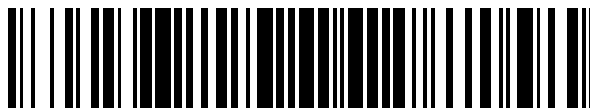


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 791 775**

21 Número de solicitud: 202090032

51 Int. Cl.:

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61P 27/14 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A2

22 Fecha de presentación:

06.02.2019

30 Prioridad:

06.02.2018 US 15/890,131

21.12.2018 US 62/784,057

14.06.2018 US 62/685,049

21.09.2018 US 62/734,550

43 Fecha de publicación de la solicitud:

05.11.2020

71 Solicitantes:

AEGIS THERAPEUTICS, LLC (50.0%)
Bernardo Plaza Court, Suite 353
92128 San Diego CA California US y
ARS PHARMACEUTICALS INC (50.0%)

72 Inventor/es:

LOWENTHAL, Richard;
MAGGIO, Edward T.;
BELL, Robert G. y
SHAH, Pratik

74 Agente/Representante:

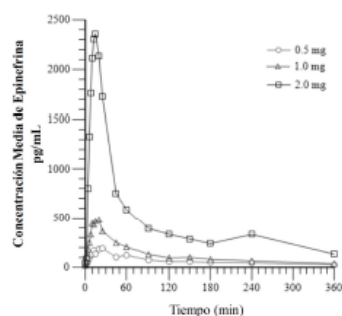
CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

54 Título: **FORMULACIONES DE EPINEFRINA INTRANASAL Y MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES**

57 Resumen:

Se proporcionan productos farmacológicos adaptados para la administración nasal que comprenden formulaciones con dispositivos Epinefrina y que comprenden tales formulaciones. También se proporcionan métodos para tratar la anafilaxis con productos de Epinefrina.

Figura 4. Concentraciones Medias de la Epinefrina en Plasma con Epinefrina Intranasal Descritas en el Ejemplo 2B.



DESCRIPCIÓN

FORMULACIONES DE EPINEFRINA INTRANASAL Y MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES

5 REFERENCIA CRUZADA

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente de EE. UU. No. 15/890.131 presentada el 6 de febrero de 2018; y la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos No. 62/784.057 presentada el 21 de diciembre de 2018; cada uno de los cuales se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

10

CAMPO DE LA INVENCIÓN

En este documento se describen formulaciones de Epinefrina intranasal (IN) y métodos para usar tales formulaciones en el tratamiento de afecciones o enfermedades.

15 CAMPO DE LA INVENCIÓN

La anafilaxia es una emergencia médica que puede requerir medidas de reanimación, tales como el manejo de las vías respiratorias, oxígeno suplementario, grandes volúmenes de fluidos intravenosos y una estrecha monitorización. La administración de Epinefrina es el tratamiento de elección. Existe la necesidad de métodos sin aguja y no invasivos para la dosificación de Epinefrina. Aquí se proporcionan métodos, formulaciones y dispositivos para el tratamiento de la anafilaxia y otras afecciones.

20

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

En el presente documento se describen métodos, formulaciones farmacéuticas de Epinefrina y métodos de uso de las mismas en el tratamiento de afecciones tales como reacciones de hipersensibilidad de tipo 1 (reacción alérgica sistémica), asma y paro cardíaco.

25

La anafilaxia es una reacción de hipersensibilidad tipo 1 severa y potencialmente mortal (reacción alérgica sistémica) que afecta a muchos sistemas corporales, con un inicio rápido que suele promediar entre aproximadamente 5 y 30 minutos después de la exposición intravenosa a un antígeno y aproximadamente 2 horas después exposición oral. La anafilaxia es el resultado de la liberación de mediadores inflamatorios y citocinas de los mastocitos y basófilos, generalmente debido a una reacción inmunológica, pero a veces debido a mecanismos no inmunológicos. Las áreas más comunes del cuerpo afectado incluyen: piel (80-90%), respiratoria (70%), gastrointestinal (30-45%), corazón y vasculatura (10-45%) y sistema nervioso central (10-15 %) con dos o más personas involucradas en un solo episodio.

30

35

La anafilaxia es una emergencia médica que puede requerir medidas de reanimación, tales

como el manejo de las vías respiratorias, oxígeno suplementario, grandes volúmenes de fluidos intravenosos y una estrecha vigilancia. La administración de Epinefrina es el tratamiento de elección con antihistamínicos y esteroides (por ejemplo, dexametasona) que se usan a menudo como complementos. Debido a las preocupaciones de la anafilaxia bifásica, a menudo se requiere un período de observación en el hospital de entre 2 y 24 horas para las personas una vez que han vuelto a la normalidad.

La Epinefrina (adrenalina, (*R*)-4-(1-Hidroxi-2-(metilamino)etil)benzeno-1,2-diol) es el tratamiento primario para la anafilaxia sin contraindicación absoluta para su uso. Actualmente, la Epinefrina se administra como una solución administrada por inyección, preferiblemente en el muslo anterolateral medio tan pronto como se sospeche anafilaxia. La inyección puede repetirse cada 5 a 15 minutos si no hay respuesta suficiente. Se necesita una segunda dosis en el 16-35% de los episodios, pero rara vez se requieren más de dos dosis. Se prefiere la vía intramuscular sobre la administración subcutánea porque esta última puede tener una absorción retardada de Epinefrina. Sin embargo, aunque solo se informan efectos adversos menores de la Epinefrina (temblores, ansiedad, dolores de cabeza y palpitaciones), ha habido numerosos informes de las exposiciones altamente variables de los productos de inyección dependiendo de la ubicación de la inyección (intramuscular o subcutánea) y otros factores como el índice de masa corporal (BMI).

Existe una necesidad significativa en la comunidad médica de desarrollar productos que ayuden a mejorar el manejo clínico de la anafilaxia en un entorno fuera del hospital. Si bien la Epinefrina es efectiva cuando se administra por inyección intramuscular, existe evidencia publicada de que la farmacocinética es muy variable dependiendo del sitio de la inyección, ya sea intramuscular o subcutánea. También ha habido problemas importantes de calidad del producto con los autoinyectores aprobados que utilizan tecnologías complejas, lo que ha dado lugar a muchos retiros del mercado de estos productos por parte de la FDA en los Estados Unidos. Los autoinyectores de Epinefrina, como EpiPen®, también son difíciles de transportar y requieren capacitación y tiempo para administrarse adecuadamente en una situación potencialmente mortal.

La necesidad de métodos alternativos, sin aguja y no invasivos para la dosificación de Epinefrina están bien documentados, ya que muchos pacientes tienen miedo a la inyección y, como resultado, son reacios a usar un autoinyector de cualquier tipo. Además, los autoinyectores son grandes y pesados, por lo que muchos pacientes que lo necesitan no tienen un inyector de Epinefrina en su presencia en todo momento. También existe una reticencia bien documentada a autoadministrarse una dosis en entornos públicos.

Por lo tanto, existe la necesidad de métodos mejorados o alternativos para dosificar Epinefrina en una situación de emergencia, así como formulaciones y dispositivos mejorados o alternativos. Las mejoras deseables incluyen: individualmente y en combinaciones,

conveniencia (intranasal versus intramuscular), administración más rápida, dosificación más confiable, más consistente, sin aguja, dosis más discreta en público y administrable por un individuo no capacitado o no profesional.

Por consiguiente, en el presente documento se proporcionan métodos, formulaciones y dispositivos para el tratamiento de anafilaxia y otras afecciones que comprenden administrar una formulación intranasal de Epinefrina usando un pequeño dispositivo de aspersor de dosis unitaria compacta.

En un aspecto, se describe en el presente documento una formulación farmacéutica nasal en aerosol que comprende entre aproximadamente 0.40 mg y aproximadamente 2.4 mg de Epinefrina, o una sal de la misma. En otro aspecto, se describe en el presente documento una formulación farmacéutica nasal en aerosol que comprende entre aproximadamente 0.40 mg y aproximadamente 2.4 mg de Epinefrina, o una sal de la misma, en una dosis única de la formulación farmacéutica nasal en aerosol. En otro aspecto, se describe en el presente documento una formulación farmacéutica nasal en aerosol que comprende entre aproximadamente 0.40 mg y aproximadamente 2.4 mg de Epinefrina, o una sal de la misma, en una formulación farmacéutica nasal en aerosol de dosis única. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica nasal en aerosol comprende entre aproximadamente 0.40 mg y aproximadamente 2.0 mg de Epinefrina, o una sal de la misma. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica nasal en aerosol comprende entre aproximadamente 0.40 mg y aproximadamente 1.8 mg de Epinefrina, o una sal de la misma. En algunas realizaciones, una dosis única de la formulación farmacéutica nasal en aerosol comprende entre aproximadamente 0.5 mg y aproximadamente 2.0 mg de Epinefrina, o una sal de la misma. En algunas realizaciones, una dosis única de la formulación farmacéutica nasal en aerosol comprende entre aproximadamente 0.5 mg y aproximadamente 1.5 mg de Epinefrina, o una sal de la misma. En algunas realizaciones, una dosis única de la formulación farmacéutica nasal en aerosol comprende entre aproximadamente 0.5 mg y aproximadamente 0.7 mg de Epinefrina, o una sal de la misma. En algunas realizaciones, una dosis única de la formulación farmacéutica nasal en aerosol comprende aproximadamente 1.0 mg de Epinefrina, o una sal de la misma. En algunas realizaciones, una dosis única de la formulación farmacéutica nasal en aerosol comprende entre aproximadamente 1.3 mg y aproximadamente 1.5 mg de Epinefrina, o una sal de la misma. En algunas realizaciones, la administración intranasal de una dosis única de la formulación farmacéutica nasal en aerosol a un sujeto proporciona una concentración de Epinefrina en plasma que son eficaces para el tratamiento de una reacción de hipersensibilidad aguda. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica nasal en aerosol es una solución acuosa, suspensión acuosa, emulsión acuosa, solución no acuosa, suspensiones no acuosas, emulsión no acuosa o polvo seco.

En un aspecto, se describe en el presente documento una formulación nasal en aerosol que

comprende entre aproximadamente 0.40 mg y aproximadamente 2.4 mg por dosis de Epinefrina, o una sal de la misma, dispensada desde el dispositivo. En algunas realizaciones, se describe en el presente documento una formulación nasal en aerosol que comprende entre aproximadamente 0.5 mg y aproximadamente 2.0 mg de Epinefrina, o una sal de la misma, por dosis dispensada desde el dispositivo; entre aproximadamente 0.5 mg y aproximadamente 1.5 mg de Epinefrina, o una sal de la misma, por dosis dispensada desde el dispositivo; entre aproximadamente 0.5 mg y aproximadamente 0.7 mg de Epinefrina, o una sal de la misma, por dosis dispensada desde el dispositivo; de aproximadamente 1.0 mg de Epinefrina, o una sal de la misma, por dosis dispensada desde el dispositivo; o entre aproximadamente 1.3 mg y aproximadamente 1.5 mg de Epinefrina, o una sal de la misma, por dosis dispensada desde el dispositivo. En algunas realizaciones, una dosis única de la formulación nasal en aerosol cuando se administra por vía intranasal proporciona concentraciones plasmáticas de Epinefrina que son eficaces para el tratamiento de una reacción de hipersensibilidad aguda. En algunas realizaciones, la Epinefrina o su sal está presente en la formulación farmacéutica en una cantidad eficaz para el tratamiento de una reacción de hipersensibilidad aguda. En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol es una solución acuosa, suspensión acuosa, emulsión acuosa, solución no acuosa, suspensión no acuosa o emulsión no acuosa.

En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol comprende entre aproximadamente 1 mg/mL y aproximadamente 40 mg/mL de Epinefrina, o una sal de la misma, por dosis. En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol comprende entre aproximadamente 5 mg/mL y aproximadamente 40 mg/mL de Epinefrina, o una sal de la misma, por dosis. En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol comprende entre aproximadamente 1 mg/mL y aproximadamente 20 mg/mL de Epinefrina, o una sal de la misma, por dosis. En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol comprende entre aproximadamente 3 mg/mL y aproximadamente 20 mg/mL de Epinefrina, o una sal de la misma, por dosis. En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol comprende entre aproximadamente 3 mg/mL y aproximadamente 15 mg/mL de Epinefrina, o una sal de la misma, por dosis. En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol comprende aproximadamente 3 mg/mL, aproximadamente 4 mg/mL, aproximadamente 5 mg/mL, aproximadamente 6 mg/mL, aproximadamente 7 mg/mL, aproximadamente 8 mg/mL, aproximadamente 9 mg/mL, aproximadamente 10 mg/mL, aproximadamente 11 mg/mL, aproximadamente 12 mg/mL, aproximadamente 13 mg/mL, aproximadamente 14 mg/mL, aproximadamente 15 mg/mL, aproximadamente 16 mg/mL, aproximadamente 17 mg/mL, aproximadamente 18 mg/mL, aproximadamente 19 mg/mL, o aproximadamente 20 mg/mL de Epinefrina, o una sal de los mismos, por dosis. En algunas realizaciones, una dosis de la formulación de aerosol nasal comprende aproximadamente 100 µL de la formulación de Epinefrina nasal en aerosol descrita aquí.

En algunas realizaciones, una formulación de aerosol nasal descrita en el presente documento comprende aproximadamente 1 mg/mL a aproximadamente 40 mg/mL de Epinefrina, o una sal de la misma. En algunas realizaciones, una formulación nasal en aerosol descrita en el presente documento comprende aproximadamente 1 mg/mL a aproximadamente 20 mg/mL de Epinefrina, o una sal de la misma. En algunas realizaciones, una formulación de aerosol nasal descrita en el presente documento comprende aproximadamente 1 mg/mL a aproximadamente 18 mg/mL de Epinefrina, o una sal de la misma. En algunas realizaciones, una formulación de aerosol nasal descrita en el presente documento comprende aproximadamente 1 mg/mL, aproximadamente 2 mg/mL, aproximadamente 3 mg/mL, aproximadamente 4 mg/mL, aproximadamente 5 mg/mL, aproximadamente 6 mg/mL, aproximadamente 7 mg/mL, aproximadamente 8 mg/mL, aproximadamente 9 mg/mL, aproximadamente 10 mg/mL, aproximadamente 11 mg/mL, aproximadamente 12 mg/mL, aproximadamente 13 mg/mL, aproximadamente 14 mg/mL, aproximadamente 15 mg/mL, aproximadamente 16 mg/mL, aproximadamente 17 mg/mL, aproximadamente 18 mg/mL, aproximadamente 19 mg/mL, o aproximadamente 20 mg/mL de Epinefrina, o una sal de los mismos. En algunas realizaciones, una formulación de aerosol nasal descrita en el presente documento comprende aproximadamente 3 mg/mL, aproximadamente 5 mg/mL, aproximadamente 6 mg/mL, aproximadamente 6.5 mg/mL, aproximadamente 7 mg/mL, aproximadamente 7.5 mg/mL, aproximadamente 8 mg/mL, aproximadamente 8.5 mg/mL, aproximadamente 9 mg/mL, aproximadamente 9.5 mg/mL, aproximadamente 10 mg/mL, aproximadamente 10.5 mg/mL, aproximadamente 11 mg/mL, aproximadamente 11.5 mg/mL, aproximadamente 12 mg/mL, aproximadamente 12.5 mg/mL, aproximadamente 13 mg/mL, aproximadamente 13.5 mg/mL, aproximadamente 14 mg/mL, aproximadamente 14.5 mg/mL o aproximadamente 15 mg/mL de Epinefrina, o una sal de los mismos. En algunas realizaciones, una formulación nasal en aerosol descrita en el presente documento comprende aproximadamente 10 mg/mL de Epinefrina, o una sal de la misma. En algunas realizaciones, una formulación de aerosol nasal descrita en el presente documento comprende aproximadamente 6 mg/mL a aproximadamente 8 mg/mL de Epinefrina, o una sal de la misma. En algunas realizaciones, una formulación nasal en aerosol descrita en el presente documento comprende aproximadamente 13 mg/mL a aproximadamente 15 mg/mL de Epinefrina, o una sal de la misma. En algunas realizaciones, una dosis de la formulación de aerosol nasal comprende aproximadamente 100 μ L de la formulación de Epinefrina nasal en aerosol descrita aquí.

En algunas realizaciones, una dosis de aproximadamente 100 μ L de la formulación nasal en aerosol descrita en este documento comprende de 1 mg/mL a aproximadamente 40 mg/mL de Epinefrina, o una sal de la misma. En algunas realizaciones, una dosis de aproximadamente 100 μ L de la formulación nasal en aerosol descrita en el presente documento comprende 1 mg/mL a 20 mg/mL de Epinefrina, o una sal de la misma. En algunas realizaciones, una dosis

de aproximadamente 100 μL de la formulación de aerosol nasal descrita en el presente documento comprende 3 mg/mL, 3.5 mg/mL, 4 mg/mL, 4.5 mg/mL, 5 mg/mL, 6 mg/mL, 6.5 mg./mL, 7 mg/mL, 7.5 mg/mL, 8 mg/mL, 8.5 mg/mL, 9 mg/mL, 9.5 mg/mL, 10 mg/mL, 10.5 mg/mL, 11 mg/mL, 11.5 mg/mL, 12 mg/mL, 12.5 mg/mL, 13 mg/mL, 13.5 mg/mL, 14 mg/mL, 14.5 mg/mL o 15 mg/mL de Epinefrina, o una sal de los mismos.

En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol comprende uno o más potenciadores de la absorción.

En algunas realizaciones, la formulación de aerosol nasal proporciona una farmacocinética similar a la inyección intramuscular (IM) cuando la inyección IM se dosifica en el muslo lateral, o absorción similar a la subcutánea (SC) o en medio.

En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol proporciona absorción similar a la inyección intramuscular (IM).

En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol proporciona absorción similar a la subcutánea (SC) y el perfil farmacocinético de SC tiene una C_{max} de al menos 100 pg/mL y $\text{AUC}_{0-240\text{min}}$ de 150 h*pg/mL.

En algunas realizaciones, la administración intranasal de una dosis única de la formulación farmacéutica nasal en aerosol a un sujeto proporciona una absorción similar a la inyección intramuscular (IM).

En algunas realizaciones, la formulación de aerosol nasal cuando se administra a un sujeto produce una o más de las siguientes características farmacocinéticas: tanto una media de $\text{AUC}_{0-20\text{min}}$ y AUC_{0-t} son al menos el 80% de $\text{AUC}_{0-20\text{min}}$ y AUC_{0-t} de lo que una inyección intramuscular de 0.3 mg rinde; una media de C_{max} que es al menos el 80% de la C_{max} y no más del 150% de la C_{max} de lo que una inyección intramuscular de 0.3 mg rinde; una media de t_{max} de menos de 45 minutos; o Absorción similar a la inyección IM en condiciones óptimas de dosificación en el muslo. En algunas realizaciones, la formulación de aerosol nasal cuando se administra a un sujeto produce una o más de las siguientes características farmacocinéticas: ambas una media de $\text{AUC}_{0-20\text{min}}$ y AUC_{0-t} son al menos el 80% de la $\text{AUC}_{0-20\text{min}}$ y AUC_{0-t} de lo que una inyección intramuscular de 0.3 mg rinde; una media de C_{max} que es al menos el 80% de la C_{max} y no más del 150% de la C_{max} de lo que una inyección intramuscular de 0.3 mg rinde; una media de t_{max} de menos de 45 minutos; y absorción como inyección IM en condiciones óptimas de dosificación en el muslo.

En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol cuando se administra a un sujeto produce una o más de las siguientes características farmacocinéticas: ambas una media de $\text{AUC}_{0-20\text{min}}$ y AUC_{0-t} son al menos el 80% de la $\text{AUC}_{0-20\text{min}}$ y AUC_{0-t} de lo que una inyección intramuscular de 0.15 mg rinde; una media de C_{max} que es al menos el 80% de la C_{max} y no más del 150% de la C_{max} de lo que una inyección intramuscular de 0.15 mg rinde; una media de t_{max} de menos de 45 minutos; o la absorción como inyección IM en condiciones óptimas de

dosificación en el muslo. En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol cuando se administra a un sujeto produce una o más de las siguientes características farmacocinéticas: ambas una media de $AUC_{0-20\text{min}}$ y AUC_{0-t} son al menos el 80% de la $AUC_{0-20\text{min}}$ y AUC_{0-t} de lo que una inyección intramuscular de 0.15 mg rinde; una media de C_{max} que es al menos el 80% de la C_{max} y no más del 150% de la C_{max} de lo que una inyección intramuscular de 0.15 mg rinde; una media de t_{max} de menos de 45 minutos; y absorción como inyección IM en condiciones óptimas de dosificación en el muslo.

En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol cuando se administra a un sujeto produce una o más de las siguientes características farmacocinéticas: ambas una media de $AUC_{0-20\text{min}}$ y AUC_{0-t} son al menos el 80% de la $AUC_{0-20\text{min}}$ y AUC_{0-t} de lo que una inyección intramuscular de 0.5 mg rinde; una media de C_{max} que es al menos el 80% de la C_{max} y no más del 150% de la C_{max} de lo que una inyección intramuscular de 0.5 mg rinde; una media de t_{max} de menos de 45 minutos; o la absorción como inyección IM en condiciones óptimas de dosificación en el muslo. En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol cuando se

administra a un sujeto produce una o más de las siguientes características farmacocinéticas: ambas una media de $AUC_{0-20\text{min}}$ y AUC_{0-t} son al menos el 80% de la $AUC_{0-20\text{min}}$ y AUC_{0-t} de lo que una inyección intramuscular de 0.5 mg rinde; una media de C_{max} que es al menos el 80% de la C_{max} y no más del 150% de la C_{max} de lo que una inyección intramuscular de 0.5 mg rinde; una media de t_{max} de menos de 45 minutos; y absorción como inyección IM en condiciones óptimas de dosificación en el muslo.

En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol comprende entre aproximadamente 0.5 y aproximadamente 1.1 equivalencias molares de ácido por cada mol de Epinefrina. En algunas realizaciones, el ácido es ácido adípico, cloruro de amonio, ácido cítrico, ácido acético, ácido clorhídrico, ácido láctico, ácido fosfórico, ácido propiónico, ácido sulfúrico o ácido tartárico. En algunas realizaciones, el ácido es ácido clorhídrico. En algunas realizaciones, no se agrega base a la formulación nasal en aerosol durante su preparación. En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol tiene un pH entre aproximadamente 2.0 y aproximadamente 6.0. En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol tiene un pH de aproximadamente 4.0.

En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol comprende entre aproximadamente 5 mg/mL y aproximadamente 40 mg/mL por dosis de Epinefrina, o una sal de la misma. En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol comprende entre aproximadamente 0.9 mg y aproximadamente 2.40 mg por dosis dispensada desde el dispositivo de Epinefrina, o una sal de la misma. En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol comprende entre aproximadamente 0.5 mg y aproximadamente 2.0 mg por dosis dispensada desde el dispositivo de Epinefrina, o una sal de la misma. En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol comprende entre aproximadamente 0.9 mg y aproximadamente 1.5 mg por dosis

dispensada desde el dispositivo de Epinefrina, o una sal de la misma. En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol comprende entre aproximadamente 0.75 mg y aproximadamente 1.5 mg por dosis dispensados desde el dispositivo de Epinefrina, o una sal de la misma. En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol comprende entre aproximadamente 0.45 mg y aproximadamente 1.15 mg por dosis dispensada desde el dispositivo de Epinefrina, o una sal de la misma. En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol comprende entre aproximadamente 1.0 mg y aproximadamente 2.0 mg por dosis dispensada desde el dispositivo de Epinefrina, o una sal de la misma. En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol comprende entre aproximadamente 0.5 mg y aproximadamente 2.0 mg de Epinefrina, o una sal de la misma, por dosis dispensada desde el dispositivo. En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol comprende entre aproximadamente 0.5 mg y aproximadamente 1.5 mg de Epinefrina, o una sal de la misma, por dosis dispensada desde el dispositivo. En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol comprende entre aproximadamente 0.5 mg y aproximadamente 0.7 mg de Epinefrina, o una sal de la misma, por dosis dispensada desde el dispositivo. En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol comprende aproximadamente 1.0 mg de Epinefrina, o una sal de la misma, por dosis dispensada desde el dispositivo. En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol comprende entre aproximadamente 1.3 mg y aproximadamente 1.5 mg de Epinefrina, o una sal de la misma, por dosis dispensada desde el dispositivo.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica nasal en aerosol comprende uno o más agentes potenciadores de la absorción; y opcionalmente uno o más agentes seleccionados de agentes de isotonicidad; agentes estabilizadores; conservadores agentes para enmascarar el sabor; modificadores de viscosidad; antioxidantes tampones y agentes de ajuste de pH; en donde el pH de la formulación farmacéutica nasal en aerosol se encuentra entre aproximadamente 2.0 y aproximadamente 6.0.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica nasal en aerosol tiene un pH entre aproximadamente 3.0y aproximadamente 5.0. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica nasal en aerosol tiene un pH de aproximadamente 4.0. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica nasal en aerosol comprende agentes de ajuste de pH. En algunas realizaciones, el agente de ajuste de pH es un ácido, una base, un tampón o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el ácido es ácido adípico, cloruro de amonio, ácido cítrico, ácido acético, ácido clorhídrico, ácido láctico, ácido fosfórico, ácido propiónico, ácido sulfúrico o ácido tartárico; la base es hidróxido de sodio, citrato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio; y el tampón es un tampón fosfato, tampón acetato o tampón citrato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica nasal en aerosol comprende entre aproximadamente 0.5 y aproximadamente 1.1 equivalencias molares de ácido por cada mol de Epinefrina. En algunas realizaciones, el ácido es ácido clorhídrico.

