250. Способ согласно варианту осуществления 247, при котором устройство содержит первый резервуар, содержащий примерно 50 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического раствора и второй резервуар, содержащий примерно 50 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического раствора. 251. Способ согласно варианту осуществления 250, при котором устройство доставляет одно впрыскивание фармацевтического раствора из первого резервуара, и одно впрыскивание фармацевтического раствора из второго резервуара. 252. Способ согласно любому из вариантов осуществления 230-251, при котором примерно 100 мкл фармацевтического состава доставляется с помощью одного приведения устройства в действие. 253. Способ согласно варианту осуществления 248, при котором объем резервуара составляет не больше чем примерно 140 мкл. 254. Способ согласно варианту осуществления 250, при котором объем каждого резервуара составляет не больше чем примерно 140 мкл. 255. Способ согласно любому из вариантов осуществления 230-254, при котором время доставки составляет меньше чем примерно 25 с. 256. Способ согласно любому из вариантов осуществления 230-255, при котором время доставки составляет меньше чем примерно 20 с. 257. Способ согласно любому из вариантов осуществления 230-256, при котором меньше чем примерно 20% состава покидает полость носа через отток в носоглотку или наружу. 258. Способ согласно любому из вариантов осуществления 230-257, при котором меньше чем примерно 10% состава покидает полость носа через отток в носоглотку или наружу. 259. Способ согласно любому из вариантов осуществления 230-258, при котором меньше чем примерно 5% состава покидает полость носа через отток в носоглотку или наружу. 260. Способ согласно любому из вариантов осуществления 230-259, при котором субъект страдает от тяжелой аллергической реакции от воздействия или предполагаемого воздействия аллергена. 261. Способ согласно варианту осуществления 260, при котором аллерген представляет собой пищевой продукт, лекарственное средство или укус или ужаление насекомого. 262. Способ согласно любому из вариантов осуществления 230-261, при котором субъект проявляет один или несколько симптомов, выбранных из следующего: угнетение или расстройство дыхания, сужение дыхательных путей, свистящее дыхание, покалывание в руках, ногах, рту или коже черепа, одышка, отек или воспаление лица, глаз, губ, языка или горла, крапивница, угнетение центральной нервной системы, угнетение сердечно-сосудистой системы, нарушение уровня сознания, расширенные зрачки, гипоксемия, гипотензия, невосприимчивость к раздражителям, потеря сознания, остановка дыхания, неустойчивый или остановленный пульс и рвота. 263. Способ согласно любому из вариантов осуществления 230-262, при котором субъект проявляет угнетение или расстройство дыхания, или угнетение сердечно-сосудистой системы. 264. Способ согласно любому из вариантов осуществления 230-263, при котором у субъекта не наблюдается угнетение или расстройство дыхания в течение по меньшей мере примерно 1 ч после лечения, предусматривающего доставку терапевтически эффективного количества эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли. 265. Способ согласно любому из вариантов осуществления 230-264, при котором у субъекта не наблюдается угнетение или расстройство дыхания в течение по меньшей мере примерно 2 ч после лечения, предусматривающего доставку терапевтически эффективного количества эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли. 266. Способ согласно любому из вариантов осуществления 230-265, при котором у субъекта не наблюдается угнетение или расстройство дыхания в течение по меньшей мере примерно 4 ч после лечения, предусматривающего доставку терапевтически эффективного количества эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли. 267. Способ согласно любому из вариантов осуществления 230-266, при котором у субъекта не наблюдается угнетение или расстройство дыхания в течение по меньшей мере примерно 6 ч после лечения, предусматривающего доставку терапевтически эффективного количества эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли. 268. Способ согласно любому из вариантов осуществления 230-267, при котором субъект находится в положении лежа, лежа на спине или спасительном положении. 269. Способ согласно любому из вариантов осуществления 230-268, при котором одно впрыскивание в

ноздрю обеспечивает концентрацию в плазме, составляющую $\geq 0,2$ нг/мл в пределах 2,5 мин у субъекта. 270. Способ согласно любому из вариантов осуществления 230-268, при котором одно впрыскивание в ноздрю обеспечивает концентрацию в плазме, составляющую ≥ 1 нг/мл в пределах 5 мин у субъекта. 271. Способ согласно любому из вариантов осуществления 230-268, при котором одно впрыскивание в ноздрю обеспечивает концентрацию в плазме, составляющую ≥ 3 нг/мл в пределах 10 мин у субъекта. 272. Способ лечения вызванного анафилаксией или анафилактическим шоком угнетения или расстройства дыхания, предусматривающий введение или доставку нуждающемуся в этом субъекту состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 154-229 из предварительно заполненного устройства в ноздрю субъекта таким способом, который доставляет состав в виде круглой струи спрея с коэффициентом овальности, составляющим меньше чем примерно 2,0 при измерении на расстоянии, составляющем примерно 1 - примерно 10 см от предварительно заполненного устройства, причем: (i) устройство выполнено с возможностью назальной доставки; и (ii) доставляется объем, составляющий примерно 20 мкл - примерно 250 мкл спрея. 273. Способ согласно варианту осуществления 272, при котором коэффициент овальности составляет меньше чем примерно 1,5. 274. Способ согласно варианту осуществления 272, при котором коэффициент овальности составляет меньше чем примерно 1,3. 275. Способ согласно варианту осуществления 272, при котором коэффициент овальности составляет меньше чем примерно 1,2. 276. Способ согласно варианту осуществления 272, при котором коэффициент овальности составляет меньше чем примерно 1,1. 277. Способ согласно любому из вариантов осуществления 272-276, при котором коэффициент овальности струи измеряют на расстоянии, составляющем примерно 1 см - примерно 5 см от устройства. 278. Способ лечения по меньшей мере одного симптома анафилаксии или анафилактического шока, предусматривающий введение или доставку нуждающемуся в этом субъекту фармацевтического состава в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 154-229 из устройства в ноздрю субъекта, при котором: (i) устройство выполнено с возможностью назальной доставки; и (ii) доставляется объем, составляющий примерно 20 мкл - примерно 250 мкл спрея. 279. Устройство согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, причем устройство содержит следующее: по меньшей мере один процессор, операционная система, выполненная с возможностью выполнения исполняемых инструкций, запоминающее устройство и компьютерная программа, включая в себя инструкции, выполняемые устройством цифровой обработки для создания приложения, содержащая следующее: а) программный модуль, отправляющий первое уведомление на портативное устройство пользователя, когда устройство было запущено для введения состава; б) программный модуль, отправляющий второе уведомление на второе устройство назначенной третьей стороны, когда устройство было запущено для введения состава; в) программный модуль, отправляющий третье уведомление на портативное устройство пользователя, когда устройство находится за пределами заранее определенного диапазона от портативного устройства; г) программный модуль, отправляющий четвертое уведомление на второе устройство назначенной третьей стороны, когда устройство находится за пределами заранее определенного диапазона от портативного устройства; д) программный модуль, собирающий географические данные об устройстве, когда устройство находится в ведении пользователя или второго пользователя; е) программный модуль, сохраняющий географические данные устройства в удаленную или облачную базу данных; и г) программный модуль, позволяющий пользователю или второму пользователю заказать новое устройство с использованием устройства или портативного устройства пользователя. 280. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, причем способ предусматривает следующее: а) отправка первого уведомления на портативное устройство пользователя, когда устройство было запущено для введения состава; б) отправка второго уведомления на второе устройство назначенной третьей стороны, когда устройство было запущено для введения состава; в) отправка третьего уведомления на портативное устройство пользователя, когда устройство находится за пределами заранее определенного диапазона от портативного устройства; г) отправка четвертого уведомления на второе устройство назначенной третьей стороны, когда устройство находится за пределами заранее определенного диапазона от портативного устройства; д) сбор географических данных об устройстве, когда устройство находится в ведении пользователя или второго пользователя; е) сохранение географических данных устройства в удаленной или облачной базе данных; и г) предоставление пользователю или второму пользователю возможности заказать новое устройство с использованием устройства или портативного устройства пользователя. 281. Устройство согласно варианту осуществления 279, в котором портативное устройство или второе устройство содержит одно или несколько из следующего: компьютер, ноутбук, портативный компьютер, мобильные смартфоны, планшетный компьютер и персональный цифровой помощник. 282. Устройство согласно варианту осуществления 279, дополнительно содержащее элемент связи, выполненный с возможностью обеспечения двусторонней передачи данных с портативным устройством пользователя и устройством цифровой обработки с использованием протокола беспроводной передачи данных. 283. Устройство согласно варианту осуществления 279, в котором первое, второе, третье или четвертое уведомление отправляется в приложение. 284. Устройство согласно варианту осуществления 279, в котором первое, второе, третье или четвертое уведомление является автоматическим. 285. Устройство согласно варианту осуществления 279, в котором первое, второе, третье или четвертое уведомление содержит одно или несколько из следующего: текст, графическая информация, звук и вибрация. 286. Фар-

эпинефрина или его фармацевтически приемлемой соли, примерно 0,01% (мас./мас.) - примерно 0,1% (мас./мас.) метабисульфита натрия, примерно 0,1% - примерно 1% хлорида натрия, примерно 0,01% - примерно 0,2% гипромеллозы, примерно 0,1% - примерно 1% моногидрата лимонной кислоты и примерно 0,1% - примерно 5% моноэтилового эфира диэтиленгликоля. 339. Фармацевтический состав в виде спрея согласно варианту осуществления 325, содержащий примерно 20% мас./мас. эпинефрина или его фармацевтически приемлемой соли, примерно 0,05% (мас./мас.) метабисульфита натрия, примерно 0,4% хлорида натрия, примерно 0,1% гипромеллозы, примерно 0,42% моногидрата лимонной кислоты и примерно 1% моноэтилового эфира диэтиленгликоля. 340. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 286-339, дополнительно, содержащий хлорбутанол в концентрации, составляющей примерно 0,005% (мас./об.) - примерно 10% (мас./об.). 341. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 286-339, дополнительно, содержащий хлорбутанол в концентрации, составляющей примерно 0,01% (мас./об.) - примерно 10% (мас./об.). 342. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 286-339, дополнительно, содержащий хлорбутанол в концентрации, составляющей примерно 0,1% (мас./об.) - примерно 1% (мас./об.). 343. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 286-339, дополнительно, содержащий хлорбутанол в концентрации примерно 0,21% (мас./об.). 344. Спрей, содержащий капли, причем капли содержат фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 286-343. 345. Способ лечения анафилаксии, анафилактического шока, тяжелой аллергической реакции и/или бронхоконстрикции, предусматривающий доставку впрыскивания фармацевтического раствора из предварительно заполненного устройства в ноздрю нуждающегося в этом субъекта, причем: (i) устройство выполнено с возможностью назальной доставки; (ii) доставляется объем, составляющий примерно 20 мкл - примерно 250 мкл спрея; и (iii) фармацевтический раствор содержит фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 286-343. 346. Способ лечения вызванного анафилаксией или анафилактическим шоком угнетения или расстройства дыхания, предусматривающий доставку впрыскивания фармацевтического раствора из предварительно заполненного устройства в ноздрю нуждающегося в этом субъекта таким способом, который доставляет фармацевтический раствор в виде круглой струи спрея с коэффициентом овальности, составляющим меньше чем примерно 2,0 при измерении на расстоянии, составляющем примерно 1 - примерно 10 см от предварительно заполненного устройства, причем: (i) устройство выполнено с возможностью назальной доставки; (ii) доставляется объем, составляющий примерно 20 мкл - примерно 250 мкл спрея; и (iii) фармацевтический раствор содержит фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 286-343. 347. Способ лечения по меньшей мере одного симптома анафилаксии или анафилактического шока, предусматривающий доставку впрыскивания фармацевтического раствора из устройства в ноздрю нуждающегося в этом субъекта, при котором: (i) устройство выполнено с возможностью назальной доставки; (ii) доставляется объем, составляющий примерно 20 мкл - примерно 250 мкл спрея; и фармацевтический раствор содержит фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 286-343. 348. Способ согласно любому из вариантов осуществления 345-347, при котором терапевтическая концентрация эпинефрина в плазме у субъекта достигается меньше чем через 20 мин после введения субъекту. 349. Способ согласно любому из вариантов осуществления 345-347, при котором терапевтическая концентрация эпинефрина в плазме у субъекта составляет примерно 0,5 нг/мл эпинефрина. 350. Способ согласно любому из вариантов осуществления 345-347, при котором субъект характеризуется максимальной концентрацией в плазме (C_{max}), составляющей примерно 0,1 нг/мл - примерно 1 нг/мл эпинефрина. 351. Способ согласно любому из вариантов осуществления 345-347, при котором площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени для эпинефрина у субъекта составляет примерно 0,1 нг·ч/мл - примерно 5 нг·ч/мл. 352. Способ согласно любому из вариантов осуществления 345-347, при котором кривая зависимости концентрации в плазме от времени для эпинефрина у субъекта характеризуется t_{max} , составляющим меньше чем примерно 10 мин - примерно 120 мин. 353. Способ согласно любому из вариантов осуществления 345-352, при котором устройство представляет собой однократное устройство. 354. Способ согласно любому из вариантов осуществления 345-352, при котором устройство представляет собой двухкратное устройство. 355. Способ согласно любому из вариантов осуществления 345-354, при котором устройство доставляет два впрыскивания фармацевтического раствора из одного резервуара. 356. Способ согласно любому из вариантов осуществления 345-354, при котором устройство содержит первый резервуар, содержащий примерно 50 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического раствора и второй резервуар, содержащий примерно 50 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического раствора. 357. Способ согласно любому из вариантов осуществления 345-356, при котором меньше чем примерно 20% состава покидает полость носа через отток в носоглотку или наружу. 358. Способ согласно любому из вариантов осуществления 345-357, при котором одно впрыскивание в ноздрю субъекта обеспечивает концентрацию в плазме, составляющую по меньшей мере 0,2 нг/мл в пределах 2 мин у субъекта. 359. Стабильный фармацевтический состав в виде спрея, содержащий: (i) примерно 1% - примерно 25% мас./мас. эпинефрина или его фармацевтически приемлемой соли в воде; и (ii) одно или несколько из следующего: вспомогательные вещества, несущие среды, эмульгаторы, стабилизаторы, консерванты, обеспечивающие адгезию к слизистой оболочке средства,

антибактериальные средства, буферы и/или другие вспомогательные средства, причем состав является стабильным при температуре, составляющей по меньшей мере примерно 20°C, и при относительной влажности, составляющей по меньшей мере примерно 30%, и причем состав является стабильным в течение периода, составляющего по меньшей мере примерно два месяца, причем стабильный фармацевтический состав представляет собой фармацевтический состав в виде спрея согласно одному из вариантов осуществления 286-343. 360. Фармацевтический состав в виде спрея, содержащий: (i) примерно 1% - примерно 25% (мас./мас.) эпинефрина или его фармацевтически приемлемой соли в воде, этаноле, пропиленгликоле или их комбинации; и (ii) одно или несколько из следующего: антиоксидант, антимиicrobial консервант, изотоническое средство, усилитель абсорбции, модификатор вязкости или буферное средство; причем состав адаптирован для введения в носовую полость субъекта в виде назального спрея, который обеспечивает концентрацию в плазме, составляющую по меньшей мере 0,5 нг/мл в пределах 1 мин после введения. 361. Фармацевтический состав в виде спрея согласно варианту осуществления 360, причем pH состава составляет примерно 4,0 - примерно 6,5. 362. Фармацевтический состав в виде спрея согласно варианту осуществления 360 или 361, причем антиоксидант содержит бисульфит натрия или метабисульфит натрия в концентрации примерно 0,01% - примерно 0,1% (мас./мас.). 363. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 360-362, причем антимиicrobial консервант содержит хлорбутанол или гемигидрат хлорбутанола в концентрации примерно 0,1% - примерно 1% (мас./мас.). 364. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 360-363, причем изотоническое средство содержит хлорид натрия в концентрации примерно 0,1% - примерно 1% (мас./мас.). 365. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 360-364, причем модификатор вязкости содержит гипромеллозу в концентрации примерно 0,01% - примерно 0,2% (мас./мас.). 366. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 360-365, причем буферное средство содержит лимонную кислоту или моногидрат лимонной кислоты в концентрации примерно 0,1% - примерно 1% (мас./мас.). 367. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 360-366, содержащий примерно 2% или примерно 5% (мас./мас.) эпинефрина или его фармацевтически приемлемой соли. 368. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 360-367, причем фармацевтический состав в виде спрея содержит метабисульфит натрия, хлорид натрия, гипромеллозу, моногидрат лимонной кислоты, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля и гемигидрат хлорбутанола. 369. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 360-367, содержащий примерно 1% - примерно 10% (мас./мас.) эпинефрина или его фармацевтически приемлемой соли, примерно 0,01% - примерно 0,1% (мас./мас.) метабисульфита натрия, примерно 0,1% - примерно 1% (мас./мас.) хлорида натрия, примерно 0,01% - примерно 0,2% (мас./мас.) гипромеллозы, примерно 0,1% - примерно 1% (мас./мас.) моногидрата лимонной кислоты, примерно 0,1% - примерно 5% (мас./мас.) моноэтилового эфира диэтиленгликоля, и примерно 0,1% - примерно 1% (мас./мас.) гемигидрата хлорбутанола. 370. Стабильный фармацевтический состав в виде спрея, содержащий: (a) примерно 1% - примерно 25% (мас./мас.) эпинефрина или его фармацевтически приемлемой соли в воде, этаноле, пропиленгликоле или их комбинации; и (b) одно или несколько из следующего: антиоксидант, антимиicrobial консервант, изотоническое средство, усилитель абсорбции, модификатор вязкости или буферное средство; причем состав является стабильным в течение периода, составляющего по меньшей мере примерно один месяц при температуре, составляющей по меньшей мере примерно 20°C. 371. Фармацевтический состав в виде спрея согласно варианту осуществления 370, причем состав является стабильным в течение периода, составляющего по меньшей мере один месяц при температуре, составляющей по меньшей мере примерно 40°C. 372. Фармацевтический состав в виде спрея согласно варианту осуществления 370 или 371, причем состав содержит не более чем примерно 2% общего количества примесей после хранения в течение периода, составляющего по меньшей мере примерно один месяц при температуре, составляющей по меньшей мере примерно 40°C. 373. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 370-372, причем антиоксидант содержит бисульфит натрия или метабисульфит натрия в концентрации примерно 0,01% - примерно 0,1% (мас./мас.). 374. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 370-373, причем антимиicrobial консервант содержит хлорбутанол или гемигидрат хлорбутанола в концентрации примерно 0,1% - примерно 1% (мас./мас.). 375. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 370-374, причем изотоническое средство содержит хлорид натрия в концентрации примерно 0,1% - примерно 1% (мас./мас.). 376. Фармацевтический состав в виде спрея согласно любому из вариантов осуществления 370-375, причем буферное средство содержит лимонную кислоту или моногидрат лимонной кислоты в концентрации примерно 0,1% - примерно 1% (мас./мас.). 377. Фармацевтический состав в виде спрея, содержащий: (i) примерно 1% - примерно 25% (мас./мас.) эпинефрина или его фармацевтически приемлемой соли в воде, этаноле, пропиленгликоле или их комбинации; и (ii) одно или несколько из следующего: антиоксидант, антимиicrobial консервант, изотоническое средство, усилитель абсорбции, модификатор вязкости или буферное средство; причем усилитель абсорбции представляет собой моноэтиловый эфир диэтиленгликоля. 378. Фармацевтический состав в виде спрея согласно варианту осуществления 377, причем состав содержит моноэтиловый эфир диэтиленгликоля в концентрации примерно

0,1% - примерно 5% (мас./мас.). 379. Фармацевтический состав в виде спрея согласно варианту осуществления 377 или 378, причем усилитель абсорбции содержит моноэтиловый эфир диэтиленгликоля в концентрации, составляющей примерно 1% (мас./мас.). 380. Способ лечения по меньшей мере одного симптома анафилаксии или анафилактического шока, предусматривающий доставку впрыскивания фармацевтического состава в виде спрея из устройства для назального спрея в ноздрю нуждающегося в этом субъекта, причем фармацевтический состав в виде спрея содержит: (а) примерно 1% - примерно 25% (мас./мас.) эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли в воде, этаноле, пропиленгликоле или их комбинации; и (b) одно или несколько из следующего: антиоксидант, антимикробный консервант, изотоническое средство, усилитель абсорбции, модификатор вязкости или буферное средство; причем состав адаптирован для введения в ноздрю субъекта в виде назального спрея, который обеспечивает концентрацию в плазме, составляющую по меньшей мере 0,5 нг/мл в пределах 1 мин после введения. 381. Способ согласно варианту осуществления 380, при котором субъект страдает от тяжелой аллергической реакции от воздействия или предполагаемого воздействия аллергена. 382. Способ согласно варианту осуществления 381, при котором аллерген представляет собой пищевой продукт, лекарственное средство или укус или ужаливание насекомого. 383. Способ согласно любому из вариантов осуществления 380-382, при котором субъект проявляет один или несколько симптомов, выбранных из следующего: угнетение или расстройство дыхания, сужение дыхательных путей, свистящее дыхание, покалывание в руках, ногах, рту или коже черепа, одышка, отек или воспаление лица, глаз, губ, языка или горла, крапивница, угнетение центральной нервной системы, угнетение сердечно-сосудистой системы, нарушение уровня сознания, расширенные зрачки, гипоксемия, гипотензия, невосприимчивость к раздражителям, потеря сознания, остановка дыхания, неустойчивый или остановленный пульс и рвота. 384. Способ согласно любому из вариантов осуществления 380-383, при котором субъект проявляет угнетение или расстройство дыхания, или угнетение сердечно-сосудистой системы. 385. Способ согласно любому из вариантов осуществления 380-384, при котором у субъекта не наблюдается угнетение или расстройство дыхания в течение по меньшей мере примерно 1 ч после доставки фармацевтического состава в виде спрея. 386. Способ согласно любому из вариантов осуществления 380-385, при котором антиоксидант содержит бисульфит натрия или метабисульфит натрия в концентрации примерно 0,01% - примерно 0,1% (мас./мас.). 387. Способ согласно любому из вариантов осуществления 380-386, при котором антимикробный консервант содержит хлорбутанол или гемигидрат хлорбутанола в концентрации примерно 0,1% - примерно 1% (мас./мас.). 388. Способ согласно любому из вариантов осуществления 380-387, при котором изотоническое средство содержит хлорид натрия в концентрации примерно 0,1% - примерно 1% (мас./мас.). 389. Способ согласно любому из вариантов осуществления 380-388, при котором модификатор вязкости содержит гипромеллозу в концентрации примерно 0,01% - примерно 0,2% (мас./мас.). 390. Способ согласно любому из вариантов осуществления 380-389, при котором буферное средство содержит лимонную кислоту или моногидрат лимонной кислоты в концентрации примерно 0,1% - примерно 1% (мас./мас.). 391. Способ согласно любому из вариантов осуществления 380-390, предусматривающий примерно 2% или примерно 5% (мас./мас.) эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли. 392. Способ согласно любому из вариантов осуществления 380-391, при котором фармацевтический состав в виде спрея содержит метабисульфит натрия, хлорид натрия, гипромеллозу, моногидрат лимонной кислоты, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля и гемигидрат хлорбутанола. 393. Способ лечения по меньшей мере одного из следующего: анафилаксия, анафилактический шок, тяжелая аллергическая реакция или бронхоконстрикция, предусматривающий введение или доставку нуждающемуся в этом субъекту стабильного фармацевтического состава в виде спрея, причем стабильный фармацевтический состав в виде спрея содержит: (а) примерно 1% - примерно 25% (мас./мас.) эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли в воде, этаноле, пропиленгликоле или их комбинации; и (b) одно или несколько из следующего: антиоксидант, антимикробный консервант, изотоническое средство, усилитель абсорбции, модификатор вязкости или буферное средство; причем состав является стабильным в течение периода, составляющего по меньшей мере примерно один месяц при температуре, составляющей по меньшей мере примерно 20°C. 394. Способ согласно варианту осуществления 393, при котором состав является стабильным в течение периода, составляющего по меньшей мере один месяц при температуре, составляющей по меньшей мере примерно 40°C. 395. Способ согласно варианту осуществления 393 или 394, при котором состав содержит не более чем 2% общего количества примесей после хранения в течение периода, составляющего по меньшей мере примерно один месяц при температуре, составляющей по меньшей мере примерно 40°C. 396. Способ лечения по меньшей мере одного из следующего: анафилаксия, анафилактический шок, тяжелая аллергическая реакция или бронхоконстрикция, предусматривающий введение или доставку нуждающемуся в этом субъекту фармацевтического состава в виде спрея, причем фармацевтический состав в виде спрея содержит: (с) примерно 1% - примерно 25% (мас./мас.) эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли в воде, этаноле, пропиленгликоле или их комбинации; и (d) одно или несколько из следующего: антиоксидант, антимикробный консервант, изотоническое средство, усилитель абсорбции, модификатор вязкости или буферное средство; причем терапевтическая концентрация эpineфрина в плазме у субъекта достигается меньше чем через 15 мин после введения субъекту. 397. Способ согласно варианту осуществления 396, при котором усилитель абсорбции представляет со-