En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol comprende uno o más potenciadores de la absorción seleccionados de dodecil maltosido, cloruro de benzalconio, ácido oleico o una sal del mismo, polisorbato 20, polisorbato 80 y lauril sulfato de sodio.

En algunas realizaciones, la formulación comprende uno o más potenciadores de absorción seleccionados de alcohol, aprotinina, cloruro de benzalconio, alcohol bencílico, ácido cáprico, ceramidas, cloruro de cetilpiridinio, quitosano, ciclodextrinas, ácido desoxicólico, decanoilo, dimetil sulfóxido, monooleato de glicerilo, glicofurol, glicofurol, esfingosinas glicosiladas, ácidos glicirretínicos, 2-Hidroxipropil- β -ciclodextrina, laureth-9, ácido láurico, lauroil carnitina, lisofosfatidilcolina, mentol, poloxámero 407 o F68, poli-L-arginina, polioxietilén-9-lauril éter, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, lanolina, aceite mineral ligero, ácido linoleico, mentol, ácido mirístico, alcohol miristílico, ácido oleico o una sal del mismo, alcohol oleílico, ácido palmítico, polisorbato 20, polisorbato 80, propilenglicol, alquiléteres de polioxietilén, polioxilglicéridos, pirrolidona, quillaia saponina, ácido salicílico, sal de sodio, β -sitosterol β -D-glucósido, lauril sulfato de sodio, sacarosa cocoato, ácido taurocólico, ácido taurodesoxicólico, ácido taurodihidrofusídico, timol, tricaprilina, trioleína y alquilsacáridos.

En algunas realizaciones, la formulación comprende uno o más potenciadores de la absorción seleccionados de dodecil maltosido, cloruro de benzalconio, ácido oleico o una sal del mismo, polisorbato 20, polisorbato 80 y lauril sulfato de sodio.

En algunas realizaciones, el uno o más potenciadores de absorción son: de aproximadamente 0.005% (p/v) a aproximadamente 2.5% (p/v) de dodecil maltosido; o de aproximadamente 0.001 (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de cloruro de benzalconio; o de aproximadamente 0.001 (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de ácido oléico, o sales de los mismos; o una combinación de aproximadamente 0.005% (p/v) a aproximadamente 2.5% (p/v) de dodecil maltosido y aproximadamente de 0.001 (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de cloruro de benzalconio; o una combinación de aproximadamente 0.005% (p/v) a aproximadamente 2.5% (p/v) de dodecil maltosido y aproximadamente 0.001 (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de ácido oléico, o sales de los mismos; o una combinación de aproximadamente 0.001 (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de cloruro de benzalconio y aproximadamente 0.001 (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de ácido oléico, o sales de los mismos.

En algunas realizaciones, el uno o más potenciadores de absorción son: de aproximadamente 0.005% (p/v) a aproximadamente 0.08% (p/v) de cloruro de benzalconio; o de aproximadamente 0.01% (p/v) a aproximadamente 0.06% (p/v) de cloruro de benzalconio; o de aproximadamente 0.01% (p/v) a aproximadamente 0.04% (p/v) de cloruro de benzalconio; en donde el cloruro de benzalconio es el único agente potenciador de la absorción en la formulación o está presente en la formulación con uno o más agentes potenciadores de la absorción adicionales.

En algunas realizaciones, la formulación comprende un conservador. En algunas realizaciones,

el conservador es cloruro de benzalconio.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica nasal en aerosol comprende un agente de isotonicidad. En algunas realizaciones, el agente de isotonicidad es dextrosa, glicerina, manitol, cloruro de potasio o cloruro de sodio. En algunas realizaciones, el agente de isotonicidad es cloruro de sodio.

En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol comprende adicionalmente un agente estabilizante. En algunas realizaciones, el agente estabilizante es ácido etilendiaminotetra acético (EDTA) o una sal del mismo. En algunas realizaciones, el EDTA es EDTA disódico. En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol comprende de aproximadamente 0.001% (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de EDTA disódico.

En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol comprende adicionalmente un conservador. En algunas realizaciones, el conservador es cloruro de benzalconio.

En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol comprende uno o más potenciadores de la absorción seleccionados de alquilglicósidos, cloruro de benzalconio, ácido oléico, o sales de los mismos, polisorbato 20, polisorbato 80, laurilsulfato de sodio, ciclodextrinas, cadenua media de y larga ácidos grasos, o sus sales, ácidos grasos saturados e insaturados, o sus sales, alcohol, glicerina, propilenglicol, PEG 300/400 y alcohol bencílico.

En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol comprende además un antioxidante.

En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol comprende además un antioxidante seleccionado de alfa tocoferol, ácido araquidónico, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, cloruro de bencetonio, bromuro de bencetonio, cloruro de benzalconio, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), ácido cáprico, ácido caproico, dióxido de carbono, cloruro de cetilpiridio, agentes quelantes, derivados de quitosano, monohidrato de ácido cítrico, aminopropionato de dodecil dimetil, ácido enanthic, ácido eritórico, oleato de etil, ácido fumárico, oleato de glicerol, monoestearato de glicerilo, ácido láurico, limoneno, ácido linolénico, lisina, ácido málico, mentol, metionina, monotioglicerol, ácido mirístico, ácido oléico, ácido palmítico, ácido pelargónico, aceite de menta, ácido fosfórico, polisorbatos, metabisulfito de potasio, ácido propiónico, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, caprato de sodio, sodio desoxicolato, desoxiglicolato de sodio, formaldehído de sodio sulfoxilato, glicocolato de sodio, hidroxibenzoyal de sodio aminocaprilato, laurilsulfato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio, taurocolato de sodio, tiosulfato de sodio, ácido esteárico, dióxido de azufre y una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol comprende además sinergistas con los antioxidantes seleccionados de monohidrato de ácido cítrico, ácido tartárico, timol, tocoferol (alfa tocoferol), tocopherasol, vitamina E y succinato de polietilén glicol de vitamina E y una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol comprende además potenciadores

de permeación seleccionados de alcohol, ácido araquidónico, cloruro de bencetonio, bromuro de bencetonio, cloruro de benzalconio, ácido cáprico, ácido caproico, carvona, cloruro de cetilpiridio, quitosanos, ácido cítrico, 6-ciclohexil-1-hexil- β -D-maltopiranosido, n-decil- β -D-maltopiranosido, dimetil sulfóxido, dodecil dimetil aminopropionato, 1-en-dodecil- β -D-maltopiranosido, dodecilpolietilglicoléter, edetato dihidrato disódico, ácido enanthico, monooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, glicofuro, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, ácido pelargónico, lanolina, ácido láurico, aceite mineral ligero, limoneno, linácido oléico, lisina, mentol, ácido mirístico, alcohol mirístico, ácido oléico, alcohol oleílico, ácido palmítico, aceite de menta, alquiléteres de polioxietilén, polioxilglicéridos, polisorbato, pirrolidona, caprato de sodio, desoxicolato de sodio, desoxicolato de sodio, glicocolato de sodio, aminocaprilato de hidroxibenzoyal de sodio, laurilsulfato de sodio, taurocolato de sodio, ácido esteárico, timol, tricaprilina, trioleína, ácido undecilénico y una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol comprende: aproximadamente de 0.005% (p/v) a aproximadamente 2.5% (p/v) de dodecil maltosido; de aproximadamente 0.001 (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de cloruro de benzalconio; de aproximadamente 0.001 (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de ácido oléico, o sales de los mismos; una combinación de aproximadamente 0.005% (p/v) a aproximadamente 2.5% (p/v) de dodecil maltosido y aproximadamente 0.001 (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de cloruro de benzalconio; una combinación de aproximadamente 0.005% (p/v) a aproximadamente 2.5% (p/v) de dodecil maltosido y aproximadamente 0.001 (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de ácido oléico, o sales de los mismos; o una combinación de aproximadamente 0.001 (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de cloruro de benzalconio y aproximadamente 0.001 (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de ácido oléico, o sales de los mismos: o una combinación de aproximadamente 0.001 (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de cloruro de benzalconio y aproximadamente 0.001 (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de ácido oléico, o sales de los mismos y del 0.001% al 1% de metabisulfito de sodio; o una combinación de aproximadamente 0.001 (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de cloruro de benzalconio y aproximadamente 0.001 (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de ácido oléico, o sales de los mismos y aproximadamente 0.001% a 10% de polisorbato 80 y del 0.001% al 1% de metabisulfito de sodio; o una combinación de aproximadamente 0.001 (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de cloruro de benzalconio y aproximadamente 0.001 (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de ácido oléico, o sales de los mismos y aproximadamente 0.001% a 10% de polisorbato 80 y del 0.001% al 1% de metabisulfito de sodio y del 0.001% al 1% de ácido cítrico.

En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol comprende: de aproximadamente 0.005% (p/v) a aproximadamente 0.08% (p/v) de cloruro de benzalconio; de aproximadamente 0.01% (p/v) a aproximadamente 0.06% (p/v) de cloruro de benzalconio; o de aproximadamente

0.01% (p/v) a aproximadamente 0.04% (p/v) de cloruro de benzalconio; en donde el cloruro de benzalconio es el único agente potenciador de la absorción en la formulación nasal en aerosol o está presente en la formulación con uno o más agentes potenciadores de la absorción adicionales.

- 5 En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol comprende: de aproximadamente 0.001% al 1% de cualquiera de los antioxidantes descritos aquí, o una combinación de cualquiera de los antioxidantes descritos aquí.

En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol comprende un agente tamponador. Los agentes tamponantes incluyen, entre otros, ácido adípico, ácido bórico, carbonato de calcio, hidróxido de calcio, lactato de calcio, fosfato de calcio, tribásico, monohidrato de ácido cítrico, fosfato de sodio dibásico, dietanolamina, glicina, ácido maleico, ácido málico, metionina, fosfato de sodio monobásico, monoetanolamina, glutamato monosódico, ácido fosfórico, citrato de potasio, acetato de sodio, bicarbonato de sodio, borato de sodio, carbonato de sodio, dihidrato de citrato de sodio, hidróxido de sodio, lactato de sodio y trietanolamina.

- 15 En un aspecto, se proporciona aquí un método de tratamiento de una afección mediada por receptores adrenérgicos que comprende la administración intranasal de cualquiera de las formulaciones como se describe aquí. En algunas realizaciones, la condición se elige entre una reacción de hipersensibilidad de tipo 1 (reacción alérgica sistémica), un ataque asmático agudo, paro cardíaco y síndrome de Stokes-Adams. En algunas realizaciones, la condición es
- 20 una reacción de hipersensibilidad de tipo 1 (reacción alérgica sistémica). En algunas realizaciones, la reacción de hipersensibilidad tipo 1 se elige entre asma alérgica, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, anafilaxia, angioedema, urticaria, eosinofilia, alergia a medicamentos y alergia alimentaria. En algunas realizaciones, la alergia a medicamentos es una alergia a antibióticos.

- 25 En un aspecto, se describe en el presente documento una formulación de aerosol nasal que comprende Epinefrina o una sal de la misma, que cuando se administra a un sujeto produce una o más de las siguientes características farmacocinéticas.: ambas una media de $AUC_{0-20\text{min}}$ y AUC_{0-t} son al menos el 80% de la $AUC_{0-20\text{min}}$ y AUC_{0-t} de lo que una inyección intramuscular de 0.3 mg rinde; una media de C_{max} que es al menos el 80% de la C_{max} y no más
- 30 del 150% de la C_{max} de lo que una inyección intramuscular de 0.3 mg rinde; una media de t_{max} de menos de 45 minutos; o la absorción como inyección IM en condiciones óptimas de dosificación en el muslo. En otro aspecto, se describe en el presente documento una formulación de aerosol nasal que comprende Epinefrina o una sal de la misma, que cuando se administra a un sujeto produce una o más de las siguientes características farmacocinéticas:
- 35 ambas una media de $AUC_{0-20\text{min}}$ y AUC_{0-t} son al menos el 80% de la $AUC_{0-20\text{min}}$ y AUC_{0-t} de lo que una inyección intramuscular de 0.3 mg rinde; una media de C_{max} que es al menos el 80% de la C_{max} y no más del 150% de la C_{max} de lo que una inyección intramuscular de 0.3 mg

rinde; una media de $t_{\max}$ de menos de 45 minutos; y absorción como inyección IM en condiciones óptimas de dosificación en el muslo.

En otro aspecto, se describe en el presente documento una formulación de aerosol nasal que comprende Epinefrina o una sal de la misma, que cuando se administra a un sujeto produce

- 5 una o más de las siguientes características farmacocinéticas: ambas una media de $AUC_{0-20\min}$ y AUC_{0-t} son al menos el 80% de la $AUC_{0-20\min}$ y AUC_{0-t} de lo que una inyección intramuscular de 0.15 mg rinde; una media de $C_{\max}$ que es al menos el 80% de la $C_{\max}$ y no más del 150% de la $C_{\max}$ de lo que una inyección intramuscular de 0.15 mg rinde; una media de $t_{\max}$ de menos de 45 minutos; o la absorción como inyección IM en condiciones óptimas de dosificación en el
- 10 muslo. En otro aspecto, se describe en el presente documento una formulación de aerosol nasal que comprende Epinefrina o una sal de la misma, que cuando se administra a un sujeto produce una o más de las siguientes características farmacocinéticas: ambas una media de $AUC_{0-20\min}$ y AUC_{0-t} son al menos el 80% de la $AUC_{0-20\min}$ y AUC_{0-t} de lo que una inyección intramuscular de 0.15 mg rinde; una media de $C_{\max}$ que es al menos el 80% de la $C_{\max}$ y no
- 15 más del 150% de la $C_{\max}$ de lo que una inyección intramuscular de 0.15 mg rinde; una media de $t_{\max}$ de menos de 45 minutos; y absorción como inyección IM en condiciones óptimas de dosificación en el muslo.

En otro aspecto más, descrito aquí es una formulación de aerosol nasal que comprende Epinefrina o una sal de la misma, que cuando se administra a un sujeto produce una o más de

20 las siguientes características farmacocinéticas: ambas una media de $AUC_{0-20\min}$ y AUC_{0-t} son al menos el 80% de la $AUC_{0-20\min}$ y AUC_{0-t} de lo que una inyección intramuscular de 0.5 mg rinde; una media de $C_{\max}$ que es al menos el 80% de la $C_{\max}$ y no más del 150% de la $C_{\max}$ de lo que una inyección intramuscular de 0.5 mg rinde; una media de $t_{\max}$ de menos de 45 minutos; o la absorción como inyección IM en condiciones óptimas de dosificación en el muslo.

- 25 En algunas realizaciones, la formulación de aerosol nasal es una formulación farmacéutica.

En algunas realizaciones, la Epinefrina o sales de la misma está presente en la formulación nasal en aerosol en una cantidad eficaz para el tratamiento de una reacción de hipersensibilidad aguda.

- En algunas realizaciones, la administración intranasal de una dosis única de la formulación
- 30 farmacéutica nasal en aerosol a un sujeto proporciona una concentración de Epinefrina en plasma que es eficaz para el tratamiento de una reacción de hipersensibilidad aguda. En algunas realizaciones, una dosis única de la formulación farmacéutica nasal en aerosol comprende entre aproximadamente 0.5 mg y aproximadamente 2.0 mg de Epinefrina, o una sal de la misma. En algunas realizaciones, una dosis única de la formulación farmacéutica
- 35 nasal en aerosol comprende entre aproximadamente 0.5 mg y aproximadamente 1.5 mg de Epinefrina, o una sal de la misma. En algunas realizaciones, una dosis única de la formulación farmacéutica nasal en aerosol comprende entre aproximadamente 0.5 mg y aproximadamente

0.7 mg de Epinefrina, o una sal de la misma. En algunas realizaciones, una dosis única de la formulación farmacéutica nasal en aerosol comprende aproximadamente 1.0 mg de Epinefrina, o una sal de la misma. En algunas realizaciones, una dosis única de la formulación farmacéutica nasal en aerosol comprende entre aproximadamente 1.3 mg y aproximadamente 1.5 mg de Epinefrina, o una sal de la misma. En algunas realizaciones, la formulación es una solución acuosa, suspensión acuosa, emulsión acuosa, solución no acuosa, suspensión no acuosa, emulsión no acuosa, inhaladores de dosis medida a presión o polvo seco.

En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol es una solución acuosa, suspensiones acuosas, emulsión acuosa, solución no acuosa, suspensión no acuosa o emulsión no acuosa.

En algunas realizaciones, la formulación de aerosol nasal tiene una farmacocinética similar a la inyección intramuscular (IM) cuando la inyección IM se dosifica en el muslo lateral, o absorción similar a la subcutánea (SC) o en medio.

En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol tiene una absorción similar a la subcutánea (SC) y el perfil farmacocinético SC tiene una C_{max} de al menos 100 pg/mL y AUC_{0-240min} de 150 h*pg/mL.

En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol tiene absorción intramuscular (IM) similar a la inyección.

En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol comprende un potenciador de la absorción.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica nasal en aerosol comprende uno o más agentes potenciadores de la absorción; y opcionalmente uno o más agentes seleccionados de agentes de isotonicidad; agentes estabilizadores; conservadores agentes para enmascarar el sabor; modificadores de viscosidad; antioxidantes tampones y agentes de ajuste de pH; en donde el pH de la formulación farmacéutica nasal en aerosol se encuentra entre aproximadamente 2.0 y aproximadamente 6.0. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica nasal en aerosol tiene un pH entre aproximadamente 3.0 y aproximadamente 5.0. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica nasal en aerosol tiene un pH de aproximadamente 4.0.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica nasal en aerosol comprende agentes de ajuste de pH. En algunas realizaciones, el agente de ajuste de pH es un ácido, una base, un tampón o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el ácido es ácido adípico, cloruro de amonio, ácido cítrico, ácido acético, ácido clorhídrico, ácido láctico, ácido fosfórico, ácido propiónico, ácido sulfúrico o ácido tartárico; la base es hidróxido de sodio, citrato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio; y el tampón es un tampón fosfato, tampón acetato o tampón citrato.

En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol comprende entre aproximadamente

0.5 y aproximadamente 1.1 equivalencias molares de ácido a cada mol de Epinefrina. En algunas realizaciones, el ácido es ácido adípico, cloruro de amonio, ácido cítrico, ácido acético, ácido clorhídrico, ácido láctico, ácido fosfórico, ácido propiónico, ácido sulfúrico o ácido tartárico. En algunas realizaciones, el ácido es ácido clorhídrico. En algunas realizaciones, no se agrega base a la formulación durante su preparación. En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol tiene un pH entre aproximadamente 2.0 y aproximadamente 6.0. En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol tiene un pH de aproximadamente 4.0.

En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol comprende entre aproximadamente 5 mg/mL y aproximadamente 40 mg/mL por dosis de Epinefrina, o una sal de la misma. En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol comprende entre aproximadamente 0.40 mg y aproximadamente 2.40 mg por dosis dispensada del dispositivo de Epinefrina, o una sal de la misma. En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol comprende entre aproximadamente 0.9 mg y aproximadamente 2.40 mg por dosis dispensada del dispositivo de Epinefrina, o una sal de la misma. En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol comprende entre aproximadamente 0.5 mg y aproximadamente 2.0 mg por dosis dispensada del dispositivo de Epinefrina, o una sal de la misma. En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol comprende entre aproximadamente 0.9 mg y aproximadamente 1.5 mg por dosis dispensada del dispositivo de Epinefrina, o una sal de la misma. En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol comprende entre aproximadamente 0.75 mg y aproximadamente 1.5 mg por dosis dispensada del dispositivo de Epinefrina, o una sal de la misma. En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol comprende entre aproximadamente 0.45 mg y aproximadamente 1.15 mg por dosis dispensada del dispositivo de Epinefrina, o una sal de la misma. En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol comprende entre aproximadamente 1.0 mg y aproximadamente 2.0 mg por dosis dispensada del dispositivo de Epinefrina, o una sal de la misma.

En algunas realizaciones, la formulación de aerosol nasal comprende uno o más potenciadores de la absorción seleccionados de alcohol, aprotinina, cloruro de benzalconio, alcohol bencílico, ácido cáprico, ceramidas, cloruro de cetilpiridinio, quitosano, ciclodextrinas, ácido desoxicólico, decanoilo, dimetil sulfóxido, monooleato de glicerilo, glicofurol, glicofurol, esfingosinas glicosiladas, ácidos glicirretínicos, 2-Hidroxipropil- β -ciclodextrina, laureth-9, ácido láurico, lauroil carnitina, lisofosfatidilcolina, mentol, poloxámero 407 o F68, poli-L-arginina, polioxietilén-9-lauril éter, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, lanolina, aceite mineral ligero, linácido oléico, mentol, ácido mirístico, alcohol mirístico, ácido oléico, alcohol oleílico, ácido palmítico, polisorbato 20, polisorbato 80, propilenglicol, alquiléteres de polioxietileno, polioxilglicéridos, pirrolidona, quillaia saponina, ácido salicílico, sal de sodio, β -sitosterol β -D-glucósido, lauril sulfato de sodio, sacarosa cocoato, ácido taurocólico, ácido taurodesoxicólico,

ácido taurodihidrofusídico, timol, tricaprilina, trioleína y alquilsacáridos.

En algunas realizaciones, la formulación de aerosol nasal comprende uno o más potenciadores de absorción seleccionados de dodecil maltosido, cloruro de benzalconio, ácido oléico, o sales de los mismos, polisorbato 20, polisorbato 80, y lauril sulfato de sodio.

- 5 En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol comprende: de aproximadamente 0.005% (p/v) a aproximadamente 2.5% (p/v) de dodecil maltosido; de aproximadamente 0.001 (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de cloruro de benzalconio; de aproximadamente 0.001 (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de ácido oléico, o sales de los mismos; una combinación de aproximadamente 0.005% (p/v) a aproximadamente 2.5% (p/v) de dodecil maltosido y
- 10 aproximadamente 0.001 (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de cloruro de benzalconio; una combinación de aproximadamente 0.005% (p/v) a aproximadamente 2.5% (p/v) de dodecil maltosido y aproximadamente 0.001 (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de ácido oléico, o sales de los mismos; o una combinación de aproximadamente 0.001 (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de cloruro de benzalconio y aproximadamente 0.001 (p/v) a aproximadamente 1% (p/v)
- 15 de ácido oléico, o sales de los mismos y aproximadamente 0.001 al 1% de un antioxidante (por ejemplo, metabisulfito de sodio). En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol comprende: de aproximadamente 0.005% (p/v) a aproximadamente 2.5% (p/v) de dodecil maltosido; de aproximadamente 0.001 (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de cloruro de benzalconio; de aproximadamente 0.001 (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de ácido oléico, o
- 20 sales de los mismos; una combinación de aproximadamente 0.005% (p/v) a aproximadamente 2.5% (p/v) de dodecil maltosido y aproximadamente 0.001 (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de cloruro de benzalconio; una combinación de aproximadamente 0.005% (p/v) a aproximadamente 2.5% (p/v) de dodecil maltosido y aproximadamente 0.001 (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de ácido oléico, o sales de los mismos; o una combinación de
- 25 aproximadamente 0.001 (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de cloruro de benzalconio y aproximadamente 0.001 (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de ácido oléico, o sales de los mismos. En algunas realizaciones, la formulación nasal en aerosol comprende: de aproximadamente 0.005% (p/v) a aproximadamente 0.08% (p/v) de cloruro de benzalconio; de aproximadamente 0.01% (p/v) a aproximadamente 0.06% (p/v) de cloruro de benzalconio; o de
- 30 aproximadamente 0.01% (p/v) a aproximadamente 0.04% (p/v) de cloruro de benzalconio; en donde el cloruro de benzalconio es el único agente potenciador de la absorción en la formulación del aerosol nasal o está presente en la formulación con uno o más agentes potenciadores de la absorción adicionales.

- 35 En algunas realizaciones, la formulación de aerosol nasal comprende adicionalmente un agente estabilizante. En algunas realizaciones, el agente estabilizante es ácido etilendiaminotetra acético (EDTA) o una sal del mismo. En algunas realizaciones, el EDTA es EDTA disódico. En algunas realizaciones, el EDTA está presente en una cantidad que es de

aproximadamente 0.001% a aproximadamente 1%.

En algunas realizaciones, la formulación de aerosol nasal comprende adicionalmente un conservador. En algunas realizaciones, el conservador es cloruro de benzalconio.

En un aspecto, se describe en el presente documento un método de tratamiento de una
5 afección mediada por receptores adrenérgicos que comprende la administración intranasal de cualquiera de las formulaciones descritas en el presente documento. En algunas realizaciones, la condición se elige entre una reacción de hipersensibilidad de tipo 1 (reacción alérgica sistémica), un ataque asmático agudo, paro cardíaco y síndrome de Stokes-Adams. En algunas realizaciones, la condición es una reacción de hipersensibilidad de tipo 1 (reacción
10 alérgica sistémica). En algunas realizaciones, la reacción de hipersensibilidad tipo 1 se elige entre asma alérgica, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, anafilaxia, angioedema, urticaria, eosinofilia, alergia a medicamentos y alergia alimentaria. En algunas realizaciones, la alergia a medicamentos es una alergia a antibióticos.