бой моноэтиловый эфир диэтиленгликоля. 398. Способ согласно варианту осуществления 396 или 397, при котором состав содержит моноэтиловый эфир диэтиленгликоля в концентрации примерно 0,1% - примерно 5% (мас./мас.). 399. Способ согласно любому из вариантов осуществления 396-398, при котором состав содержит моноэтиловый эфир диэтиленгликоля в концентрации, составляющей примерно 1% (мас./мас.). 400. Двухдозовое устройство для назальной доставки выполненное с возможностью доставки фармацевтического раствора в ноздрию субъекта, содержащий: (а) фармацевтический раствор в форме фармацевтического состава в виде спрея, содержащий примерно 1% - примерно 25% (мас./мас.) эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли в воде, этаноле, пропиленгликоле или их комбинации; (b) резервуар, содержащий примерно 125 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического раствора; и причем двухдозовое устройство выполнено с возможностью вводить фармацевтический раствор в ноздрию субъекта в виде двух назальных впрыскиваний. 401. Устройство согласно варианту осуществления 400, причем устройство представляет собой предварительно заполненное устройство, которое выполнено с возможностью приводиться в действие одной рукой. 402. Устройство согласно варианту осуществления 400 или 401, причем устройство выполнено с возможностью доставлять примерно 100 мкл фармацевтического раствора из резервуара при каждом приведении устройства в действие. 403. Устройство согласно любому из вариантов осуществления 400-402, причем рН фармацевтического раствора составляет примерно 4,0 - примерно 6,5. 404. Устройство согласно любому из вариантов осуществления 400-403, причем одно или несколько впрыскиваний принимают форму круглой струи с коэффициентом овальности, составляющим меньше чем примерно 2,0. 405. Устройство согласно любому из вариантов осуществления 400-404, причем фармацевтический раствор содержит антиоксидант. 406. Устройство согласно варианту осуществления 405, причем антиоксидант содержит бисульфит натрия или метабисульфит натрия в концентрации примерно 0,01% - примерно 0,1% (мас./мас.). 407. Устройство согласно любому из вариантов осуществления 400-406, причем фармацевтический раствор содержит антимицробный консервант. 408. Устройство согласно варианту осуществления 407, причем антимицробный консервант содержит хлорбутанол или гемигидрат хлорбутанола в концентрации примерно 0,1% - примерно 1% (мас./мас.). 409. Устройство согласно любому из вариантов осуществления 400-408, причем фармацевтический раствор содержит изотоническое средство. 410. Устройство согласно варианту осуществления 409, причем изотоническое средство содержит хлорид натрия в концентрации примерно 0,1% - примерно 1% (мас./мас.). 411. Устройство согласно любому из вариантов осуществления 400-410, причем фармацевтический раствор содержит модификатор вязкости. 412. Устройство согласно варианту осуществления 411, причем модификатор вязкости содержит гипромеллозу в концентрации примерно 0,01% - примерно 0,2% (мас./мас.). 413. Устройство согласно любому из вариантов осуществления 400-412, причем фармацевтический раствор содержит буферное средство. 414. Устройство согласно варианту осуществления 413, причем буферное средство содержит лимонную кислоту или моногидрат лимонной кислоты в концентрации примерно 0,1% - примерно 1% (мас./мас.). 415. Устройство согласно любому из вариантов осуществления 400-414, причем фармацевтический раствор содержит примерно 2% или примерно 5% (мас./мас.) эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли. 416. Предварительно заполненное устройство, выполненное с возможностью доставки фармацевтического раствора в одну или обе ноздри субъекта, содержащее резервуар, содержащий примерно 125 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического раствора, причем фармацевтический раствор содержит: (а) примерно 1% - примерно 25% (мас./мас.) эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли в воде, этаноле, пропиленгликоле или их комбинации; и (b) одно или несколько из следующего: антиоксидант, антимицробный консервант, изотоническое средство, усилитель абсорбции, модификатор вязкости или буферное средство; причем предварительно заполненное устройство выполнено с возможностью вводить фармацевтический раствор в виде одного или нескольких впрыскиваний в одну или обе ноздри субъекта. 417. Устройство согласно варианту осуществления 416, причем состав содержит моноэтиловый эфир диэтиленгликоля в концентрации примерно 0,1% - примерно 5% (мас./мас.). 418. Двухдозовое устройство, выполненное с возможностью доставки фармацевтического раствора в одну или обе ноздри субъекта, содержащее резервуар, содержащий примерно 125 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического раствора, причем фармацевтический раствор содержит: (а) примерно 1% - примерно 25% (мас./мас.) эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли в воде, этаноле, пропиленгликоле или их комбинации; и (b) одно или несколько из следующего: антиоксидант, антимицробный консервант, изотоническое средство, усилитель абсорбции, модификатор вязкости или буферное средство; причем фармацевтический раствор является стабильным в течение периода, составляющего по меньшей мере примерно один месяц при температуре, составляющей по меньшей мере примерно 20°C. 419. Устройство согласно варианту осуществления 418, причем фармацевтический раствор является стабильным в течение периода, составляющего по меньшей мере примерно три месяцев при температуре, составляющей по меньшей мере примерно 20°C. 420. Способ введения фармацевтического раствора, предусматривающий доставку впрыскивания фармацевтического раствора из устройства в ноздрию нуждающегося в этом субъекта таким способом, который доставляет фармацевтический раствор в виде круглой струи спрея с коэффициентом овальности, составляющим меньше чем примерно 1,4 при измерении на расстоянии, составляющем примерно 1 - примерно 10 см от устройства, причем: (i) устройство выполнено с возможностью назальной доставки; (ii) доставляется объем, состав-

ляющий примерно 20 мкл - примерно 250 мкл спрея; и (iii) фармацевтический раствор содержит примерно 0,5 мг - примерно 100 мг эпинефрина или его фармацевтически приемлемой соли. 421. Способ согласно варианту осуществления 420, при котором струя спрея характеризуется распределением частиц по размеру с разбросом, составляющим не более чем примерно 2,2 при измерении на расстоянии, составляющем примерно 1 - примерно 10 см от устройства. 422. Способ согласно варианту осуществления 420 или 421, при котором струя спрея характеризует D_{max} , составляющим меньше чем примерно 28 мм при измерении на расстоянии, составляющем примерно 1 - примерно 10 см от устройства. 423. Способ согласно любому из вариантов осуществления 420-422, при котором устройство представляет собой двухдозовое устройство, выполненное с возможностью доставлять два впрыскивания фармацевтического раствора. 424. Способ согласно любому из вариантов осуществления 420-423, при котором устройство содержит один резервуар, содержащий примерно 125 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического раствора. 425. Способ согласно любому из вариантов осуществления 420-424, при котором устройство содержит поршень, в котором находится крышка контейнера, содержащая следующее: (i) флакон, содержащий отверстие; (ii) канюля; и (iii) резиновая пробка; причем пробка выполнена с возможностью закурпывать отверстие флакона, и причем канюля выполнена с возможностью того, что канюля может проткнуть пробку, когда поршень прикладывает достаточное усилие к канюле. 426. Способ согласно любому из вариантов осуществления 420-426, при котором устройство представляет собой предварительно заполненное устройство, которое выполнено с возможностью приводиться в действие одной рукой. 427. Способ согласно любому из вариантов осуществления 420-427, при котором время доставки фармацевтического раствора составляет меньше чем примерно 25 с. 428. Способ согласно любому из вариантов осуществления 420-427, при котором субъект страдает от тяжелой аллергической реакции от воздействия или предполагаемого воздействия аллергена. 429. Способ согласно варианту осуществления 428, при котором аллерген представляет собой пищевой продукт, лекарственное средство или укус или ужаление насекомого. 430. Способ согласно любому из вариантов осуществления 420-429, при котором субъект проявляет один или несколько симптомов, выбранных из следующего: угнетение или расстройство дыхания, сужение дыхательных путей, свистящее дыхание, покалывание в руках, ногах, рту или коже черепа, одышка, отек или воспаление лица, глаз, губ, языка или горла, крапивница, угнетение центральной нервной системы, угнетение сердечно-сосудистой системы, нарушение уровня сознания, расширенные зрачки, гипоксемия, гипотензия, невосприимчивость к раздражителям, потеря сознания, остановка дыхания, неустойчивый или остановленный пульс или рвота. 431. Способ согласно любому из вариантов осуществления 420-430, при котором субъект проявляет угнетение или расстройство дыхания, или угнетение сердечно-сосудистой системы. 432. Способ согласно варианту осуществления 431, при котором у субъекта не наблюдается угнетение или расстройство дыхания в течение по меньшей мере примерно 1 ч после лечения, предусматривающего доставку терапевтически эффективного количества эпинефрина или его фармацевтически приемлемой соли. 433. Способ введения фармацевтического раствора, предусматривающий доставку впрыскивания фармацевтического раствора из устройства в ноздрию нуждающегося в этом субъекта таким способом, который доставляет фармацевтический раствор в струе спрея с распределением частиц по размерам, характеризующимся разбросом, составляющим не более чем примерно 2,2 при измерении на расстоянии, составляющем примерно 1 - примерно 10 см от устройства, причем: (i) устройство выполнено с возможностью назальной доставки; (ii) доставляется объем, составляющий примерно 20 мкл - примерно 250 мкл спрея; и (iii) фармацевтический раствор содержит примерно 0,5 мг - примерно 100 мг эпинефрина или его фармацевтически приемлемой соли. 434. Способ согласно варианту осуществления 433, при котором распределение частиц по размерам характеризуется разбросом, составляющим не более чем примерно 2,0 при измерении на расстоянии, составляющем примерно 1 - примерно 10 см от устройства. 435. Способ согласно варианту осуществления 433 или 434, при котором устройство содержит один резервуар, содержащий примерно 125 мкл - примерно 250 мкл фармацевтического раствора. 436. Способ согласно любому из вариантов осуществления 433-435, при котором устройство представляет собой двухдозовое устройство, выполненное с возможностью доставлять два впрыскивания фармацевтического раствора из одного резервуара. 437. Способ введения фармацевтического раствора, предусматривающий доставку впрыскивания фармацевтического раствора из устройства в ноздрию нуждающегося в этом субъекта таким способом, который доставляет фармацевтический раствор в струе спрея с D_{max} , составляющим меньше чем примерно 28 мм при измерении на расстоянии, составляющем примерно 1 - примерно 10 см от устройства, причем: (i) устройство выполнено с возможностью назальной доставки; (ii) доставляется объем, составляющий примерно 20 мкл - примерно 250 мкл спрея; и (iii) фармацевтический раствор содержит примерно 0,5 мг - примерно 100 мг эпинефрина или его фармацевтически приемлемой соли. 438. Способ согласно варианту осуществления 437, при котором устройство представляет собой двухдозовое устройство, выполненное с возможностью доставлять два впрыскивания фармацевтического раствора. 439. Способ согласно варианту осуществления 437 или 438, при котором D_{max} составляет меньше чем примерно 26 мм при измерении на расстоянии, составляющем примерно 1 - примерно 10 см от устройства.

Примеры

Пример 1. Состав эпинефрина в виде спрея и связанные исследования.

Таблица 1

Состав эpineфрина в виде спрея

Исходный материал	Справочник	CAS #	Количество, г
(-) –Эpineфрин	Фармакопея США	51-43-4	0,05 г
Метабисульфит натрия	Европейская фармакопея, Британская фармакопея или	7681-57-4	0,001 г
	Национальный формуляр		
HCl*	Европейская фармакопея, Британская фармакопея или Фармакопея США/Национальный формуляр	7647-01-0	сколько потребуется до pH 4,7 +/- 0,2
NaCl	Европейская фармакопея. Британская фармакопея или Фармакопея США	7647-14-5	0,008 г
Вода для инъекций	Фармакопея США		сколько потребуется до 1000 г +/- 0,002 г

* Разбавленные растворы HCl можно приготовить из концентрированной или дымящей HCl или приобрести непосредственно у поставщика.

Вязкость.

Вязкость будет изменяться с использованием модификатора вязкости, такого как метилцеллюлоза. Вязкость будут регулировать в пределах диапазона характеристик спрея, которые будут анализировать при 10, 50 и 100 сантипуаз.

Консервант.

Состав в табл. 1 будет модифицирован с использованием 0,05% хлорида бензалкония. Будет проанализировано влияние поверхностно-активного вещества на характеристики спрея.

Сосудорасширяющее средство.

Состав в табл. 1 будет модифицирован путем добавления сосудорасширяющего средства, такого как фентоламин, в концентрации 20 мг/мл. Будет проанализировано влияние на характеристики спрея.

Усилитель проницаемости

Состав в табл. 1 будет модифицирован с использованием усилителя проницаемости, такого как 1% моноэтиловый эфир диэтиленгликоля. Будет проанализировано влияние на характеристики спрея.

Витамин А.

Разработку состава будут проводить для поддержки добавления лецитина, твин или другого подходящего поверхностно-активного вещества для солюбилизации витамина А и эpineфрина, включая в себя изменение pH. Первоначальные исследования могут выявить визуальное изменение цвета через 5-7 дней.

Композиции будут составлены и заполнены в среде с низким содержанием O₂. Подача слоя азота и продувка раствора.

NaCl будут добавлять до достижения 300 мОсмоль.

Будут исследовать совместимость с основными компонентами контейнера (стекло и поршень). Параллельно будут исследовать варианты компонентов (например: различные каучуки для поршня, покрытия поршня и/или обработки поверхности стекла).

Будут исследовать изменение рН во время получения состава и влияние на стабильность. Будут изучать растворы с рН 4,0, 4,5 и 5,0.

Исследования стабильности будут проводить при 25, 30, 40 и 50°C.

Составы будут проверять на активность, примеси, рН и осмоляльность.

Исследования будут проводить для определения характеристик спрея.

Стабильность.

Таблица 2

Стабильность при 25, 30 и 40°C

	0	1 нед.	3 нед.	6 нед.	10 нед.	16 нед.	26 нед.
Первичный состав 50 мг/мл	A	B	A	B	A	B	A
Вторичный состав 36 мг/мл	A	B	A	B	A	B	A
Низкое значение рН	A	B	A	B	A	B	A
высокое значение рН	A	B	A	B	A	B	A
Конфигурация 2	A	B	A	B	A	B	A
Конфигурация 3	A	B	A	B	A	B	A

A=Анализ, чистота, рН, осмоляльность и характеристики спрея.

B=Анализ и чистота.

Таблица 3

Стабильность при 50°C

	0	1 нед.	2 нед.	3 нед.	6 нед.	10 нед.
Первичный состав	N/A	B	B	B	B	AB
Низкое значение рН	N/A	B	B	B	B	A
Высокое значение рН	N/A	B	B	B	B	A
Конфигурация 2	N/A	B	B	B	B	A
Конфигурация 3	N/A	B	B	B	B	A

Пример 2. Получение состава эpineфрина 1.

Таблица 4

Состав эpineфрина 1

Компонент	Справочник	Композиция (мг/мл)	Количество на впрыскивание (мг/впрыскивание)
(-) - Эpineфрин	Фармакопея США	50,0 или 25,0	5,0 или 2,5
Метабисульфит натрия	EP, Британская фармакопея или Национальный формуляр	0,5	0,05
HCl*	EP, Британская фармакопея или Фармакопея США/Национальный формуляр	сколько потребуется до pH 4,7 +/- 0,3	
NaCl**	Фармакопея США	4,0	0,4
Очищенная вода	Фармакопея США	сколько потребуется	

* довести pH до $4,7 \pm 0,3$ ** достичь 300 мОсм.

Состав эpineфрина 1 получали путем растворения метабисульфита натрия в воде для инъекций, Фармакопея США, с последующим добавлением хлорида натрия, Фармакопея США. Эpineфрин, Фармакопея США, добавляли в виде сухого порошка и растворению эpineфрина способствовало добавление HCl до достижения значения pH, составляющего 4,7.

Пример 3. Получение состава эpineфрина 2.

Таблица 5

Состав эpineфрина 2

Компонент	Справочник	Композиция (мг/мл)	Количество на впрыскивание (мг/впрыскивание)
(-) - Эpineфрин	Фармакопея США	50,0 или 25,0	5,0 или 2,5
Метабисульфит натрия	EP, Британская фармакопея или Национальный формуляр	0,5	0,05
HCl*	EP, Британская фармакопея или Фармакопея США/Национальный формуляр	сколько потребуется до pH 4,7 +/- 0,3	
NaCl**	Фармакопея США	4,0	0,4
Моноэтиловый эфир диэтиленгликоля	Национальный формуляр	10,0	1,0
Цитрат натрия	Национальный формуляр	7,0	0,7
Гипромеллоза	Фармакопея США	1,0	0,1
Очищенная вода	Фармакопея США	сколько потребуется	

* довести pH до $4,7 \pm 0,3$ ** достичь 300 мОсм.

Воду для инъекций (~ 20% от конечного объема состава) добавляли в чистый сухой стакан. Добавляли достаточный объем 10 мг/мл раствора метабисульфита натрия и 80 мг/мл раствора хлорида натрия и хорошо перемешивали. Достаточные объемы 10% растворов каждого из тринатрийцитрата, гипромеллозы и моноэтилового эфира диэтиленгликоля добавляли отдельно и перемешивали между добавлениями. Эпинефрин добавляли в виде слабо растворимого порошка. Медленно добавляли 1,5 М HCl до растворения почти всего эпинефрина. Медленно добавляли 0,3 М HCl до достижения pH 4,7 +/- 0,3. Добавляли воду, чтобы довести смесь до конечного объема.

Пример 4. Получение состава эпинефрина 3.

Таблица 6

Состав эпинефрина 3			
Компонент	Справочник	Композиция (мг/мл)	Количество на впрыскивание (мг/впрыскивание)
(-) - Эпинефрин	Фармакопея США	50,0 или 25,0	5,0 или 2,5
Метабисульфит натрия	EP, Британская фармакопея или Национальный формуляр	0,5	0,05
HCl*	EP, Британская фармакопея или Фармакопея США/Национальный формуляр	сколько потребуется до pH 4,7 +/- 0,3	AR
NaCl**	Фармакопея США	4,0	0,4
Моноэтиловый эфир диэтиленгликоля	Национальный формуляр	10,0	1,0
Хлорбутанол	Национальный формуляр	2,0	0,2
Цитрат натрия	Национальный формуляр	7,0	0,7
Гипромеллоза	Фармакопея США	1,0	0,1
Очищенная вода	Фармакопея США	AR	AR

* довести pH до 4,7 ± 0,3 ** достичь 300 мОсм.

Воду для инъекций (~ 20% от конечного объема состава) добавляли в чистый сухой стакан. Добавляли достаточный объем 10 мг/мл раствора метабисульфита натрия и 80 мг/мл раствора хлорида натрия и хорошо перемешивали. Достаточные объемы 10% растворов каждого из тринатрийцитрата и гипромеллозы добавляли отдельно и перемешивали между добавлениями. Отдельно готовили раствор 10% моноэтилового эфира диэтиленгликоля и 2% хлорбутанола в воде. Затем раствор моноэтилового эфира диэтиленгликоля/хлорбутанола добавляли в основной сосуд для смешивания и затем хорошо перемешивали. Эпинефрин добавляли в основной сосуд для смешивания в виде плохо растворимого порошка. Медленно добавляли 1,5 М HCl до растворения почти всего эпинефрина. Медленно добавляли 0,3М HCl до достижения pH 4,7 +/- 0,3. Добавляли воду, чтобы довести смесь до конечного объема.

Пример 5. Получение состава эпинефрина 4.

Состав эpineфрина 4

Компонент	Справочник	Композиция (мг/мл)	Количество на впрыскивание (мг/впрыскивание)
(-) - Эpineфрин	Фармакопея США	50,0 или 20,0	5,0 или 2,0
Метабисульфит натрия	EP, Британская фармакопея или Национальный формуляр	0,5	0,05
HCl*	EP, Британская фармакопея или Фармакопея США/Национальный формуляр	сколько потребуется до pH 4,7 +/- 0,3	AR
NaCl**	Фармакопея США	4,0	0,4
Моноэтиловый эфир диэтиленгликоля	Национальный формуляр	10,0	1,0
Гемигидрат хлорбутанола	Национальный формуляр	2,1	0,21
Моногидрат лимонной кислоты	Национальный формуляр	4,2	0,42
Гипромеллоза	Фармакопея США	1,0	0,1
Очищенная вода	Фармакопея США	AR	AR

* довести pH до $4,7 \pm 0,3$ ** достичь 300 мОсм.

Воду для инъекций (~ 20% от конечного объема состава) добавляли в чистый сухой стакан. Добавляли достаточный объем 10 мг/мл раствора метабисульфита натрия и 80 мг/мл раствора хлорида натрия и хорошо перемешивали. Достаточные объемы 10% растворов каждого из моногидрата цитратной кислоты и гипромеллозы добавляли отдельно и перемешивали между добавлениями. Отдельно готовили раствор 10% моноэтилового эфира диэтиленгликоля и 2,1% гемигидрата хлорбутанола в воде. Затем раствор моноэтилового эфира диэтиленгликоля/гемигидрата хлорбутанола добавляли в основной сосуд для смешивания и затем хорошо перемешивали. Эpineфрин добавляли в основной сосуд для смешивания в виде плохо растворимого порошка. Медленно добавляли 1,5 М HCl до растворения почти всего эpineфрина. Медленно добавляли 0,3 М HCl до достижения pH 4,7 +/- 0,3. Добавляли воду, чтобы довести смесь до конечного объема.

Пример 6. Исследование in vivo.

В исследовании использовали находящихся в сознании животных, которые не получали ни седативного, ни анестезирующего лекарственного средства. Перед введением дозы на животное помещали три электродных отведения для непрерывного мониторинга частоты сердечных сокращений и стандартной электрокардиограммы с использованием телеметрии, в которой сигнал от электродных отведений передавался на приемное устройство с использованием Bluetooth. Сердечно-сосудистые параметры непрерывно записывали на протяжении всего эксперимента. Кроме того, три образца крови брали из вен на передних лапах между 60 и 1-минутным предварительным введением дозы для измерения исходных уровней эpineфрина в плазме. Определенную дозу эpineфрина (состав эpineфрина 2) вводили в правую ноздрю каждому из шести животных. Дозы эpineфрина, использованные в этих исследованиях, варьировались от 2 до 20 миллиграммов (мг). Доставленный объем составлял 100 микролитров (мкл), доставленных в канюлю емкостью 200 мкл, прикрепленную к калиброванной пипетке на 100 мкл. В канюле не было мертвого пространства, и все количество вводилось на глубину примерно $\frac{3}{4}$ дюйма в ноздрю. После интраназального введения эpineфрина образцы крови получали через 1, 5, 10, 15, 20, 30, 60 и 90 мин после введения дозы. Образцы крови немедленно хранили на льду, а пробирки центрифугировали, чтобы отделить плазму от более тяжелых элементов, таких как эритроциты. Метабисульфит натрия добавляли к образцам плазмы для предотвращения окисления эpineфрина. Образцы хранили при -70 градусов, пока они не были проанализированы с помощью ВЭЖХ.

Среднее значение трех проб эpineфрина перед введением лекарственного средства считалось исходным уровнем. Его вычитали из уровней эpineфрина, полученных в определенные моменты времени в диапазоне от 1 до 90 мин после введения дозы. Считалось, что полученные концентрации эpineфрина, выраженные в нанограммах/миллилитр, представляют абсорбцию интраназального введения с течением времени.

В отдельном эксперименте шести животным внутримышечно вводили 0,3 мг эpineфрина в верхний квадрант левой лапы. Образцы плазмы получали в те же моменты времени, что и во время интраназальных экспериментов. Полученную кривую времени действия эpineфрина в плазме сравнивали с кривыми, полученными при интраназальном введении.

Результаты двух экспериментов, сравнивающих содержания в плазме, наблюдаемые после введения либо 5 мг, либо 10 мг, вводимых интраназально, по сравнению со стандартной дозой 0,3 мг в EpiPen для взрослых, вводимой внутримышечно, показаны на фиг. 1 и 2. Во всех случаях количество животных составляло шесть на группу. Как показано на фиг. 1, интраназальное введение 5 мг эpineфрина вызывало значительно более высокие содержания в плазме, чем те, которые были достигнуты с помощью EpiPen, в самые ранние моменты времени через 1 и 5 мин после доставки лекарственного средства. Кроме того, концентрации эpineфрина в плазме поддерживались практически на одном уровне в периоды времени 30, 60 и 90 мин. В эти более поздние моменты времени уровни эpineфрина в результате введения EpiPen уже значительно снизились по сравнению с пиком, наблюдаемым через 15 мин. На фиг. 2 показано сравнение содержаний эpineфрина в плазме после интраназального введения 10 мг по сравнению с EpiPen. Как показано на фиг. 2, содержания эpineфрина в плазме намного выше в начальные периоды времени, составляющие 1 и 5 мин после интраназального введения. Действительно, содержания в плазме, достигаемые при интраназальном пути введения, выше, чем содержания, наблюдаемые с EpiPen в течение всех 90 мин после введения.

Эpineфрин считается важнейшим терапевтическим средством лечения острой анафилаксии после непреднамеренного воздействия триггерного агента, такого как орехи. Это опасная для жизни ситуация, при которой быстрая абсорбция эpineфрина после введения имеет важное значение. Как можно видеть на фиг. 1 и 2, интраназальная доставка эpineфрина дает более высокие содержания в плазме в течение первых нескольких критических минут после воздействия триггерного агента, чем EpiPen. Более того, содержания эpineфрина в плазме остаются повышенными на более высоких уровнях на протяжении всей 90-минутной кривой зависимости действия от времени при более высокой дозе 10 мг интраназального эpineфрина по сравнению с EpiPen. Эти данные свидетельствуют о том, что интраназальный путь обеспечивает как более быстрое, так и более длительное лечение анафилаксии. Наконец, содержания в плазме после 10 мг выше, чем уровни 5 мг, что свидетельствует о зависимости от дозы.

Пример 7. Исследование абсорбции интраназального эpineфрина по сравнению с обычным внутримышечным введением эpineфрина.

Целью этого исследования является получение фармакокинетических данных эpineфрина, вводимого интраназальным путем (IN), и сравнение их с внутримышечным (IM) путем у здоровых взрослых добровольцев.

Пациенты неохотно используют EpiPen® в экстренных случаях, возможно, из-за неправильного обучения, нерешительности и страха перед иглой. Другой способ введения эpineфрина (EPI) может быть более эффективным, например, интраназальный путь.

Основные критерии эффективности: совокупность фармакокинетических параметров эpineфрина [временные рамки: перед дозой, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180 мин после введения дозы] C_{max} , площадь под кривой, T_{max} эpineфрина сравнивают между 0,3 мг внутримышечным и 5 мг интраназальным путем.

Вторичные критерии эффективности: количество участников с нежелательными явлениями как показатель безопасности и переносимости [временные рамки: 1 год].

	Распределение: нерандомизированное (12 участников)
Дизайн исследования	Модель вмешательства: назначение одной группы
	Маскировка: нет (открытое)
	Первичное назначение: лечение
Условие	Анафилаксия
	Лекарственное средство: Эпинефрин
Вмешательство	1. Интраназальное эпинефрин 5 мг /спрей
	2. Внутримышечная эпинефрин 0,3 мг
	3. Интраназальный спрей физраствора
	Другое название: адреналин
	Экспериментальный: эпинефрин IN, эпинефрин IM, физиологический раствор IN
Группы исследования	1. Интраназальный физраствор
	2. Внутримышечный эпинефрин
	3. Интраназальный эпинефрин
	Вмешательство: лекарственное средство: эпинефрин

Пример 8. Оценка эффективности и безопасности у пациентов с анафилактической реакцией.

Это исследование преследует три основные цели:

- (1) сравнить биодоступность водных составов с биодоступностью водно-спиртовых составов фирменного назального спрея эпинефрина в двух дозах (3 мг и 6 мг);
- (2) сравнить биодоступность обоих составов (водного и водно-спиртового) с биодоступностью стандартной внутримышечной инъекции, в частности, EpiPen® (0,30 мг); и
- (3) оценить влияние интраназального введения аллергена на биодоступность обоих составов интраназального спрея эпинефрина в обеих дозах.

Во-вторых, исследование будет оценивать безопасность и переносимость обоих составов в обеих дозах.

В исследование будут включены в общей сложности 60 взрослых пациентов в возрасте 18-45 лет в пяти когортах из 12 пациентов в одном клиническом центре. Для включения в исследование все пациенты должны быть здоровыми и иметь в анамнезе сезонные аллергии; после включения в испытание они будут подвергаться воздействию интраназального аллергена в определенные моменты времени в рамках протокола. Субъекты, которые принимают текущие лекарственные средства, влияющие на уровень адреналина в плазме (например, псевдоэфедрин), будут исключены из исследования.

Пациенты не должны были подвергаться воздействию эпинефрина до включения в исследование. Пациенты не должны получать лечение от аллергии/анафилаксии в течение 2 недель после начала исследования. Лечение включает в себя эпинефрин в/в (I.V.) или в/м (I.M.) инъекции и/или иммунотерапию.

Всех субъектов оценивают в отношении безопасности, и все образцы крови для фармакокинетического анализа собирают в соответствии с графиком. Все исследования проводят с одобрения институционального комитета по этике и согласия пациента.

Пример 9. Оценка влияния ранее существовавшей заложенности носа на системную абсорбцию эпинефрина, вводимого интраназально, у собак породы бигль.

В этом исследовании оценивали абсорбцию эпинефрина во время заложенности или отсутствия заложенности, а также влияние эпинефрина на заложенность после воздействия гистамина в виде аэрозоля.

Это исследование состояло из двух групп дозирования (группа 1 - гистамин и группа 2 - физиологический раствор) с тремя самцами и тремя самками собак породы бигль в каждой группе (n=6/группа). Это исследование проводили в течение четырех дней (дни исследования 0-3), исследуя по три собаки в день. В день исследования (SD) 0 и SD 2 трех собак из группы 1 анестезировали и вводили разовую дозу 5% гистамина (растворенного в физиологическом растворе) через ингалятор в течение 5 мин. Эпинефрин (4 мг/100 мл) вводили в ту же ноздрию через 15 мин после введения гистамина. На SD 1 и SD 3 трех собак из группы 2 анестезировали и вводили физиологический раствор через ингалятор в течение 5 мин. Эпинефрин (4 мг/100 мл) вводили в ту же ноздрию через 15 мин после введения физиологического раствора. Полный план дизайна исследования представлен в табл. 8.

Таблица 8

Дизайн исследования

Группа	Гистамин	Физиол. раствор (мл)	Введение эpineфрина	Пол	
				Самцы	Самки
1	5%	0	4 мг IN в заложенную ноздрю	3	3
2	0%	0,4-0,7 ^a	4 мг IN в промьгую физиологическим раствором ноздрю	3	3

^a См. табл. 11 для отдельных значений.

Состав эpineфрина.

Носитель для исследуемого препарата (адреналин) состоял из стерильной воды для инъекций, содержащей 5 мг/10 мл метабисульфита натрия, 40 мг/10 мл хлорида натрия, 0,7% тринатрийцитрата, 0,1% гипромеллозы, 0,05% хлорбутанола и 1% моноэтилового эфира диэтиленгликоля с конечным pH $5,0 \pm 0,5$. Информацию о конечной концентрации каждого химического вещества в составленном исследуемом препарате см. в табл. 9.

Таблица 9

Состав исследуемого препарата

Соединение	Конечная концентрация	Конечное значение pH
Эpineфрин	4 мг/100 мкл	5,18
Хлорид натрия	0,4 мг/100 мкл	
Метабисульфит натрия	0,05 мг/100 мкл	
Тринатрийцитрат	0,7%	
Хлорбутанол	0,2%	
Гипромеллоза	0,1%	
Моноэтиловый эфир диэтиленгликоля	1%	

Интраназальная доставка аэрозоля и система измерения давления.

Тест-систему разработали и сконструировали для интраназальной доставки аэрозолей гистамина и физиологического раствора, а также для измерения ограничения заложенности носа в режиме реального времени. Используемая система и способы аналогичны тем, которые были проведены Tiniakov с соавт., 2003. Система доставляла гистамин в форме аэрозоля в концентрациях, достаточных для того, чтобы вызвать заложенность в модели на собаках, через обычный небулайзер для доставки лекарственного средства пациенту. Диаграмма тест-системы заложенности изображена на фиг. 3.

Воздействие гистамина через нос.

Перед каждым тестом регистрировали исходное давление окружающей среды тестовой системы при условии потока 3 л/мин. Ингалятор образования гистамина был заполнен примерно 5 мл 5% раствора гистамина или 0,9% физиологического раствора. Ингалятор взвешивали до и после каждого воздействия для определения образовавшегося гистамина/физиологического раствора (см. табл. 11). Собак анестезировали, и канюлю смазывали физиологическим раствором и вставляли в левую ноздрю. Поток воздуха медленно увеличивали, чтобы обеспечить поступление свежего воздуха в ноздрю собаки со скоростью 3 л/мин, и измерения давления проводили каждые пять минут, пока канюля была на месте (см. табл. 10). Примерно через 10 мин после введения канюлю вводили 5% гистамин (5 мг/мл) или 0,9% физиологический раствор в виде аэрозоля в течение 5 мин.

Назальную канюлю удалили через 5 мин после прекращения введения гистамина/физиологического раствора (T=20 мин) для облегчения интраназального введения эpineфрина. Примерно через 10 мин после удаления носовой канюли интраназально вводили эpineфрин (4 мг/100 мкл) (T=30 мин). Носовую канюлю повторно вставили в нос через 60 мин после введения эpineфрина (T=90 мин). Канюля оставалась в носу в течение 40 мин, в течение которых контролировали давление сужения носа. Кровь брали несколько раз в течение каждого теста для анализа содержания эpineфрина в плазме в группах собак,

подвергшихся воздействию гистамина и физиологического раствора. В табл. 10 показан временной ход плана проведения испытаний в минутах с измерениями/образцами, взятыми в каждый момент времени.

Таблица 10

План проведения испытаний воздействия аэрозоля

План проведения исследования эпинефрина в минутах и заданиях	
T – 5	1 ^й забор крови
T = 0	Вставить назальную канюлю и измерить ΔP исходного значения
T = 5	2 ^й забор крови и измерить ΔP носового ограничения
T = 10	Начать введение аэрозоля гистамина или физиологического раствора и измерить ΔP носового ограничения
T = 15	Остановить введение аэрозоля гистамина или физиологического раствора и измерить ΔP носового ограничения
T = 20	Измерить ΔP носового ограничения и удаление назальной канюли
T = 25	3 ^й забор крови
T = 30	Назальное введение эпинефрина
T = 31, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 90	Заборы крови
T = 91, 100, 105, 110, 115	Повторно установить назальную канюлю и измерить назальный ΔP
T = 120	Забор крови и измерить ΔP назальной канюли
T = 122, 124, 126, 128, 130	Измерить ΔP назальной канюли

Биоаналитический анализ.

Данные о частоте пульса собирали и записывали каждые 5 мин на протяжении всего эксперимента. Образцы плазмы анализировали методом тандемно-масс-спектрометрии жидкостной хроматографии (ЖХ-МС/МС) с использованием колонки C18-PFP. Анализ ЖХ-МС/МС выполняли в режиме ионизации положительным электрораспылением (ESI +) с использованием мониторинга множественных реакций (MRM) ионизации.

Фармакокинетический анализ.

Концентрации эпинефрина в плазме скорректировали с учетом исходного содержания эпинефрина в плазме с использованием средних концентраций трех проб до введения дозы и вычитанием этого значения из значений после введения дозы для каждой собаки. Если вычитание исходного значения приводило к отрицательным значениям, этим образцам присваивалось нулевое значение. Кроме того, концентрации эпинефрина рассматривались как выбросы и исключались из анализа, если они превышали в два раза стандартное отклонение от среднего значения вычтенных из исходного уровня концентраций эпинефрина в плазме после введения дозы каждого животного в ходе отбора проб крови (т.е. через 1-90 мин после введения дозы).

Индукцированная гистамином заложенность носа.

Введение гистамина вызывало заложенность у всех животных в различной степени. Данные наносили на график, чтобы показать эффект вызванного гистамином и физиологическим раствором эффектов заложенности носа после введения аэрозоля, а также влияние введения эпинефрина на уменьшение заложенности носа. График, включающий результаты пилотного исследования с исходными результатами анализа вызванной гистамином заложенности (крайняя левая полоса в каждый момент времени), результатами теста на введение гистамина с эпинефрином (центральная полоса) и результатами теста с введением физиологического раствора с эпинефрином (крайняя правая полоса), показан на фиг. 4.

Индукцированная гистамином заложенность

Номер испытания	Размер ноздри ^b (см)	ID/пол собаки	Давление в канюле (в Н ₂ O)		Воздействие аэрозоля	Чистое использование ингалятора (г)
			До воздействия ^c	После воздействия ^d		
1 (пилотн.) ^a	7,5	СПК/М	0,530	0,714	Гистамин	NA
2 (пилотн.) ^a	6,5	CGV/F	0,730	1,626	Гистамин	0,63
3 (пилотн.) ^a	8	CXV/М	0,336	0,414	Гистамин	0,56
1	8	CVL/М	0,692	1,232	Гистамин	0,43
2	8	CWZ/М	0,399	0,653	Гистамин	0,43
3	9	CWT/М	0,406	0,752	Гистамин	0,43
4	7	CWP/F	0,460	0,433	Физраствор	0,63
5	7	CFI/F	0,522	0,535	Физраствор	0,44
6	7	CSW/F	0,580	0,701	Физраствор	0,48
7	8	BCHG/F	0,420	0,531	Гистамин	0,44
8	7	CBC/F	0,735	3,411	Гистамин	0,49
9	7,5	CIH/F	0,606	2,372	Гистамин	0,46
10	8	CXU/М	0,530	0,688	Физраствор	0,47
11	7,5	CUU/М	0,543	0,636	Физраствор	0,52
12	7,5	CYA/М	0,657	0,636	Физраствор	0,57

a - интраназальный эпинефрин не вводили,

b - измерение ноздри как среднее значение вертикального и горизонтального диаметров ноздри,

c - назальное давление перед воздействием, измеренное через 5 минут после введения канюли в левую ноздрю,

d - назальное давление, измеренное через 5 мин после окончания введения аэрозоля.

Средние уровни давления сужения носового прохода в группах 1 и 2, а также в пилотном исследовании показаны на фиг. 4. Уровни ограничения показаны в ключевых временных точках: исходный уровень, после введения аэрозоля гистамина/физиологического раствора и после введения эпинефрина. Данные указывают на прогрессирующее увеличение заложенности носа и давления ограничения потока через 5 и 10 мин после воздействия гистамина (группа 1). Напротив, не наблюдали увеличения давления ограничения потока после введения аэрозоля физиологического раствора в те же самые моменты времени. Эпинефрин вводили микропипеткой в левую ноздрю через 15 мин после прекращения введения аэрозоля гистамина или физиологического раствора. Данные показывают, что введение эпинефрина оказало значительный эффект на уменьшение заложенности носа, вызванной гистамином, в 60-, 80- и 100-минутные моменты времени при снижении давления сужения носового прохода до исходного уровня. Эти данные показывают, что эпинефрин обладает значительным эффектом против заложенности. Данные пилотного исследования показывают, что без введения эпинефрина заложенность, вызванная гистамином, остается повышенной на значительных уровнях вплоть до 60, 80 и 100 минутных временных точек.

Телеметрия.

Группа 1 (5% гистамина + 4 мг/100 мкл эпинефрина).

Связанное с исследуемым препаратом увеличение частоты сердечных сокращений наблюдали после интраназального (IN) введения эпинефрина и, как правило, оставалось выше исходного уровня после введения эпинефрина. Исходная частота сердечных сокращений (красная линия, фиг. 5) была установлена на уровне 104 ударов в минуту на основе среднего значения измерений до введения дозы. Сводная информация об индивидуальных и средних значениях частоты сердечных сокращений у животных группы 1 представлена в табл. 12.

Индивидуальная и средняя частота сердечных сокращений у собак в группе 1-5% гистамина + 4 мг/100 мкл эпинефрина

Индивидуальная и средняя частота сердечных сокращений (уд/мин) в группе гистамина (группа 1)								
Событие/время (мин)	CVL	CWZ	CWT	BSHG	CBC	СИН	Среднее	Среднее STDEV
BD/-5	114	105	124	80	118	85	104	18,1
<u>Вставить канюлю/ 0</u>	112	111	113	85	120	83	104	15,8
ΔP, BD/5	112	113	115	85	122	87	106	15,6
ΔP, начать введение физиологического раствора/10	112	122	108	84	129	88	107	18,0
ΔP, закончить введение физиологического раствора/15	NA	143	126	84	143	99	119	26,6
<u>ΔP, извлечь канюлю/20</u>	119	135	124	83	143	95	117	23,2
BD/25	105	134	123	84	148	104	116	23,2
<u>Эпинефрин 30</u>	115	126	112	84	145	121	117	20,0
BD/1	115	126	116	75	134	123	115	20,7
BD/5	146	139	120	75	195	119	132	39,4
BD/10	153	143	114	79	201	96	131	44,1
BD/15	137	146	118	81	197	94	129	41,5
BD/20	127	141	117	86	203	99	129	41,3
BD/25	117	132	119	90	207	93	126	42,7
BD/30	116	139	119	89	205	127	133	39,2
BD/60	116	134	117	90	168	154	130	28,3
<u>Повторно ввести канюлю 61</u>	116	133	114	93	155	147	126	23,1
ΔP, 70	123	140	117	107	154	147	131	18,4
ΔP, 75	124	143	113	111	142	151	131	17,0
ΔP, 80	121	142	116	107	144	150	130	17,6
DP, 85	117	146	116	102	144	149	129	19,8
<u>ΔP, BD, 90</u>	120	143	114	103	137	146	127	17,4
ΔP, 92	121	146	117	100	129	146	127	17,8
ΔP, 94	120	147	117	99	141	139	127	18,3
ΔP, 96	123	147	115	99	133	145	127	18,5
ΔP, 98	132	147	117	99	137	142	129	17,9
ΔP, 100	153	148	112	99	136	140	131	21,3

Группа 2 (физиологический раствор + 4 мг/100 мкл эпинефрина).

Увеличение ЧСС, связанное с исследуемым препаратом, было отмечено в группе 2 (фиг. 6), но картина значительно отличалась от группы 1. Исходная частота сердечных сокращений (красная линия, фиг. 6) была установлена на уровне 97 ударов в минуту на основе среднего значения измерений до введения дозы. В то время как начальные изменения ЧСС (относящиеся к стабилизации уровня анестезии) присутствовали в группе 2, явного увеличения ЧСС не наблюдали до 30-60 мин после введения эпинефрина. Это отражает повышение уровня эпинефрина в плазме крови в группе 1, но с отсроченным эффектом в группе 2 на 30-60-минутной отметке (это обсуждается далее ниже). Как только ЧСС увеличивалась у животных группы 2, она обычно оставалась повышенной до конца эксперимента. Сводные данные об индивидуальной и средней частоте сердечных сокращений у животных группы 2 представлены в табл. 13.