En otro aspecto, se describe en el presente documento un método de tratamiento de anafilaxia
15 que comprende la administración intranasal de una formulación intranasal de Epinefrina en una cantidad inferior a aproximadamente 2.0 mg. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica nasal comprende entre aproximadamente 0.5 mg y aproximadamente 1.5 mg de Epinefrina, o una sal de la misma. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica nasal comprende entre aproximadamente 0.5 mg y aproximadamente 0.7 mg de Epinefrina, o una
20 sal de la misma. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica nasal comprende aproximadamente 1.0 mg de Epinefrina, o una sal de la misma. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica nasal comprende entre aproximadamente 1.3 mg y aproximadamente 1.5 mg de Epinefrina, o una sal de la misma.

En algunas realizaciones de los métodos de tratamientos, la formulación intranasal comprende:
25 uno o más agentes potenciadores de la absorción; un agente de isotonicidad; un agente estabilizante; un conservador un antioxidante opcional; y agentes de ajuste de pH opcionales. En algunas realizaciones de los métodos de tratamiento, el uno o más agentes potenciadores de la absorción se seleccionan de: dodecil maltosido; cloruro de benzalconio; ácido oléico, o sales de los mismos; lauril sulfato de sodio; una combinación de dodecil maltosido y cloruro de
30 benzalconio; una combinación de dodecil maltosido y ácido oléico, o sales de los mismos; y una combinación de cloruro de benzalconio y ácido oléico, o sales de los mismos. En algunas realizaciones de los métodos de tratamiento, el uno o más agentes potenciadores de la absorción se seleccionan de: aproximadamente 0.005% (p/v) a aproximadamente 2.5% (p/v) de dodecil maltosido; de aproximadamente 0.001 (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de cloruro
35 de benzalconio; de aproximadamente 0.001 (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de ácido oléico, o sales de los mismos; una combinación de aproximadamente 0.005% (p/v) a aproximadamente 2.5% (p/v) de dodecil maltosido y aproximadamente 0.001 (p/v) a

aproximadamente 1% (p/v) de cloruro de benzalconio; una combinación de aproximadamente 0.005% (p/v) a aproximadamente 2.5% (p/v) de dodecil maltosido y aproximadamente 0.001 (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de ácido oléico, o sales de los mismos; o una combinación de aproximadamente 0.001 (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de cloruro de benzalconio y aproximadamente 0.001 (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de ácido oléico, o sales de los mismos. En algunas realizaciones de los métodos de tratamiento, la formulación comprende: de aproximadamente 0.005% (p/v) a aproximadamente 0.08% (p/v) de cloruro de benzalconio; de aproximadamente 0.01% (p/v) a aproximadamente 0.06% (p/v) de cloruro de benzalconio; o de aproximadamente 0.01% (p/v) a aproximadamente 0.04% (p/v) de cloruro de benzalconio; en donde el cloruro de benzalconio es el único agente potenciador de la absorción en la formulación o está presente en la formulación con uno o más agentes potenciadores de la absorción. En algunas realizaciones de los métodos de tratamiento, el agente de isotonicidad es cloruro de sodio. En algunas realizaciones de los métodos de tratamiento, el agente estabilizante es EDTA. En algunas realizaciones de los métodos de tratamiento, el agente estabilizante es EDTA en una cantidad de aproximadamente 0.001% (p/v) a aproximadamente 1% (p/v). En algunas realizaciones de los métodos de tratamiento, el conservador es cloruro de benzalconio. En algunas realizaciones de los métodos de tratamiento, el conservador es cloruro de benzalconio en una cantidad de aproximadamente 0.001% (p/v) a aproximadamente 1% (p/v).

Los artículos de fabricación, que incluyen material de empaque, una formulación de aerosol nasal descrita en este documento dentro del material de empaque, una etiqueta que indica que la formulación de aerosol nasal se usa para el tratamiento de cualquiera de las Condiciones descritas en este documento (por ejemplo, anafilaxia) están provistos.

Otros objetos, características y ventajas de las composiciones y métodos descritos en este documento serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. Sin embargo, debe entenderse que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican realizaciones específicas, se dan solo a modo de ilustración, ya que diversos cambios y modificaciones dentro del alcance espiritual de la divulgación instantánea serán evidentes para los expertos en el arte de esta descripción detallada.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1 muestra el área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo en el tiempo 0-120 minutos (AUC_{0-120 min}) de absorción de Epinefrina a diferentes dosis y vías de administración como se describe en la Srisawat *et al.*, "A preliminary study de intranasal Epinefrina administration as a potential route for anaphylaxis treatment," *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2016 Mar;34(1):38-43, descrito a continuación.

Figura 2 muestra las gráficas de concentración de Epinefrina en plasma versus tiempo

después de la administración de solución salina IN, Epinefrina IN a 5 mg, y Epinefrina IM a 0.3 mg, como se describe en la Srisawat *et al.*

Figura 3 muestra las concentraciones medias de Epinefrina en plasma por encima de las curvas basales (pg/mL) frente al tiempo (min) del primer estudio clínico descrito en el Ejemplo 2A que compara 0.3 mg de Epinefrina IM y IN; la curva con el cuadrado representa IM, y la curva con círculos, IN.

Figura 4 muestra las concentraciones medias de Epinefrina en plasma por encima de las curvas basales (pg/mL) frente al tiempo (min) del segundo estudio clínico descrito en el Ejemplo 2B que compara 0.5, 1.0. y 2.0 mg de Epinefrina IN. La curva con círculos representa 0.5 mg; la curva con triángulos, 1.0 mg, y la curva con cuadrados, 2.0 mg.

Figura 5 muestra los primeros 30 minutos de las concentraciones medias de Epinefrina en plasma por encima de las curvas basales (pg/mL) frente al tiempo (min) del segundo estudio clínico descrito en el Ejemplo 2B que compara 0.5, 1.0. y 2.0 mg de Epinefrina IN. La curva con círculos representa 0.5 mg; la curva con triángulos, 1.0 mg, y la curva con cuadrados, 2.0 mg.

Figura 6 repite los datos de la **Figura 4** y lo superpone con la curva de concentración plasmática media de frente al tiempo para la Epinefrina IM del primer estudio clínico descrito en el Ejemplo 2A.

Figura 7 repite los datos de la **Figura 5** y se superpone con los primeros 30 minutos de la curva de concentración plasmática media de frente al tiempo para la Epinefrina IM del primer estudio clínico descrito en el Ejemplo 2A.

Figura 8 muestra las concentraciones medias de Epinefrina en plasma por encima de las curvas basales (pg/mL) frente al tiempo (min) de la porción de biodisponibilidad comparativa del segundo estudio clínico descrito en el Ejemplo 2B, comparando 1.0 mg de Epinefrina IN (curva p/círculos) a 0.3 mg de Epinefrina IM (inyector automático de Epinefrina, curva p/triángulos).

Figura 9 muestra los primeros 30 minutos de las concentraciones medias de Epinefrina en plasma por encima de las curvas basales (pg/mL) frente al tiempo (min) de la porción de biodisponibilidad comparativa del segundo estudio clínico descrito en el Ejemplo 2B, comparando 1.0 mg de Epinefrina IN (curva p/círculos) a 0.3 mg de Epinefrina IM (EpiPen®, curva p/triángulos).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

En el presente documento se describen métodos y formulaciones útiles para el tratamiento de la anafilaxia y otras afecciones, que comprenden administrar una formulación intranasal de Epinefrina. También se proporcionan dispositivos adaptados para el suministro nasal de una formulación farmacéutica a un paciente, incluido el suministro único, de dosis múltiple y multidosis que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de Epinefrina y sus sales

farmacéuticamente aceptables.

La Epinefrina intranasal tiene una larga historia de uso en dosis bajas como descongestionante y como vasoconstrictor, a menudo formulado en combinación con anestésico, en cirugía nasal y nasal. Históricamente, la Epinefrina ha sido difícil de formular como una solución intranasal para el suministro sistémico. Ver, por ejemplo, Srisawat C *et al.*, "A preliminary study de intranasal Epinefrina administration as a potential route for anaphylaxis treatment," Asian Pac J Allergy Immunol, 2016 Mar;34(1):38-43. Srisawat mostró que la absorción sistémica significativa de Epinefrina a través de la vía IN se observó solo a 5 mg (ver **Figura 1**) y los parámetros farmacocinéticos de la Epinefrina IN incluso a 5 mg tampoco fueron significativamente diferentes de los del grupo de Epinefrina IM (ver Tabla 1. a cotinuación).

Tabla 1. Administración Intramuscular E Intranasal De Epinefrina (de Srisawat (2016)).

Media $\pm$ SD	Intramuscular (IM) Epinefrina 0.3 mg	Intranasal (IN) Epinefrina 5 mg
C_{base} (pg/mL)	35 $\pm$ 23	8 $\pm$ 6
C_{max} (pg/mL)	309 $\pm$ 88	386 $\pm$ 152
T_{max} (min)	67 $\pm$ 43	70 $\pm$ 17
AUC_{0-120 min} (ng*min/mL)	18.3 $\pm$ 9.3	19.4 $\pm$ 12.1

Figura 1 se reproduce de Srisawat C *et al.* y demuestra que Srisawat *et al.* no se observó un nivel sanguíneo de Epinefrina en el nivel de dosis intranasal de 2.5 mg y una cotinuación.

Además, la **Figura 2** muestra que incluso a una dosis de 5 mg, Srisawat no pudo hacer una formulación intranasal que pudiera alcanzar una concentración plasmática más alta que la Epinefrina intramuscular administrada por autoinyector en cualquier momento antes de aproximadamente 60 minutos, por lo tanto, la absorción durante los puntos críticos tempranos se retrasó cuando se necesita una absorción rápida para detener la reacción alérgica sistémica (anafilaxia). Esto es potencialmente perjudicial en afecciones graves, como la anafilaxia, donde es deseable un tratamiento inmediato y, por lo tanto, una farmacocinética similar a la inyección. El perfil PK de la inyección IM en el muslo se considera el método de dosificación óptimo por la literatura, dado que la mayor vascularización del músculo de la pierna permite una absorción y distribución más rápida de la Epinefrina, proporcionando un aumento rápido en los niveles plasmáticos para detener la reacción de anafilaxia mucho antes. que otras vías de administración. La **Figura 2** también muestra que la formulación de 5 mg de Srisawat, en contraste con la Epinefrina intramuscular administrada por autoinyector, se eliminó del plasma casi por completo en aproximadamente dos horas. Finalmente, se sabe que Epinefrina está asociada con efectos secundarios cardíacos relacionados con la dosis, incluido el infarto de miocardio, a dosis tan bajas como 0.3 a 0.5 mg por vía intramuscular; en consecuencia, dosis

tan altas como 5 mg probablemente serían riesgosas en la población general si existieran afecciones nasales que permitan una absorción excesiva. Por lo tanto, las preparaciones de dosis más bajas que evitarían tales riesgos se prefieren como una preparación nasal más segura.

- 5 En el presente documento se describen formulaciones intranasales de Epinefrina, y dispositivos de aerosol nasal que comprenden las formulaciones, que resuelven los problemas de intentos pasados. Diversos aspectos pueden contribuir al éxito de las formulaciones, dispositivos y métodos de uso descritos aquí.

- Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la formulación de Epinefrina en una solución acuosa con la adición apropiada de equivalencias molares de ácido a cada mol de dicha Epinefrina ayuda a solubilizar y estabilizar la Epinefrina. Esto permite que la formulación evite el uso de agentes tamponantes comúnmente utilizados en composiciones farmacéuticas acuosas para inyección, incluidos tampones de fosfato, acetato y citrato, que a veces se evitan en las formulaciones nasales descritas en el presente documento. Otras sales de Epinefrina, como el acetato de Epinefrina, el clorhidrato de Epinefrina, el tartrato de Epinefrina, el bitartrato de Epinefrina, el tartrato de hidrógeno de Epinefrina y el borato de Epinefrina también se pueden usar para formular soluciones acuosas de Epinefrina.

- Ciertas realizaciones de las formulaciones, dispositivos y métodos de uso descritos en el presente documento ofrecen ventajas sobre la Epinefrina formulada de otras maneras. La Epinefrina se considera un fármaco de índice terapéutico estrecho. Como catecolamina simpaticomimética, la Epinefrina tiene un índice terapéutico estrecho y se pueden asociar con su uso reacciones adversas graves que incluyen reacciones cardiovasculares y cerebrovasculares. Sin embargo, el uso de Epinefrina para esta indicación salva vidas y los beneficios de su uso superan los riesgos potenciales de seguridad. La formulación y administración intranasal es adecuada para la administración segura e indolora de medicamentos como Epinefrina por la uniformidad constante del contenido, la cantidad de administración y la absorción, minimizando así las reacciones adversas graves, incluidas las reacciones cardiovasculares y cerebrovasculares que pueden asociarse con su uso a través de mecanismos de inyección. Los pesos de inyección tienen baja variabilidad y entregan constantemente la dosis etiquetada.

- En un aspecto, se describe en el presente documento una composición farmacéutica que comprende: a) Epinefrina; y b) un alquilglicósido; en donde la composición farmacéutica se formula para la administración en el sistema circulatorio de un sujeto a través de la vía de administración intranasal, por inhalación o pulmonar. En algunas realizaciones, se describe en el presente documento una composición farmacéutica que comprende: a) Epinefrina; y b) un alquilglicósido; en donde la composición farmacéutica es un líquido formulado para administración intranasal.

En algunas realizaciones, el alquilglicósido tiene una cadena de alquilo que incluye entre 8 y 20 carbonos. En algunas realizaciones, el alquilglucósido se selecciona del grupo que consiste en undecil maltosido, dodecil maltosido, tridecil maltosido, tetradecil maltosido, sacarosa mono dodecanoato, sacarosa mono tridecanoato y sacarosa mono tetradecanoato. En algunas realizaciones, el alquilglicósido es dodecil-beta-D-maltosido. En algunas realizaciones, la concentración de alquilglicósido está entre aproximadamente 0.001% y 10.0% (p/v) En algunas realizaciones, la concentración de alquilglicósido está entre aproximadamente 0.05% y 0.5% (p/v).

En algunas realizaciones, la composición comprende además un agente potenciador de la penetración de membrana. En algunas realizaciones, el agente potenciador de la penetración de la membrana es un tensioactivo, una sal biliar, un fosfolípido, un alcohol, una enamina, una molécula anfipática de cadena larga, una molécula hidrófoba pequeña, sodio o un derivado de ácido salicílico, un éster de glicerol de ácido acetoacético, una ciclodextrina, ácidos grasos de cadenuna media de o larga, un agente quelante, un aminoácido o sales de los mismos, una enzima o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el agente potenciador de la penetración de la membrana se selecciona del grupo que consiste en ácido cítrico, citrato de sodio, propilenglicol, glicerina, ácido ascórbico, metabisulfito de sodio, ácido etilendiaminotetra acético (EDTA) disódico, cloruro de benzalconio, hidroxiquinolona, hidróxido de sodio, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el agente potenciador de la penetración de la membrana se selecciona del grupo que consiste en ácido cítrico, citrato de sodio, propilenglicol, glicerina, ácido ascórbico, metabisulfito de sodio, ácido etilendiaminotetra acético (EDTA) disódico, cloruro de benzalconio, hidróxido de sodio, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el agente potenciador de la penetración de membrana es cloruro de benzalconio, EDTA, o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, la composición proporciona una $C_{\max}$ para la Epinefrina en un sujeto que es aproximadamente 2 veces o mayor en comparación con la administración sin alquilglicósido.

En algunas realizaciones, la composición proporciona un $T_{\max}$ para la Epinefrina en un sujeto que es aproximadamente 2 veces o menos en comparación con la administración sin alquilglicósido.

En algunas realizaciones, la composición proporciona un $T_{\max}$ para la Epinefrina de aproximadamente 0.3 horas o menos en un sujeto.

En algunas realizaciones, la composición tiene un pH de aproximadamente 2.0 a 6.0. En algunas realizaciones, la composición tiene un pH de aproximadamente 2.0 a 5.0.

En otro aspecto, se describe en el presente documento un método para aumentar la biodisponibilidad de Epinefrina en un sujeto que comprende administrar a un sujeto una composición farmacéutica que comprende Epinefrina y un alquilglicósido, aumentando así la

biodisponibilidad de Epinefrina en el sujeto; en donde la composición farmacéutica se formula para la administración en el sistema circulatorio de un sujeto a través de la vía de administración intranasal, por inhalación o pulmonar. En algunas realizaciones, se describe en el presente documento un método para aumentar la biodisponibilidad de Epinefrina en un

5 sujeto que comprende administrar a un sujeto una composición farmacéutica que comprende Epinefrina y un alquilglicósido, aumentando así la biodisponibilidad de Epinefrina en el sujeto; en donde la composición farmacéutica es un líquido formulado para administración intranasal.

En algunas realizaciones, el aumento de la biodisponibilidad de Epinefrina permite que se administren cantidades de dosis más bajas de epeinephrina por vía intramuscular y sea eficaz

10 para tratar la anafilaxia. En algunas realizaciones, la exposición a dosis más grandes de Epinefrina puede provocar una sobredosis de Epinefrina. Existe un mayor interés y necesidad de desarrollar formas de dosificación de Epinefrina no invasivas alternativas que proporcionen concentraciones plasmáticas de Epinefrina equivalencias a las obtenidas por los autoinyectores de Epinefrina, disponibles en un rango de dosis, tienen una larga vida útil, y

15 están libres de ansiedad por agujas, posibilidad de error de administración, inyección no intencional y lesiones. Las formas de dosificación nasal de Epinefrina descritas en este documento ofrecen el potencial de ser alternativas no invasivas y fáciles de usar para el tratamiento de emergencia de primeros auxilios de la anafilaxia en entornos comunitarios.

En algunas realizaciones, el alquilglicósido tiene una cadena de alquilo que incluye entre 8 y

20 20 carbonos. En algunas realizaciones, el alquilglucósido se selecciona del grupo que consiste en undecil maltosido, dodecil maltosido, tridecil maltosido, tetradecil maltosido, sacarosa mono dodecanoato, sacarosa mono tridecanoato y sacarosa mono tetradecanoato. En algunas realizaciones, el alquilglicósido es dodecil-beta-D-maltosido. En algunas realizaciones, la concentración de alquilglicósido está entre aproximadamente 0.001% y 10.0% (p/v). En

25 algunas realizaciones, la concentración de alquilglicósido está entre aproximadamente 0.05% y 0.5% (p/v).

En algunas Realizaciones, la composición comprende además un agente potenciador de la penetración de membrana. En algunas Realizaciones, el agente que mejora la penetración de la membrana es un surfactante, una sal biliar, un fosfolípido, un alcohol, una enamina, una

30 molécula anfipática de cadena media y/o larga, una pequeña molécula hidrófoba, sodio o un derivado de ácido salicílico, un ácido glicerol éster de acetoacético, una ciclodextrina, ácidos grasos de cadena media o cadena larga, un agente quelante, un aminoácido o sales de los mismos, una enzima o una combinación de los mismos. En algunas Realizaciones, el agente que mejora la penetración de la membrana se selecciona del grupo que consiste en ácido

35 cítrico, citrato de sodio, propilenglicol, glicerina, ácido ascórbico, metabisulfito de sodio, ácido etilendiaminotetra acético (EDTA) disódico, cloruro de benzalconio, hidróxido de sodio, y combinaciones de los mismos. En algunas Realizaciones, el agente que mejora la penetración

de la membrana es cloruro de benzalconio, EDTA, o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, la composición proporciona una $C_{\max}$ para la Epinefrina en el sujeto que es aproximadamente 2 veces o mayor en comparación con la administración sin alquilglicósido.

- 5 En algunas realizaciones, la composición proporciona un $T_{\max}$ para la Epinefrina en el sujeto que es aproximadamente 2 veces o menos en comparación con la administración sin alquilglicósido.

En algunas realizaciones, la composición proporciona un $T_{\max}$ para la Epinefrina de aproximadamente 0.3 horas o menos en el sujeto.

- 10 En algunas realizaciones, la composición tiene un pH de aproximadamente 2.0 a 6.0. En algunas realizaciones, la composición tiene un pH de aproximadamente 2.0 a 5.0.

En algunas realizaciones, las composiciones descritas aquí son composiciones líquidas adecuadas para administración intranasal.

En un aspecto, la invención proporciona un método para aumentar la absorción de Epinefrina en el sistema circulatorio de un sujeto mediante la administración, por vía nasal, inhalación o vía de suministro pulmonar, de una composición que comprende: (a) Epinefrina; (b) una cantidad creciente de absorción de un alquilglicósido no iónico no tóxico adecuado que tiene un grupo alquilo hidrófobo unido por un enlace a un sacárido hidrófilo; y (c) un agente potenciador de la liberación de la mucosa.

- 15 El término "agente potenciador de la administración de la mucosa" incluye agentes que mejoran la liberación o solubilidad (por ejemplo, de un vehículo de administración de la formulación), velocidad de difusión, capacidad de penetración y tiempo, absorción, tiempo de residencia, estabilidad, vida media efectiva, niveles máximos o de concentración sostenida, aclaramiento y otras características deseadas de liberación de la mucosa (por ejemplo, medido en el sitio de entrega, o en un sitio de actividad objetivo seleccionado, como el torrente sanguíneo o el sistema nervioso central) de un compuesto(s) (por ejemplo, compuesto biológicamente activo). La mejora de la liberación de la mucosa puede ocurrir por cualquiera de una variedad de mecanismos, que incluyen, por ejemplo, aumentar la difusión, el transporte, la persistencia o la estabilidad del compuesto, aumentar la fluidez de la membrana, modular la disponibilidad o la acción del calcio y otros iones que regulan intracelular o permeación paracelular, solubilizando componentes de la membrana mucosa (por ejemplo, lípidos), cambiando los niveles de sulfhidrilo de proteína no proteica y en los tejidos mucosos, aumentando el flujo de agua a través de la superficie mucosa, modulando la fisiología de la unión epitelial, reduciendo la viscosidad de la mucosa que recubre el epitelio mucoso, reduciendo las tasas de depuración mucociliar, y otros mecanismos.

Los ejemplos de agentes potenciadores de la administración de la mucosa incluyen los siguientes agentes y cualquier combinación de los mismos:

- (a) un agente inhibidor de la agregación;
 - (b) un agente modificador de carga;
 - (c) un agente de control de pH;
 - (d) un agente inhibidor enzimático degradante;
 - 5 (e) un agente mucolítico o de eliminación de mucosa;
 - (f) un agente ciliostático;
 - (g) un agente potenciador de la penetración de membrana seleccionado entre:
 - (i) un tensioactivo;
 - (ii) una sal biliar;
 - 10 (iii) un aditivo fosfolípido, micela mixta, liposoma o vehículo;
 - (iv) un alcohol;
 - (v) una enamina;
 - (vi) un compuesto NO donador;
 - (vii) una molécula anfipática de cadena larga;
 - 15 (viii) un potenciador pequeño de penetración hidrofóbico;
 - (ix) sodio o un derivado de ácido salicílico;
 - (x) un éster de glicerol de ácido acetoacético;
 - (xi) un derivado de ciclodextrina o beta-ciclodextrina;
 - (xii) un ácido graso de cadena media;
 - 20 (xiii) un agente quelante;
 - (xiv) un aminoácido o sales del mismo;
 - (xv) un N-acetilaminoácido o sales del mismo;
 - (xvi) una enzima degradativa de un componente de membrana seleccionado;
 - (xvii) un inhibidor de la síntesis de ácidos grasos;
 - 25 (xviii) un inhibidor de la síntesis de colesterol; y
 - (ix) cualquier combinación de los agentes potenciadores de la penetración de membrana mencionados en (i)-(x);
 - (h) un agente modulador de la fisiología de la unión epitelial;
 - (i) un agente vasodilatador;
 - 30 (j) un agente potenciador del transporte selectivo; y
 - (k) un vehículo de suministro estabilizador, portador, mucoadhesivo, soporte o especies formadoras de complejos con los cuales el compuesto se combina, asocia, contiene, encapsula o une de manera efectiva dando como resultado la estabilización del compuesto para un suministro mejorado de la mucosa nasal, en donde la formulación del compuesto con
 - 35 los agentes potenciadores de la administración intranasal proporciona una mayor biodisponibilidad del compuesto en el plasma sanguíneo de un sujeto.
- Los agentes potenciadores de la administración de la mucosa adicionales incluyen, por

ejemplo, ácido cítrico, citrato de sodio, propilenglicol, glicerina, ácido ascórbico (por ejemplo, ácido L-ascórbico), metabisulfito de sodio, ácido etilendiaminotetra acético (EDTA) disódico, cloruro de benzalconio, hidróxido de sodio, y mezclas de los mismos. Por ejemplo, EDTA o sus sales (por ejemplo, sodio o potasio) se emplean en cantidades que varían de
 5 aproximadamente 0.01% a 2% en peso de la composición que contiene conservador de alquilsacárido.