Таблица 13

Индивидуальная и средняя частота сердечных сокращений у собак в группе 2 - физиологический раствор + 4 мг/100 мкл эпинефрина

Индивидуальная и средняя частота сердечных сокращений (уд/мин) в группе физиологического раствора (группа 2)								
Событие/время (мин)	CWP	CFI	CSW	CXU	CVU	CYA	Среднее	STDEV

BD/-5	94	80	102	106	95	107	97	10,1
<u>Вставить канюлю/ 0</u>	95	89	101	120	95	108	101	11,2
ΔP, BD/5	96	92	99	123	88	101	100	12,3
ΔP, начать введение физиологического раствора /10	95	98	109	126	80	100	101	15,3
ΔP, закончить введение физиологического раствора /15	95	99	108	125	83	99	102	14,1
<u>ΔP, извлечь канюлю/20</u>	86	102	109	128	85	95	101	16,2
BD/25	93	103	116	121	85	94	102	14,1
<u>Эпинефрин 30</u>	94	105	118	114	88	95	102	12,0
BD/1	100	108	109	96	91	96	100	7,2
BD/5	97	107	113	93	93	90	99	9,1
BD/10	94	107	108	94	96	97	99	6,4
BD/15	91	109	107	99	100	96	100	6,7
BD/20	91	111	106	103	102	91	101	8,1
BD/25	90	113	107	104	103	93	102	8,7
BD/30	99	115	107	109	104	98	105	6,4
BD/60	92	137	127	137	103	104	117	19,4
<u>Повторно ввести канюлю 61</u>	91	133	127	131	114	108	117	16,2
ΔP, 70	88	136	127	138	134	115	123	19,1
ΔP, 75	91	132	120	140	136	115	122	18,1
ΔP, 80	88	132	115	138	138	114	121	19,4
ΔP, 85	96	133	108	138	136	116	121	17,2
<u>ΔP, BD, 90</u>	95	132	102	138	137	116	120	18,6
ΔP, 92	96	132	99	136	134	113	118	18,1
ΔP, 94	96	129	105	136	133	116	119	16,2
ΔP, 96	96	133	109	139	136	118	122	17,1
ΔP, 98	118	139	113	135	137	125	128	10,8
ΔP, 100	135	158	118	145	142	135	139	13,3

Фармакокинетические результаты.

Образцы плазмы собирали в указанные моменты времени и анализировали. Профили концентрации эпинефрина в плазме с течением времени наносят на график для отдельных животных в группе (фиг. 8, фиг. 9). AUC, T_{max} и C_{max} рассчитывали с использованием концентраций эпинефрина, вычтенных из исходного уровня после введения дозы, для каждого отдельного животного и правила трапеций (табл. 14-15).

Таблица 14

AUC и C_{\max} эpineфрина у собак из группы 1

Параметр ^a	Группа 1						Среднее	SD
	ВСНГ	СВС	СНН	CVL	CWT	CWZ		
Доза, мг	4	4	4	4	4	4	--	--
T_{\max} , мин	1	25	5	1	5	1	6	9
C_{\max} , мг/мл	1,4	3,4	4,0	7,2	2,2	2,9	3,5	2,1
AUC _{1-90 мин} , нг/мл*мин	42	194	182	109	106	68	117	61

^a Сокращения: C_{\max} , максимальная концентрация в плазме до вычитания исходного значения; T_{\max} , время до достижения C_{\max} ; AUC_{1-90 мин}, площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от 1 мин до 90 мин после вычитания исходного значения.

Таблица 15

AUC и C_{\max} эpineфрина у собак из группы 2

Параметр ^a	Группа 2						Среднее	SD
	CFI	CSW	CUU	CWP	CXU	CYA		
Доза, мг	4	4	4	4	4	4	--	--
T_{\max} , мин	90	60	90	90	1	90	70	36
C_{\max} , мг/мл	0,8	1,1	1,4	0,9	4,8	1,4	1,7	1,5
AUC _{1-90 мин} , нг/мл*мин	33	83	71	478	67	56	59	18

^a Сокращения: C_{\max} , максимальная концентрация в плазме до вычитания исходного значения; T_{\max} , время до достижения C_{\max} ; AUC_{1-90 мин}, площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от 1 мин до 90 мин после вычитания исходного значения

В табл. 14 и 15 данные концентрации в плазме в зависимости от времени сначала проанализировали для отдельного животного, а затем измерения РК (AUC, C_{\max} , T_{\max}) для отдельных животных усреднили в пределах группы.

Кроме того, для двух исследуемых групп наносили графики средних групповых профилей концентрации эpineфрина с течением времени (фиг. 10). AUC, T_{\max} и C_{\max} , рассчитанные с использованием правила трапеций, показаны в табл. 16.

Таблица 16

AUC, T_{\max} и C_{\max} эpineфрина после введения у собак
(средние концентрации в плазме для всех собак в одной и той же группе)

Параметр ^{a, b} , единицы	Исследование – заложенность по сравнению с физраствором	
	Группа 1 – заложенность (4 мг x 1 ноздря)	Группа 2 – физраствор (4 мг x 1 ноздря)
	Доза, мг	4
T_{\max} , мин	1	90
C_{\max} , нг/мл	2,9	1,2
AUC _{1-посл.} , нг/мл*мин	117	60
$t_{1/2}$	NC	NC

^a Сокращения: C_{\max} , максимальная концентрация в плазме до вычитания исходного значения; T_{\max} , время до достижения C_{\max} ; AUC_{1-90 мин}, площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от 1 мин до 90 мин после вычитания исходного значения; NC, не рассчитано из-за того, что концентрация до введения дозы выше, чем концентрация после введения дозы, не удалось установить фазу выведения.

^b Значения получали от NCA с помощью WinNonlin (сборка 8.1.0.3530).

В табл. 16 данные о зависимости концентрации в плазме от времени сначала усредняли для всех животных в одной и той же группе, а затем на основе усредненных данных получали измерения РК. По сравнению со значениями, указанными в табл. 14 и 15, где индивидуальный T_{\max} варьировался от одного

животного к другому, это приводило к различным значениям T_{\max} и C_{\max} между двумя типами анализов (табл. 14/15 по сравнению с табл. 16). С другой стороны, AUC оставалась практически одинаковой для обоих этих анализов.

В модели заложенности (табл. 16) T_{\max} составлял 1 мин против 90 мин для собак с заложенностью по сравнению собаками, получавшими физиологический раствор, соответственно. C_{\max} составляла 2,9 нг/мл против 1,2 нг/мл для собак с заложенностью по сравнению собаками, получавшими физиологический раствор, соответственно. Наконец, AUC составила 117 нг/мл-мин против 60 нг/мл-мин для собак с заложенностью по сравнению собаками, получавшими физиологический раствор, соответственно. Для всех этих вышеупомянутых значений IN дозу эpineфрина 4 мг/100 мкл вводили в ту же ноздрю, в которую ранее вводили гистамин (у собак с заложенностью) или физиологический раствор (контроль). Ясно, что эpineфрин при интраназальном введении собакам с заложенностью абсорбировался быстрее, что приводило к более высоким уровням в плазме по сравнению с собаками без заложенности, которые получали только физиологический раствор. Это был неожиданный и удивительный результат, поскольку предполагалось, что у собак с заложенностью носовые ходы сужаются, что снижает эффективность абсорбции. При дальнейшем исследовании было отмечено, что Bleske с соавт. продемонстрировали на собаках, что уровни эpineфрина в плазме после интраназального введения повышались при одновременном интраназальном введении альфа-блокатора фентоламина. Объяснение состояло в том, что фентоламин предотвращал вызванную эpineфрином вазоконстрикцию, увеличивая, таким образом, абсорбцию эpineфрина слизистой оболочкой. Заложенность носа, связанная с аллергией, возникает из-за высвобождения гистамина из тучных клеток, что вызывает глубокое расширение сосудов в ткани носа. Следовательно, вероятно, что вызванная гистамином вазодилатация компенсирует сосудосуживающие свойства интраназального эpineфрина, что приводит к усиленной абсорбции. Наконец, наблюдалась разница в уровнях сердечного ритма у собак с заложенностью, которым вводили эpineфрин, по сравнению с введением эpineфрина собакам, которым вводили физиологический раствор, при этом частота сердечных сокращений была явно повышена из-за повышенных уровней эpineфрина в плазме у собак с заложенностью по сравнению с собаками, которым вводили физиологический раствор.

Чтобы определить, влияет ли заложенность носа на системную абсорбцию IN введенного эpineфрина, сначала использовали t-тест Стьюдента для сравнения AUC, T_{\max} и C_{\max} между двумя исследуемыми группами (фиг. 11). AUC и C_{\max} группы 1 и группы 2 существенно не различались, тогда как T_{\max} животных группы 1 был значительно ниже, чем у животных группы 2.

Кроме того, биоэквивалентность оценивали с использованием Ln-трансформированных AUC, C_{\max} и T_{\max} отдельных животных (таблица 17). Биоэквивалентность определяется как когда 90% доверительный интервал [CI] геометрического соотношения человека между тестом (группа 1 - заложенность) и эталоном (группа 2 - физиологический раствор) находится в пределах 80-125%. Результаты показывают, что эpineфрин, введенный интраназально (IN), не демонстрирует биоэквивалентности между животными группы 1 и группы 2, так как отношения отклоняются от 100%, а значения CI (90%) выходят далеко за пределы диапазона 80-125%. Кроме того, анализ биоэквивалентности показывает, что исследование недостаточно эффективно (статистическая мощность исследования <80%), вероятно, из-за большой межиндивидуальной вариабельности и небольшого количества животных в каждой группе.

Таблица 17

Анализ биоэквивалентности эpineфрина после однократного введения IN дозы собакам, которым вводили физиологический раствор (эталон) и собак с заложенностью (тест)

Параметр ^{a, b} , единицы	NCA PK		
	Отношение среднего геометрического (% от эталона)	90% CI	Мощность исследования при 20% (правило 80/20) ^b
Доза, мг на животное	4		
T_{\max} , мин	7,4	1,4-3,9	0,107
C_{\max} , нг/мл	217	115-408	0,151
AUC _{1-посл.} , нг/мл*мин	180	109-296	0,182

^a Сокращения: C_{\max} , максимальная концентрация в плазме до вычитания исходного значения; T_{\max} , время до достижения C_{\max} ; AUC_{0-∞}, площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от 0 мин до бесконечного времени; CI, доверительный интервал.

^b Способность обнаруживать разницу в среднеквадратичных значениях, равную 20% от эталонного среднеквадратичного значения, и желаемый результат состоит в том, что мощность составляла больше 0,8 или 80%.

Образцы крови собирали за 35 мин до и до 90 мин после введения лекарственного средства для определения концентраций эpineфрина в плазме (см. табл. 18). Результаты показывают, что скачок концентрации эpineфрина в плазме часто достигается в течение 1 или 5 мин после интраназального введения.

Таблица 18

Концентрация эpineфрина в плазме.

ID животного	Пол	Количество дозы (мг)	Время сбора (мин)	Определенная матричная конц. (нг/мл)
CVL	М	4	за 35	0,148
CVL	М	4	за 25	0,192
CVL	М	4	за 5	0,347
CVL	М	4	1	7,469
CVL	М	4	5	5,314
CVL	М	4	10	1,595
CVL	М	4	15	1,192
CVL	М	4	20	0,883
CVL	М	4	25	0,786
CVL	М	4	30	1,139
CVL	М	4	60	1,076
CVL	М	4	90	0,96
CWZ	М	4	за 35	ND
CWZ	М	4	за 25	0,139
CWZ	М	4	за 5	0,161
CWZ	М	4	1	3,002
CWZ	М	4	5	1,137
CWZ	М	4	10	0,843
CWZ	М	4	15	0,773
CWZ	М	4	20	1,092
CWZ	М	4	25	1,213
CWZ	М	4	30	0,852
CWZ	М	4	60	0,74
CWZ	М	4	90	0,83
CWT	М	4	за 35	ND
CWT	М	4	за 25	0,125
CWT	М	4	за 5	0,493
CWT	М	4	1	1,153
CWT	М	4	5	2,465
CWT	М	4	10	0,976
CWT	М	4	15	1,091
CWT	М	4	20	1,211
CWT	М	4	25	1,378
CWT	М	4	30	1,387
CWT	М	4	60	1,605

045992

CWT	M	4	90	1,663
BCHG	F	4	3a 35	0,147
BCHG	F	4	3a 25	0,147
BCHG	F	4	3a 5	0,144
BCHG	F	4	1	1,507
BCHG	F	4	5	0,736
BCHG	F	4	10	0,405
BCHG	F	4	15	0,697
BCHG	F	4	20	0,718
BCHG	F	4	25	0,503
BCHG	F	4	30	0,445
BCHG	F	4	60	0,527
BCHG	F	4	90	0,846
CBC	F	4	3a 35	ND
CBC	F	4	3a 25	ND
CBC	F	4	3a 5	ND
CBC	F	4	1	2,171
CBC	F	4	5	1,459
CBC	F	4	10	1,81
CBC	F	4	15	1,833
CBC	F	4	20	1,731
CBC	F	4	25	3,385
CBC	F	4	30	1,926
CBC	F	4	60	1,839
CBC	F	4	90	3,313
CIH	F	4	3a 35	ND
CIH	F	4	3a 25	ND
CIH	F	4	3a 5	ND
CIH	F	4	1	2,801
CIH	F	4	5	3,969
CIH	F	4	10	1,014
CIH	F	4	15	1,099
CIH	F	4	20	1,144

CIH	F	4	25	1,04
CIH	F	4	30	1,694
CIH	F	4	60	2,356
CIH	F	4	90	2,439
CWP	F	4	3a 35	ND
CWP	F	4	3a 25	ND
CWP	F	4	3a 5	0,125
CWP	F	4	1	0,575
CWP	F	4	5	0,512
CWP	F	4	10	0,385
CWP	F	4	15	0,686
CWP	F	4	20	0,721
CWP	F	4	25	0,463
CWP	F	4	30	0,415
CWP	F	4	60	0,682
CWP	F	4	90	1,067
CFI	F	4	3a 35	0,263
CFI	F	4	3a 25	0,418
CFI	F	4	3a 5	0,327
CFI	F	4	1	0,407
CFI	F	4	5	0,545
CFI	F	4	10	0,427
CFI	F	4	15	0,44
CFI	F	4	20	0,453
CFI	F	4	25	0,5
CFI	F	4	30	0,799
CFI	F	4	60	0,642
CFI	F	4	90	1,141
CSW	F	4	3a 35	0,147
CSW	F	4	3a 25	0,127
CSW	F	4	3a 5	0,166
CSW	F	4	1	0,577
CSW	F	4	5	0,82

045992

CSW	F	4	10	0,927
CSW	F	4	15	0,761
CSW	F	4	20	0,922
CSW	F	4	25	0,867
CSW	F	4	30	1,133
CSW	F	4	60	1,202
CSW	F	4	90	1,166
CXU	M	4	3a 35	0,461
CXU	M	4	3a 25	ND
CXU	M	4	3a 5	ND
CXU	M	4	1	5,229
CXU	M	4	5	3,036
CXU	M	4	10	1,009
CXU	M	4	15	0,787
CXU	M	4	20	0,856
CXU	M	4	25	0,906
CXU	M	4	30	0,703
CXU	M	4	60	0,801
CXU	M	4	90	1,969
CUU	M	4	3a 35	ND
CUU	M	4	3a 25	0,263
CUU	M	4	3a 5	0,317
CUU	M	4	1	0,32
CUU	M	4	5	0,434
CUU	M	4	10	0,662
CUU	M	4	15	0,749
CUU	M	4	20	0,789
CUU	M	4	25	0,881
CUU	M	4	30	0,9
CUU	M	4	60	1,222
CUU	M	4	90	1,729
CYA	M	4	3a 35	ND
CYA	M	4	3a 25	0,234

CYA	M	4	за 5	0,732
CYA	M	4	1	0,433
CYA	M	4	5	0,903
CYA	M	4	10	0,422
CYA	M	4	15	0,872
CYA	M	4	20	0,917
CYA	M	4	25	0,781
CYA	M	4	30	0,9
CYA	M	4	60	1,125
CYA	M	4	90	1,92

Пример 10. Оценка того, преодолевает ли эpineфрин гематоэнцефалический барьер.

Образцы плазмы и спинномозговой жидкости до и после IN введения эpineфрина (4 мг/0,1 мл IN) собирали непосредственно перед введением дозы (0 мин) и через 15 мин после введения дозы для исследования в примере 9. Образцы крови обрабатывали до плазмы; образцы плазмы и спинномозговой жидкости стабилизировали. Образцы проанализировали в отношении содержания эpineфрина.

Как показано на фиг. 12, содержания эpineфрина в плазме до и после введения дозы составляли в среднем 0,214 нг/мл до введения, а через 15 мин после введения эpineфрина содержания составляли 1,123 нг/мл. Как до, так и после введения дозы эpineфрин в спинномозговой жидкости обнаружен не был (см. табл. 19).

Таблица 19

Концентрация эpineфрина в плазме крови

ID животного	Пол	Количество дозы (мг)	Время и тип сбора	Матричная концентрация (нг/мл)
CVX	M	4	до дозы, CSF	ND
CVX	M	4	через 15 мин, CSF	ND
CVX	M	4	до дозы, плазма	0,360
CVX	M	4	через 15 мин, плазма	1,060

CWD	M	4	до дозы, CSF	ND
CWD	M	4	через 15 мин, CSF	ND
CWD	M	4	до дозы, плазма	0,276
CWD	M	4	через 15 мин, плазма	0,369
CWP	F	4	до дозы, CSF	ND
CWP	F	4	через 15 мин, CSF	ND
CWP	F	4	до дозы, плазма	0,218
CWP	F	4	через 15 мин, плазма	2,151
BCHG	F	4	до дозы, CSF	ND
BCHG	F	4	через 15 мин, CSF	ND
BCHG	F	4	до дозы, плазма	ND
BCHG	F	4	через 15 мин, плазма	0,910

IN введение эpineфрина собакам не приводило к обнаружению эpineфрина в образцах спинномозговой жидкости через 15 мин после введения дозы, тогда как содержания в плазме действительно увеличивались в этот же момент времени. Таким образом, IN введение эpineфрина собакам не приводит к тому, что эpineфрин пересекает гематоэнцефалический барьер.

Пример 11. Фармакокинетическое сравнение GLP интраназального применения с существующими терапевтическими подходами у собак породы бигль.

В этом исследовании GLP, которое было основано на предыдущих исследованиях, которые оптимизировали фармакокинетику (PK) интраназального эpineфрина с точки зрения доставки и выбора дозы, подвергнутую отбору дозу тестировали для оценки PK в качестве основной конечной точки у собак, а также оценивали частоту сердечных сокращений, чтобы продемонстрировать влияние эpineфрина на сердечнососудистую систему.

Состав эpineфрина состоял из стерильной воды для инъекций, содержащей 5 мг/10 мл метабисульфита натрия, 40 мг/10 мл хлорида натрия, 0,7% цитрата натрия, 0,1% гипромеллозы, 0,2% хлорбутанола и 1% моноэтилового эфира диэтиленгликоля с конечным значением pH $5,0 \pm 0,5$. Эpineфрин вводили в концентрациях, указанных в табл. 20. Информацию о поставщике, номере партии и конечной концентрации каждого химического вещества в составленном исследуемом составе см. в табл. 20.

Таблица 20

Химические вещества, используемые в исследуемом составе

Соединение	Поставщик	Номер партии	Конечная концентрация
(-) Эпинефрин	Spectrum	2HD0281	4 мг/100 мкл (группа 1) 5 мг/100 мкл (группа 2)
Хлорид натрия	Spectrum	1FIO675	0,4 мг/100 мкл
Метабисульфит натрия	Spectrum	1GC1002	0,05 мг/100 мкл
Тринатрийцитрат	Sigma	BCBV1682	0,7%
Гипромеллоза	Sigma	SLBR5196V	0,1%
Моноэтиловый эфир диэтиленгликоля	Sigma	O4508HEV	1%
Хлорбутанол	Spectrum	1FF0469	0,2%
Соляная кислота	Spectrum	2GJ0228	NA
Стерильная вода для инъекций	Spectrum	A1705131	NA

Две концентрации дозировки (4 мг/100 мкл и 5 мг/100 мкл) составляли 2 раза в течение этого исследования. Полная информация, касающаяся даты составления, идентификатора партии, связанной с каждым составленным исследуемым препаратом, количества эпинефрина (в граммах), использованного в каждом составе, и конечного значения pH каждого составленного исследуемого препарата, используемого для введения дозы, включена в табл. 21.

Таблица 21

Партии составов исследуемого препарата

Дата составления	Концентрация дозы (до введения дозы)	Используемое количество эпинефрина	Конечное значение pH	День исслед.	Концентрация дозы (после введения дозы)
8/21/2018	4,4 мг/100 мкл	0,8008 г	5,207	16-17	4,4 мг/100 мкл
8/21/2018	5,4 мг/100 мкл	1,0033 г	5,202	16-17	5,4 мг/100 мкл
08/31/2018	4,1 мг/100 мкл	0,8004 г	4,729	29-30	4,0 мг/100 мкл
08/31/2018	5,3 мг/100 мкл	1,0010 г	4,814	29-30	5,1 мг/100 мкл

Автоинжектор EpiPen® 0,3 мг (Mylan Specialty, L.P., реагент фармацевтической чистоты (согласно Фармакопее США) использовали в качестве контрольного продукта в этом исследовании. Отдельные EpiPens® приобретали в местных аптеках и хранили при комнатной температуре (20-25°C) в защищенном от света месте.

Всего в этом исследовании участвовало 48 собак с 16 собаками (8/пол) на группу лечения. В табл. 22 представлен дизайн исследования.

Таблица 22

Дизайн исследования

Группа	Эпинефрин (мг), всего	Путь введения	Пол	
			Самец	Самка
1	4 мг в 100 мкл объема несущей среды	IN через наконечник пипетки в правую ноздрю	8	8
2	5 мг в 100 мкл объема несущей среды	IN через наконечник пипетки в правую ноздрю	8	8
3	0,3 мг в 0,3 мл (EpiPen® для взрослых)	Разовая внутримышечная инъекция в мышцу бедра	8	8

Две собаки/пол/группа получали однократное введение либо IN эpineфрина в дозе 4 мг или 5 мг (группы 1 и 2), либо однократной внутримышечной инъекции EpiPen® (группа 3) в дни исследования 0, 1, 16 и 17. Обратите внимание, что отдельные собаки в каждой группе получали дозу только один раз в ходе этого исследования.