En otro aspecto más, se describe en el presente documento una composición farmacéutica que tiene un alquiglicósido no iónico no tóxico adecuado que tiene un grupo alquilo hidrófobo unido por un enlace a un sacárido hidrófilo en combinación con un agente potenciador de la
 10 administración de la mucosa seleccionado de:

- (a) un agente inhibidor de la agregación;
- (b) un agente modificador de carga;
- (c) un agente de control de pH;
- (d) un agente inhibidor enzimático degradante;
- 15 (e) un agente mucolítico o de eliminación de mucosa;
- (f) un agente ciliostático;
- (g) un agente potenciador de la penetración de membrana seleccionado entre:
 - (i) un tensioactivo;
 - (ii) una sal biliar;
 - 20 (iii) un aditivo fosfolípido, micela mixta, liposoma o vehículo;
 - (iv) un alcohol;
 - (v) una enamina;
 - (vi) un compuesto NO donador;
 - (vii) una molécula anfipática de cadena larga;
 - 25 (viii) un potenciador pequeño de penetración hidrofóbico;
 - (ix) sodio o un derivado de ácido salicílico;
 - (x) un éster de glicerol de ácido acetoacético;
 - (xi) un derivado de ciclodextrina o beta-ciclodextrina;
 - (xii) un ácido graso de cadena media;
 - 30 (xiii) un agente quelante;
 - (xiv) un aminoácido o sales del mismo;
 - (xv) un N-acetilaminoácido o sales del mismo;
 - (xvi) una enzima degradativa de un componente de membrana seleccionado;
 - (xvii) un inhibidor de la síntesis de ácidos grasos;
 - 35 (xviii) un inhibidor de la síntesis de colesterol; y
 - (ix) cualquier combinación de los agentes potenciadores de la penetración de membrana mencionados en (i)-(x);

(h) un agente modulador de la fisiología de la unión epitelial;

(i) un agente vasodilatador;

(j) un agente potenciador del transporte selectivo; y

(k) un vehículo de suministro estabilizador, portador, mucoadhesivo, soporte o especies

5 formadoras de complejos con los cuales el compuesto se combina, asocia, contiene, encapsula o une de manera efectiva dando como resultado la estabilización del compuesto para un suministro mejorado de la mucosa nasal, en donde la formulación del compuesto con los agentes potenciadores de la administración intranasal proporciona una mayor biodisponibilidad del compuesto en el plasma sanguíneo de un sujeto.

10 En otra realización, se describe en el presente documento un método para administrar una composición de alquilglicósido administrando una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un alquilglicósido que tiene una longitud de cadena de alquilo de aproximadamente 12 a aproximadamente 14 átomos de carbono, al menos un sacárido con una actividad antibacteriana y Epinefrina.

15 En un aspecto, en este documento se proporciona una composición de alquilsacárido antibacteriano, que incluye n-dodecil-4-O- α -D-glucopiranosil- β -D-glucopiranosido o n-tetradecil-4-O- α -D-glucopiranosilo - β -D-glucopiranosido.

Por consiguiente, en este documento se proporciona la **Realización 1**. una formulación de aerosol nasal que comprende entre aproximadamente 0.40 mg y aproximadamente 2.40 mg
20 por dosis dispensada del dispositivo de Epinefrina, o una sal de la misma. **Realización alternativa 1**. una formulación de aerosol nasal que comprende entre aproximadamente 0.40 mg y aproximadamente 2.0 mg por dosis dispensada del dispositivo de Epinefrina, o una sal de la misma.

Realización 2. La formulación nasal en aerosol como se describe en la **Realización 1**. en
25 donde la formulación es una formulación farmacéutica.

Realización 3. La formulación nasal en aerosol como se describe en la **Realización 2**. en donde la Epinefrina o sales de la misma está presente en la formulación farmacéutica en una cantidad eficaz para el tratamiento de una reacción de hipersensibilidad aguda.

Realización 4. La formulación nasal en aerosol como se describe en cualquiera de las
30 **Realizaciones 1-3**, en donde la formulación es acuosa.

Realización 5. La formulación nasal en aerosol como se describe en cualquiera de las **Realizaciones 1-4**, en donde la formulación comprende un potenciador de absorción. En una alternativa **Realización 5**. La formulación nasal en aerosol como se describe en cualquiera de las **Realizaciones 1-4**, en donde la formulación comprende uno o más potenciadores de
35 absorción.

Realización 6. La formulación nasal en aerosol como se describe en cualquiera de las **Realizaciones 1-5**, en donde la formulación tiene absorción intramuscular (IM) similar a

inyección o subcutánea (SQ), o en medio.

Realización 7. La formulación nasal en aerosol como se describe en la **Realización 6**, en donde tiene una absorción intramuscular (IM) similar a la inyección.

5 **Realización 8.** La formulación nasal en aerosol como se describe en la **Realización 6**, en donde la formulación tiene absorción similar a la subcutánea (SC).

Realización 9. La formulación nasal en aerosol como se describe en la **Realización 8** donde el perfil farmacocinético SC tiene una C_{max} de al menos 100 pg/mL y $AUC_{0-240min}$ de 150 h*pg/mL.

10 **Realización 10.** La formulación nasal en aerosol como se describe en cualquiera de las **Realizaciones 1-9**, en donde la formulación, cuando se administra a un sujeto, produce una o más de las siguientes características farmacocinéticas:

- ambas una media de $AUC_{0-20min}$ y AUC_{0-t} son al menos el 80% de la $AUC_{0-20min}$ y AUC_{0-t} de lo que una inyección intramuscular de 0.3 mg rinde;
- una media de C_{max} que es al menos el 80% de la C_{max} y no más del 150% de la C_{max} de lo que una inyección intramuscular de 0.3 mg rinde;
- una media de t_{max} de menos de 45 minutos; y
- una absorción similar a la inyección IM en condiciones óptimas de dosificación en el muslo.

20 **Realización 11.** La formulación nasal en aerosol como se describe en cualquiera de las **Realizaciones 1-9**, en donde la formulación, cuando se administra a un sujeto, produce una o más de las siguientes características farmacocinéticas:

- ambas una media de $AUC_{0-20min}$ y AUC_{0-t} son al menos el 80% de la $AUC_{0-20min}$ y AUC_{0-t} de lo que una inyección intramuscular de 0.15 mg rinde;
- una media de C_{max} que es al menos el 80% de la C_{max} y no más del 150% de la C_{max} de lo que una inyección intramuscular de 0.15 mg rinde;
- una media de t_{max} de menos de 45 minutos; y
- una absorción similar a la inyección IM en condiciones óptimas de dosificación en el muslo.

30 **Realización 12.** La formulación nasal en aerosol como se describe en cualquiera de las **Realizaciones 1-9**, en donde la formulación, cuando se administra a un sujeto, produce una o más de las siguientes características farmacocinéticas:

- ambas una media de $AUC_{0-20min}$ y AUC_{0-t} son al menos el 80% de la $AUC_{0-20min}$ y AUC_{0-t} de lo que una inyección intramuscular de 0.5 mg rinde;
- una media de C_{max} que es al menos el 80% de la C_{max} y no más del 150% de la C_{max} de lo que una inyección intramuscular de 0.5 mg rinde;
- una media de t_{max} de menos de 45 minutos; y
- una absorción similar a la inyección IM en condiciones óptimas de dosificación en el

muslo.

Realización 13. La formulación nasal en aerosol como se describe en la **Realización 1-12**, en donde la formulación, cuando se administra a un sujeto, produce una $t_{\max}$ de menos de 40 minutos, una $t_{\max}$ de menos de 35 minutos, una $t_{\max}$ de entre 30 y 45 minutos, una $t_{\max}$ de entre

5 30 y 40 minutos, o una $t_{\max}$ de entre 30 y 35 minutos. Una alternativa **Realización 13.** La formulación nasal en aerosol como se describe en la **Realización 1-12**, en donde la formulación, cuando se administra a un sujeto, produce una $t_{\max}$ de menos de 40 minutos, una $t_{\max}$ de menos de 35 minutos, una $t_{\max}$ de entre 15 y 45 minutos, una $t_{\max}$ de entre 20 y 45 minutos, una $t_{\max}$ de entre 25 y 45 minutos, una $t_{\max}$ de entre 30 y 45 minutos, una $t_{\max}$ de entre
10 30 y 40 minutos, una $t_{\max}$ de entre 30 y 35 minutos, una $t_{\max}$ de entre 15 y 20 minutos, una $t_{\max}$ de entre 15 y 25 minutos, o una $t_{\max}$ de entre 15 y 30 minutos.

Realización 14. La formulación nasal en aerosol como se describe en cualquiera de las **Realizaciones 1-13**, en donde la formulación comprende menos de una equivalencia molares de ácido por cada mol de Epinefrina.

15 **Realización 15.** La formulación nasal en aerosol como se describe en cualquiera de las **Realizaciones 1-13**, en donde la formulación comprende entre aproximadamente 0.5 y aproximadamente 1.1 equivalencias molares de ácido en cada mol de Epinefrina.

Realización 16. La formulación nasal en aerosol es como se describe en cualquiera de las **Realizaciones 14 y 15**, en donde el ácido es ácido clorhídrico. Una alternativa **Realización 16**,
20 en donde la formulación nasal en aerosol es como se describe en cualquiera de las **Realizaciones 14 y 15**, en donde el ácido es ácido acético, ácido adípico, cloruro de amonio, ácido bórico, ácido cítrico, ácido clorhídrico, ácido láctico, ácido fosfórico, ácido propiónico, ácido sulfúrico, o ácido tartárico.

Realización 17. La formulación nasal en aerosol como se describe en cualquiera de las
25 **Realizaciones 1-16**, en donde la formulación tiene un pH entre aproximadamente 3.0 y aproximadamente 6.0. Una alternativa **Realización 17.** La formulación nasal en aerosol como se describe en cualquiera de las **Realizaciones 1-16**, en donde la formulación tiene un pH entre aproximadamente 2.0 y aproximadamente 6.0.

Realización 18. La formulación nasal en aerosol como se describe en la **Realización 17**, en
30 donde la formulación tiene un pH entre aproximadamente 3.5 y aproximadamente 5.0.

Realización 19. La formulación nasal en aerosol como se describe en la **Realización 17**, en donde la formulación tiene un pH entre aproximadamente 4.0 y aproximadamente 4.5.

Realización 20. La formulación nasal en aerosol como se describe en la **Realización 17**, en donde la formulación tiene un pH de aproximadamente 4.5.

35 **Realización 21.** La formulación nasal en aerosol como se describe en la **Realización 17**, en donde la formulación tiene un pH de aproximadamente 4.0.

Realización 22. La formulación nasal en aerosol como se describe en cualquiera de las

Realizaciones 1-21, en donde la formulación comprende entre aproximadamente 5 mg/mL y aproximadamente 40 mg/mL de Epinefrina, o una sal de la misma. Una alternativa **Realización 22**. La formulación nasal en aerosol como se describe en cualquiera de las **Realizaciones 1-21**, en donde la formulación comprende entre aproximadamente 3 mg/mL y aproximadamente 40 mg/mL de Epinefrina, o una sal de la misma.

Realización 23. La formulación nasal en aerosol como se describe en cualquiera de las **Realizaciones 1-22**, en donde la formulación comprende entre aproximadamente 0.9 mg y aproximadamente 2.4 mg por dosis dispensada del dispositivo de Epinefrina, o una sal de la misma.

Realización 24. La formulación nasal en aerosol como se describe en cualquiera de las **Realizaciones 1-22**, en donde la formulación comprende entre aproximadamente 0.5 mg y aproximadamente 2.0 mg por dosis dispensada del dispositivo de Epinefrina, o una sal de la misma.

Realización 25. La formulación nasal en aerosol como se describe en cualquiera de las **Realizaciones 1-22**, en donde, la formulación comprende entre aproximadamente 0.75 mg y aproximadamente 1.5 mg por dosis dispensada del dispositivo de Epinefrina, o una sal de la misma.

Realización 26. La formulación nasal en aerosol como se describe en cualquiera de las **Realizaciones 1-22**, en donde la formulación comprende entre aproximadamente 0.9 mg y aproximadamente 1.15 mg por dosis dispensada del dispositivo de Epinefrina, o una sal de la misma.

Realización 27. La formulación nasal en aerosol como se describe en cualquiera de las **Realizaciones 1-22**, en donde, la formulación comprende aproximadamente 1.0 mg por dosis dispensada del dispositivo de Epinefrina, o una sal de la misma.

Realización 28. La formulación nasal en aerosol como se describe en cualquiera de las **Realizaciones 1-22**, en donde la formulación comprende entre aproximadamente 0.45 mg y aproximadamente 1.15 mg por dosis dispensada del dispositivo de Epinefrina, o una sal de la misma.

Realización 29. La formulación nasal en aerosol como se describe en cualquiera de las **Realizaciones 1-22**, en donde la formulación comprende entre aproximadamente 1.0 mg y aproximadamente 2.0 mg por dosis dispensada del dispositivo de Epinefrina, o una sal de la misma.

Realización 30. La formulación nasal en aerosol como se describe en cualquiera de las **Realizaciones 1-29**, en donde, la formulación comprende adicionalmente un agente estabilizante.

Realización 31. La formulación nasal en aerosol como se describe en la **Realización 30**. en donde el agente estabilizante es ácido etilendiaminotetra acético (EDTA) o una sal del mismo.

Realización 32. La formulación nasal en aerosol como se describe en la **Realización 31**, en donde el EDTA es EDTA disódico.

Realización 33. La formulación nasal en aerosol como se describe en la **Realización 31 o 32**, en donde el EDTA está presente en una cantidad que es del 5% al 15% de la cantidad de Epinefrina, ambas medidas en mmol. Una alternativa **Realización 33.** La formulación nasal en aerosol como se describe en la **Realización 31 o 32**, en donde el EDTA está presente en una cantidad que es del 0.001% (p/v) al 1% (p/v).

Realización 34. La formulación nasal en aerosol como se describe en la **Realización 31 o 32**, en donde el mmol de EDTA es aproximadamente el 10% del mmol de la Epinefrina.

Realización 35. La formulación nasal en aerosol como se describe en cualquiera de las **Realizaciones 1-34**, en donde la formulación comprende adicionalmente un conservador.

Realización 36. La formulación nasal en aerosol como se describe en la **Realización 35**, en donde el conservador es cloruro de benzalconio.

Realización 37. La formulación nasal en aerosol como se describe en cualquiera de las **Realizaciones 1-34**, en donde la formulación comprende adicionalmente un potenciador de absorción.

Realización 38. La formulación nasal en aerosol como se describe en la **Realización 37**, en donde el potenciador de la absorción es un alquilsacárido.

Realización 39. La formulación nasal en aerosol como se describe en la **Realización 38**, en donde el potenciador de la absorción es dodecil maltosido.

Realización 40. La formulación nasal en aerosol como se describe en la **Realización 39**, en donde, la formulación comprende aproximadamente del 0.005% (p/v) a aproximadamente el 2.5% (p/v) de dodecil maltosido.

Realización 41. La formulación nasal en aerosol como se describe en la **Realización 40**, en donde, la formulación comprende aproximadamente del 0.1% (p/v) a aproximadamente el 0.5% (p/v) de dodecil maltosido.

Realización 42. La formulación nasal en aerosol como se describe en la **Realización 41**, en donde, la formulación comprende aproximadamente 0.25% (p/v) de dodecil maltosido. Una alternativa **Realización 42.** La formulación nasal en aerosol como se describe en la

Realización 41, en donde, la formulación comprende aproximadamente 0.25% (p/v) de dodecil maltosido y aproximadamente de 0.001 (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de cloruro de benzalconio. Una alternativa **Realización 42.** La formulación nasal en aerosol es como se describe en la **Realización 41**, en donde, la formulación comprende aproximadamente 0.25% (p/v) de dodecil maltosido y aproximadamente 0.001 (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de ácido oléico, o sales de los mismos. Una alternativa **Realización 42.** La formulación nasal en aerosol como se describe en la **Realización 41**, en donde, la formulación comprende aproximadamente 0.25% (p/v) de dodecil maltosido, aproximadamente de 0.001 a

aproximadamente 1% (p/v) de cloruro de benalconio y aproximadamente 0.001 a aproximadamente 1% (p/v) de ácido oléico, o sales de los mismos.

Realización 43a. En ciertas Realizaciones, la formulación comprende entre aproximadamente 0.75 mg y aproximadamente 1.5 mg por dosis dispensada del dispositivo de Epinefrina, o una sal de la misma, y cuando se administra como un aerosol nasal, un sujeto produce una o más de las siguientes características farmacocinéticas:

- ambas una media de $AUC_{0-20min}$ y AUC_{0-t} son al menos el 80% de la $AUC_{0-20min}$ y AUC_{0-t} de lo que una inyección intramuscular de 0.3 mg rinde;
- una media de C_{max} que es al menos el 80% de la C_{max} y no más del 150% de la C_{max} de lo que una inyección intramuscular de 0.3 mg rinde;
- una media de t_{max} de menos de 45 minutos; y
- una absorción similar a la inyección IM en condiciones óptimas de dosificación en el muslo.

Realización 43b. En ciertas Realizaciones, la formulación comprende entre aproximadamente 0.5 mg y aproximadamente 1.15 mg por dosis dispensada del dispositivo de Epinefrina, o una sal de la misma, y cuando se administra como un aerosol nasal, un sujeto produce una o más de las siguientes características farmacocinéticas:

- ambas una media de $AUC_{0-20min}$ y AUC_{0-t} es al menos el 80% de la $AUC_{0-20min}$ y AUC_{0-t} de lo que una inyección intramuscular de 0.15 mg rinde;
- una media de C_{max} que es al menos el 80% de la C_{max} y no más del 150% de la C_{max} de lo que una inyección intramuscular de 0.15 mg rinde;
- una media de t_{max} de menos de 45 minutos
- una absorción similar a la inyección IM en condiciones óptimas de dosificación en el muslo.

Realización 43c. En ciertas Realizaciones, la formulación comprende entre aproximadamente 1.0 mg y aproximadamente 2.0 mg por dosis dispensada del dispositivo de Epinefrina, o una sal de la misma, y cuando se administra como un aerosol nasal, un sujeto produce una o más de las siguientes características farmacocinéticas:

- ambas una media de $AUC_{0-20min}$ y AUC_{0-t} son al menos el 80% de la $AUC_{0-20min}$ y AUC_{0-t} de lo que una inyección intramuscular de 0.5 mg rinde;
- una media de C_{max} que es al menos el 80% de la C_{max} y no más del 150% de la C_{max} de lo que una inyección intramuscular de 0.5 mg rinde;
- una media de t_{max} de menos de 45 minutos; y
- una absorción similar a la inyección IM en condiciones óptimas de dosificación en el muslo.

También se proporcionan realizaciones en las que cualquiera de las **Realizaciones 43a, 43b, y 43c** comprenden una o más de las limitantes descritas anteriormente en las **Realizaciones**

2-22 y 30-42.

También se proporciona aquí la **Realización 44**, en donde una formulación de aerosol nasal que comprende Epinefrina, o una sal de la misma, que cuando se administra a un sujeto, produce una o más de las siguientes características farmacocinéticas:

- 5 • ambas una media de $AUC_{0-20min}$ y AUC_{0-t} son al menos el 80% de la $AUC_{0-20min}$ y AUC_{0-t} de lo que una inyección intramuscular de 0.3 mg rinde;
- una media de C_{max} que es al menos el 80% de la C_{max} y no más del 150% de la C_{max} de lo que una inyección intramuscular de 0.3 mg rinde;
- una media de t_{max} de menos de 45 minutos; y
- 10 • una absorción similar a la inyección IM en condiciones óptimas de dosificación en el muslo.

También se proporciona aquí la **Realización 45**, una formulación de aerosol nasal que comprende Epinefrina, o una sal de la misma, que cuando se administra a un sujeto, produce una o más de las siguientes características farmacocinéticas:

- 15 • ambas una media de $AUC_{0-20min}$ y AUC_{0-t} son al menos el 80% de la $AUC_{0-20min}$ y AUC_{0-t} de lo que una inyección intramuscular de 0.15 mg rinde;
- una media de C_{max} que es al menos el 80% de la C_{max} y no más del 150% de la C_{max} de lo que una inyección intramuscular de 0.15 mg rinde;
- una media de t_{max} de menos de 45 minutos; y
- 20 • una absorción similar a la inyección IM en condiciones óptimas de dosificación en el muslo,

También se proporciona aquí la **Realización 46**, en donde una formulación de aerosol nasal que comprende Epinefrina, o una sal de la misma, que cuando se administra a un sujeto, produce una o más de las siguientes características farmacocinéticas:

- 25 • ambas una media de $AUC_{0-20min}$ y AUC_{0-t} son al menos el 80% de la $AUC_{0-20min}$ y AUC_{0-t} de lo que una inyección intramuscular de 0.5 mg rinde;
- una media de C_{max} que es al menos el 80% de la C_{max} y no más del 150% de la C_{max} de lo que una inyección intramuscular de 0.5 mg rinde;
- una media de t_{max} de menos de 45 minutos; y
- 30 • una absorción similar a la inyección IM en condiciones óptimas de dosificación en el muslo.

Realización 47. La formulación nasal en aerosol como se describe en cualquiera de las **Realizaciones 45-46**, que comprende entre aproximadamente 0.4 mg y aproximadamente 2.40 mg por dosis dispensada del dispositivo de Epinefrina, o una sal de la misma.

- 35 **Realización 48.** La formulación nasal en aerosol como se describe en la **Realización 47**, en donde la formulación es una formulación farmacéutica.

Realización 49. La formulación nasal en aerosol como se describe en la **Realización 48**, en

donde la Epinefrina o sales de la misma está presente en la formulación farmacéutica en una cantidad eficaz para el tratamiento de una reacción de hipersensibilidad aguda.

Realización 50. La formulación nasal en aerosol como se describe en cualquiera de las **Realizaciones 44-49**, en donde la formulación es acuosa.

- 5 **Realización 51.** La formulación nasal en aerosol como se describe en cualquiera de las **Realizaciones 44-50**, en donde la formulación tiene absorción intramuscular (IM) similar a inyección o subcutánea (SQ).

Realización 52. La formulación nasal en aerosol como se describe en la **Realización 51**, en donde la formulación tiene absorción intramuscular (IM) similar a la inyección.

- 10 **Realización 53.** La formulación nasal en aerosol como se describe en la **Realización 51**, en donde la formulación tiene absorción de tipo subcutáneo (SQ).

Realización 54. La formulación nasal en aerosol como se describe en la **Realización 1-51** donde el perfil farmacocinético SC tiene una C_{max} de al menos 100 pg/mL y $AUC_{0-240min}$ de 150 h*pg/mL.

- 15 **Realización 55.** La formulación nasal en aerosol como se describe en cualquiera de las **Realizaciones 44-54**, en donde la formulación comprende entre aproximadamente 5 mg/mL y aproximadamente 40 mg/mL de Epinefrina, o una sal de la misma.

- Realización 56.** La formulación nasal en aerosol como se describe en cualquiera de las **Realizaciones 44-55**, en donde la formulación comprende entre aproximadamente 0.9 mg y
20 aproximadamente 2.4 mg por dosis dispensada del dispositivo de Epinefrina, o una sal de la misma.

- Realización 57.** La formulación nasal en aerosol como se describe en cualquiera de las **Realizaciones 44-55**, en donde la formulación comprende entre aproximadamente 0.5 mg y aproximadamente 2.0 mg por dosis dispensada del dispositivo de Epinefrina, o una sal de la
25 misma.

- Realización 58.** La formulación nasal en aerosol como se describe en cualquiera de las **Realizaciones 44-55**, en donde, la formulación comprende entre aproximadamente 0.75 mg y aproximadamente 1.5 mg por dosis dispensada del dispositivo de Epinefrina, o una sal de la misma.

- 30 **Realización 59.** La formulación nasal en aerosol como se describe en cualquiera de las **Realizaciones 44-55**, en donde la formulación comprende entre aproximadamente 0.9 mg y aproximadamente 1.15 mg por dosis dispensada del dispositivo de Epinefrina, o una sal de la misma.

- Realización 60.** La formulación nasal en aerosol como se describe en cualquiera de las
35 **Realizaciones 44-55**, en donde, la formulación comprende aproximadamente 1.0 mg por dosis dispensada del dispositivo de Epinefrina, o una sal de la misma.

Realización 61. La formulación nasal en aerosol como se describe en cualquiera de las

Realizaciones 44-55, en donde la formulación comprende entre aproximadamente 0.45 mg y aproximadamente 1.15 mg por dosis dispensada del dispositivo de Epinefrina, o una sal de la misma.

5 **Realización 62.** La formulación nasal en aerosol como se describe en cualquiera de las **Realizaciones 44-55**, en donde la formulación comprende entre aproximadamente 0.5 mg y aproximadamente 2.0 mg por dosis dispensada del dispositivo de Epinefrina, o una sal de la misma.

10 **Realización 63.** La formulación nasal en aerosol como se describe en cualquiera de las **Realizaciones 44-55**, en donde, la formulación comprende aproximadamente 0.5 mg por dosis dispensada del dispositivo de Epinefrina, o una sal de la misma.

Realización 64. La formulación nasal en aerosol como se describe en cualquiera de las **Realizaciones 44-55**, en donde, la formulación comprende aproximadamente 0.75 mg por dosis dispensada del dispositivo de Epinefrina, o una sal de la misma.

15 **Realización 65.** La formulación nasal en aerosol como se describe en cualquiera de las **Realizaciones 44-55**, en donde, la formulación comprende aproximadamente 1.0 mg por dosis dispensada del dispositivo de Epinefrina, o una sal de la misma.

Realización 66. La formulación nasal en aerosol como se describe en cualquiera de las **Realizaciones 44-55**, en donde, la formulación comprende aproximadamente 1.5 mg por dosis dispensada del dispositivo de Epinefrina, o una sal de la misma.

20 **Realización 67.** La formulación nasal en aerosol como se describe en cualquiera de las **Realizaciones 44-66**, en donde la formulación comprende menos de una equivalencia molares de ácido por cada mol de Epinefrina.

25 **Realización 68.** La formulación nasal en aerosol como se describe en cualquiera de las **Realizaciones 44-66**, en donde la formulación comprende entre aproximadamente 0.5 y aproximadamente 1.1 equivalencias molares de ácido en cada mol de Epinefrina.

Realización 69. La formulación nasal en aerosol es como se describe en cualquiera de las **Realizaciones 66 y 67**, en donde el ácido es un ácido fuerte. Los ácidos fuertes incluyen ácido clorhídrico, ácido fosfórico y ácido sulfúrico.

30 **Realización 70.** La formulación nasal en aerosol como se describe en la **Realización 69**, en donde el ácido es ácido clorhídrico.

Realización 71. La formulación nasal en aerosol como se describe en cualquiera de las **Realizaciones 44-70**, en donde no se agrega base a la formulación durante su preparación.

35 **Realización 72.** La formulación nasal en aerosol como se describe en cualquiera de las **Realizaciones 44-71**, en donde la formulación tiene un pH entre aproximadamente 3.0 y aproximadamente 6.0. Una alternativa **Realización 72.** La formulación nasal en aerosol como se describe en cualquiera de las **Realizaciones 44-71**, en donde la formulación tiene un pH entre aproximadamente 2.0 y aproximadamente 6.0.

Realización 73. La formulación nasal en aerosol como se describe en la **Realización 72**, en donde la formulación tiene un pH entre aproximadamente 3.5 y aproximadamente 5.0.

Realización 74. La formulación nasal en aerosol como se describe en la **Realización 72**, en donde la formulación tiene un pH entre aproximadamente 4.0 y aproximadamente 4.5.

5 **Realización 75.** La formulación nasal en aerosol como se describe en la **Realización 72**, en donde la formulación tiene un pH de aproximadamente 4.5.

Realización 76. La formulación nasal en aerosol como se describe en la **Realización 72**, en donde la formulación tiene un pH de aproximadamente 4.0.

10 **Realización 77.** La formulación nasal en aerosol como se describe en cualquiera de las **Realizaciones 44-76**, en donde, la formulación comprende adicionalmente un agente estabilizante.

Realización 78. La formulación nasal en aerosol como se describe en la **Realización 77**, en donde el agente estabilizante es ácido etilendiaminotetra acético (EDTA) o una sal del mismo.

15 **Realización 79.** La formulación nasal en aerosol como se describe en la **Realización 78**, en donde el EDTA es EDTA disódico.

Realización 80. La formulación nasal en aerosol como se describe en la **Realización 78**, en donde el EDTA está presente en una cantidad que es del 5% al 15% de la cantidad de Epinefrina, ambas medidas en mmol. Una alternativa **Realización 80.** La formulación nasal en aerosol como se describe en la **Realización 78**, en donde el EDTA está presente en una
20 cantidad que es de aproximadamente el 0.001% (p/v) a aproximadamente el 1% (p/v).

Realización 81. La formulación nasal en aerosol como se describe en la **Realización 79**, en donde el mmol de EDTA es aproximadamente 10% del mmol de la Epinefrina.

Realización 82. La formulación nasal en aerosol como se describe en cualquiera de las **Realizaciones 44-81**, en donde la formulación comprende adicionalmente un conservador.

25 **Realización 83.** La formulación nasal en aerosol como se describe en la **Realización 82**, en donde el conservador es cloruro de benzalconio.

Realización 84. La formulación nasal en aerosol como se describe en cualquiera de las **Realizaciones 44-83**, en donde la formulación comprende adicionalmente un potenciador de absorción. En una alternativa **Realización 84**, la formulación nasal en aerosol como se describe en cualquiera de las **Realizaciones 44-83**, en donde la formulación comprende
30 adicionalmente uno o más potenciadores de absorción.

Realización 85. La formulación nasal en aerosol como se describe en la **Realización 84**, en donde el potenciador de la absorción es un alquilsacárido. En una alternativa **Realización 85**, la formulación nasal en aerosol como se describe en la **Realización 84**, en donde el
35 potenciador de la absorción es un alquilsacárido y/o cloruro de benzalconio.

Realización 86. La formulación nasal en aerosol como se describe en la **Realización 85**, en donde el potenciador de la absorción es dodecil maltosido. En una alternativa **Realización 86**,

la formulación nasal en aerosol como se describe en la **Realización 85**, en donde el potenciador de la absorción es dodecil maltosido, cloruro de benzalconio, o una combinación de dodecil maltosido y cloruro de benzalconio.

Realización 87. La formulación nasal en aerosol como se describe en la **Realización 86**, en donde, la formulación comprende aproximadamente del 0.005% (p/v) a aproximadamente el 2.5% (p/v) de dodecil maltosido.

Realización 88. La formulación nasal en aerosol como se describe en la **Realización 87**, en donde, la formulación comprende aproximadamente del 0.1% (p/v) a aproximadamente el 0.5% (p/v) de dodecil maltosido.

Realización 89. La formulación nasal en aerosol como se describe en la **Realización 88**, en donde, la formulación comprende aproximadamente el 0.25% (p/v) de dodecil maltosido. También se proporciona en la **Realización 90.** un método de tratamiento de una afección mediada por receptores adrenérgicos que comprende la administración intranasal de la formulación como se menciona en cualquiera de las **Realizaciones 1-89** anteriores.

Realización 91. El método como se describe en la **Realización 90.** en donde la condición se elige entre una reacción de hipersensibilidad tipo 1 (reacción alérgica sistémica), un ataque asmático agudo, paro cardíaco y Síndrome de Stokes-Adams.

Realización 92. El método como se describe en la **Realización 91**, en donde la condición es una reacción de hipersensibilidad tipo 1 (reacción alérgica sistémica).

Realización 93. El método como se describe en la **Realización 92**, en donde la reacción de hipersensibilidad tipo 1 (reacción alérgica sistémica) se elige entre asma alérgica, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, anafilaxia, angioedema, urticaria, eosinofilia, alergia a medicamentos y alergia alimentaria.

Realización 94. El método como se describe en la **Realización 93**, en donde la alergia a medicamentos es una alergia a antibióticos.

Realización 95. También se proporciona aquí el método de tratamiento de una reacción alérgica sistémica y anafilaxia que comprende la administración intranasal de una formulación intranasal no amortiguada de Epinefrina en una cantidad inferior a aproximadamente 2.0 mg.

También se proporcionan las realizaciones en donde la **Realización 95** comprende una o más de las limitantes descritas anteriormente en las **Realizaciones 2-22, 25-28, 30-55, 58-61, y 63-89.**

Realización 96. Una composición farmacéutica que comprende: a) Epinefrina; y b) un alquilglicósido; en donde la composición está formulada para administración en el sistema circulatorio de un sujeto por vía intranasal, inhalación o vía de administración pulmonar. Una

alternativa **Realización 96.** Una composición farmacéutica que comprende: a) Epinefrina; y b) un alquilglicósido; en donde la composición es un líquido formulado para administración intranasal.

Realización 97. La composición farmacéutica de la **Realización 96**, en donde el alquilglicósido tiene una cadena de alquilo que incluye entre 8 a 20 carbonos.

Realización 98. La composición farmacéutica de la **Realización 97**, en donde el alquilglicósido se selecciona del grupo que consiste en undecil maltosido, dodecil maltosido, tridecil maltosido, tetradecil maltosido, sacarosa mono-dodecanoato, sacarosa mono-tridecanoato, sacarosa mono-tetradecanoato.

Realización 99. La composición farmacéutica de la **Realización 98**, en donde el alquilglicósido es dodecil-beta-D-maltosido.

Realización 100. La composición farmacéutica de la **Realización 96**, en donde la concentración de alquilglicósido está entre aproximadamente 0.001% y 10.0% (p/v).

Realización 101. La composición farmacéutica de la **Realización 100**, en donde la concentración de alquilglicósido está entre aproximadamente 0.05% y 0.5% (p/v).

Realización 102. La composición farmacéutica de la **Realización 96**, en donde la composición comprende además un agente que mejora la penetración de la membrana. La composición farmacéutica de la **Realización 96**, en donde la composición comprende además un agente que mejora la penetración de la membrana, Modificador de pH, agentes tamponantes, agente de isotonicidad, antioxidante, quelante, conservador, o una combinación de los mismos.

Realización 103. La composición farmacéutica de la **Realización 102**, en donde el agente potenciador de la penetración de la membrana es un tensioactivo, una sal biliar, un fosfolípido, un alcohol, una enamina, una molécula anfipática de cadena media y/o larga, una molécula hidrófoba pequeña, un derivado de ácido salicílico o de sodio o un éster de glicerol de ácido acetoacético, una ciclodextrina, un ácido graso de cadena media o cadena larga, un agente quelante, un aminoácido o sales de los mismos, una enzima o una combinación de los mismos.

Realización 104. La composición farmacéutica de la **Realización 102**, en donde el agente potenciador de la penetración de membrana se selecciona del grupo que consiste en ácido cítrico, citrato de sodio, propilenglicol, glicerina, ácido ascórbico, metabisulfito de sodio, ácido etilendiaminotetra acético (EDTA) disódico, cloruro de benزالconio, hidróxido de sodio, y combinaciones de los mismos.

Realización 105. La composición farmacéutica de la **Realización 102**, en donde el agente que mejora la penetración de membrana es cloruro de benزالconio, EDTA, o una combinación de los mismos.

Realización 106. La composición farmacéutica de la **Realización 96**, en donde la composición proporciona una C_{max} para la Epinefrina en un sujeto que es aproximadamente 2 veces o mayor en comparación con una administración sin alquilglicósido.

Realización 107. La composición farmacéutica de la **Realización 96**, en donde la composición proporciona una t_{max} para la Epinefrina en un sujeto que es aproximadamente 2 veces o menos

en comparación con una administración sin glucósido de alquilo.

Realización 108. La composición farmacéutica de la **Realización 96**, en donde la composición proporciona una $t_{\max}$ para la Epinefrina de aproximadamente 0.3 horas o menos en un sujeto.

5 **Realización 109.** La composición farmacéutica de la **Realización 96**, en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 2.0 a 5.0.

Realización 110. Un método para aumentar la biodisponibilidad de Epinefrina en un sujeto que comprende administrar a un sujeto una composición que comprende Epinefrina y un alquilglucósido, aumentando así la biodisponibilidad de Epinefrina en el sujeto, en donde la composición se administra en el sistema circulatorio del sujeto por vía intranasal, inhalación, o
10 vía de administración pulmonar. Una alternativa **Realización 110.** Un método para aumentar la biodisponibilidad de Epinefrina en un sujeto que comprende administrar a un sujeto una composición que comprende Epinefrina y un alquilglucósido, aumentando así la biodisponibilidad de Epinefrina en el sujeto, en donde la composición es una composición líquida administrada intranasalmente.

15 **Realización 111.** El método de la **Realización 110**, en donde el alquilglucósido tiene una cadena de alquilo que incluye entre 8 a 20 carbonos.

Realización 112. El método de la **Realización 111**, en donde el alquilglucósido se selecciona del grupo que consiste en undecil maltosido, dodecil maltosido, tridecil maltosido, tetradecil maltosido, sacarosa mono-dodecanoato, sacarosa mono-tridecanoato, sacarosa mono-
20 tetradecanoato.

Realización 113. El método de la **Realización 112**, en donde el alquilglucósido es dodecil-beta-D-maltosido.

Realización 114. El método de la **Realización 110**, en donde la concentración de alquilglucósido está entre aproximadamente 0.001% y 10.0% (p/v).

25 **Realización 115.** El método de la **Realización 114**, en donde la concentración de alquilglucósido está entre aproximadamente 0.05% y 0.5% (p/v).

Realización 116. El método de la **Realización 110**, en donde la composición comprende además un agente que mejora la penetración de la membrana.

Realización 117. El método de la **Realización 116**, en donde el agente que mejora la
30 penetración de la membrana es un tensioactivo, una sal biliar, un fosfolípido, un alcohol, una enamina, una molécula anfipática de cadena larga, una molécula pequeña hidrófoba, un derivado de sodio o ácido salicílico, un éster de glicerol de ácido acetoacético, un ciclodextrina, un ácido graso de cadena media, un agente quelante, un aminoácido o sales de los mismos, una enzima o una combinación de los mismos.

35 **Realización 118.** El método de la **Realización 117**, en donde el agente potenciador de la penetración de membrana se selecciona del grupo que consiste en ácido cítrico, citrato de sodio, propilenglicol, glicerina, ácido ascórbico, metabisulfito de sodio, ácido etilendiaminotetra

acético (EDTA) disódico, cloruro de benzalconio, hidróxido de sodio, y combinaciones de los mismos.

Realización 119. El método de la **Realización 116**, en donde el agente que mejora la penetración de membrana es cloruro de benzalconio, EDTA, o una combinación de los mismos.

Realización 120. El método de la **Realización 110**, en donde la composición proporciona una $C_{\max}$ para la Epinefrina en el sujeto que es aproximadamente 2 veces o mayor en comparación con una administración sin glucósido de alquilo.

Realización 121. El método de la **Realización 110**, en donde la composición proporciona una $t_{\max}$ para la Epinefrina en el sujeto que es aproximadamente 2 veces o menos en comparación con una administración sin alquil glucósido.

Realización 122. El método de la **Realización 110**, en donde la composición proporciona una $t_{\max}$ para la Epinefrina de aproximadamente 0.3 horas o menos en el sujeto.

Realización 123. El método de la **Realización 110**, en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 2.0 a 6.0. Una alternativa **Realización 123.** El método de la **Realización 110**, en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 2.0 a 5.0.

Definiciones

Como se usa en el presente documento, los siguientes términos tienen los significados indicados.

Quando se mencionan rangos de valores, Mediante la notación “de n_1 ... a n_2 ” o “entre n_1 ... y n_2 ” se utiliza, cuando n_1 y n_2 son los números, entonces, a menos que se especifique lo contrario, esta notación pretende incluir los números mismos y el rango de números entre ellos. Este rango puede ser integral o continuo entre y, incluidos los valores finales. A modo de ejemplo, el rango “de 2 a 6 carbonos” pretende incluir dos, tres, cuatro, cinco, y seis carbonos, ya que los carbonos vienen en unidades enteras. Compare, a modo de ejemplo, el rango “de 1 a 3 μM (micromolar),” el cual pretende incluir 1 μM , 3 μM , y todos entre cualquier número de cifras significativas (*por ejemplo*, 1.255 μM , 2.1 μM , 2.9999 μM , etc.).

El término “aproximadamente”, como se usa en el presente documento, pretende calificar los valores numéricos que modifica, denotando dicho valor como variable dentro de un rango.

Quando no se recita ningún rango, como un margen de error o una desviación estándar, un valor de medio dado en una tabla o Tabla de datos, el término “aproximadamente” debe entenderse como un medio del mayor rango que abarcaría el valor recitado y el rango que se incluiría al redondear hacia arriba o hacia abajo en esa figura también, considerando cifras significativas, y el rango que abarcaría el valor recitado más o menos 20%.

“Peso por volumen” o “p/v” se refiere a la masa en gramos de un soluto disuelto dividido por el volumen en mililitros de toda la solución. Típicamente, el peso por volumen se expresa como un porcentaje.

El término "potenciador de la absorción", como se usa en el presente documento, se refiere a un excipiente funcional incluido en las formulaciones para mejorar la absorción de un agente activo tal como un fármaco farmacológicamente activo. Este término generalmente se refiere a un agente cuya función es aumentar la absorción al mejorar la penetración de la membrana mucosa nasal, en lugar de aumentar la solubilidad. Como tal, tales agentes a veces se denominan potenciadores de permeación o potenciadores de penetración. En particular, los potenciadores de absorción descritos aquí pueden mejorar el transporte paracelular (es decir, el paso a través de espacios intercelulares y uniones estrechas), el transporte transcelular (es decir, la difusión pasiva o el transporte activo a través de las membranas celulares), o la transcitosis (es decir, la captación vesicular celular). Ozsoy *et al.*, *Molecules* 14:3754-79, 2009.

Entre los ejemplos de potenciadores de la absorción se incluyen alcohol, aprotinina, cloruro de benzalconio, alcohol bencílico, ácido cáprico, ceramidas, cloruro de cetilpiridinio, quitosano, ciclodextrinas, ácido desoxicólico, decanoilo, dimetil sulfóxido, monooleato de glicerilo, glicofurol, glicofurofluciflicol, glicerofosciflicol, glicerofluciflicol ácidos, 2-Hidroxipropil- β -ciclodextrina, laureth-9, ácido láurico, lauroil carnitina, lauril sulfato de sodio, lisofosfatidilcolina, mentol, poloxámero 407 o F68, poli-L-arginina, polioxietilén-9-lauril éter, isopropil miristato, isopropil palmitato, lanolina, aceite mineral ligero, linácido oléico, mentol, ácido mirístico, alcohol miristílico, ácido oléico, o ventas de los mismos, alcohol oleílico, ácido palmítico, polisorbato 80, propilenglicol, polioxietilén alquil éteres, polioxilglicéridos, pirrolidona, quillaia saponina, ácido salicílico, sal de sodio, β -sitosterol β -D-glucósido, cocoato de sacarosa, ácido taurocólico, ácido taurodesoxicólico, ácido taurodihidrofusídico, timol, tricaprilina, trioleína, y alquilsacáridos, y combinaciones de los mismos, incluyendo, pero sin limitación, dodecil maltosido, dodecil- β -D-maltosido, tetradecil maltosido, tetradecil- β -D-maltosido y sacarosa dodecanoato. Alquilsacáridos (por ejemplo, tensioactivos de alquilsacárido no iónicos tales como alquilglicósidos y ésteres de sacarosa de ácidos grasos que consisten en una cadena de hidrocarburos alifáticos acoplados a un resto de azúcar por un enlace de éster glucosídico, respectivamente), ciclodextrinas (oligosacáridos cíclicos compuestos de seis o más unidades de monosacáridos con una cavidad central, que forman complejos de inclusión con moléculas hidrofóbicas y se han utilizado principalmente para aumentar la solubilidad del fármaco y la disolución y mejorar la absorción del fármaco de bajo peso molecular), Los quitosanos (polisacáridos catiónicos lineales producidos a partir de la desacetilación de la quitina), las sales biliares y sus derivados (como el glicocolato de sodio, el taurocolato de sodio y el taurodihidrofusidato de sodio) tienden a estar entre los potenciadores de absorción mejor tolerados. Ver, por ejemplo, Aungst BJ, *AAPS Journal* 14(1):10-8, 2011; y Maggio, ET, *Excipients y Food Chem.* 5(2):100-12, 2014. Debido a sus propiedades químicas, ciertos potenciadores de la absorción pueden funcionar como conservadores y/o tensioactivos

catiónicos en ciertas circunstancias, dependiendo de la concentración en la formulación y otros factores.

En este documento se describen composiciones que comprenden Epinefrina y al menos un potenciador de la absorción y/o conservador y/o tensioactivo en el que el al menos un
 5 potenciador de la absorción y/o conservador y/o tensioactivo comprende al menos un alquilglicósido y/o al menos un sacárido éster de alquilo.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilsacárido" (también denominado en el presente documento como "alquilglicósido") se refiere a un tipo de potenciador de la absorción.

Como se usa en el presente documento, un alquilsacárido se refiere a cualquier azúcar unido
 10 por un enlace a cualquier alquilo hidrófobo, como se conoce en la técnica. Los alquilsacáridos incluyen, pero no se limitan a: alquilsacáridos, tales como octil-, nonil-, decil-, undecil-, dodecil-, tridecil-, tetradecil-, pentadecil-, hexadecil-, heptadecil-, y octadecil- α - o β -D-maltosido, -glucosido o -sucrosidotiomaltosidos alcalinos, tales como heptil, octil, dodecil-, tridecil-, y tetradecil- α -D-tiomaltosido; tioglucosidos alcalinos, tales como heptilo o octil 1-tio α - o β -D-
 15 glucopiranosido; tiosucrosas alcalinas; maltotriosidos alcalinos; amidas de ácido carbónico alifático de cadena larga de sacarosa α -amino-alquil éteres; derivados de palatinosa e isomaltamina unidos por enlace amida a una cadena alcalina; derivados de isomaltamina unidos por urea a una cadena alcalina; ureidos de ácido carbónico alifático de cadena larga de
 20 sacarosa α -amino-alquil éteres; y amidas de sacarosa de ácido carbónico alifático de cadena larga α -amino-alquil éteres. El alquil hidrofóbico se puede elegir de cualquier tamaño deseado, dependiendo de la hidrofobicidad deseada y la hidrofilia del resto sacárido. Por ejemplo, un rango preferido de cadenas de alquil es de aproximadamente 9 a aproximadamente 24 átomos de carbono. Un rango aún más preferido es de aproximadamente 9 a aproximadamente 16 o aproximadamente 14 átomos de carbono. De manera similar, algunos sacáridos preferidos
 25 incluyen maltosa, sacarosa y glucosa unidos por enlaces glucosídicos y una cadena alquil de 9, 10, 12, 13, 14, 16, 18, 20, 22, o 24 átomos de carbono, *por ejemplo*, nonil-, decil-, dodecil- y tetradecil sucrosido, glucosido, y maltosido, etc. La cadena de alquil de un alquilsacárido a menudo está unida al sacárido a través de un enlace glucosídico, y en consecuencia, los alquilsacáridos a menudo se denominan indistintamente como alquilglucosidos.

30 Cualquier alquilglucosido "adecuado" significa uno que cumple con las características contempladas en el presente documento, es decir, que el alquilglucosido no es tóxico y no iónico, y que aumenta la absorción de un compuesto (por ejemplo, Epinefrina) cuando se administra con el compuesto a través de la vía de entrega nasal.

Como se usa en el presente documento, un "sacárido" incluye monosacáridos, oligosacáridos
 35 o polisacáridos en forma de anillo o de cadena lineal, o una combinación de los mismos para formar una cadena de sacárido. Los oligosacáridos son sacáridos que tienen dos o más residuos de monosacáridos. El sacárido se puede elegir, por ejemplo, de cualquier especie de

sacárido actualmente disponible comercialmente o se puede sintetizar. Algunos ejemplos de los muchos sacáridos posibles que se usan incluyen glucosa, maltosa, maltotriosa, maltotetraosa, sacarosa y trehalosa. Los sacáridos preferibles incluyen maltosa, sacarosa y glucosa.

- 5 En algunas Realizaciones, aquí se describen composiciones que incluyen al menos un alquilglucosido y/o sacárido alquil éster y Epinefrina, métodos para administrar y usar las composiciones a través de la vía de administración nasal, y métodos para mejorar un estado de enfermedad en un sujeto Mediante administración de tales composiciones.

10 En algunas Realizaciones, se describe en el presente documento un método para administrar una composición que tiene al menos un alquilglucosido y/o sacárido éster de alquil mezclado, mezclado, mezclado con Epinefrina y administrado o administrado a un sujeto, en donde el alquil tiene de aproximadamente 10 a 24, 10 a 20, 10 a 16, o 10 a 14 átomos de carbono, en donde el al menos un alquilglucosido y/o sacárido alquil éster aumenta la estabilidad y la biodisponibilidad del agente terapéutico.

- 15 En algunas realizaciones, los alquilsacáridos contemplados tienen un grupo alquil hidrófobo unido a un sacárido hidrofílico. El enlace entre el grupo alquil hidrofóbico y el sacárido hidrofílico puede incluir, entre otras posibilidades, una amida glucosídica, tioglucosídica (Horton), amida (Carbohydrates as Organic Raw Materials, F. W. Lichtenthaler ed., VCH Publishers, Nueva York, 1991), ureida (Austrian Pat. 386,414 (1988); Chem. Abstr. 110:137536p (1989); ver Gruber, H. y Greber, G., "Reactive Sucrose Derivatives" in Carbohydrates as Organic Raw Materials, pp. 95-116) o enlace éster (Sugar Esters: Preparation y Application, J. C. Colbert ed., (Noyes Data Corp., Nueva Jersey), (1974)). Además, los glicosidos preferidos pueden incluir maltosa, sacarosa, glucosa unida por enlace glucosídico y una cadena de alquil de aproximadamente 9-16 átomos de carbono, por ejemplo, 25 nonil-, decil-, dodecil- y tetradecil sucrosido, glucosido, y maltosido. Estas composiciones son anfipáticas y no tóxicas, porque degradan un alcohol y un oligosacárido.

Los ejemplos anteriores son ilustrativos de los tipos de glucosidos contemplados, pero la lista no es exhaustiva. Los derivados de los compuestos anteriores que se ajustan a los criterios descritos aquí también se contemplan al elegir un alquilsacárido.

- 30 En algunas realizaciones, los agentes potenciadores de la penetración de membrana contemplados sirven como agentes antibacterianos. Un agente es un agente "antibacteriano" o sustancia si el agente o su equivalencia destruye bacterias, o suprime el crecimiento bacteriano o la reproducción.