Телеметрические измерения собирали у всех животных во время фазы лечения этого исследования. Перед введением дозы на животных надевали жилеты для сбора телеметрических данных. Точки сбора данных происходили за 60 мин до введения дозы (исходный уровень) до 120-минутной конечной точки в течение общего времени сбора, составляющего 180 мин. Оценивали следующие параметры: ЭКГ (PR, QRS, QT и RR; непрерывный сбор данных). Значения ЧСС собирали до введения дозы за 60, 12 и 2-3 мин до введения эpineфрина и через следующие интервалы после введения эpineфрина: 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 60, 90 и 120 мин. Шестисекундную ЭКГ записывали при C_{max} для эpineфрина для каждой собаки для оценки параметров ЭКГ, перечисленных выше.

Примерно 2 мл цельной крови собирали в следующие моменты времени: перед введением дозы (за 60 мин, 15 мин, 2-3 мин до введения дозы) и через 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 60, 90 и 120 мин после введения дозы ($\pm 10\%$ от целевой точки времени).

Перед анализом РК-данных усредняли значения эpineфрина в плазме крови для трех точек времени до введения (60 мин, 15 мин, 2-3 мин до введения дозы) для каждой собаки, затем это среднее значение вычитали из значений количества эpineфрина после введения дозы в моменты времени 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 60, 90 и 120 мин после введения дозы для всех животных в исследовании. Если один или несколько образцов до введения дозы оказываются ниже предела количественного определения (BLQ), для коррекции исходного уровня использовали среднее значение оставшихся количественно определяемых значений. Если все три образца до введения дозы находились ниже предела обнаружения (т.е. значения не определены), коррекцию исходного уровня для образцов после введения дозы не выполняли. Если после коррекции исходного уровня значения после введения дозы отрицательные (т.е. > 0), эти значения изменяли на 0 для последующего анализа РК.

Проводили анализ фармакокинетических (PK) данных и оценку кривых зависимости концентрации в плазме от времени. Индивидуальные временные профили концентрации эpineфрина в плазме у животных, получавших эpineфрин, анализировали с использованием методов, не зависящих от модели. Фармакокинетические параметры получали для каждого животного после однократного интраназального введения эpineфрина животным в группах 1 и 2 или после однократной внутримышечной инъекции эpineфрина животным в группе 3. Концентрации ниже нижнего предела количественного определения ($LLOQ < 0,4$ нг/мл) устанавливали на 0 для фармакокинетического анализа.

Для каждого животного определяли следующие фармакокинетические параметры: максимальная наблюдаемая концентрация в плазме (C_{max}), время достижения максимальной наблюдаемой концентрации в плазме (T_{max}) и площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени (AUC). AUC от 0 до 120 мин ($AUC_{0-120 \text{ мин}}$) и AUC от 0 до бесконечности (AUC_{INF}) рассчитывали линейным методом трапеций для всех животных с по меньшей мере 3 последовательными количественно измеримыми концентрациями. Для дня 1 0 использовали в качестве оценки концентрации в 0 ч. Значения периода полужизни ($T_{1/2}$) были представлены для каждого временного профиля концентрации в плазме, который имел достаточные концентрации в плазме в конечной фазе выведения (по меньшей мере 3 образца, не включая в себя T_{max}), скорректированный R^2 , составляющий $\geq 0,9$, и их определяли из данных по меньшей мере 3 периодов полужизни. Рассчитанные дополнительные фармакокинетические параметры представляли собой клиренс, разделенный на долю поглощенной дозы (Cl/F), объем распределения, разделенный на долю поглощенной дозы (Vz/F), и среднее время удержания (MRTlast). Соотношение воздействия для самцов и самок (F: M) рассчитывали для каждой группы доз по следующей формуле: $F:M = \text{средняя } AUC_{0-120 \text{ мин}} \text{ для самок} \div \text{средняя } AUC_{0-120 \text{ мин}} \text{ для самцов}$.

Экстраполированный % AUC (% AUC_{Extrap}) рассчитывали как: $\% AUC_{Extrap} = [(AUC_{INF} - AUC_{T_{last}}) / AUC_{INF}] \times 100$.

Группа 1 - 4 мг IN эpineфрина.

Связанное с исследуемым составом увеличение частоты сердечных сокращений наблюдали после интраназального (IN) введения эpineфрина (4 мг) в день исследования (SD) 0-1 и SD 16-17. Всем животным вводили эpineфрин IN (4 мг, 100 мкл) через канюлю. Средняя частота сердечных сокращений у всех животных, которым вводили 4 мг эpineфрина, представлена на фиг. 13.

На SD 16-17 частота сердечных сокращений увеличивалась после введения дозы, при этом максимальное измерение частоты сердечных сокращений (181 уд/мин) происходило через 25 мин после введения дозы. Через 120 мин после введения дозы частота сердечных сокращений у 2 животных вернулась к нормальному исходному диапазону, в то время как частота сердечных сокращений у остальных 6 животных оставалась повышенной (табл. 23).

На SD 29-30 частота сердечных сокращений увеличивалась после введения дозы, при этом максимальное измерение частоты сердечных сокращений (226 ударов в минуту) происходило через 15 мин после введения дозы. Через 120 мин после введения дозы частота сердечных сокращений семи собак

вернулась к нормальному исходному диапазону, в то время как частота сердечных сокращений одного животного оставалась немного выше исходного значения (табл. 23).

Таблица 23

Индивидуальная и средняя частота сердечных сокращений собак в группе 1 - 4 мг IN эpineфрина

Индивидуальная и средняя частота сердечных сокращений (уд/мин) - 4 мг IN эpineфрина									
Дни исследования 16-17									
Время	CVR	CLB	CWB	CNB	CWD	CXX	CWZ	CYN	Среднее
-60	137	155	111	146	90	154	134	109	130
-12	117	135	117	154	160	139	129	106	132
-2	102	152	81	151	108	170	119	92	122
1	106	144	166	156	85	135	125	115	129
5	157	137	105	156	125	144	136	119	135
10	116	158	123	164	116	151	122	126	135
15	124	163	117	143	129	131	130	99	130
20	137	146	98	130	76	142	128	114	121
25	120	174	87	145	126	181	118	132	135
30	122	157	83	158	115	138	137	153	133
60	171	159	119	122	153	127	153	117	140
90	97	157	112	155	105	135	124	127	127
120	74	129	140	139	108	121	150	141	125
Дни исследования 29-30									
Время	CGR	ACHG	CPK	CBC	CUD	CFU	CUE	CJE	Среднее
-60	181	92	106	131	106	132	111	135	124
-12	139	141	130	141	109	95	83	138	122
-2	117	99	98	123	135	95	57	103	103
1	132	125	120	126	142	114	119	128	126
5	122	126	113	135	158	105	154	118	129
10	182	156	113	146	97	95	119	130	130
15	226	100	101	138	134	103	65	135	125
20	116	122	118	129	168	72	77	126	116
25	119	120	112	139	144	76	73	121	113
30	150	134	112	140	162	112	86	114	126
60	114	122	94	137	98	125	93	128	114
90	222	99	91	131	86	85	67	99	110
120	89	100	88	125	76	71	70	97	90

Группа 2 - 5 мг IN эpineфрина.

Связанное с исследуемым препаратом увеличение частоты сердечных сокращений наблюдали после интраназального (IN) введения эpineфрина (5 мг) в день исследования (SD) 0-1 и SD 16-17. Всем животным вводили эpineфрин IN (5 мг, 100 мкл) через канюлю. Средняя частота сердечных сокращений у всех животных, которым вводили 5 мг эpineфрина, представлена на фиг. 14.

На SD 16-17 частота сердечных сокращений увеличивалась после введения дозы, при этом максимальное измерение частоты сердечных сокращений (174 ударов в минуту) происходило через 60 мин после введения дозы. Через 90 мин после введения дозы частота сердечных сокращений всех 8 животных вернулась к нормальному исходному диапазону (табл. 24).

На SD 29-30 частота сердечных сокращений увеличивалась после введения дозы, при этом максимальное измерение частоты сердечных сокращений (220 ударов в минуту) происходило через 1 мин по-

сле введения дозы. Через 120 мин после введения дозы частота сердечных сокращений пяти животных вернулась к нормальному исходному диапазону, в то время как частота сердечных сокращений трех животных оставалась повышенной выше нормального исходного диапазона (табл. 24).

Таблица 24

Индивидуальная и средняя частота сердечных сокращений собак в группе 2 - 5 мг IN эpineфрина

Индивидуальная и средняя частота сердечных сокращений (уд/мин) - 5 мг IN эpineфрина									
Дни исследования 16-17									
Мин	CVL	CSW	CVX	CTZ	CWT	CWF	CXV	CGF	Среднее
-60	93	128	138	158	103	112	119	149	125
-12	163	118	129	152	104	145	116	124	131
-2	65	128	73	145	86	133	104	124	107
1	121	126	120	151	129	113	100	137	125
5	146	141	88	132	111	131	129	146	128
10	145	130	128	144	105	130	123	128	129
15	135	132	140	147	95	140	122	113	128
20	147	145	122	129	137	124	130	137	134
25	115	139	121	139	124	109	138	135	128
30	168	128	125	123	128	101	118	136	128
60	174	133	149	134	139	102	124	128	135
90	120	109	105	118	113	120	90	117	112
120	92	108	125	113	84	105	116	109	107
Дни исследования 29-30									
Время	CNE	BCHG	CRA	CTZ	CUF	CIH	CUU	CRF	Среднее
-60	146	108	127	142	85	133	122	116	122
-12	126	132	135	137	96	116	115	151	126
-2	126	72	127	110	84	133	99	122	109
1	181	140	220	119	91	122	102	142	140
5	172	109	153	123	103	173	113	119	133
10	144	109	143	125	113	156	106	118	127
15	125	113	160	114	111	130	109	124	123
20	125	100	149	127	101	114	106	149	121
25	129	84	142	117	98	130	104	119	115
30	113	133	155	120	116	133	103	112	123
60	130	92	122	97	108	127	86	96	107
90	106	92	124	128	73	140	133	127	115
120	105	90	125	129	63	116	88	142	107

Группа - 0,3 мг IM инъекция EpiPen®.

Внутримышечная (IM) инъекция 0,3 мг EpiPen® приводила к общему увеличению частоты сердечных сокращений у всех животных. Всем животным вводили внутримышечно инъекцию 0,3 мг EpiPen® в правую заднюю лапу. Средняя частота сердечных сокращений во времени у всех животных, которым вводили EpiPen® для взрослых, представлена на фиг. 15.

На SD 16-17 частота сердечных сокращений увеличивалась после введения дозы, при этом максимальное измерение частоты сердечных сокращений (222 ударов в минуту) происходило через 20 мин

после введения дозы. В соответствии с результатами SD 0-1, частота сердечных сокращений у всех восьми собак оставалась повышенной выше нормального исходного диапазона через 120 мин после введения дозы (табл. 25).

На SD 29-30 частота сердечных сокращений увеличивалась после введения дозы, при этом максимальное измерение частоты сердечных сокращений (222 ударов в минуту) происходило через 20 мин после введения дозы. В соответствии с результатами SD 0-1, частота сердечных сокращений у всех восьми собак оставалась повышенной выше нормального исходного диапазона через 120 мин после введения дозы (табл. 25).

Таблица 25

Индивидуальная и средняя частота сердечных сокращений у собак в группе 3 - 0,3 мг инъекция EpiPen®

Индивидуальная и средняя частота сердечных сокращений (уд/мин) - EpiPen® 0,3 мг инъекция									
Дни исследования 16-17									
Мин	CWU	CHT	CXU	CLZ	CYA	CPL	CYR	CPN	Среднее
-60	112	122	121	117	152	106	106	110	118
-12	124	87	100	87	107	109	153	149	115
-2	105	145	123	111	135	83	85	107	112
1	123	194	143	147	157	133	174	108	147
5	142	144	144	103	172	137	148	112	138
10	182	137	157	127	124	153	112	147	142
15	169	148	127	121	101	153	119	124	133
20	222	145	158	107	157	153	179	151	159
25	212	167	142	120	144	156	157	134	154
30	205	144	190	154	131	191	147	176	167
60	160	186	211	144	148	180	188	162	172
90	151	173	199	204	159	178	165	151	173
120	163	151	193	123	153	167	151	145	156
Дни исследования 29-30									
Время	CPJ	CBE	STE	CEU	CUT	CFI	CUZ	CGV	Среднее
-60	61	113	124	103	66	73	80	84	88
-12	71	130	127	113	70	120	112	82	103
-2	121	108	108	98	74	73	96	91	96
1	104	156	127	125	94	151	107	89	119
5	115	132	107	113	86	162	110	109	117
10	103	131	138	116	178	107	161	103	130
15	142	131	136	137	134	184	93	103	133
20	166	136	138	139	163	124	108	118	137
25	165	139	140	146	155	113	98	111	133
30	179	175	122	142	192	130	110	125	147
60	154	173	130	179	201	148	129	146	158
90	155	182	151	173	189	179	144	125	162
120	155	182	114	151	162	132	154	133	148

Фармакокинетический анализ.

Все концентрации эпинефрина в плазме исходно скорректированы на эндогенные уровни эпинеф-

рина с использованием средних концентраций перед введением дозы; поэтому следующее обсуждение системного воздействия эпинефрина основано на данных, превышающих эндогенные уровни.

Системное воздействие эпинефрина не зависело от пола. Не было устойчивых различий в индивидуальных профилях концентрации в плазме во времени, значениях C_{max} и AUC между самцами и самками (отношения F:M AUC_{0-24 ч} после интраназального введения составляли 0,711 и 1,20 для групп 1 и 2, соответственно, а соотношение F:M AUC_{0-24 ч} после внутримышечного введения составляло 1,27 для группы 3); поэтому нижеследующее обсуждение основано на данных для самцов и самок вместе взятых.

Вариабельность средних концентраций эпинефрина в плазме, измеренная по значениям CV, варьировала от 53,4 до 170% после однократного введения эпинефрина собакам в группах 1 и 2 и от 48,7 до 174% после однократной внутримышечной 0,3 мг эпинефрина собакам в группе 3. Эпинефрин количественно определялся вплоть до 120 мин после введения дозы для группы 1 (4 мг), до 30 или 120 мин после введения дозы для группы 2 (5 мг) и до 120 мин после введения дозы для группы 3 (0,3 мг). Индивидуальные пиковые концентрации эпинефрина в плазме наблюдались между 1 и 30 мин после введения дозы для группы 1 (4 мг), между 1 и 90 мин после введения дозы для группы 2 (5 мг) и между 5 и 60 мин после введения дозы для группы 3 (0,3 мг).

После однократного IN введения эпинефрина собакам средние значения C_{max} и AUC_{0-120 мин} для эпинефрина незначительно увеличивались с увеличением дозы с 4 до 5 мг. Увеличение дозы эпинефрина в 1,25 раза привело к увеличению средних значений C_{max} эпинефрина примерно в 1,22 раза (2,48 и 3,01 нг/мл при 4 и 5 мг, соответственно) и примерно в 1,09 раза увеличения средних значений AUC_{0-120 мин} эпинефрина. (75,0 и 81,8 мин*нг/мл при 4 и 5 мг соответственно). После однократной внутримышечной инъекции 0,3 мг эпинефрина собакам средние значения C_{max} и AUC_{0-120 мин} для эпинефрина составили 2,76 нг/мл и 110 мин*нг/мл, соответственно.

Средние значения MRT_{last} для эпинефрина после введения IN составляли 51,1 и 53,9 мин при 4 и 5 мг соответственно. Среднее значение MRT_{last} для эпинефрина после внутримышечной инъекции составляло 50,4 мин. Полный обзор фармакокинетических вышеупомянутых фармакокинетических параметров представлен в табл. 26.

В целом, индивидуальные профили зависимости концентрации в плазме от времени были в целом аналогичными у животных, получавших эпинефрин посредством введения IN, по сравнению с животными, получавшими эпинефрин посредством внутримышечной инъекции (фиг. 16)

Таблица 26

Фармакокинетические параметры эпинефрина после однократного IN введения 4 или 5 мг эпинефрина или однократной внутримышечной инъекции 0,3 мг эпинефрина собакам (самцам и самкам совокупно)

Группа	Путь	Доза (мг)	Статистика	C_{max} (нг/мл)	$C_{max}/\text{доза}$ (нг/мл/мг)	T_{max}^a (мин)	T_{last}^a (мин)	AUC _{0-120 мин} (мин*нг/мл)	AUC _{0-120 мин/доза} (мин*нг/мл/мг)	MRT _{last} (мин)
1 IN 4			N	16	16	16	16	16	16	16
			Среднее	2,48	0,619	20	120	75,0	18,7	51,1
			SD	2,27	0,568	(1-30)	(120-120)	53,8	13,5	11,3
			CV%	91,7	91,7	NA	NA	71,8	71,8	22,2
2 IN 5			N	16	16	16	16	15	15	15
			Среднее	3,01	0,602	15	120	81,8	16,4	53,9
			SD	2,96	0,592	(1-90)	(30-120)	46,3	9,26	12,9
			CV%	98,3	98,3	NA	NA	56,6	56,6	23,8
3 IM 0,3			N	16	16	16	16	16	16	16
			Среднее	2,76	9,22	25	120	110	365	50,4
			SD	2,78	9,25	(5-60)	(120-120)	42,1	140	9,39
			CV%	100	100	NA	NA	38,4	38,4	18,6

NA - не применимо.

а: медиана (минимум - максимум), медианное значение представляют, только если есть фактический интервал сбора.

Трем группам из 8 самцов и 8 самок собак породы бигль вводили 4 мг/100 мкл IN эпинефрина в правую ноздрю (группа 1), 5 мг/100 мкл эпинефрина в правую ноздрю (группа 2) или 0,3 мг в 0,3 мл EpiPen® (для взрослых) внутримышечно в мышцу бедра (группа 3) с последующим забором крови для этого исследования РК. Кроме того, собакам проводили телеметрию, чтобы контролировать частоту сердечных сокращений до и после введения дозы.

Данные о частоте сердечных сокращений были сопоставимы у собак группы 1 и 2 (соответственно) 4 и 5 мг IN, при этом увеличение средней частоты сердечных сокращений происходило примерно через 5-10 мин после введения дозы у собак группы 1 и примерно через 1 мин после введения дозы для собак группы 2. Максимальное увеличение средней частоты сердечных сокращений составило 132 ударов в

минуту через 10 мин и 132 ударов в минуту через 1 мин после введения IN для собак группы 1 и 2 соответственно. Частота сердечных сокращений у собак группы 3, которым вводили EpiPen®, начинала увеличиваться через 1 мин после введения дозы, при этом максимальное увеличение средней частоты сердечных сокращений (167 ударов в минуту) происходило примерно через 90 мин после введения дозы.

Системное воздействие эпинефрина не зависело от пола. Индивидуальные пиковые концентрации эпинефрина в плазме наблюдались между 1 и 30 мин после введения дозы для группы 1 (4 мг), между 1 и 90 мин после введения дозы для группы 2 (5 мг) и между 5 и 60 мин после введения дозы для группы 3 (0,3 мг). После однократного IN введения эпинефрина собакам средние значения C_{max} и $AUC_{0-120 \text{ мин}}$ для эпинефрина незначительно увеличивались с увеличением дозы с 4 до 5 мг. Увеличение дозы эпинефрина в 1,25 раза привело к увеличению средних значений C_{max} эпинефрина примерно в 1,22 раза (2,48 и 3,01 нг/мл при 4 и 5 мг, соответственно) и примерно в 1,09 раза увеличения средних значений $AUC_{0-120 \text{ мин}}$ эпинефрина. (75,0 и 81,8 мин*нг/мл при 4 и 5 мг соответственно). После однократной внутримышечной инъекции 0,3 мг эпинефрина собакам средние значения C_{max} и $AUC_{0-120 \text{ мин}}$ для эпинефрина составили 2,76 нг/мл и 110 мин*нг/мл, соответственно.

Средние значения MRT_{last} для эпинефрина после введения IN составляли 51,1 и 53,9 мин при 4 и 5 мг соответственно. Среднее значение MRT_{last} для эпинефрина после внутримышечной инъекции составляло 50,4 мин.

В целом, индивидуальные профили зависимости концентрация в плазме от времени в целом были сходными у животных, получавших эпинефрин посредством введения IN, по сравнению с животными, получавшими эпинефрин посредством внутримышечной инъекции.

Пример 12. Введение дозы эпинефрина через одну или две ноздри.

В этом исследовании изучали интраназальное введение эпинефрина собакам породы бигль, чтобы оценить, дает ли введения эпинефрина в одну или две ноздри оптимальные уровни в плазме.

Используемый состав эпинефрина определен в табл. 27. В исследовании участвовали три самца и три самки гончей породы на группу (табл. 28). Группам 1-4 вводили эпинефрин через интраназальное устройство объемом 100 мкл. После введения дозы у всех животных брали серийные образцы крови для фармакокинетического анализа.

Таблица 27

Состав исследуемого препарата

Соединение	Конечная концентрация	Конечное значение pH
Эпинефрин	5 мг/100 мкл	5,35
Хлорид натрия	0,4 мг/100 мкл	
Метабисульфит натрия	0,05 мг/100 мкл	
Тринатрийцитрат	0,7%	
Гипромеллоза	0,1%	
Моноэтиловый эфир диэтиленгликоля	1%	
Эпинефрин	10 мг/100 мкл	4,90
Хлорид натрия	0,4 мг/100 мкл	
Метабисульфит натрия	0,05 мг/100 мкл	
Тринатрийцитрат	0,7%	
Гипромеллоза	0,1%	
Моноэтиловый эфир диэтиленгликоля	1%	

Таблица 28

Дизайн исследования

Группы	Общий уровень дозы (мг) эpineфрина	Объем дозы (мкл)	Введение в ноздрю	Самцы	Самки
1	5	100	Одна	3 ^a	3 ^a
2	10 (две ноздри по 5 мг/ноздры)	100	Обе	3 ^b	3 ^b
3	10	100	Одна	3 ^a	3 ^a
4 ^c	20 (две ноздри по 10 мг/ноздры)	100	Обе	3 ^b	3 ^b

Всего 264 РК образцов из групп 1, 2, 3 и 4 анализировали с помощью жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ЖХ-МС/МС) с использованием колонки C18-PFP. Анализ ЖХ-МС/МС выполняли в режиме ионизации положительным электрораспылением (ESI +) с использованием мониторинга множественных реакций (MRM) ионизации.

Концентрации эpineфрина в плазме вычитали из исходного уровня с использованием средних концентраций трех образцов до введения дозы. Если вычитание исходного значения приводило к отрицательным значениям, этим образцам присваивалось нулевое значение. В некоторых случаях (например, группы с низкой дозой 1 и 3) все концентрации эpineфрина после введения дозы у нескольких животных были ниже исходных концентраций до введения дозы. Кроме того, концентрации эpineфрина считались выпадающими, если они превышали в два раза стандартное отклонение от среднего значения вычтенных из исходного уровня концентраций эpineфрина в плазме после введения дозы у каждого животного в ходе отбора проб крови (т.е. через 1-90 мин после введения дозы).