El término "ingrediente activo" o "compuesto farmacéuticamente activo" se define en el 35 contexto de una "formulación" y está destinado a un medio de un componente de una formulación farmacéutica que proporciona el efecto farmacológico primario, en oposición a un "ingrediente inactivo" que generalmente se reconocería como que no proporciona ningún

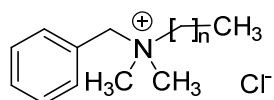
beneficio farmacéutico.

El término "accionamiento", como se usa en el presente documento, se refiere a una operación del dispositivo de tal manera que la formulación farmacéutica se administra a partir del mismo.

El término "conservador antimicrobiano", como se usa en el presente documento, se refiere a un excipiente farmacéuticamente aceptable con propiedades antimicrobianas al que se añade una formulación farmacéutica para mantener la estabilidad microbiológica. Los conservadores antimicrobianos incluyen, entre otros, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, antioxidantes y conservadores.

El término "AUC", como se usa en el presente documento, se refiere al área bajo la curva de concentración plasmática de fármaco-tiempo. El término "AUC_{0-t}," como se usa en el presente documento, se refiere al área bajo la curva de concentración plasmática de fármaco-tiempo desde t = 0 hasta la última concentración medida o medible. El término "AUC_{0-∞}," o equivalenciamente, "AUC_{0-inf}," como se usa en este documento, se refiere al área bajo la curva de concentración plasmática del fármaco-tiempo extrapolado un infinito (∞).

Como se usa aquí, el término "cloruro de benzalconio" ("BZK") se refiere a un miembro de la clase de compuestos de amonio cuaternario que tienen la siguiente estructura:



en el que n es un entero. Cloruro de benzalconio es una mezcla de cloruros de alquilbencil dimetilamonio, donde se usa una mezcla de más de una n. En ciertas Realizaciones, n es 8, 10. 12, 14, 16, o 18. En otras Realizaciones, n es 10. 12, o 14. En algunas Realizaciones, predomina una mezcla de n es 10. 12 y/o 14. En algunas realizaciones, predomina una mezcla de n 10. 12, 14 y/o 16. En algunas realizaciones, el cloruro de benzalconio funciona como un conservante (incluso en pequeñas cantidades), un antiséptico, un desinfectante, un agente humectante y solubilizante, y/o un tensioactivo catiónico. En algunos casos, cloruro de benzalconio se refiere a un tipo de potenciador de la absorción.

El término "biodisponibilidad (F)", como se usa en el presente documento, se refiere a una fracción de una dosis de fármaco que se absorbe desde su sitio de administración y alcanza, en una forma inalterada, la circulación sistémica. El término "biodisponibilidad absoluta" se usa cuando la fracción del fármaco absorbido está relacionada con su biodisponibilidad IV. Se puede calcular usando la siguiente fórmula:

$$F = \frac{AUC_{\text{extravascular}}}{AUC_{\text{intravenous}}} \times \frac{\text{Dose}_{\text{intravenous}}}{\text{Dose}_{\text{extravascular}}}$$

El término "biodisponibilidad relativa (F_{rel})" se usa para comparar dos vías extravasculares diferentes de administración de drogas y se puede calcular usando la siguiente fórmula:

$$F_{\text{rel}} = \frac{AUC_{\text{extravascular1}}}{AUC_{\text{extravascular2}}} \times \frac{\text{Dose}_{\text{extravascular2}}}{\text{Dose}_{\text{extravascular1}}}$$

El término "aclaramiento (CL)", como se usa en el presente documento, se refiere a la velocidad a la que se elimina un fármaco dividida por su concentración plasmática, dando un volumen de plasma del cual el fármaco se elimina completamente por unidad de tiempo. CL es igual a la tasa de eliminación constante (λ) multiplicado por el volumen de distribución (V_d), en donde " V_d " es el volumen de líquido que se necesitaría para contener la cantidad de fármaco presente en el cuerpo a la misma concentración que en el plasma. El término "autorización aparente (CL/F)," como se usa en la presente, se refiere a una autorización que no tiene en cuenta la biodisponibilidad del medicamento. Es la proporción de la dosis sobre el AUC.

El término " C_{max} ," como se usa aquí, se refiere a la concentración plasmática máxima observada.

El término "coeficiente de variación (CV)", como se usa en el presente documento, se refiere a la relación de la desviación estándar de la muestra a la media de la muestra. A menudo se expresa como un porcentaje.

El término "intervalo de confianza", como se usa en el presente documento, se refiere a un rango de valores que incluirá el valor promedio verdadero de un parámetro un porcentaje específico del tiempo.

El término "dispositivo", como se usa en el presente documento, se refiere a un aparato capaz de administrar un fármaco a un paciente que lo necesite.

El término "tiempo de entrega", como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad de tiempo que transcurre entre una determinación realizada por un profesional de la salud, o un individuo no capacitado de que un individuo necesita un suministro nasal de Epinefrina y completar la entrega.

El término "enfermedad", como se usa en este documento, pretende ser generalmente sinónimo, y se usa indistintamente con los términos "trastorno", "síndrome", y "condición" (como en una condición médica), en ese sentido reflejan una condición anormal del cuerpo humano o animal de una de sus partes que deteriora el funcionamiento normal, se manifiesta típicamente por signos y síntomas distintivos, y hace que el humano o animal tenga una duración reducida o calidad de vida.

Como se usa en el presente documento, la "dosis dispensada desde el dispositivo" se mide típicamente en la configuración de aerosol nasal por la diferencia de peso de un dispositivo antes y después de la activación y liberación de una dosis de la formulación contenida en el mismo. El volumen de la formulación líquida y el peso en miligramos del resto activo contenido en el mismo se puede determinar Mediante cálculos estándar.

El término "constante de tasa de eliminación (λ)," como se usa aquí, se refiere a la tasa fraccional de eliminación de drogas del cuerpo. Esta tasa es constante en la cinética de primer orden y es independiente de la concentración del fármaco en el cuerpo. λ es la pendiente de la línea de concentración plasmática-tiempo (en una escala logarítmica y). El término " λ_z ," como

se usa en el presente documento, se refiere a la constante de velocidad de eliminación de fase terminal, en la que la "fase terminal" de la curva de concentración de plasma en el tiempo del fármaco es una línea recta cuando se representa en un gráfico semi-logarítmico. La fase terminal a menudo se llama la "fase de eliminación" porque el mecanismo principal para disminuir la concentración del fármaco durante la fase terminal es la eliminación del fármaco del cuerpo. La característica distintiva de la fase de eliminación terminal es que la proporción relativa de fármaco en el plasma y los volúmenes periféricos de distribución permanece constante. Durante esta "fase terminal", el fármaco regresa de los volúmenes de distribución rápida y lenta en el plasma, y se elimina permanentemente del plasma por metabolismo o excreción renal.

El término "igual", como se usa en el presente documento, significa esencialmente lo mismo que (es decir, insignificamente diferente de) en cantidad, cantidad, valor, grado, o tamaño. El término "igual" puede, en ciertas realizaciones, incluir "bioequivalencia", pero los términos no son coincidentes.

El término "bioequivalencia", como se usa en el presente documento, describe la relación entre una referencia y un supuesto equivalencia o un medicamento alternativo, por 21 C.F.R. § 320.1, significa que no hay una diferencia significativa en la velocidad y el grado en que el ingrediente activo o la fracción activa en equivalencias farmacéuticos o las alternativas farmacéuticas están disponibles en el sitio de acción del fármaco cuando se administran a la misma dosis molar en condiciones similares en condiciones apropiadas estudio diseñado La velocidad y el grado de absorción pueden determinarse a partir de, o informarse por, C_{max} y AUC, respectivamente. En ciertas Realizaciones, pueden usarse criterios estadísticos, por ejemplo, entre 80% y 125% de un valor de referencia, o 90% CI.

El término "equivalencia molar", como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad de Epinefrina que es equimolar a una cantidad específica de ácido.

El término "excipiente", como se usa en el presente documento, se refiere a una sustancia natural o sintética formulada junto con el ingrediente activo de un medicamento. Se incluye un excipiente en una formulación por una variedad de razones tales como, entre otras, la estabilización a largo plazo, las formulaciones sólidas de aumento de volumen, o conferir una mejora terapéutica al ingrediente activo en la forma de dosificación final, como facilitar la absorción del fármaco, reduciendo la viscosidad, o mejorando la solubilidad.

El término "lleno", como se usa en el presente documento, se refiere a una asociación entre un dispositivo y una formulación farmacéutica, por ejemplo, cuando una formulación farmacéutica descrita en el presente documento que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de Epinefrina está presente dentro de un depósito que forma parte de un dispositivo descrito aquí.

El término "formulación", con o sin el modificador "farmacéutico", como se usa en el presente documento, se refiere a una composición que comprende al menos un ingrediente

fisiológicamente activo (por ejemplo, un fármaco); incluidos, entre otros, sales, solvatos e hidratos de Epinefrina y compuestos relacionados descritos en este documento, por lo que la formulación es utilizable para un resultado específico y eficaz en un mamífero (por ejemplo, sin limitación, un humano).

- 5 El término "formulación farmacéutica", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a una formulación que es adecuada para usar para el tratamiento (o En ciertas Realizaciones, prevención) de una enfermedad en un sujeto.

El término "hidrato", como se usa en el presente documento, se refiere a una Epinefrina descrita en el presente documento o una sal del mismo que además incluye una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes.

El término "que necesita tratamiento" y el término "que lo necesita" cuando se refiere un tratamiento se usan indistintamente y se refiere a un juicio emitido por un cuidador (por ejemplo, médico, enfermera, enfermera practicante, que un paciente se beneficiará del

15 tratamiento.

Como se usa en el presente documento, una "inyección intramuscular (IM)" de Epinefrina se administra típicamente a través de un Epinefrina IM administrado por autoinyector en el muslo, por ejemplo, en el músculo vestibular lateral (denominado en el presente documento "condiciones de dosificación óptimas en el muslo"). Como tal, al comparar los parámetros

20 farmacocinéticos producidos por la inyección de epinefrina IM con los obtenidos por la administración de epinefrina IN, la comparación debe suponerse como si la inyección IM estuviera en el muslo, que es el método de dosificación óptimo para Epinefrina. En una Realización, la inyección de Epinefrina IM se logra con el Autoinyector EpiPen® (0.3 mg/0.3 ml de inyección de Epinefrina, USP, Autoinyector Precargado; Milan Specialty L.P.).

25 Como se usa en el presente documento, una "inyección subcutánea (SQ)" de Epinefrina se administra típicamente Mediante inyección en la capa subcutánea de la región deltoides en la parte superior del brazo. Simons *et al.* Epinefrina absorption in adults: Intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy. Clin. Immunol.* 2001;108:871-3.

Como se usa en este documento, dos realizaciones son "mutuamente excluyentes" cuando

30 una se define como algo diferente de la otra. Por ejemplo, una Realización en la que se especifica la concentración de Epinefrina en 5 mg/ml es mutuamente exclusiva con una Realización en la que se especifica la cantidad de Epinefrina en 10 mg/ml. Sin embargo, una Realización en la que la cantidad de Epinefrina se especifica como 5 mg/ml no es mutuamente excluyente con una Realización en la que menos del 10% de la formulación farmacéutica sale

35 de la cavidad nasal a través del drenaje hacia la nasofaringe externamente.

El término "farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a un componente de una formulación, a menudo referido como un vehículo o excipiente, que es

compatible con los otros ingredientes de la formulación y no demasiado perjudicial para el receptor de la misma.

El término "precebado", como se usa en este documento, se refiere a un dispositivo, tal como un aerosol nasal que puede administrar una formulación a un paciente que lo necesite con el primer accionamiento de la bomba de aerosol, es decir, sin la necesidad de un cebado la bomba antes de una dosificación, como accionar la bomba una o más veces hasta que aparezca una asperción.

El término "propenso", como se usa en este documento, se refiere a un paciente que está acostado boca abajo.

Como se usa en este documento, el término "embalaje protector" se refiere a una envoltura.

El término "solvato", como se usa en el presente documento, se refiere a una Epinefrina descrita en el presente documento o una sal del mismo, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un disolvente unido por fuerzas intermoleculares no covalentes. Los disolventes preferidos son volátiles, no tóxicos, y/o aceptables para la administración a humanos en cantidades traza.

El término "estable al almacenamiento", como se usa en el presente documento, se refiere a una formulación en la que al menos aproximadamente 90%, un 115% del ingrediente activo permanece dentro de las especificaciones regulatorias aceptables después del almacenamiento de la formulación a temperatura y humedad especificadas durante tiempo, por ejemplo, durante al menos 12 meses a 25°C y 60% de humedad relativa y aproximadamente seis meses a aproximadamente 40°C y aproximadamente 75% de humedad relativa.

El término "sujeto", como se usa en el presente documento, pretende ser sinónimo de "paciente", y se refiere a cualquier mamífero (preferiblemente humano) afectado por una afección que probablemente sea un beneficio del tratamiento con una cantidad terapéuticamente eficaz Epinefrina, por ejemplo, un sujeto que experimenta una reacción de hipersensibilidad tipo 1 (reacción alérgica sistémica) como anafilaxis.

El término "supino", como se usa en el presente documento, se refiere a un paciente que está acostado boca arriba.

El término "fosa nasal", como se usa en el presente documento, es sinónimo de "naris."

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" o "dosis terapéuticamente efectiva", como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad o dosis de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema o individuo que es siendo buscado por un investigador, proveedor de atención médica o individuo. una cantidad terapéuticamente efectiva puede, pero no necesariamente, eliminar uno, más, o todos los síntomas de una enfermedad, trastorno o afección a tratar. una cantidad terapéuticamente efectiva también puede prevenir la progresión de la enfermedad o la aparición de síntomas adicionales.

El término " $t_{1/2}$ " o "vida media," como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad de tiempo requerida para la mitad de un medicamento u otro analito de interés (por ejemplo, un agonista del receptor adrenérgico) que se puede eliminar del cuerpo o el tiempo requerido para que la concentración de un medicamento disminuya a la mitad.

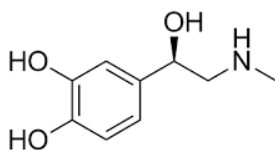
- 5 El término "agente de tonicidad", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que modifica la osmolalidad de una formulación, por ejemplo, la hace isotónica. Los agentes de tonicidad incluyen, dextrosa, lactosa, cloruro de sodio, cloruro de calcio, cloruro de magnesio, sorbitol, sacarosa, manitol, trehalosa, rafinosa, polietilén glicol, almidón hidroxietil, glicina y similares. En algunas Realizaciones, las formulaciones contempladas en este documento incluyen uno o más agentes de tonicidad seleccionados de dextrosa, glicerina, manitol, cloruro de potasio y cloruro de sodio. En algunas Realizaciones, las formulaciones contempladas en este documento incluyen cloruro de sodio como agente de tonicidad.

- 15 El término "tomografía", como se usa en el presente documento, se refiere a un proceso de obtención de imágenes por secciones. Las imágenes pueden verse individualmente, como una serie de cortes bidimensionales o juntos, como una representación tridimensional generada por computadora.

El término " T_{max} ," como se usa en el presente documento, se refiere al tiempo, desde la administración, para que un fármaco u otro analito alcance la concentración plasmática máxima del fármaco (C_{max}).

20 **Epinefrina**

El término "Epinefrina" como se usa en el presente documento se refiere al compuesto (*R*)-4-(1-Hidroxi-2-(metilamino)etil)benzeno-1,2-diol, también conocida como adrenalina, muestra una cotinuación y que tiene la siguiente estructura, composición elemental, peso molecular y Número de Registro CAS:



25

$C_9H_{13}NO_3$ MW 183.20

Número de Registro CAS: 51-43-4

- El término incluye cualquier metabolito, sal, éster, hidrato, anhídrido, solvato, isómero, isótopo, enantiómero, forma de ácido libre, forma de base libre, forma cristalina, forma cocrystalina, complejos, forma amorfa, profármaco (incluido éster pro -droga), racemato, polimorfo, quelato, isómero, tautómero, o forma ópticamente activa del mismo, o mezcla de dos o más de los anteriores.

Se proporcionan productos farmacológicos adaptados para la administración nasal de

Epinefrina, incluidas formulaciones y dispositivos. La epinefrina actúa uniendo una variedad de receptores adrenérgicos. La epinefrina es un agonista no selectivo de todos los receptores adrenérgicos, incluidos los subtipos principales α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , y β_3 . Sus acciones varían según el tipo de tejido y la expresión tisular de los receptores adrenérgicos. Por ejemplo, los

5 altos niveles de Epinefrina causan relajación del músculo liso en las vías respiratorias, pero provoca la contracción del músculo liso que recubre la mayoría de las arteriolas.

Se proporcionan formulaciones, dispositivos adaptados para la administración nasal de una formulación a un paciente, kits que comprenden los métodos anteriores, y de usar los mismos en el tratamiento, cada uno de los cuales comprende una cantidad terapéuticamente efectiva

10 de Epinefrina.

La epinefrina puede estar presente en las formulaciones administradas en este documento a concentraciones entre 1 mg/mL y 40 mg/mL, por ejemplo, a concentraciones de aproximadamente 5 mg/mL, aproximadamente 10 mg/mL, o aproximadamente 20 mg/mL.

La epinefrina puede estar presente en las formulaciones administradas aquí a dosis entre 0.1

15 mg y 4 mg, por ejemplo, a dosis de aproximadamente 0.5 mg, aproximadamente 1.0 mg, o aproximadamente 2.0 mg. Estas dosis pueden escalar según el peso molecular de un contraión si se usa una sal para preparar la formulación.

La epinefrina puede existir opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable que incluye sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables preparadas a partir de ácidos

20 no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos representativos incluyen, pero no se limitan a, acético, benzenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etenosulfónico, dicloroacético, fórmico, fumárico, glucónico, glutámico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mucico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico,

25 tartárico, oxálico, p-toluenosulfónico y similares, como las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas por Berge *et al.*, *Journal de Pharmaceutical Sciences*, 66:1-19 (1977). Las sales de adición de ácido se pueden obtener como productos directos de síntesis de compuestos.

Como alternativa, la base libre puede disolverse en un disolvente adecuado que contenga el ácido apropiado y la sal aislada evaporando el disolvente o separando de otro modo la sal y el

30 disolvente. Debido a la insolubilidad percibida de la base de Epinefrina, las formas de dosificación terminadas de Epinefrina utilizadas en el cuidado de la salud (soluciones, aerosoles, etc.) son típicamente sales, por ejemplo, clorhidrato, bitartrato, o sales de borato. En ciertas Realizaciones, las formulaciones contempladas en el presente documento incluyen una forma de sal de Epinefrina que es acetato de Epinefrina, clorhidrato de Epinefrina, tartrato de

35 Epinefrina, bitartrato de Epinefrina, tartrato de hidrógeno de Epinefrina o borato de Epinefrina.

Por consiguiente, en el presente documento se proporcionan formulaciones farmacéuticas para administración intranasal que comprenden Epinefrina. En ciertas Realizaciones, la formulación

es una solución acuosa. En ciertas Realizaciones, la formulación comprende, por dosis, entre aproximadamente 25 y aproximadamente 250 μL de la solución acuosa. En ciertas Realizaciones, la formulación comprende, por dosis, entre aproximadamente 50 y aproximadamente 250 μL de la solución acuosa. En ciertas Realizaciones, la formulación comprende, por dosis, entre aproximadamente 50 y aproximadamente 200 μL de la solución acuosa. En ciertas Realizaciones, la formulación comprende, por dosis, no más de aproximadamente 140 μL . En ciertas Realizaciones, la formulación comprende, por dosis, no más de aproximadamente 100 μL . En ciertas Realizaciones, la formulación comprende, por dosis, aproximadamente 100 μL . La formulación puede comprender, por dosis, aproximadamente 25 μL , aproximadamente 50 μL , aproximadamente 75 μL , aproximadamente 100 μL , aproximadamente 125 μL , aproximadamente 150 μL , aproximadamente 175 μL , aproximadamente 200 μL , o aproximadamente 250 μL de la solución acuosa.

Las formulaciones farmacéuticas para administración intranasal que comprenden Epinefrina descritas en el presente documento evitan la conversión metabólica potencial en el tracto gastrointestinal y el metabolismo hepático de primer paso, y alcanzan la circulación sistémica en una forma farmacológicamente activa. La epinefrina se metaboliza ampliamente después de la administración oral por la catecol-O-metiltransferasa en el tracto gastrointestinal y por la monoamino oxidasa en el tracto gastrointestinal y en el hígado. Evitar la autorización de primer paso asegura que más de la Epinefrina que se administra estará disponible en una anafilaxis para tratar. Al evitar el aclaramiento hepático de primer paso, aumenta la biodisponibilidad de Epinefrina.

Formulaciones

[00302] También se proporcionan formulaciones farmacéuticas que comprenden Epinefrina. Ciertas realizaciones de la presente divulgación incluyen un método para producir una formulación que comprende mezclar Epinefrina y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las formulaciones farmacéuticas se aplican directamente en la cavidad nasal utilizando los dispositivos descritos en este documento. En el caso de una aspersión, esto puede lograrse, por ejemplo, Mediante una bomba de aspersión atomizadora dosificadora, por ejemplo, un dispositivo de aspersión multiusos único, de dos dosis, con o sin propelente.

Las preparaciones líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, agua, o agua-etanol, o soluciones de agua-propilenglicol. Típicamente, la formulación es una solución líquida acuosa. Los ingredientes adicionales en las preparaciones líquidas pueden incluir conservantes, agentes estabilizadores, agentes de tonicidad, potenciadores de la absorción, agentes de ajuste del pH, antioxidantes, tampones, edulcorantes/agentes saborizantes/agentes de enmascaramiento de tareas, y opcionalmente otros ingredientes. Los ingredientes en preparaciones líquidas pueden cumplir diferentes funciones. La (s) función (es) de un ingrediente en particular dependerá de una serie de factores que incluyen, entre otros, la

presencia o ausencia de otros ingredientes, concentración (es) y otros factores.

Los conservantes incluyen: cloruro de benzalconio, metilparabeno, benzoato de sodio, ácido benzoico, alcohol fenílico, y similares, y mezclas de los mismos. Debido a sus propiedades químicas, ciertos conservantes pueden funcionar como tensioactivos y/o potenciadores de la absorción en ciertas circunstancias, dependiendo de la concentración en la formulación y otros factores.

Otros conservantes incluyen: alcohol, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, ácido benzoico, alcohol bencílico, ácido bórico, bronopol, hidroxianisol butilado (BHA), butilenglicol, butilparabeno, acetato de calcio, cloruro de calcio, lactato de calcio, dióxido de carbono, bentonita, cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, clorooxilenol, monohidrato de ácido cítrico, cresol, dimetil éter, etilparabeno, glicerina, hexetidina, imidurea, trisilicato de magnesio, alcohol isopropílico, ácido láctico, metilparabeno, monotioglicerol, parabenos (metil, etil y propil), ácido pentético, fenol, feniletil alcohol, acetato fenilmercúrico, borato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, benzoato de potasio, metabisulfito de potasio, sorbato de potasio, ácido propiónico, galato de propilo, propilenglicol, propilparabeno, propilparabeno sódico, acetato sódico, benzoato sódico, borato sódico, lactato sódico, metabisulfito de sodio, propionato sódico, sulfito sódico, ácido sórbico, sulfobutyletherb-
ciclodextrina, dióxido de azufre, ácido edético, timerosal, y xilitol.

En algunas Realizaciones, los conservantes incluyen, entre otros, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos y antioxidantes.

Los agentes antibacterianos incluyen, pero no se limitan a, clorocresol, diazolidinil urea, dimetil sulfóxido, ácido acético glacial, imidurea, yodo/ácido edético, acetato fenilmercúrico, borato fenilmercúrico, hidróxido fenilmercúrico, sorbato de potasio, hidróxido de sodio, ácido sórbico, timol, antisépticos y desinfectantes.

Los agentes antifúngicos incluyen, pero no se limitan a, ácido benzoico, butilenglicol, butilparabeno, clorocresol, aceite de coco, dimetil sulfóxido, etilparabeno, ácido acético glacial, imidurea, metilparabenos, acetato fenilmercúrico, borato fenilmercúrico, hidróxido de fenilmercúrico, sorilmercubato de potasio, sorilmercubato de potasio, hidróxido de fenilmercuro, propilparabeno, propionato de sodio, tiosulfato de sodio, timol, y vainillina.

Los tensioactivos incluyen, pero no se limitan a: Polisorbato 80 NF, monolaurato de polioxietilén 20 sorbitano, monolaurato de polioxietilén (4) sorbitano, polioxietilén 20 sorbitán monopalmitato, polioxietilén 20 sorbitán monoestearato, polioxietano, monoetileno, soroetileno, polioetileno, sorbete, polioxietano, monoetileno, sorbete, polioxetileno 20, sorbeto de polioxetileno 20, sorbeto de polioxetileno 20 (5) monooleato de sorbitano, polioxetileno 20 trioleato de sorbitano, polioxetileno 20 monoisoestearato de sorbitano, monooleato de sorbitano, monolaurato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano, monoestearato de sorbitano, trilaurato de sorbitano, trioleato de sorbitano, mezclas de sorbitán, similares a los trialeatos de

sorbitán, mezclas similares de los mismos. Debido a sus propiedades químicas, ciertos tensioactivos pueden funcionar como conservantes y/o potenciadores de la absorción en ciertas circunstancias, dependiendo de la concentración en la formulación y otros factores.

Los tensioactivos incluyen, pero no se limitan a: tensioactivos catiónicos, aniónicos, no iónicos y de ion híbrido.

Los tensioactivos también incluyen: tensioactivos aniónicos (por ejemplo, sulfonatos de carboxilatos, sulfonatos de petróleo, alquilbencenosulfonatos, naftalenosulfonatos, olefinsulfonatos, sulfatos de alquil, sulfatos, aceites naturales sulfatados y grasas, ésteres sulfatados, alcanolamidas sulfatadas, sulfato de etoxilato de fenoxilato de alquil sulfato de alquilbentano), tensioactivos no iónicos (por ejemplo, alcohol alifático etoxilado, tensioactivos de polioxietilén, ésteres carboxílicos, ésteres de polietilén glicol, ésteres de anhidrosorbitol y sus derivados etoxilados, ésteres de glicol de ácidos grasos, amidas carboxílicas, condensados de monoalcanolamina, amidas de polioxietilenos y ácidos grasos, tensioactivos catiónicos (tensioactivos catiónicos) sales, aminas con enlaces amida, polioxietilén alquil y aminas alicíclicas, 4.n,n,n',n' etilendiaminas sustituidas con tetrakis, 2-alkil 1-hidroxitil 2-imidazolin), tensioactivos anfóteros (los tensioactivos anfóteros contienen tanto un resto hidrófilo ácido como básico en su superficie, por ejemplo, ácido n-coco 3-aminopropiónico/sal sódica, n-sebo 3-iminodipropionato, sal disódica, n-carboximetil n dimetil n-9 octadecenil hidróxido de amonio, n-cocoamidetil n Hidroxietilglicina, sal de sodio, etc.).

Los antioxidantes incluyen, pero no se limitan a, tocoferol, ácido araquidónico, ácido ascórbico, palmitato de ascorbil, cloruro de bencetonio, bromuro de bencetonio, cloruro de benzalconio, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), ácido cáprico, ácido caproico, dióxido de carbono, cloruro de cetilpiridio, agentes quelantes, derivados de quitosano, monohidrato de ácido cítrico, dodecil dimetil aminopropionato, ácido enanthico, ácido eritórbito, oleato de etilo, ácido fumárico, oleato de glicerol, monoestearato de glicerilo, ácido láurico, limoneno, ácido linolénico, lisina, lisina, lisina ácido, mentol, metionina, monotioglicerol, ácido mirístico, ácido oléico, ventas de los mismos, ácido palmítico, ácido pelargónico, aceite de menta, ácido fosfórico, polisorbato, metabisulfito de potasio, ácido propiónico, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, sodio caprato, desoxicolato de sodio, desoxiglicolato de sodio, formaldehído sulfoxilato de sodio, glucocolato de sodio, aminocaprilato de hidroxibenzoyal de sodio, sodio lauril sulfato, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio, taurocolato de sodio, tiosulfato de sodio, ácido esteárico, dióxido de azufre y una combinación de los mismos.

Los tampones incluyen, pero no se limitan a, tampones de fosfato, tampones de acetato, tampones de citrato.

En algunas Realizaciones, la formulación del aerosol nasal comprende un agente tamponador. Los agentes tamponantes incluyen, entre otros, ácido adípico, ácido bórico, carbonato de

calcio, hidróxido de calcio, lactato de calcio, fosfato de calcio, tribásico, monohidrato de ácido cítrico, fosfato de sodio dibásico, dietanolamina, glicina, ácido maleico, ácido málico, metionina, fosfato de sodio monobásico, monoetanolamina, glutamato monosódico, ácido fosfórico, citrato de potasio, acetato de sodio, bicarbonato de sodio, borato de sodio, carbonato de sodio, dihidrato de citrato de sodio, hidróxido de sodio, lactato de sodio, y trietanolamina.

Los agentes de isotonicidad incluyen cloruro de sodio, cloruro de calcio, cloruro de magnesio, sorbitol, sacarosa, dextrosa, lactosa, manitol, trehalosa, rafinosa, polietilén glicol, almidón hidroxietil, glicerina, glicina, y similares, y mezclas de los mismos. En ciertas Realizaciones, el agente de isotonicidad se elige entre dextrosa, glicerina, manitol, cloruro de potasio y cloruro de sodio. En ciertas Realizaciones, el agente de isotonicidad es el cloruro de sodio. En ciertas Realizaciones, las formulaciones descritas en este documento contienen cloruro de sodio en una cantidad suficiente para que la composición final tenga una osmolalidad nasalmente aceptable, preferiblemente 240-350 mOsm/kg. En ciertas Realizaciones, las formulaciones contienen 0.3-1.9% de cloruro de sodio.

Los edulcorantes/agentes aromatizantes/agentes de enmascaramiento de tareas incluyen, entre otros, sacarosa, dextrosa, lactosa, sucralosa, acesulfamo-K, aspartamo, sacarina, sacarina de sodio, ácido cítrico, ácido aspártico, eucaliptol, manitol, glicerina, xilitol, mentol, ácido glicirrónico, aceites de canela, aceite de gaulteria, aceites de menta, aceite de trébol, aceite de laurel, aceite de anís, eucalipto, vainilla, aceite de cítricos como el aceite de limón, aceite de naranja, aceite de uva y pomelo, esencias de frutas que incluyen manzana, durazno, pera, fresa, frambuesa, cereza, ciruela, piña, albaricoque, etc. y combinaciones de los mismos. En algunas Realizaciones, las formulaciones contienen de aproximadamente 0.0001 por ciento a aproximadamente 1 por ciento de un agente edulcorante/saborizante/agente de enmascaramiento de tareas, y puede estar presente en cantidades más bajas o más altas como factor de una o más potencia del efecto sobre el sabor, solubilidad del saborizante, efectos del saborizante sobre la solubilidad u otras propiedades fisicoquímicas o farmacocinéticas de otros componentes de la formulación, u otros factores.

En ciertas Realizaciones, la formulación farmacéutica comprende adicionalmente un agente de isotonicidad. La formulación intranasal puede comprender entre aproximadamente 0.2% (p/v) y aproximadamente 1.2% (p/v) de agente de isotonicidad, tal como aproximadamente 0.2% (p/v), aproximadamente 0.3% (p/v), aproximadamente 0.4% (p/v), aproximadamente 0.5% (p/v), aproximadamente 0.6% (p/v), aproximadamente 0.7% (p/v), aproximadamente 0.8% (p/v), aproximadamente 0.9% (p/v), aproximadamente 1.0% (p/v), aproximadamente 1.1% (p/v), o aproximadamente 1.2% (p/v). La formulación intranasal puede comprender más de aproximadamente 0.1% (p/v) de agente de isotonicidad. La formulación intranasal puede comprender menos de aproximadamente 1.2% (p/v) de agente de isotonicidad. En otras Realizaciones, la formulación intranasal puede comprender entre aproximadamente 0.2% (p/v)

y aproximadamente 1.9% (p/v) de agente de isotonicidad, tal como aproximadamente 0.2% (p/v), aproximadamente 0.3% (p/v), aproximadamente 0.4% (p/v), aproximadamente 0.5% (p/v), aproximadamente 0.6% (p/v), aproximadamente 0.7% (p/v), aproximadamente 0.8% (p/v), aproximadamente 0.9% (p/v), aproximadamente 1.0% (p/v), aproximadamente 1.1% (p/v), aproximadamente 1.2% (p/v), aproximadamente 1.3% (p/v), aproximadamente 1.4% (p/v), aproximadamente 1.5% (p/v), aproximadamente 1.6% (p/v), aproximadamente 1.7% (p/v), aproximadamente 1.8% (p/v), o aproximadamente 1.9% (p/v). La formulación intranasal puede comprender menos de aproximadamente 1.9% (p/v) de agente de isotonicidad.

En ciertas Realizaciones, la formulación además comprende un potenciador de la absorción.

- 10 En ciertas Realizaciones, la formulación farmacéutica comprende entre aproximadamente 0.005% (p/v) a aproximadamente 2.5% (p/v) del potenciador de absorción. En ciertas Realizaciones, la formulación farmacéutica comprende entre aproximadamente 0.05% (p/v) a aproximadamente 2.5% (p/v) del potenciador de absorción. En ciertas Realizaciones, la formulación farmacéutica comprende entre aproximadamente 0.1% (p/v) a aproximadamente
- 15 0.5% (p/v) del potenciador de absorción. En ciertas Realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.25% (p/v) del potenciador de absorción. En ciertas Realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.18% (p/v) del potenciador de absorción.

- En ciertas Realizaciones, el potenciador de la absorción se selecciona de cloruro de
- 20 benzalconio, ciclodextrinas, quitosano, ácido desoxicólico, un alquilsacárido (por ejemplo, un tensioactivo de alquilsacárido no iónico tal como un alquilglucosido y éster de sacarosa de ácidos grasos que consiste en una cadena de hidrocarburo alifático acoplada a un resto de azúcar por un enlace glicosídico o éster, respectivamente), derivados del ácido fusídico, ácido glicocólico, laureth-9, fosfatidilcolinas, ácido taurocólico, ácido taurodihidrofusídico,
- 25 microesferas y liposomas, y sales biliares. En ciertas Realizaciones, el potenciador de la absorción es cloruro de benzalconio. La formulación puede comprender de aproximadamente 0.01% (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de cloruro de benzalconio. En ciertas Realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente de 0.005% (p/v) a aproximadamente 0.015% (p/v) de cloruro de benzalconio. En ciertas Realizaciones, la formulación farmacéutica
- 30 comprende aproximadamente 0.01% (p/v), aproximadamente 0.02% (p/v), aproximadamente 0.03% (p/v), o aproximadamente 0.04% (p/v) de cloruro de benzalconio. En ciertas Realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.01% (p/v) de cloruro de benzalconio. En ciertas Realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- 35 aproximadamente 0.02% (p/v) de cloruro de benzalconio. En ciertas Realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.04% de cloruro de benzalconio.

En ciertas Realizaciones, la formulación farmacéutica comprende cloruro de benzalconio en una cantidad entre aproximadamente 0.001% (p/v) y aproximadamente 1% (p/v). En otras

ciertas Realizaciones, la formulación farmacéutica comprende cloruro de benzalconio en una cantidad entre aproximadamente 0.001% (p/v) y aproximadamente 0.5 % (p/v). En otras ciertas Realizaciones, la formulación farmacéutica comprende cloruro de benzalconio en una cantidad entre aproximadamente 0.001% (p/v) y aproximadamente 0.2 % (p/v). En algunas

5 Realizaciones, la formulación farmacéutica comprende 0.001% (p/v), 0.003% (p/v), 0.005% (p/v), 0.007% (p/v), 0.009% (p/v), 0.01% (p/v), 0.02% (p/v), 0.03% (p/v), 0.04% (p/v), 0.05% (p/v), 0.06% (p/v), 0.07% (p/v), 0.08% (p/v), 0.09% (p/v), 0.1% (p/v), 0.11% (p/v), 0.12% (p/v), 0.13% (p/v), 0.14% (p/v), 0.15% (p/v), 0.16% (p/v), 0.17% (p/v), 0.18% (p/v), 0.19% (p/v), 0.2% (p/v), 0.31% (p/v), 0.22% (p/v), 0.23% (p/v), 0.24% (p/v), 0.25% (p/v), 0.26% (p/v), 0.27% (p/v), 0.28% (p/v), 0.29% (p/v), 0.3% (p/v), 0.31% (p/v), 0.32% (p/v), 0.33% (p/v), 0.34% (p/v), 0.35% (p/v), 0.36% (p/v), 0.37% (p/v), 0.38% (p/v), 0.39% (p/v), 0.4% (p/v), 0.41% (p/v), 0.42% (p/v), 0.43% (p/v), 0.44% (p/v), 0.45% (p/v), 0.46% (p/v), 0.47% (p/v), 0.48% (p/v), 0.49% (p/v), 0.5% (p/v), 0.51% (p/v), 0.52% (p/v), 0.53% (p/v), 0.54% (p/v), 0.55% (p/v), 0.56% (p/v), 0.57% (p/v), 0.58% (p/v), 0.59% (p/v), 0.6% (p/v), 0.61% (p/v), 0.62% (p/v), 0.63% (p/v), 0.64% (p/v), 15 0.65% (p/v), 0.66% (p/v), 0.67% (p/v), 0.68% (p/v), 0.69% (p/v), 0.7% (p/v), 0.71% (p/v), 0.72% (p/v), 0.73% (p/v), 0.74% (p/v), 0.75% (p/v), 0.76% (p/v), 0.77% (p/v), 0.78% (p/v), 0.79% (p/v), 0.8% (p/v), 0.81% (p/v), 0.82% (p/v), 0.83% (p/v), 0.84% (p/v), 0.85% (p/v), 0.86% (p/v), 0.87% (p/v), 0.88% (p/v), 0.89% (p/v), 0.9% (p/v), 0.91% (p/v), 0.92% (p/v), 0.93% (p/v), 0.94% (p/v), 0.95% (p/v), 0.96% (p/v), 0.97% (p/v), 0.98% (p/v), 0.99% (p/v), o 1% (p/v) de cloruro de benzalconio.

En ciertas Realizaciones, el potenciador de la absorción es un alquilsacárido. En ciertas realizaciones, el alquilsacárido se elige entre dodecil maltosido, tetradecil maltosido (TDM) y sacarosa dodecanoato.

En ciertas realizaciones, el alquilsacárido es dodecil maltosido (el alquilglucosido 1-O-n-dodecil-β-D-maltopiranosido, alternativamente referido como lauril-β-D-maltopiranosido, dodecil maltopiranosido, y DDM; C₂₄H₄₆O₁₁, a menudo referido por el nombre comercial Intravail®). Los alquilsacáridos se usan en alimentos comerciales y productos de cuidado personal y se han designado Sustancias Generalmente Reconocidas Como Seguras (GRAS) para aplicaciones alimentarias. Son potenciadores no irritantes de la absorción transmucosa que son inodoros, 25 insípidos, no tóxicos, no mutagénicos y no sensibilizantes en la prueba Draize hasta una concentración del 25%. Los alquilsacáridos aumentan la absorción al aumentar la permeabilidad paracelular, como lo indica una disminución en la resistencia eléctrica transepitelial; También pueden aumentar la transcitosis. El efecto es de corta duración. Otros alquilsacáridos incluyen tetradecil maltosido (TDM) y sacarosa dodecanoato.

35 En ciertas Realizaciones, una formulación intranasal comprende entre aproximadamente 0.05% (p/v) y aproximadamente 2.5% (p/v) de Intravail®. En ciertas Realizaciones, una formulación intranasal comprende entre aproximadamente 0.1% (p/v) y aproximadamente

0.5% (p/v) de Intravail®. En ciertas Realizaciones, una formulación intranasal comprende entre aproximadamente 0.15% (p/v) y aproximadamente 0.35% (p/v) de Intravail®. En ciertas Realizaciones, una formulación intranasal comprende entre aproximadamente 0.15% (p/v) y aproximadamente 0.2% (p/v) de Intravail®. En ciertas Realizaciones, una formulación intranasal comprende aproximadamente 0.18% (p/v) de Intravail®. En ciertas Realizaciones, una formulación intranasal comprende aproximadamente 0.2% (p/v) a aproximadamente 0.3% (p/v) de Intravail®. En ciertas Realizaciones, una formulación intranasal comprende aproximadamente 0.25% (p/v) de Intravail®.

En ciertas Realizaciones, el potenciador de absorción es Intravail® (dodecil maltosido).

- 10 En ciertas Realizaciones, El potenciador de la absorción en la formulación intranasal es una combinación de dodecil maltosido y cloruro de benzalconio. Mientras que el uso de dodecil maltosido o cloruro de benzalconio como un potenciador de la absorción en las formulaciones intranasales descritas en este documento proporciona biodisponibilidad de Epinefrina intranasal, la combinación de dodecil maltosido y cloruro de benzalconio como potenciadores de la absorción en las formulaciones intranasales descritas en este documento proporciona una farmacocinética que se asemeja mucho a la farmacocinética obtenido Mediante inyección intramuscular de Epinefrina.

- 20 En ciertas Realizaciones, cada dosis dispensada desde el dispositivo de la formulación farmacéutica comprende entre aproximadamente 0.4 mg y aproximadamente 2.40 mg por dosis de Epinefrina, o una sal de la misma, y entre 0.1 y 0.50 mg Intravail® (dodecil maltosido).

En ciertas Realizaciones, cada dosis dispensada del dispositivo de la formulación comprende entre aproximadamente 0.5 mg y aproximadamente 2.0 mg por dosis de Epinefrina, o una sal de la misma, y aproximadamente entre 0.1 y 0.50 mg Intravail® (dodecil maltosido).

- 25 En ciertas Realizaciones, cada dosis dispensada del dispositivo de la formulación comprende entre aproximadamente 0.75 mg y aproximadamente 1.5 mg por dosis de Epinefrina, o una sal de la misma, y entre 0.1 y 0.50 mg Intravail® (dodecil maltosido).

En ciertas Realizaciones, cada dosis dispensada del dispositivo de la formulación comprende entre aproximadamente 0.9 mg y aproximadamente 1.15 mg por dosis de Epinefrina, o una sal de la misma, y aproximadamente 0.25 mg Intravail® (dodecil maltosido).

- 30 En ciertas Realizaciones, cada dosis dispensada del dispositivo de la formulación comprende aproximadamente 1.0 mg por dosis de Epinefrina, o una sal de la misma, y aproximadamente 0.25 mg Intravail® (dodecil maltosido).

- 35 En ciertas Realizaciones, la formulación farmacéutica comprende además un agente quelante o antioxidante (agente estabilizante) para mejorar la estabilidad. En ciertas Realizaciones, el agente quelante/estabilizador es EDTA.

Los ejemplos de agentes estabilizantes adicionales incluyen: acacia, agar, albúmina, ácido algínico, estearato de aluminio, alginato de amonio, ácido ascórbico, palmitato de ascorbil,

bentonita, hidroxitolueno butilado (BHT), alginato de calcio, estearato de calcio, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa sódica, carragenano, celulosa, microcristalino, carboximetilcelulosa sódica, ceratonia, dióxido de silicio coloidal, ciclodextrinas, dietanolamina, edetatos, etilcelulosa, palmitostearato de etilenglicol, monoestearato de glicerina, goma guar, hectorita, betadex de hidroxpropil, celulosa de hidroxipropilo, hipromelosa, inulina, azúcar invertido, ácido láurico, lecitina, silicato de aluminio y magnesio, aceite mineral y alcoholes de lanolina, monoetanolamina, pectina, ácido pentético, fosfolípidos, polacrilina de potasio, poloxámero, alcohol polivinílico, alginato de potasio, cloruro de potasio, povidona, galato de propilo, propilenglicol, alginato de propilenglicol, rafinosa, acetato de sodio, alginato de sodio, borato de sodio, fumarato de estearilo de sodio, sorbitol, alcohol estearílico, sulfobutileter b-ciclodextrina, tagatosa, trehalosa, trietanolamina, cera blanca, goma de xantano, xilitol, cera amarilla y acetato de zinc.

Los ejemplos de agentes quelantes adicionales incluyen: ácido cítrico monohidrato, edetato disódico, edetato cálcico disódico, ácido edético, ácido fumárico, ácido málico, maltol, ácido pentético, edetato sódico y edetato trisódico.

En ciertas Realizaciones, la formulación farmacéutica comprende cloruro de benzalconio. En ciertas Realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.005% (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de cloruro de benzalconio.

En su capacidad como tensioactivo, el cloruro de benzalconio puede afectar la tensión superficial de las gotas de una columna de asperción nasal suministradas, produciendo partículas esféricas o sustancialmente esféricas que tienen una distribución estrecha del tamaño de gota (DSD), así como la viscosidad de una formulación líquida (DSD).

En ciertas Realizaciones, el potenciador de absorción es un alquilsacárido, por ejemplo, un tensioactivo de alquilsacárido no iónico tal como un alquilglucosido y un éster de sacarosa de ácidos grasos que consiste en una cadena de hidrocarburo alifático acoplado a un resto de azúcar por un enlace de éster glicosídico, respectivamente. En ciertas Realizaciones, el potenciador de absorción es un alquilmaltosido (*por ejemplo*, un tetradecil maltosido (TDM), un dodecil maltosido (DDM), etc.). En ciertas Realizaciones, el potenciador de absorción es dodecanoato de sacarosa. Los alquilsacáridos se usan en alimentos comerciales y productos de cuidado personal y se han designado sustancias generalmente reconocidas como seguras (GRAS) para aplicaciones alimentarias. Son potenciadores no irritantes de la absorción transmucosa que son inodoros, insípidos, no tóxicos, no mutagénicos y no sensibilizantes en la prueba Draize hasta una concentración del 25%. Sin limitarse a ninguna teoría, se cree que los alquilsacáridos aumentan la absorción al aumentar la permeabilidad paracelular, como lo indica una disminución en la resistencia eléctrica transepitelial; También pueden aumentar la transcitosis. El efecto puede ser de corta duración. En su capacidad como potenciador de la absorción, alquilmaltosidos (*por ejemplo*, un tetradecil maltosido (TDM), un dodecil maltosido

(DDM), etc.) puede afectar la tensión superficial de las gotas de una columna de aspersión nasal suministrada, produciendo partículas esféricas o sustancialmente esféricas que tienen una distribución estrecha del tamaño de las gotas (DSD), así como la viscosidad de una formulación líquida.

- 5 En ciertas Realizaciones, el potenciador de absorción es el alquilsacárido 1-O-n-dodecil- β -D-maltopiranosido (alternativamente conocido como lauril- β -D-maltopiranosido, dodecil maltopiranosido, dodecil maltosido, y DDM; $C_{24}H_{46}O_{11}$; a menudo conocido bajo la marca comercial Intravail®). En ciertas Realizaciones, una formulación intranasal comprende de aproximadamente 0.01% (p/v) a aproximadamente 2.5% (p/v) de DDM. En ciertas
- 10 Realizaciones, una formulación intranasal comprende de aproximadamente 0.1% (p/v) a aproximadamente 0.5% (p/v) de DDM. En ciertas Realizaciones, una formulación intranasal comprende de aproximadamente 0.15% (p/v) a aproximadamente 0.35% (p/v) de DDM. En ciertas Realizaciones, una formulación intranasal comprende de aproximadamente 0.15% (p/v) a aproximadamente 0.2% (p/v) de DDM. En ciertas Realizaciones, una formulación intranasal
- 15 comprende aproximadamente 0.18% (p/v) de DDM. En ciertas Realizaciones, una formulación intranasal comprende de aproximadamente 0.2% (p/v) a aproximadamente 0.3% (p/v) de DDM. En ciertas Realizaciones, una formulación intranasal comprende aproximadamente 0.25% (p/v) de DDM.

- En la química del azúcar, un anómero es un par de estereoisómeros cíclicos (designado α o β)
- 20 de un azúcar o glucosido, que difiere solo en la configuración del carbono hemiacetal (o hemiketal), también llamado carbono anomérico o carbono reductor. Si la estructura es análoga al grupo Hidroxil en el carbono anomérico en la posición axial de glucosa, entonces el azúcar es un anómero alfa. Sin embargo, si Hidroxil es ecuatorial, el azúcar es un anómero beta. Por ejemplo, α -D-glucopiranososa y β -D-glucopiranososa, las dos formas cíclicas de glucosa,
- 25 son anómeros. Asimismo, los alquilglucosidos se presentan como anómeros. Por ejemplo, dodecil β -D-maltosido y dodecil α -D-maltosido son dos formas cíclicas de dodecil maltosido. Los dos anómeros diferentes son dos estructuras químicas distintas, por lo que tienen diferentes propiedades físicas y químicas. En un aspecto de la invención, el alquilglucosido de la presente invención es un anómero β . En un aspecto ejemplar, el alquilglucosido es un
- 30 anómero β de un alquilmaltosido, tal como tetradecil- β -D-maltosido (TDM).

- En algunas Realizaciones, El alquilglucosido utilizado es un alquilglucosido sustancialmente puro. Como se usa en el presente documento, un alquilglucosido "sustancialmente puro" se refiere a una forma anomérica del alquilglucosido (las formas anoméricas α o β) con menos de aproximadamente el 2% de la otra forma anomérica, preferiblemente menos de
- 35 aproximadamente el 1.5% de la otra forma anomérica, y más preferiblemente menos de aproximadamente 1% de la otra forma anomérica. En un aspecto, un alquilglycosido sustancialmente puro contiene más del 98% del anómero α o β . En otro aspecto, un

alquilglycosido sustancialmente puro contiene más del 99% del anómero α o β . En otro aspecto, un alquilglycosido sustancialmente puro contiene más del 99.5% de cualquiera de los anómeros α o β . En otro aspecto, un alquilglycosido sustancialmente puro contiene más del 99.9% de cualquiera de los anómeros α o β .

5 [00340] En ciertas Realizaciones, descrita en el presente documento, es una formulación acuosa adecuada para administración intranasal que comprende: Epinefrina; agua; y uno o más ingredientes seleccionados entre potenciadores de la absorción, agentes quelantes, antioxidantes, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes de isotonicidad y agentes de ajuste del pH.

10 [00341] En ciertas Realizaciones, descrita en el presente documento, es una formulación acuosa adecuada para administración intranasal que comprende: Epinefrina; agua; y uno o más ingredientes seleccionados de alquilglucosidos, quitosano, alquiloclodextrinas, cloruro de benalconio, cloruro de sodio, y EDTA.