AUC, T_{max} и C_{max} рассчитывали с использованием правила трапеций (GraphPad Prism 7.0c) и концентраций эpineфрина с удаленными статистическими выбросами после введения исходного значения для каждого отдельного животного (табл. 29-32).

Таблица 29

AUC и C_{max} эpineфрина у собак из группы 1 (5 мг × 1 ноздря)

Параметр, единицы	Группа 1 (5 мг × 1 ноздря)						Среднее	SD
	1	2	3	4	5	6		
Доза, мг	5	5	5	5	5	5		
C _{max} , нг/мл	NC	NC	0,1	0,7	0,1	NC	0,3	0,3
T _{max} , мин	NC	NC	90	90	7	NC	62	48
AUC ₁₋₉₀ мин, нг/мл*мин	NC	NC	2	13	6	NC	7	6

Таблица 30

AUC и C_{max} эpineфрина у собак из группы 2 (5 мг × 2 ноздри)

Параметр, единицы	Группа 2 (5 мг × 2 ноздри)						Среднее	SD
	1	2	3	4	5	6		
Доза, мг	10	10	10	10	10	10		
C _{max} , нг/мл	1,4	1,7	4,2	2	4,7	0,3	2,4	1,7
T _{max} , мин	15	10	90	22	5	30	29	31
AUC ₁₋₉₀ мин, нг/мл*мин	23	38	117	76	166	5	71	62

Таблица 31

AUC и C_{\max} эpineфрина у собак из группы 3 (10 мг × 1 ноздря)

Параметр, единицы	Группа 3 (10 мг х 1 ноздря)							
	1	2	3	4	5	6	Среднее	SD
Доза, мг	10	10	10	10	10	10		
C_{\max} , нг/мл	NC	NC	8,7	0,8	NC	NC	4,8	5,6
T_{\max} , мин	NC	NC	12	85	NC	NC	51	54
AUC1-90 мин, нг/мл*мин	NC	NC	378	20	NC	NC	199	253

Таблица 32

AUC и C_{\max} эpineфрина у собак из группы 4 (10 мг × 2 ноздри)

Параметр, единицы	Группа 4 (10 мг х 2 ноздри)							
	1	2	3	4	5	6	Среднее	SD
Доза, мг	20	20	20	20	20	20		
C_{\max} , нг/мл	2,8	3,1	2,5	2	6,7	3,4	3,4	1,7
T_{\max} , мин	60	15	10	90	63	90	55	35
AUC1-90 мин, нг/мл*мин	178	96	80	62	241	151	135	68

Пример 13. Интраназальное и внутримышечное введение эpineфрина в поисках диапазона доз у собак породы бигль.

В данном исследовании изучали интраназальное введение эpineфрина в различных дозах собакам породы бигль. Кроме того, EpiPen для взрослых и JR EpiPen вводили внутримышечно для получения фармакокинетических профилей для сравнения.

Используемый состав эpineфрина определен в табл. 33. В исследовании участвовали три самца и три самки породы бигль на группу (табл. 34). Группам 1-4 вводили 100 мкл эpineфрина в различных концентрациях. Дозу вводили интраназально с помощью канюли. Группам 5 и 6 вводили эpineфрин с помощью внутримышечной инъекции с использованием EpiPen для взрослых или Jg. EpiPen, соответственно. После введения дозы у всех животных брали серийные образцы крови.

Таблица 33

Состав исследуемого препарата

Соединение	Конечная концентрация	Конечное значение pH
Эпинефрин	5 мг/100 мкл	4,94
Хлорид натрия	0,4 мг/100 мкл	
Метабисульфит натрия	0,05 мг/100 мкл	
Тринарийцитрат	0,7%	
Гипромеллоза	0,1%	
Моноэтиловый эфир диэтиленгликоля	1%	
Эпинефрин	10 мг/100 мкл	4,85
Хлорид натрия	0,4 мг/100 мкл	
Метабисульфит натрия	0,05 мг/100 мкл	
Тринарийцитрат	0,7%	
Гипромеллоза	0,1%	
Моноэтиловый эфир диэтиленгликоля	1%	
Эпинефрин	20 мг/100 мкл	4,50
Хлорид натрия	0,4 мг/100 мкл	
Метабисульфит натрия	0,05 мг/100 мкл	
Тринарийцитрат	0,7%	
Гипромеллоза	0,1%	
Моноэтиловый эфир диэтиленгликоля	1%	

Таблица 34

Дизайн исследования

Группы	Общий уровень дозы (мг) эпинефрина	Объем дозы (мкл)	Путь введения	Самцы	Самки
1	10	100	Ноздря, обе	3 ^a	3 ^a
2	20	100	Ноздря, одна	3 ^b	3 ^b
3	5	100	Ноздря, одна	3 ^a	3 ^a
4	10	100	Ноздря, одна	3 ^b	3 ^b
5	ЕpiPen для взрослых (0,3)	300	IM	3 ^a	3 ^a
6	Jg EpiPen (0,15)	300	IM	3 ^b	3 ^b

Образцы РК анализировали с помощью жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ЖХ-МС/МС) с использованием колонки C18-PFP. Анализ ЖХ-МС/МС выполняли в режиме ионизации положительным электрораспылением (ESI +) с использованием мониторинга множественных реакций (MRM) ионизации AUC, T_{max} и C_{max} рассчитывали с использованием правила трапеций (GraphPad Prism 7.0c) и концентраций эпинефрина с удаленными выбросами, вычтенными из исходного уровня после введения дозы, для каждого отдельного животного (табл. 35-40). Для групп 5 и 6 (группы

EpiPen) AUC, T_{max} и C_{max} также рассчитывали с использованием концентраций эpineфрина, вычтенных из исходного уровня после введения дозы (без удаления статистических выбросов) для сравнения (число в скобках в табл. 39 и 40).

Таблица 35

AUC и C_{max} эpineфрина у собак из группы 1 (10 мг × 2 ноздри)

Параметр, единицы	Группа 1 (10 мг х 2 ноздри)							
	1	2	3	4	5	6	Среднее	SD
Доза, мг	20	20	20	20	20	20		
С _{max} , нг/мл	1,8	7,2	2,2	3,2	6,8	7,4	4,8	2,7
T _{max} , мин	1	5	60	60	90	90	51	40
AUC ₁₋₉₀ мин, нг/мл*мин	59	249	72	134	284	485	214	161

Таблица 36

AUC и C_{max} эpineфрина у собак из группы 2 (10 мг × 1 ноздря)

Параметр, единицы	Группа 2 (10 мг х 1 ноздря)							
	1	2	3	4	5	N/A	Среднее	SD
Доза, мг	20	20	20	20	20			
С _{max} , нг/мл	15,7	53	4,7	32,3	10,8		23,3	19,5
T _{max} , мин	5	5	1	60	5		15	25
AUC ₁₋₉₀ мин, нг/мл*мин	769	1875	201	1700	495		1008	742

Таблица 37

AUC и C_{max} эpineфрина у собак из группы 3 (5 мг × 1 ноздря)

Параметр, единицы	Группа 3 (5 мг х 1 ноздря)							
	1	2	3	4	5	6	Среднее	SD
Доза, мг	5	5	5	5	5	5		
С _{max} , нг/мл	1,3	3,5	2,7	6	3	4,1	3,4	1,6
T _{max} , мин	90	5	30	30	5	90	42	39
AUC ₁₋₉₀ мин, нг/мл*мин	67	185	117	177	131	205	147	51

Таблица 38

AUC и C_{max} эpineфрина у собак из группы 4 (10 мг × 1 ноздря)

Параметр, единицы	Группа 4 (10 мг х 1 ноздря)							
	1	2	3	4	5	6	Среднее	SD
Доза, мг	10	10	10	10	10	10		
С _{max} , нг/мл	4,1	13,9	5,7	10,6	17,8	2,4	9,1	6
T _{max} , мин	28	5	15	15	4	10	13	9
AUC ₁₋₉₀ мин, нг/мл*мин	228	339	94	259	491	85	249	154

Таблица 39

AUC и C_{\max} эpineфрина у собак из группы 5 (EpiPen для взрослых 0,3 мг IM)

Параметр, единицы	Группа 5 (EpiPen для взрослых 0,3 мг IM)							
	1	2	3	4	5	6	Среднее	SD
Доза, мг	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3		
C_{\max} , нг/мл	1,4	3	1,6	1,3	2,1 (4,1)	7,5	2,8 (3,1)	2,4 (2,4)
T_{\max} , мин	60	60	30	15	10 (14)	15	32 (32)	23 (22)
AUC ₁₋₉₀ мин, нг/мл*мин	94	158	101	62	111 (123)	193	120 (122)	47 (47)

Таблица 40

AUC и C_{\max} эpineфрина у собак из группы 6 (EpiPen для детей 0,15 мг IM)

Параметр, единицы	Группа 6 (EpiPen для детей 0,15 мг IM)							
	1	2	3	4	5	6	Среднее	SD
Доза, мг	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15		
C_{\max} , нг/мл	0,9	1,1 (2,5)	1,2 (3,8)	2,2 (4,6)	1,1	1,1 (3,0)	1,3 (2,7)	0,5 (1,4)
T_{\max} , мин	1	5 (10)	60 (20)	10 (5)	20	30 (20)	21 (13)	22 (9)
AUC ₁₋₉₀ мин, нг/мл*мин	33	56 (65)	77 (101)	50 (63)	74	66 (80)	59 (69)	16 (22)

Пример 14. Интраназальное введение низких доз эpineфрина в поисках диапазона доз у собак породы бигль.

Это исследование, посвященное интраназальному введению эpineфрина в различных дозах и интервалах дозирования собакам породы бигль. В этом исследовании не-GLP РК использовали EpiPen® для взрослых, вводимый внутримышечно, для получения фармакокинетического профиля для сравнения.

Оценивали уровни в плазме и изменения частоты сердечных сокращений, вызванные интраназальным введением увеличивающихся концентраций эpineфрина (2 мг/100 мкл, 3 мг/100 мкл и 4 мг/100 мкл) (группы 1-3). Кроме того, концентрации эpineфрина в плазме и изменения частоты сердечных сокращений оценивали после интраназального введения 2 доз эpineфрина (4 мг/100 мкл) в ту же или противоположную ноздрю (группа 4 и группа 8B) с 20-минутным интервалом между дозами. Для фармакокинетического сравнения использовали двойную внутримышечную инъекцию 0,3 мг EpiPen® для взрослых с 20-минутным интервалом между дозами (группа 5/8A).

Серийные образцы крови собирали для биоаналитического и фармакокинетического (PK) анализа и нескольких временных точек до и после введения дозы.

Часть I. Оценка концентрации эpineфрина в плазме после интраназального введения 2 мг, 3 мг и 4 мг эpineфрина.

Каждая группа в части I исследования 4 состояла из трех самцов и трех самок (n=шесть на группу). Каждой собаке с помощью канюли вводили одну дозу эpineфрина в правую ноздрю. Обзор дизайна исследования части I представлен в табл. 41. Образцы плазмы получали в следующие моменты времени после введения эpineфрина: 1, 5, 10, 15, 20, 30, 60 и 90 мин.

Таблица 41

Дизайн исследования

Группа	Эpineфрин (мг) на дозу	Объем дозы (мкл)	Ноздря введения	Введение	Самцы	Самки
1	2	100	одна	IN	3A	3A
2	3	100	одна	IN	3B	3B
3	4	100	одна	IN	3C	3C

Несущая среда для исследуемого изделия состояла из стерильной воды для инъекций, содержащей 5 мг/10 мл метабисульфита натрия, 40 мг/10 мл хлорида натрия, 0,7% тринатрийцитрата, 0,1% гипромеллозы, 0,2% хлорбутанола и 1% моноэтилового эфира диэтиленгликоля с конечным значением pH $5,0 \pm 0,5$ (см. табл. 42).

Таблица 42

Состав исследуемого препарата

Соединение	Конечная концентрация	Конечное значение pH
Эпинефрин	2 мг/100 мкл	5,30
Хлорид натрия	0,4 мг/100 мкл	
Метабисульфит натрия	0,05 мг/100 мкл	
Тринатрийцитрат	0,7%	
Хлорбутанол	0,2%	
Гипромеллоза	0,1%	
Моноэтиловый эфир диэтиленгликоля	1%	
Эпинефрин	3 мг/100 мкл	5,08
Хлорид натрия	0,4 мг/100 мкл	
Метабисульфит натрия	0,05 мг/100 мкл	
Тринатрийцитрат	0,7%	
Хлорбутанол	0,2%	
Гипромеллоза	0,1%	
Моноэтиловый эфир диэтиленгликоля	1%	
Эпинефрин	4 мг/100 мкл	5,32
Хлорид натрия	0,4 мг/100 мкл	
Метабисульфит натрия	0,05 мг/100 мкл	
Тринатрийцитрат	0,7%	
Хлорбутанол	0,2%	
Гипромеллоза	0,1%	
Моноэтиловый эфир диэтиленгликоля	1%	

Концентрации эпинефрина в плазме скорректировали для учета исходного уровня эпинефрина в плазме с использованием средних концентраций трех образцов до введения дозы и вычитанием этого значения из значений после введения дозы для каждой собаки. Если вычитание исходного уровня привело к отрицательным значениям, этим образцам присваивалось нулевое значение. Кроме того, в соответствии с инструкциями спонсора, концентрации эпинефрина считались статистическими выбросами и исключались из анализа, если они превышали в два раза стандартное отклонение от среднего значения вычтенных из исходного уровня концентраций эпинефрина в плазме после введения дозы каждого животного в ходе отбора образцов крови (т.е. 1-90 мин после введения дозы).

Таблица 43

AUC и C_{\max} эпинефрина у собак из группы 1

Параметр, единицы	Группа 1 (2 мг x 1 ноздря)						Среднее	SD
	1	2	3	4	5	6		
Доза, г	2	2	2	2	2	2	--	--
T_{\max} , мин	1	60	90	1	60	1	36	39
C_{\max} , нг/мл	1,0	0,7	6,2	0,6	5,1	2,8	2,7	2,4
AUC _{1-90 мин} , нг/мл·мин	47	43	237	13	209	25	96	100

Таблица 44

AUC и C_{\max} эpineфрина у собак из группы 2

Параметр, единицы	Группа 2 (3 мг x 1 ноздря)						Среднее	SD
	1	2	3	4	5	6		
Доза, г	3	3	3	3	3	3	--	--
T_{\max} , мин	90	5	1	15	5	5	20	35
C_{\max} , нг/мл	0,7	1,5	8,2	0,2	3,4	0,3	2,4	3,1
AUC _{1-90 мин} , нг/мл·мин	25	64	227	14	167	18	86	90

Таблица 45

AUC и C_{\max} эpineфрина у собак из группы 3

Параметр ^a , единицы	Группа 3 (4 мг x 1 ноздря)						Среднее	SD
	1	2	3	4	5	6		
Доза, г	4	4	4	4	4	4	--	--
T_{\max} , мин	60	60	1	20	60	90	49	32
C_{\max} , нг/мл	2,9	1,7	2,1	2,2	12,2	1,4	3,7	4,2
AUC _{1-90 мин} , нг/мл·мин	84	112	98	88	688	59	188	246

Оценивали три дозы эpineфрина, 2, 3 и 4 мг IN (объем 100 мкл каждая), и оценивали самую низкую дозу по сравнению с результатами РК и ЧСС для EpiPen для детей. C_{\max} 2, 3 и 4 мг составляли 2,7, 2,4 и 3,7 нг/мл соответственно, в то время как AUC составляла 96, 86 и 188 нг/мл·мин соответственно. Похоже, что две более низкие дозы IN эpineфрина показали аналогичную фармакокинетику, тогда как фармакокинетика более высокой дозы 4 мг IN увеличивалась дозозависимым образом.

Доза 2 мг/100 мкл давала уровни эpineфрина в плазме, сравнимые с EpiPen® для детей. Наконец, РК результаты 4 мг IN эpineфрина были сопоставимы с результатами РК для взрослых EpiPen® (результаты EpiPen®, представленные в исследовании 3, по сравнению со значениями РК 4 мг IN из группы 3 этого отчета; значения C_{\max} 3,7 и 2,8 нг/мл и AUC 188 и 120 нг/мл·мин для 4 мг IN по сравнению с EpiPen®, соответственно). Наиболее важно то, что эpineфрин 4 мг IN приводил к повышению концентрации в плазме намного быстрее (в течение 1 мин после введения дозы) по сравнению с введением

EpiPen IM, когда концентрации эpineфрина в плазме не начинали увеличиваться до 5-10 мин после введения.

Часть II. Оценка концентрации эpineфрина в плазме после повторного интраназального введения 4 мг эpineфрина.

В этом исследовании сравнивали уровни в плазме и изменения частоты сердечных сокращений, наблюдаемые после второй дозы эpineфрина, вводимой либо интраназально, либо внутримышечно через 20 мин после первой дозы. Одна из потенциальных ловушек повторного интраназального введения заключается в том, что первое интраназальное введение может привести к интенсивному сужению сосудов носового эпителия, что значительно и отрицательно повлияет на абсорбцию второй дозы. Таким образом, это исследование также оценивало эту возможность путем введения второй интраназальной дозы эpineфрина в противоположную ноздрю. Подобно первой интраназальной парадигме (2 дозы, в ту же ноздрю), для фармакокинетического сравнения использовали повторную внутримышечную инъекцию EpiPen®.

Группы 4 и 5 состояли из трех собак/пол (n=шесть/группа), в то время как группа 8A состояла из одной собаки/пол (n=2 собаки), а группа 8B состояла из двух собак каждого пола (n=4 собаки). Каждой собаке в группах 4 и 8B вводили две дозы эpineфрина (4 мг/100 мкл) с интервалом между дозами 21 мин. Все интраназальные дозы вводили с помощью канюли. Дозу 1 вводили в правую ноздрю, а затем вторую интраназальную дозу в правую (Группа 4, та же ноздря) или левую (Группа 8B, противоположная ноздря) ноздрю. Собакам в группах 5 и 8A вводили две внутримышечные инъекции EpiPen® для взрослых (0,3 мг) с интервалом между инъекциями 21 мин. Инъекции вводили в противоположные бедра, причем первую дозу вводили в правое бедро, а вторую дозу вводили в левое бедро. Полный обзор дизайна исследования представлен в табл. 46.

Дизайн исследования						
Группа	Эпинефрин (мг) на дозу	Объем дозы (мкл)	Ноздря Введение	Введение	Самцы	Самки
4	4 + 4	100 + 100	Дважды (та же ноздря)	IN	3	3
5	1 EpiPen® для взрослых	300 + 300	-	IM, один раз в каждую	3	3
	(0,3) + 1 EpiPen® для взрослых (0,3)			мышцу бедр		
8A	1 EpiPen® для взрослых (0,3) + 1 EpiPen® для взрослых (0,3)	300 + 300	-	IM, один раз в каждую мышцу бедр	1	1
8B	4 + 4	100 + 100	Дважды (противоположная ноздря)	IN	2	2

Используемый исследуемый препарат составили, как описано в части I этого исследования (см. табл. 47). Автоинжектор EpiPen® для взрослых (0,3 мг) использовали в качестве контрольного изделия для фармакокинетического сравнения в этой части.

Таблица 47

Состав исследуемого препарата

Соединение	Конечная концентрация	Конечное значение pH
Эпинефрин	4 мг/100 мкл	5,04 ² 5,18 ³
Хлорид натрия	0,4 мг/100 мкл	
Метабисульфит натрия	0,05 мг/100 мкл	
Тринарийцитрат	0,7%	
Гипромеллоза	0,1%	
Моноэтиловый эфир диэтиленгликоля	1%	

² Состав для групп 4, 6 и 7.

³ Состав для группы 8B.

Концентрации эпинефрина в плазме скорректировали по исходному уровню эпинефрина в плазме каждой собаки с использованием средних концентраций трех образцов до введения дозы и вычитая это среднее из последующих значений эпинефрина в плазме после введения дозы. Если эта корректировка приводила к отрицательным значениям, этим образцам присваивалось нулевое значение. Кроме того, концентрации эпинефрина рассматривались как выбросы и исключались из анализа, если они превышали

в два раза стандартное отклонение от среднего значения вычтенных из исходного уровня концентраций эpineфрина в плазме каждого животного после введения дозы в ходе отбора образцов крови (т.е. через 1-120 мин после введения дозы).

AUC, T_{max} и C_{max} рассчитывали с использованием правила трапеций (GraphPad Prism 7.0c) и концентраций эpineфрина после вычитания исходных значений и удаленных выбросов для каждого отдельного животного (табл. 48-50).

Для группы 5/8А можно определить фазу выведения, поэтому AUC, T_{max} , C_{max} и период полувыведения ($t_{1/2}$) также рассчитывали с использованием NCA для сравнения (AUC=740 нг/мл·мин; T_{max} =30 мин; C_{max} =15 нг/мл; $t_{1/2}$ =38 мин).

Таблица 48

Параметр, единицы	AUC и C_{max} эpineфрина у собак из группы 5 и группы 8А								Среднее	SD
	Группа 5 (EpiPen® для взрослых 0,3 мг х 2 инъекции)									
	1	2	3	4	5	6	CRA ¹	CXX ¹		
Доза, г	0,3 + 0,3	0,3 + 0,3	0,3 + 0,3	0,3 + 0,3	0,3 + 0,3	0,3 + 0,3	0,3 + 0,3	0,3 + 0,3	--	--
T_{max} , мин	10	30	10	30	25	30	30	60	28	16
C_{max} , нг/мл	17,0	22,7	9,9	27,3	54,9	24,5	3,2	5,0	20,6	16,6
AUC _{1-90 мин} , нг/мл·мин	713	737	785	1067	1218	1014	208	375	765	343

¹ Животные попадают в группу 8А.

Таблица 49

Параметр, единицы	AUC и C_{max} эpineфрина у собак из группы 4						Среднее	SD
	Группа 4 (4 мг х 2 дозы х 1 ноздря)							
	1	2	3	4	5	6		
Доза, г	4 + 4	4 + 4	4 + 4	4 + 4	4 + 4	4 + 4	--	--
T_{max} , мин	60	10	60	5	25	25	31	24
C_{max} , нг/мл	2,3	2,6	38,1	18,6	1,5	1,2	10,7	15,0
AUC _{1-90 мин} , нг/мл·мин	107	88	1324	811	50	62	407	537

Таблица 50

Параметр, единицы	AUC и C_{max} эpineфрина у собак из группы 8В						Среднее	SD
	Группа 8В (4 мг х 2 дозы х 2 ноздри)							
	1	2	3	4	--	--		
Доза, г	4 + 4	4 + 4	4 + 4	4 + 4	--	--	--	--
T_{max} , мин	90	1	25	60	--	--	44	39
C_{max} , нг/мл	2,6	2,7	3,1	6,5	--	--	3,7	1,9
AUC _{1-90 мин} , нг/мл·мин	161	135	151	372	--	--	205	112

Уровни в плазме и изменения частоты сердечных сокращений оценивали после введения второй дозы эpineфрина либо интраназально (в ту же ноздрю), либо интраназально (в противоположные ноздри), либо внутримышечно через 21 мин после первой дозы. По сравнению с однократной дозой эpineфрина в 4 мг IN (см. часть 1, группа 3) C_{max} и AUC у собак группы 4 (две IN дозы эpineфрина в одну и ту же ноздрю) составляли 10,7 нг/мл и 407 нг/мл·мин соответственно. Две дозы EpiPen®, введенные с интервалом 21 мин, также привели к более высоким C_{max} и AUC, составляющими 20,6 нг/мл и 765 нг/мл·мин по сравнению с однократной дозой.

Пример 15. Испытание стабильности фармацевтических составов в виде спрея.

Фармацевтический состав в виде спрея количественно определяли и контролировали с помощью жидкостной хроматографии высокого давления (ВЭЖХ). Обнаруженные примеси включают в себя эpineфрин-сульфокислоту, адренохром, норэpineфрин и адреналон. В следующих табл. 51-58 показаны результаты испытаний составов эpineфрина в виде спрея при различных дозировках, температурах хра-

нения и продолжительности хранения.

Таблица 51

20 мг/мл или 2 мг/доза рН 4,7, 0,5% хлорбутанола при 5, 25 и 40°C

Испытание	Спецификация (стабильность)	Временные точки (месяцы)			
		T0	5°C	25°C	40°C
			T = 2,27	T = 1	T = 1
рН	4,2 - 5,2	4,614	4,593	4,615	4,607
Осмоляльность	300 - 500 мОсм/кг	394		403	405
Потеря массы	Макс. ≤ 2,2%, ср. ≤ 1,1%			0,00%	
Анализ	95,0% - 110,0%	95,85%	97,47%	96,44%	96,35%
Эпинефрин- сульфокислота	NMT 9,0%	0,46%	0,20%	1,09%	3,69%
Адренохром	NMT 0,5%	0,08%	0,05%	0,11%	0,23%
Норэпинефрин	NMT 4,0%	ND	ND	ND	ND
Адреналон	NMT 3,0%	ND	ND	ND	ND
<u>Общее количество примесей</u>	≤ 12,0%	0,60%	0,44%	1,44%	4,17%
Энантиомерная чистота		99,14%		99,19%	99,01%
Анализ хлорбутанола		3,94 мг/мл			
Анализ метабисульфита натрия		0,345 мг/мл		0,206 мг/мл	0,014 мг/мл

Таблица 52

60 мг/мл или 6 мг/доза рН 4,7, 0,5% хлорбутанола при 5, 25 и 40°C

Испытание	Спецификация (стабильность)	Временные точки (месяцы)			
		T0	5°C	25°C	40°C
			T = 1,6	T = 1	T = 1
рН	4,2 - 5,2	4,644	4,649	4,622	4,585
Осмоляльность	600 - 1000 мОсм/кг	797		790	793
Потеря массы	Макс. ≤ 2,2%, ср. ≤ 1,1%				
Анализ	95,0% - 110,0%	100,60%	100,80%	100,60%	98,60%
Эпинефрин- сульфокислота	NMT 3,0%	0,42%	0,20%	0,81%	1,74%
Адренохром	NMT 0,2%	0,06%	ND	ND	0,05%
Норэпинефрин	NMT 4,0%	ND	ND	ND	ND

Адреналон	NMT 1,2%	ND	ND	ND	ND
<u>Общее количество примесей</u>	≤ 12,0%	0,54%	0,30%	0,95%	2,38%
Энантиомерная чистота		99,01%		99,77%	98,42%
Анализ хлорбутанола		4,41 мг/мл			
Анализ метабисульфита натрия		,019 мг/мл		,013 мг/мл	ND

Таблица 53

20 мг/мл или 2 мг/доза pH 4,7, 0,2% хлорбутанола при 25°C

Испытание	Спецификация (стабильность)	Временные точки (дни), 25°C			
		T0	28	56	84
pH		4,662	4,587	4,591	4,545
Осмоляльность		428			
Анализ	95,0% - 110,0%	101,55%	97,58%	99,05%	98,51%
Эпинефрин-сульфокислота	NMT 3,0%	0,00%	1,05%	1,74%	2,08%
Адренохром	NMT 0,5%	0,09%	0,22%	0,36%	0,53%
Норэпинефрин	NMT 4,0%	ND	ND	ND	ND
Адреналон	NMT 3,0%	ND	ND	ND	ND
<u>Общее количество примесей</u>	≤ 12,0%	0,34%	1,70%	2,29%	3,30%
Анализ хлорбутанола		1,56 мг/мл	1,46 мг/мл	1,36 мг/мл	1,37 мг/мл

Таблица 54

20 мг/мл или 2 мг/доза pH 4,7, 0,2% хлорбутанола при 40°C

Испытание	Спецификация (стабильность)	Временные точки (дни), 40°C			
		T0	28	56	84
pH		4,662	4,556	4,537	4,474
Осмоляльность		428			

Анализ	95,0% - 110,0%	101,55%	97,90%	97,31%	96,96%
Эпинефрин-сульфокислота	NMT 3,0%	0,00%	2,52%	2,65%	2,57%
Адренохром	NMT 0,5%	0,09%	0,45%	0,41%	0,43%
Норэпинефрин	NMT 4,0%	ND	ND	ND	ND
Адреналон	NMT 3,0%	ND	ND	ND	0,47%
Общее количество примесей	≤ 12,0%	1,27%	3,76%	3,86%	4,41%
Анализ хлорбутанола		1,56 мг/мл	1,25 мг/мл	1,16 мг/мл	1,07 мг/мл

Таблица 55

50 мг/мл или 5 мг/доза pH 4,7, 0,2% хлорбутанола при 25°C

Испытание	Спецификация (стабильность)	Временные точки (дни), 25°C			
		T0	28	56	84
pH		4,667	4,63	4,598	4,525
Осмоляльность		689			
Анализ	95,0% - 110,0%	101,69%	98,46%	98,73%	99,61%
Эпинефрин-сульфокислота	NMT 3,0%	0,29%	0,85%	1,08%	1,07%
Адренохром	NMT 0,5%	0,04%	0,13%	0,17%	0,18%
Норэпинефрин	NMT 4,0%	ND	ND	ND	ND
Адреналон	NMT 3,0%	ND	ND	ND	ND
Общее количество примесей	≤ 12,0%	0,47%	1,09%	1,73%	2,01%
Анализ хлорбутанола		1,55 мг/мл	1,47 мг/мл	1,36 мг/мл	1,35 мг/мл

Таблица 56

50 мг/мл или 5 мг/доза pH 4,7, 0,2% хлорбутанола при 40°C

Испытание	Спецификация (стабильность)	Временные точки (дни), 40°C			
		T0	28	56	84
pH		4,667	4,586	4,524	4,47
Осмоляльность		689			

Анализ	95,0% - 110,0%	101,69%	100,14%	97,42%	98,92%
Эпинефрин сульфокислота	NMT 3,0%	0,29%	1,19%	1,34%	1,19%
Адренохром	NMT 0,5%	0,04%	0,17%	0,10%	0,15%
Норэпинефрин	NMT 4,0%	ND	ND	ND	ND
Адреналон	NMT 3,0%	ND	ND	ND	0,05%
Общее количество примесей	≤ 12,0%	0,47%	2,45%	2,54%	3,53%
Анализ хлорбутанола		1,55 мг/мл	1,25 мг/мл	1,08 мг/мл	1,07 мг/мл

Таблица 57

6 мг/мл или 6 мг/доза pH 4,7, 0,2% хлорбутанола при 25°C

Испытание	Спецификация (стабильность)	Временные точки (дни), 25°C			
		T0	28	56	84
pH		4,684	4,643	4,592	4,598
Осмоляльность		777			
Анализ	95,0% - 110,0%	101,96%	99,59%	98,91%	100,95%
Эпинефрин- сульфокислота	NMT 3,0%	0,30%	0,59%	0,59%	0,60%
Адренохром	NMT 0,5%	0,06%	0,13%	0,14%	0,15%
Норэпинефрин	NMT 4,0%	ND	ND	ND	ND
Адреналон	NMT 3,0%	ND	ND	ND	ND
Общее количество примесей	≤ 12,0%	0,47%	1,03%	1,48%	1,75%
Анализ хлорбутанола		1,42 мг/мл	1,36 мг/мл	1,25 мг/мл	1,26 мг/мл

Таблица 58

6 мг/мл или 6 мг/доза pH 4,7, 0,2% хлорбутанола при 40°C

Испытание	Спецификация (стабильность)	Временные точки (дни), 40°C			
		T0	28	56	84
pH		4,684	4,581	4,526	4,448
Осмоляльность		777			

Анализ	95,0% - 110,0%	101,96%	99,11%	98,43%	98,67%
Эпинефрин-сульфокислота	NMT 3,0%	0,30%	0,70%	0,70%	0,67%
Адренохром	NMT 0,5%	0,06%	0,10%	0,10%	0,11%
Норэпинефрин	NMT 4,0%	ND	ND	ND	ND
Адреналон	NMT 3,0%	ND	ND	ND	0,06%
<u>Общее количество примесей</u>	$\leq 12,0\%$	0,47%	1,97%	2,23%	3,14%
Анализ хлорбутанола		1,42 мг/мл	1,21 мг/мл	1,02 мг/мл	1,01 мг/мл

Пример 16. Характеристики спрея.

Введение эпинефрина состав в виде спрея с использованием устройства для назальной доставки испытывали в отношении характеристик распыления, включая в себя D_{max} , овальность, D_{10} , D_{50} , D_{90} , % объема <10 микрон и разброс. Результаты испытания представлены в табл. 59.

Таблица 59

Характеристики спрея

Испытание	Результаты	Результаты
Характер распыления (n = 5 при 30 мм)	Эпинефрин 2 мг двойная доза	Эпинефрин 5 мг двойная доза
<u>Первый спрей</u>		
Форма	Эллипсоидальный	Эллипсоидальный
Плотность	Относительно однородная плотность	Относительно однородная плотность
D_{max}	26,9 мм	24,0 мм
Овальность	1,454	1,327
<u>Второй спрей</u>		
Форма	Эллипсоидальный	Эллипсоидальный
Плотность	Относительно однородная плотность	Относительно однородная плотность

D_{max}	26,2 мм	24,6
Овальность	1,378	1,377
Распределение капель по размерам (n = 5 при 30 мм)		
<u>Первый спрей</u>		
D₁₀	21,80 мкм	19,79 мкм
D₅₀	53,69 мкм	47,73 мкм
D₉₀	126,3 мкм	112,0 мкм
% объема < 10 мкм	0,52%	0,75%
Разброс	1,945	1,928
<u>Второй спрей</u>		
D₁₀	20,58 мкм	19,92 мкм
D₅₀	50,51 мкм	47,82 мкм
D₉₀	119,0 мкм	112,0 мкм
% объема < 10 мкм	0,57%	0,45%
Разброс	1,941	1,925
Твердые частицы	≥ 10 мкм: 98 частиц/контейнер ≥ 25 мкм: 1 частица/контейнер	≥ 10 мкм: 28 частиц/контейнер ≥ 25 мкм: 1 частица/контейнер
pH	4,6	4,7
Осмоляльность (мОсм/кг)	425	693

Хотя в настоящем документе были показаны и описаны предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения, для специалистов в настоящей области техники будет очевидно, что такие варианты осуществления предоставлены только в качестве примера. Многочисленные вариации, изменения и замены теперь будут очевидны специалистам в настоящей области техники без отклонения от настоящего изобретения. Следует понимать, что различные альтернативы вариантам осуществления настоящего изобретения, описанного в настоящем документе, можно использовать при практическом применении настоящего изобретения. Предполагается, что нижеследующая формула изобретения определяет объем настоящего изобретения и что способы и структуры в рамках этой формулы изобретения и их эквиваленты охвачены ею.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтический состав в виде назального спрея, содержащий:
 - (a) от 1% до 10% (мас./мас.) эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли в воде;
 - (b) от 0,1% до 1,0% (мас./мас.) хлорбутанола или гемигидрата хлорбутанола;
 - (c) от 0,01% до 0,1% (мас./мас.) бисульфита натрия или метабисульфита натрия, и
 - (d) от 0,1% до 5% (мас./мас.) моноэтилового эфира диэтиленгликоля,
 причем фармацевтический состав в виде назального спрея представляет собой водный раствор, подходящий для введения в ноздрю субъекта-человека в виде спрея.
2. Фармацевтический состав в виде назального спрея по п.1, причем фармацевтический состав в виде назального спрея содержит не более 4% общего количества примесей после хранения в течение периода, составляющего один месяц, при температуре 40°C.
3. Фармацевтический состав в виде назального спрея по п.1 или 2, в котором массовое соотношение эpineфрина к хлорбутанолу или гемигидрату хлорбутанола составляет от 12:1 до 30:1.
4. Фармацевтический состав в виде назального спрея по п.2, в котором бисульфит натрия или мета-

бисульфит натрия представляет собой метабисульфит натрия.

5. Фармацевтический состав в виде назального спрея по любому из пп.1-4, содержащий от 0,01% до 0,2% (мас./мас.) гипромеллозы.

6. Фармацевтический состав в виде назального спрея по любому из пп.1-5, содержащий от 0,1% до 1% (мас./мас.) лимонной кислоты или моногидрата лимонной кислоты.

7. Фармацевтический состав в виде назального спрея по любому из пп.1-6, содержащий от 0,1% до 1,0% (мас./мас.) хлорида натрия.

8. Фармацевтический состав в виде назального спрея по любому из пп.1-7, содержащий от 4% до 10% (мас./мас.) эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли в воде.

9. Фармацевтический состав в виде назального спрея по любому из пп.1-8, содержащий:

(a) от 1% до 10% (мас./мас.) эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли в воде;

(b) от 0,1% до 5% (мас./мас.) моноэтилового эфира диэтиленгликоля;

(c) от 0,01% до 0,2% (мас./мас.) гипромеллозы;

(d) от 0,01% до 0,1% (мас./мас.) метабисульфита натрия;

(e) от 0,1% до 1,0% (мас./мас.) хлорбутанола или гемигидрата хлорбутанола;

(f) от 0,1% до 1,0% (мас./мас.) лимонной кислоты или моногидрата лимонной кислоты; и

(g) от 0,1% до 1,0% (мас./мас.) хлорида натрия.

10. Фармацевтический состав в виде назального спрея по любому из пп.1-9, содержащий:

(a) от 4% до 10% (мас./мас.) эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли в воде;

(b) от 0,1% до 5% (мас./мас.) моноэтилового эфира диэтиленгликоля;

(c) от 0,01% до 0,2% (мас./мас.) гипромеллозы;

(d) от 0,01% до 0,1% (мас./мас.) метабисульфита натрия;

(e) от 0,1% до 1,0% (мас./мас.) хлорбутанола или гемигидрата хлорбутанола;

(f) от 0,1% до 1,0% (мас./мас.) лимонной кислоты или моногидрата лимонной кислоты; и

(g) от 0,1% до 1,0% (мас./мас.) хлорида натрия.

11. Фармацевтический состав в виде назального спрея по любому из пп.1-10, содержащий:

(a) от 4% до 10% (мас./мас.) эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли в воде;

(b) 1% (мас./мас.) моноэтилового эфира диэтиленгликоля;

(c) 0,1% (мас./мас.) гипромеллозы;

(d) 0,05% (мас./мас.) метабисульфита натрия;

(e) 0,21% (мас./мас.) хлорбутанола или гемигидрата хлорбутанола;

(f) 0,42% (мас./мас.) лимонной кислоты или моногидрата лимонной кислоты; и

(g) 0,4% (мас./мас.) хлорида натрия.

12. Фармацевтический состав в виде назального спрея по п.1, содержащий:

(a) 6% (мас./мас.) эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли в воде;

(b) 1% (мас./мас.) моноэтилового эфира диэтиленгликоля;

(c) 0,1% (мас./мас.) гипромеллозы;

(d) 0,05% (мас./мас.) метабисульфита натрия;

(e) 0,21% (мас./мас.) хлорбутанола или гемигидрата хлорбутанола;

(f) 0,42% (мас./мас.) лимонной кислоты или моногидрата лимонной кислоты; и

(g) 0,4% (мас./мас.) хлорида натрия.

13. Фармацевтический состав в виде назального спрея по п.1, содержащий:

(a) 6,5% (мас./мас.) эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли в воде;

(b) 1% (мас./мас.) моноэтилового эфира диэтиленгликоля;

(c) 0,1% (мас./мас.) гипромеллозы;

(d) 0,05% (мас./мас.) метабисульфита натрия;

(e) 0,21% (мас./мас.) хлорбутанола или гемигидрата хлорбутанола;

(f) 0,42% (мас./мас.) лимонной кислоты или моногидрата лимонной кислоты; и

(g) 0,4% (мас./мас.) хлорида натрия.

14. Фармацевтический состав в виде назального спрея по п.1, содержащий:

(h) 2% (мас./мас.) эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли в воде;

(i) 1% (мас./мас.) моноэтилового эфира диэтиленгликоля;

(j) 0,1% (мас./мас.) гипромеллозы;

(k) 0,05% (мас./мас.) метабисульфита натрия;

(l) 0,21% (мас./мас.) хлорбутанола или гемигидрата хлорбутанола;

(m) 0,42% (мас./мас.) лимонной кислоты или моногидрата лимонной кислоты; и

(n) 0,4% (мас./мас.) хлорида натрия.

15. Фармацевтический состав в виде назального спрея по п.1 или 3, содержащий 2%, 5% или 6,5% (мас./мас.) эpineфрина или его фармацевтически приемлемой соли в воде.

16. Фармацевтический состав в виде назального спрея по любому из пп.1-15, содержащий не более 3% общего количества примесей после хранения в течение периода, составляющего по меньшей мере один месяц при температуре, составляющей по меньшей мере 40°C.

17. Фармацевтический состав в виде назального спрея по любому из пп.1-16, содержащий не более 2% общего количества примесей после хранения в течение периода, составляющего по меньшей мере один месяц при температуре, составляющей по меньшей мере 40°C.

18. Фармацевтический состав в виде назального спрея по любому из пп.1-17, pH которого составляет от примерно 4,0 до примерно 6,5.

19. Двухдозовое устройство для назальной доставки, адаптированное для доставки фармацевтического состава в виде назального спрея по любому из пп.1-18 в ноздрию субъекта-человека, содержащее: резервуар, содержащий от 125 до 250 мкл фармацевтического состава в виде назального спрея; причем двухдозовое устройство для назальной доставки выполнено с возможностью введения фармацевтического состава в виде назального спрея в ноздрию субъекта-человека в виде одного или двух назальных впрыскиваний.

20. Двухдозовое устройство для назальной доставки по п.19, отличающееся тем, что устройство представляет собой предварительно заполненное устройство, выполненное с возможностью приводиться в действие одной рукой.

21. Двухдозовое устройство для назальной доставки по п.19 или 20, отличающееся тем, что устройство выполнено с возможностью доставки из резервуара от 100 до 250 мкл фармацевтического состава в виде назального спрея при каждом приведении устройства в действие.

22. Двухдозовое устройство для назальной доставки по любому из пп.19-21, отличающееся тем, что одно или два назальных впрыскиваний принимают форму круглой струи с

коэффициентом овальности менее 2,0;

распределением частиц по размеру с разбросом, составляющим не более чем 2,2 при измерении на расстоянии от 1 до 10 см от устройства; или

D_{max} , составляющим менее 28 мм при измерении на расстоянии от 1 до 10 см от устройства.

23. Предварительно заполненное устройство, адаптированное для доставки фармацевтического состава в виде назального спрея по любому из пп.1-18 в одну или обе ноздри субъекта-человека, включающее резервуар, содержащий от 125 до 250 мкл фармацевтического состава в виде назального спрея, причем предварительно заполненное устройство выполнено с возможностью введения фармацевтического состава в виде назального спрея в виде одного или нескольких впрыскиваний в одну или обе ноздри субъекта-человека.

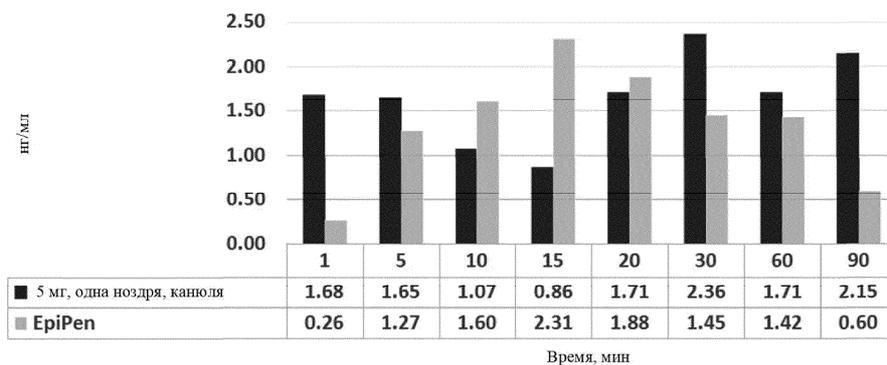
24. Предварительно заполненное устройство по п.23, отличающееся тем, что оно выполнено с возможностью введения фармацевтического состава в виде назального спрея в виде одного впрыскивания в каждую ноздрию субъекта-человека.

25. Предварительно заполненное устройство по п.23 или 24, отличающееся тем, что одно или несколько назальных впрыскиваний принимают форму круглой струи с

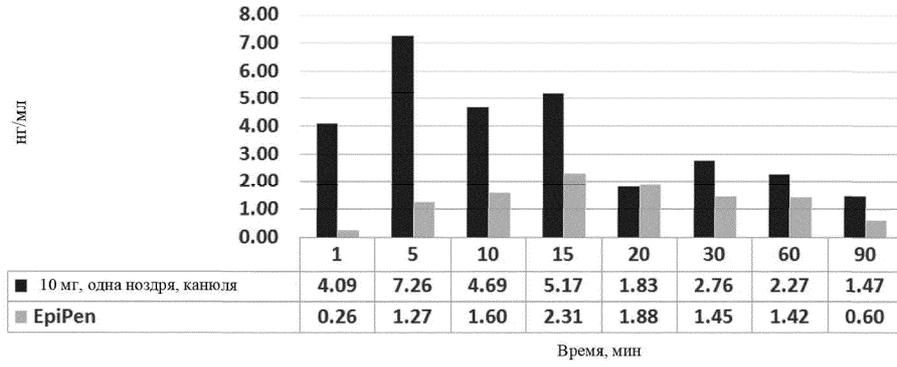
коэффициентом овальности менее 2,0;

распределением частиц по размеру с разбросом, составляющим не более чем 2,2 при измерении на расстоянии от 1 до 10 см от устройства; или

D_{max} , составляющим менее 28 мм при измерении на расстоянии от 1 до 10 см от устройства.

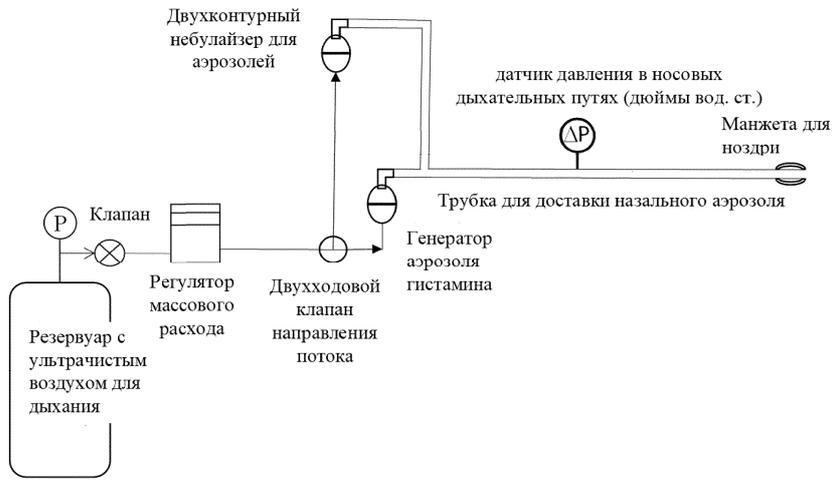


Фиг. 1

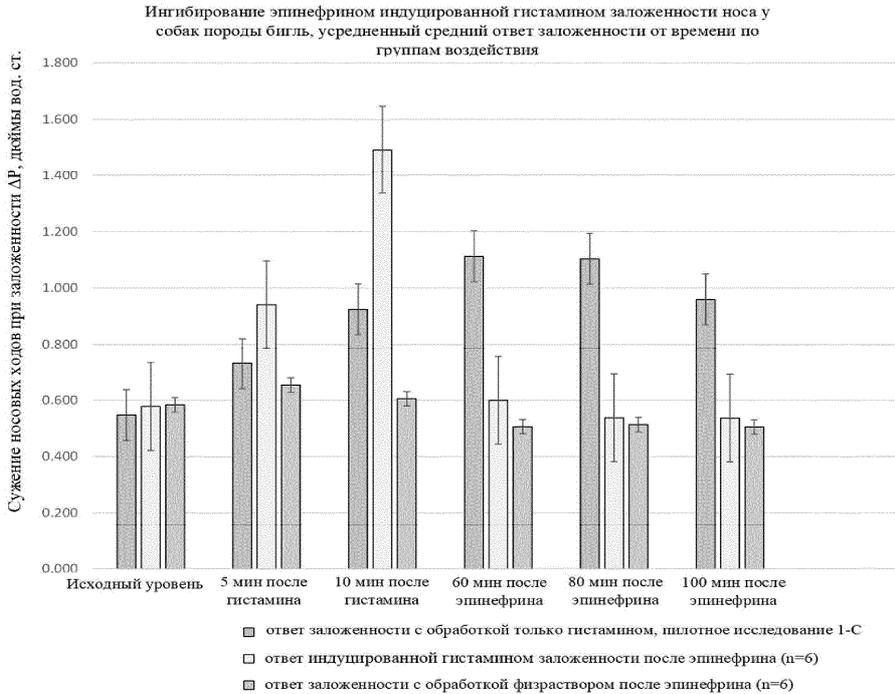


Фиг. 2

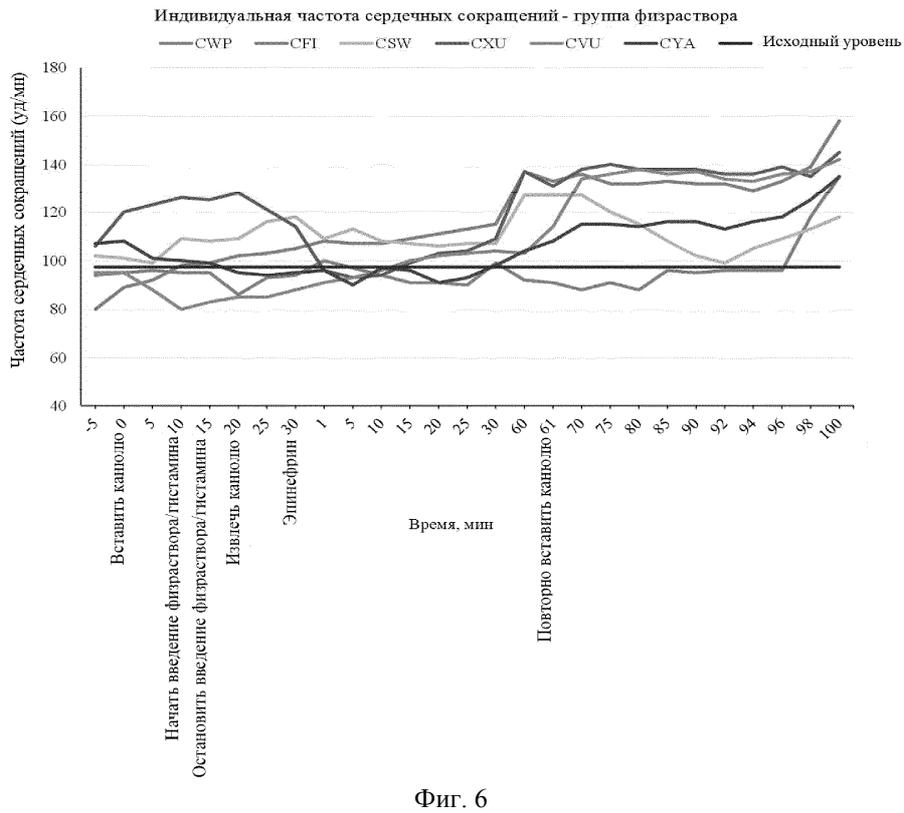
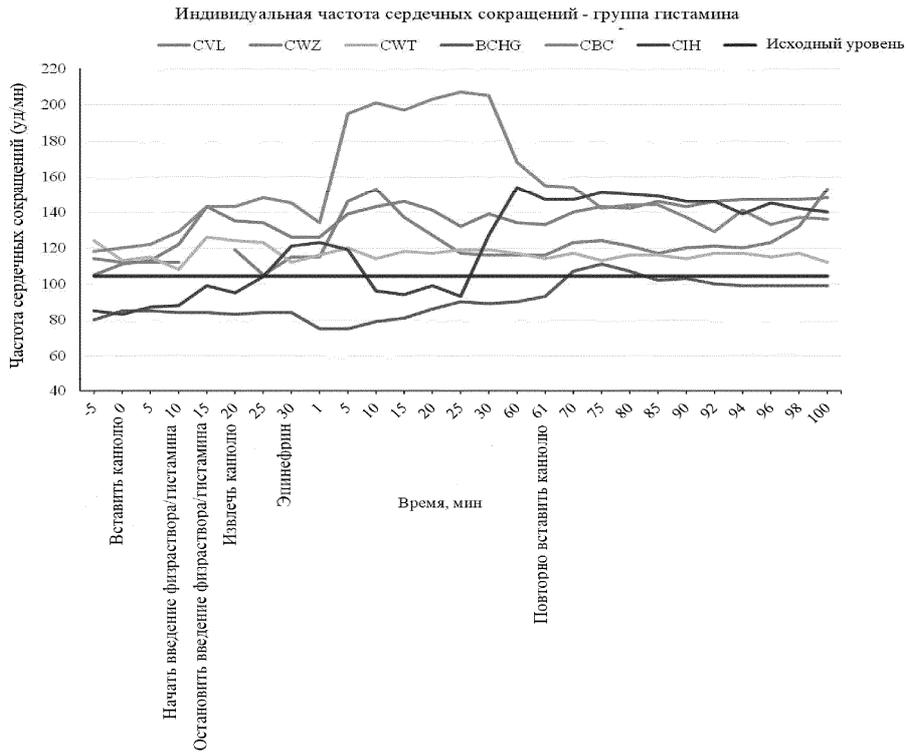
Тест-система заложенности носовых ходов у собак MESA

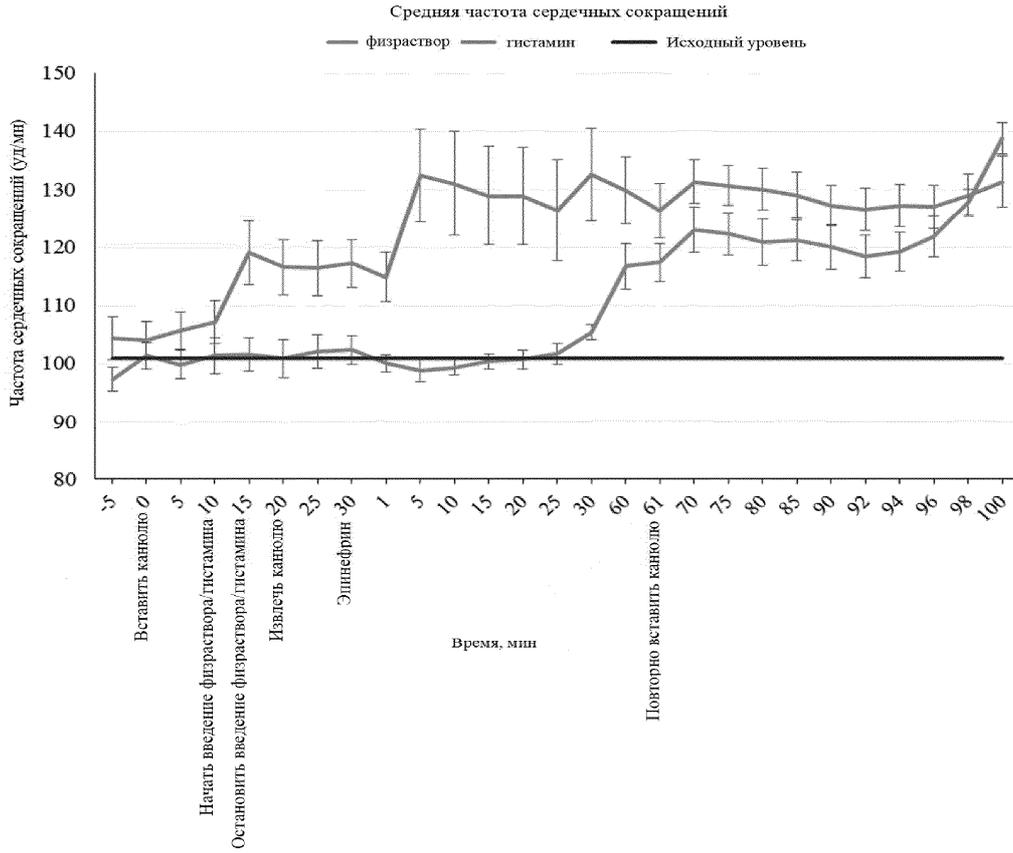


Фиг. 3

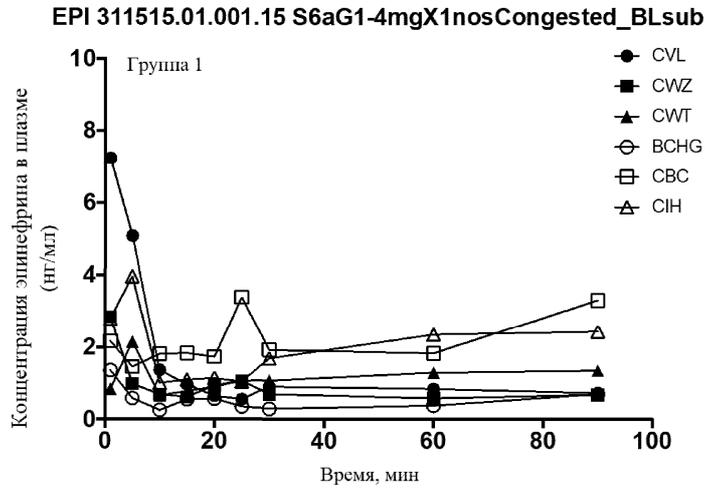


Фиг. 4



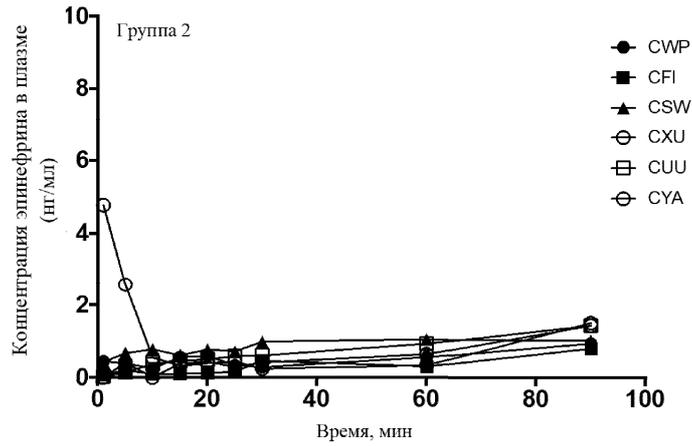


Фиг. 7

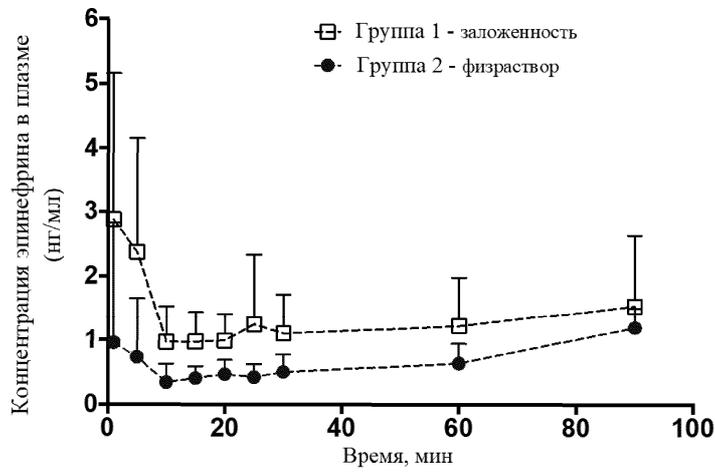


Фиг. 8

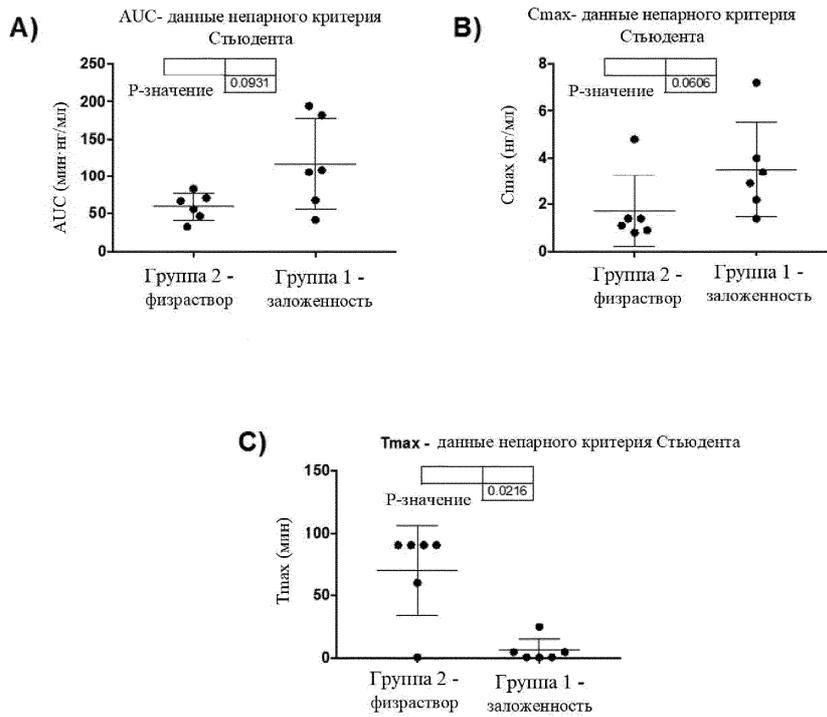
EPI 311515.01.001.15 S6aG2-4mgX1nosSaline_BLsub



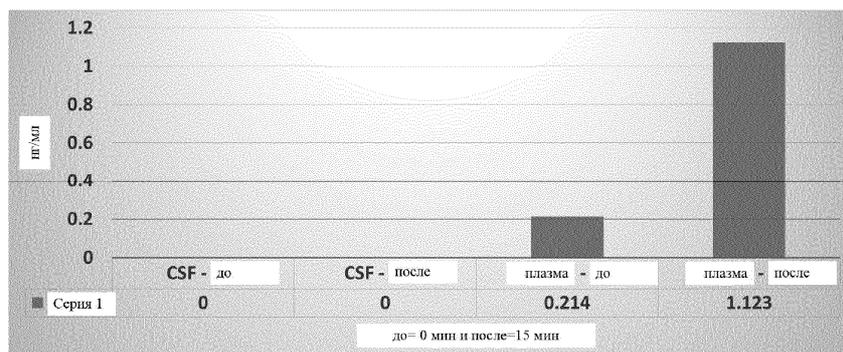
Фиг. 9



Фиг. 10



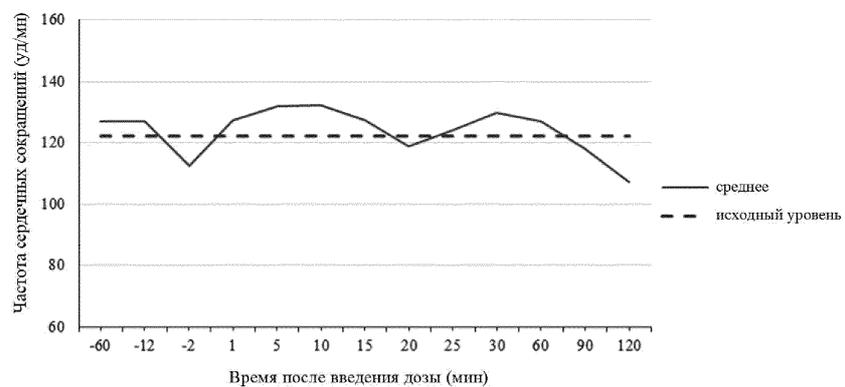
Фиг. 11



Фиг. 12

4 мг

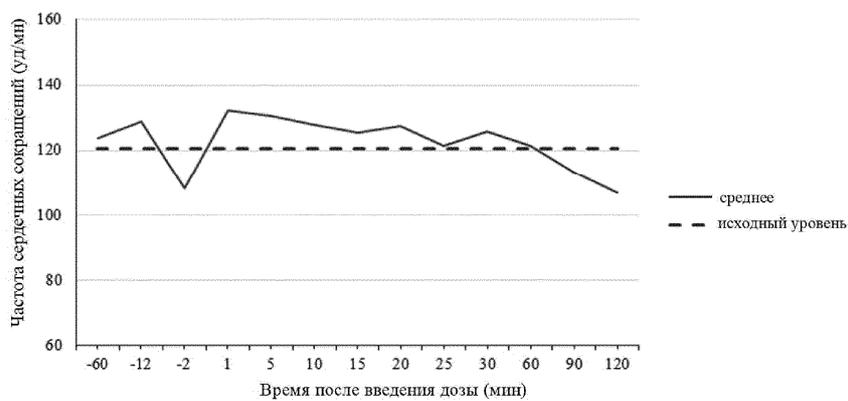
Среднее общего исследования



Фиг. 13

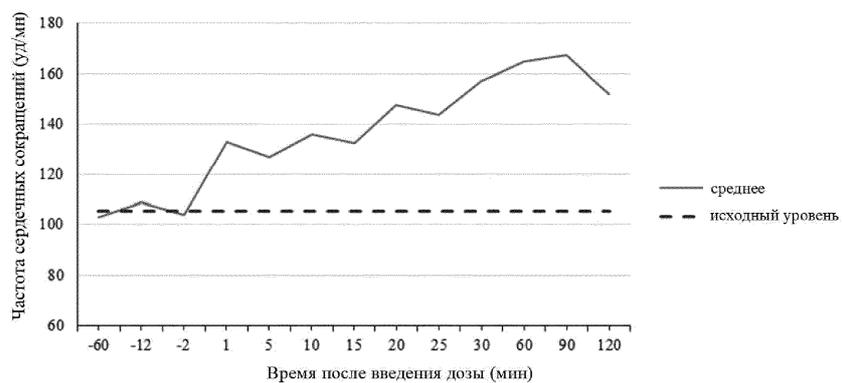
5 мг

Среднее общего исследования

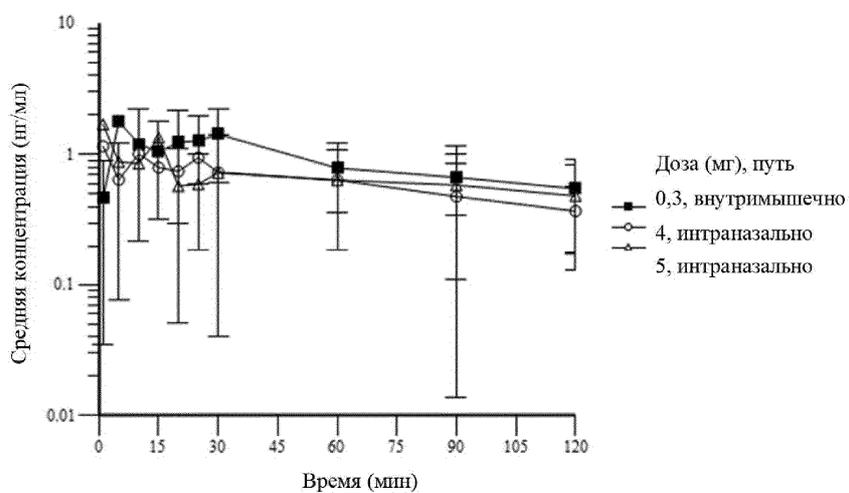


Фиг. 14

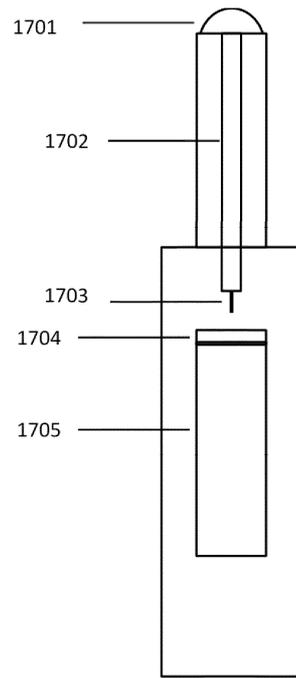
ЕpiPen® 0,3 мг
Среднее общего исследования



Фиг. 15



Фиг. 16



Фиг. 17