[00342] En ciertas Realizaciones, descrita en el presente documento, es una formulación
15 acuosa adecuada para administración intranasal que comprende: Epinefrina; agua; y uno o más ingredientes seleccionados de dodecil maltosido (DDM), tetradecil maltosido (TDM), cloruro de benalconio, cloruro de sodio, ácido clorhídrico y EDTA. En otras ciertas Realizaciones, descrita en el presente documento es una formulación acuosa adecuada para administración intranasal que comprende: Epinefrina; agua; y uno o más ingredientes
20 seleccionados de dodecil maltosido (DDM), cloruro de benalconio, cloruro de sodio, y EDTA.

[00343] En ciertas Realizaciones, descrita en el presente documento, es una formulación acuosa adecuada para administración intranasal que comprende: Epinefrina; agua; dodecil maltosido (DDM); y uno o más ingredientes seleccionados de cloruro de benalconio, cloruro de sodio, agente de ajuste de pHs, y EDTA.

25 [00344] En ciertas Realizaciones, descrita en el presente documento, es una formulación acuosa adecuada para administración intranasal que comprende: Epinefrina; agua; cloruro de benalconio; y uno o más ingredientes seleccionados de dodecil maltosido (DDM), cloruro de sodio, agentes de ajuste de pH, y EDTA.

En ciertas Realizaciones, aquí se describe una formulación acuosa adecuada para
30 administración intranasal que comprende: Epinefrina; agua; dodecil maltosido (DDM) o cloruro de benalconio o una combinación de dodecil maltosido (DDM) y cloruro de benalconio; y uno o más ingredientes adicionales seleccionados de cloruro de sodio, agentes de ajuste de pH, y EDTA.

Los agentes de ajuste del pH incluyen ácidos descritos en este documento (por ejemplo, ácido
35 clorhídrico, ácido cítrico), tampones (por ejemplo, tampones de fosfato, acetato, y citrato), bases y (por ejemplo, hidróxido de sodio, citrato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio).

En ciertas Realizaciones, aquí se describe una formulación acuosa adecuada para administración intranasal que comprende: aproximadamente 0.5% (p/v) a aproximadamente 2.5% (p/v) de Epinefrina; uno o más ingredientes acuosos seleccionados de: aproximadamente 0.05% (p/v) a aproximadamente 2.5% (p/v) de dodecil maltosido (DDM); de aproximadamente 0.005% (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de cloruro de benzalconio; de aproximadamente 0.2% (p/v) a aproximadamente 1.2% (p/v) de cloruro de sodio, ácido clorhídrico opcional o hidróxido de sodio en una cantidad suficiente para ajustar el pH a un pH final de aproximadamente 4.0 a aproximadamente 5.0; y aproximadamente 0.05% (p/v) a aproximadamente 2.0% (p/v) EDTA.

- 10 En ciertas Realizaciones, aquí se describe una formulación acuosa adecuada para administración intranasal que comprende: i) de aproximadamente 0.5% (p/v) a aproximadamente 2.5% (p/v) de Epinefrina; ii) agua; iii) aproximadamente 0.05% (p/v) a aproximadamente 2.5% (p/v) de dodecil maltosido (DDM) o aproximadamente 0.005% (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de cloruro de benzalconio, o una combinación de
- 15 aproximadamente 0.05% (p/v) a aproximadamente 2.5% (p/v) de dodecil maltosido (DDM) y aproximadamente 0.005% (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de cloruro de benzalconio; y iv) uno o más ingredientes seleccionados de a) de aproximadamente 0.2% (p/v) a aproximadamente 1.2% (p/v) de cloruro de sodio; b) ácido clorhídrico opcional o hidróxido de sodio en una cantidad suficiente para ajustar el pH hasta el pH final de aproximadamente 4.0 a
- 20 aproximadamente 5.0; y c) de aproximadamente 0.05% (p/v) a aproximadamente 2.0% (p/v) EDTA.

- En ciertas Realizaciones, aquí se describe una formulación acuosa adecuada para administración intranasal que comprende: i) de aproximadamente 0.9% (p/v) a aproximadamente 2.0% (p/v) de Epinefrina; ii) agua; iii) de aproximadamente 0.05% (p/v) a
- 25 aproximadamente 2.5% (p/v) de dodecil maltosido (DDM), o de aproximadamente 0.005% (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de cloruro de benzalconio, o una combinación de aproximadamente 0.05% (p/v) a aproximadamente 2.5% (p/v) de dodecil maltosido (DDM) y de aproximadamente 0.005% (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de cloruro de benzalconio; y iv)
- 30 uno o más ingredientes seleccionados a) de aproximadamente 0.2% (p/v) a aproximadamente 1.2% (p/v) de cloruro de sodio; b) ácido clorhídrico opcional o hidróxido de sodio ácido clorhídrico en una cantidad suficiente para ajustar el pH a un pH final de aproximadamente 4.0 a aproximadamente 5.0; y c) de aproximadamente 0.05% (p/v) a aproximadamente 2.0% (p/v) EDTA.

- En ciertas Realizaciones, aquí se describe una formulación acuosa adecuada para
- 35 administración intranasal que comprende: de aproximadamente 0.5% (p/v) a aproximadamente 2.5% (p/v) de Epinefrina; agua; de aproximadamente 0.05% (p/v) a aproximadamente 2.5% (p/v) de dodecil maltosido (DDM); de aproximadamente 0.005% (p/v) a aproximadamente 1%

(p/v) de cloruro de benzalconio; de aproximadamente 0.2% (p/v) a aproximadamente 1.2% (p/v) de cloruro de sodio, ácido clorhídrico en una cantidad suficiente para ajustar el pH a un pH final de aproximadamente 4.0 a aproximadamente 5.0; y aproximadamente 0.05% (p/v) a aproximadamente 2.0% (p/v) EDTA.

- 5 En ciertas Realizaciones, aquí se describe una formulación acuosa adecuada para administración intranasal que comprende: Epinefrina; agua; uno o más agentes de mejora de la absorción; un agente de isotonicidad; un agente estabilizante; un conservante y agentes de ajuste de pH opcionales para ajustar el pH a un pH de 3 a 6. En ciertas Realizaciones, aquí se describe una formulación acuosa adecuada para administración intranasal que comprende:
- 10 Epinefrina; agua; uno o más agentes de mejora de la absorción (por ejemplo, dodecil maltosido; cloruro de benzalconio; o una combinación de dodecil maltosido y cloruro de benzalconio); un agente de isotonicidad (por ejemplo, cloruro de sodio); un agente estabilizante (por ejemplo, EDTA o EDTA disódico); un conservador (por ejemplo, cloruro de benzalconio); y agentes de ajuste de pH opcionales para ajustar el pH a un pH de 3 a 6. En ciertas
- 15 Realizaciones, aquí se describe una formulación acuosa adecuada para administración intranasal que comprende: Epinefrina; agua; uno o más agentes de mejora de la absorción (por ejemplo, dodecil maltosido; cloruro de benzalconio; o una combinación de dodecil maltosido y cloruro de benzalconio); un agente de isotonicidad (por ejemplo, cloruro de sodio); un agente estabilizante (por ejemplo, EDTA o EDTA disódico); un conservador (por ejemplo, cloruro de
- 20 benzalconio); un antioxidante; un agente tamponante; y agentes de ajuste de pH opcionales para ajustar el pH a un pH de 3 a 6.

En ciertas Realizaciones, aquí se describe una formulación acuosa adecuada para administración intranasal que comprende: Epinefrina; agua; dodecil maltosido o cloruro de benzalconio o una combinación de dodecil maltosido y cloruro de benzalconio; cloruro de

25 sodio; EDTA o EDTA disódico; y agentes de ajuste de pH opcionales para ajustar el pH a un pH de 3 a 6.

En ciertas Realizaciones, aquí se describe una formulación acuosa adecuada para administración intranasal que comprende: aproximadamente 0.5% (p/v) a aproximadamente 2.5% (p/v) de Epinefrina; agua; de aproximadamente 0.05% (p/v) a aproximadamente 2.5%

30 (p/v) de dodecil maltosido o de aproximadamente 0.005% (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de cloruro de benzalconio o una combinación de aproximadamente 0.05% (p/v) a aproximadamente 2.5% (p/v) de dodecil maltosido y aproximadamente 0.005% (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de cloruro de benzalconio; de aproximadamente 0.2% (p/v) a aproximadamente 1.2% (p/v) de cloruro de sodio; de aproximadamente 0.05% (p/v) a

35 aproximadamente 2.0% (p/v) EDTA o EDTA disódico; y agentes de ajuste de pH opcionales para ajustar el pH a un pH de 3 a 6.

En algunas Realizaciones, una muestra de 100 μ L de la formulación acuosa adecuada para

administración intranasal comprende menos de aproximadamente 2.5mg de Epinefrina. En algunas Realizaciones, una muestra de 100 μ L de la formulación acuosa adecuada para administración intranasal comprende de aproximadamente 0.5mg a aproximadamente 2.5mg de Epinefrina. En algunas Realizaciones, una muestra de 100 μ L de la formulación acuosa adecuada para administración intranasal comprende aproximadamente 0.5 mg, aproximadamente 0.6 mg, aproximadamente 0.7 mg, aproximadamente 0.8 mg, aproximadamente 0.9 mg, aproximadamente 1.0 mg, aproximadamente 1.1 mg, aproximadamente 1.2 mg, aproximadamente 1.3 mg, aproximadamente 1.4 mg, aproximadamente 1.5 mg, aproximadamente 1.6 mg, aproximadamente 1.7 mg, aproximadamente 1.8 mg, aproximadamente 1.9 mg, aproximadamente 2.0 mg, aproximadamente 2.1 mg, aproximadamente 2.2 mg, aproximadamente 2.3 mg, aproximadamente 2.4 mg, o aproximadamente 2.5 mg de Epinefrina.

Dispositivos Y Kits Nasales De Suministro De Fármacos

También se proporcionan dispositivos nasales de administración de fármacos que comprenden una formulación descrita aquí. En ciertas Realizaciones, el dispositivo está preparado previamente. En ciertas Realizaciones, el dispositivo puede imprimirse antes de su uso. En ciertas realizaciones, el dispositivo se puede accionar con una mano.

El suministro nasal se considera una vía atractiva, segura y fácil de administrar para el suministro de fármacos sistémico sin aguja, especialmente cuando se desea un rápido efecto de absorción. Además, el parto nasal puede ayudar a abordar problemas relacionados con una biodisponibilidad deficiente, absorción lenta, degradación del fármaco, eventos adversos (EA) en el tracto gastrointestinal y evita el metabolismo de primer paso en el hígado.

Las formulaciones nasales líquidas son principalmente soluciones acuosas, pero también se pueden administrar suspensiones, emulsiones, liposomas y microesferas. Otras formulaciones líquidas pueden comprender liposomas, microesferas, formulaciones acuosas y orgánicas mixtas, formulaciones no acuosas, polvo seco y formulaciones retentivas (geles). En los sistemas tradicionales de bomba por aspersión, los conservantes antimicrobianos generalmente se requieren para mantener la estabilidad microbiológica en las formulaciones líquidas. Las bombas atomizadoras dominadas han dominado el mercado de suministro nasal de medicamentos desde su introducción. Las bombas típicamente entregan 100 μ L (25-250 μ L) por aspersión, y ofrecen una alta reproducibilidad de la dosis emitida y la geometría de la columna en pruebas in vitro.

Los ejemplos de bombas de aspersión dosificadas estándar incluyen las ofrecidas por Aptar Pharma, Inc., como los dispositivos de aspersión nasal multidosis "plataforma tecnológica clásica", y por BD Medical-Pharmaceutical Systems, como el sistema Accuspray™. Dichos dispositivos comprenden un depósito que contiene múltiples dosis de la formulación del aerosol nasal (por ejemplo, 50. 100. 150. 200. 60. o 120 dosis), un cierre (por ejemplo, tornillo,

engarzado, o complemento), y un actuador que suministra de 45 a 1000 μL (por ejemplo, 50. 100. 140. 150. o 200 μL) de fluido por accionamiento comprende una dosis única. El actuador se puede configurar para contar una dosis, administrar formulaciones de gel, administrar en una configuración invertida, etc.

- 5 En los sistemas tradicionales de bomba de aspersión de usos múltiples, típicamente se requieren conservantes antimicrobianos para mantener la estabilidad microbiológica en las formulaciones líquidas. Sin embargo, también están disponibles sistemas sin conservantes, por ejemplo, el sistema sin conservantes avanzados (APF) de Aptar, que está ventilado, contiene una membrana de filtro para el flujo de aire que evita la contaminación, tiene una vía de fluido
- 10 libre de metales para las formulaciones oxidantes, y se puede usar en cualquier orientación. Los dispositivos de aspersión nasal adicionales de Aptar y otros están optimizados con puntas dispensadoras que evitan la obstrucción (útil para formulaciones de alta viscosidad y alta volatilidad), actuadores que no necesitan cebado después de largos períodos de desuso, etc. propulsor impulsado. Sin embargo, los dispositivos de aspersión nasal adicionales incluyen
- 15 inhaladores de polvo seco.

El tamaño de partícula y la geometría de la columna pueden variar dentro de ciertos límites y dependen de las propiedades de la bomba, la formulación, el orificio del actuador y la fuerza aplicada. La distribución del tamaño de gota de un aerosol nasal es un parámetro crítico, ya que influye significativamente en la deposición in vivo del fármaco en la cavidad nasal. El

20 tamaño de la gota está influenciado por los parámetros de accionamiento del dispositivo y la formulación. La Mediana del tamaño de gota promedio debe ser entre aproximadamente 30 y aproximadamente 100 μm . Si las gotas son demasiado grandes ($>$ aproximadamente 120 μm), la deposición se produce principalmente en las partes anteriores de la nariz, y si las gotas son demasiado pequeñas ($<$ aproximadamente 10 μm), posiblemente pueden inhalarse y llegar a

25 los pulmones y por vía oral. cavidad, que debe evitarse por razones de seguridad. En su capacidad como tensioactivo, el cloruro de benzalconio y alquil maltosidos (por ejemplo, un tetradecil maltosido (TDM), un dodecil maltosido (DDM), etc.) puede afectar la tensión superficial de las gotas de una nube de aspersión nasal suministrada, produciendo o esférico partículas sustancialmente esféricas que tienen una distribución estrecha del tamaño de gota

30 (DSD), así como la viscosidad de una formulación líquida.

La geometría de la columna, el tamaño de gota y el DSD de la columna suministrada después de una aspersión pueden medirse bajo condiciones experimentales e instrumentales especificadas Mediante procedimientos analíticos apropiados y/o calibrados y conocidos en la técnica. Estos incluyen fotografía, difracción láser, y sistemas de impactación (impactación en

35 cascada, NGI). La geometría de la columna, el tamaño de gota y el DSD pueden afectar los resultados farmacocinéticos tal como la C_{max} , T_{max} , y la dosis proporcionalmente.

La distribución del tamaño de las gotas se puede controlar en términos de rangos para D10.

D50. D90. span $[(D90-D10)/D50]$, y porcentaje de gotas de menos de 10 μm . En ciertas Realizaciones, la formulación tendrá un DSD estrecho. En ciertas Realizaciones, la formulación tendrá un $D(v,50)$ de 30-70 μm y a $D(v, 90) < 100 \mu\text{m}$.

En ciertas Realizaciones, el porcentaje de gotas de menos de 10 μm será inferior al 10%. En ciertas Realizaciones, el porcentaje de gotas de menos de 10 μm será inferior al 5%. En ciertas Realizaciones, el porcentaje de gotas de menos de 10 μm será inferior al 2%. En ciertas Realizaciones, el porcentaje de gotas de menos de 10 μm será inferior al 1%.

En ciertas Realizaciones, la formulación cuando se dispensa por accionamiento del dispositivo producirá una columna circular uniforme con una relación de ovalidad cercana a 1. La relación de ovalidad se calcula como el cociente del diámetro máximo (D_{max}) y el diámetro mínimo (D_{min}) de un patrón de rociado tomado ortogonal en la dirección del flujo de rociado (*por ejemplo*, desde “arriba”). En ciertas Realizaciones, la relación de ovalidad es menor que ± 2.0 . En ciertas Realizaciones, la relación de ovalidad es menor que ± 1.5 . En ciertas Realizaciones, la relación de ovalidad es menor que ± 1.3 . En ciertas Realizaciones, la relación de ovalidad es menor que ± 1.2 . En ciertas Realizaciones, la relación de ovalidad es menor que ± 1.1 .

Se han descrito los detalles y principios mecánicos de la generación de partículas para diferentes tipos de dispositivos de aerosol nasal. Ver, Vidgren y Kublik, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 29:157-77, 1998. Las bombas de aspersión tradicionales reemplazan el líquido emitido con aire, por lo que se requieren conservantes para evitar la contaminación. Sin embargo, impulsados por los estudios que sugieren posibles efectos negativos de los conservantes, los fabricantes de bombas han desarrollado diferentes sistemas de rociado que evitan la necesidad de conservantes. Estos sistemas utilizan una bolsa plegable, un pistón móvil o un gas comprimido para compensar el volumen de líquido emitido (en la World Wide Web en aptar.com y en la World Wide Web en rexam.com). Las soluciones con una bolsa plegable y un pistón móvil que compensa el volumen de líquido emitido ofrecen la ventaja adicional de que pueden emitirse al revés, sin el riesgo de aspirar aire al tubo de inmersión y comprometer el rociado posterior. Esto puede ser útil para algunos productos donde los pacientes están postrados en cama y donde se recomienda una aplicación con la cabeza hacia abajo. Otro método utilizado para evitar conservantes es que el aire que reemplaza el líquido emitido se filtra a través de un filtro de aire aséptico. Además, algunos sistemas tienen una válvula de bola en la punta para evitar la contaminación del líquido dentro de la punta del aplicador. Más recientemente, las bombas se han diseñado con accionamiento lateral. La bomba fue diseñada con una punta más corta para evitar el contacto con las superficies sensibles de la mucosa. Los nuevos diseños reducen la necesidad de cebar y volver a cebar, las bombas que incorporan características de punto de presión mejoran la reproducibilidad de la dosis y los contadores de dosis y los mecanismos de bloqueo para un mejor control de la dosis y la seguridad están disponibles (en la World Wide Web en rexam.com y en la World Wide Web en

aptar.com).

Las bombas de aspersión de dosis medida tradicionales, simples, simples, bidosis y multiusos requieren cebado y cierto grado de sobrellenado para mantener la conformidad de la dosis para el número de dosis marcado. Son adecuados para medicamentos que se administran
 5 diariamente durante un período prolongado, pero debido al procedimiento de cebado y al control de dosificación limitado, a menos que se seleccione un dispositivo especializado, son menos adecuados para medicamentos con un período de tiempo terapéutico estrecho en el que use el dispositivo, especialmente si no se usan con frecuencia. Para medicamentos caros y medicamentos destinados a una administración única o uso esporádico y donde el control
 10 estricto de la dosis y la formulación es importante, se prefieren dispositivos de dosis única (UDS) o aspersor de dos dosis (BDS) (en la World Wide Web en aptar .com). LMA ofrece una variante simple de un dispositivo de aspersión de dosis única (MAD™) (LMA, Salt Lake City, UT, EUA; en la World Wide Web en lmana.com). Una boquilla con punta de aspersión está equipada con una jeringa estándar. El medicamento líquido que se administra se introduce
 15 primero en la jeringa y luego la punta de aspersión se ajusta a la jeringa. Este dispositivo se ha utilizado en estudios académicos y entrega, por ejemplo, un esteroide tópico en pacientes con rinosinusitis crónica y en un estudio de vacuna. Se utiliza un dispositivo precargado basado en el mismo principio para una o dos dosis (Accuspray™, Becton Dickinson Technologies, Research Triangle Park, NC, EUA; en la World Wide Web en bdpharma.com) para administrar
 20 la vacuna contra la influenza FluMist™ (en la World Wide Web en flumist.com), aprobado tanto para adultos como para niños en el mercado estadounidense. Una compañía suiza comercializó un dispositivo similar para dos dosis para la entrega de otra vacuna contra la gripe hace una década.

También están disponibles dispositivos de dosificación única y cebada previamente, que
 25 consisten en un depósito, un pistón, una cámara de remolino (Ver, por ejemplo, los dispositivos UDS UnitDose™ y BDS BiDose™ de Aptar, anteriormente Pfeiffer). La aspersión se forma cuando el líquido se expulsa a través de la cámara de turbulencia. Estos dispositivos se sostienen entre el segundo y el tercer dedo con el pulgar en el actuador. Un mecanismo de punto de presión incorporado en algunos dispositivos asegura la reproducibilidad de la fuerza
 30 de accionamiento y las características de la pluma emitida. Actualmente, se comercializan medicamentos para la migraña nasal como Imitrex® (en la World Wide Web en gsk.com) y Zomig® (en la World Wide Web en az.com; dispositivo de dosis única Pfeiffer/ Aptar), la vacuna comercializada contra la influenza Flu-Mist (en la World Wide Web en flumist.com; dispositivo de aspersión de dosis única Becton Dickinson), y la formulación intranasal de naloxona para el
 35 rescate de sobredosis de opioides, Narcan Nasal® (en la World Wide Web en narcan.com; Adapt Pharma) se entregan con este tipo de dispositivo.

En ciertas Realizaciones, el intervalo de confianza del 90% para la dosis administrada por

accionamiento es $\pm$ aproximadamente 2%. En ciertas Realizaciones, el intervalo de confianza del 95% para la dosis administrada por accionamiento es $\pm$ aproximadamente 2.5%.

Históricamente, la administración intranasal de fármacos en gran volumen, tal como de jeringas adaptadas con dispositivos atomizadores de la mucosa (MAD), ha encontrado dificultades debido a la tendencia de algunas de las formulaciones a gotear por la nariz hacia la nasofaringe. En consecuencia, En ciertas Realizaciones, al administrar por vía nasal dicha formulación farmacéutica a dicho paciente, menos del 20% de dicha formulación farmacéutica sale de la cavidad nasal a través del drenaje hacia la nasofaringe externamente. En ciertas realizaciones, tras el suministro nasal de dicha formulación farmacéutica a dicho paciente, menos del 10% de dicha formulación farmacéutica sale de la cavidad nasal a través del drenaje hacia la nasofaringe externamente. En ciertas realizaciones, tras el suministro nasal de dicha formulación farmacéutica a dicho paciente, menos del 5% de dicha formulación farmacéutica sale de la cavidad nasal a través del drenaje hacia la nasofaringe o externamente.

Los diseños actuales de sistemas de cierre de recipientes para productos farmacéuticos en aerosol por inhalación incluyen presentaciones premedidas y medidas por dispositivo utilizando asistencia mecánica o de potencia y/o energía de inspiración del paciente para la producción de la columna de aspersión. Las presentaciones premedidas contienen dosis medidas previamente o una fracción de dosis en algunos tipos de unidades (por ejemplo, ampollas simples o múltiples u otras cavidades) que el paciente inserta posteriormente en el dispositivo durante la fabricación o antes de su uso. Las unidades típicas medidas por dispositivo tienen un depósito que contiene una formulación suficiente para múltiples dosis que el dispositivo mismo administra como aerosoles dosificados cuando el paciente lo activa.

[00371] Con técnicas asépticas, el uso de conservantes puede no ser necesario en dispositivos previamente imprimados, pero se requiere un sobrellenado que da como resultado una fracción de residuos similar a los aerosoles multidosis de dosis medida. emite 100 μ L, se llena un volumen de 125 μ L en el dispositivo (dispositivo de dosis única Pfeiffer/Aptar) utilizado para los medicamentos intranasales para la migraña Imitrex TM (sumatriptán) y Zomig TM (zolmitriptán) y aproximadamente la mitad de eso para un bi-diseño de dosis. Los productos farmacéuticos estériles se pueden producir Mediante procesamiento aséptico o esterilización terminal. La esterilización terminal generalmente implica llenar y sellar contenedores de productos en condiciones ambientales de alta calidad. Los productos se llenan y sellan en este tipo de ambiente para minimizar el contenido de partículas microbianas del producto en proceso y ayudar a asegurar que el proceso de esterilización posterior sea exitoso. En la mayoría de los casos, el producto, el recipiente y el cierre tienen una carga biológica baja, pero no son estériles. El producto en su recipiente final se somete a un proceso de esterilización tal como calor, irradiación, o producto químico (gas). En un proceso aséptico, el medicamento, el

recipiente y el cierre se someten primero a métodos de esterilización por separado, según corresponda, y luego se juntan. Debido a que no hay ningún proceso para esterilizar el producto en su recipiente final, es crítico que los recipientes se llenen y sellen en un ambiente de calidad eficiente. El procesamiento aséptico implica más variables que la esterilización terminal. Antes del ensamblaje aséptico en un producto final, las partes individuales del producto final generalmente pueden someterse a varios procesos de esterilización. Por ejemplo, los envases de vidrio se someten a un calor seco; los cierres de goma se someten a un calor húmedo; Las formas de dosificación líquidas se someten a filtración. Cada uno de estos procesos de fabricación requiere validación y control.

- 10 Los dispositivos mencionados aquí pueden emplear cualquiera de las formulaciones farmacéuticas, y son útiles en los métodos descritos aquí.

Por consiguiente, en este documento se proporcionan dispositivos adaptados para el suministro nasal de una formulación farmacéutica a un paciente, que comprende un depósito con una cantidad terapéuticamente eficaz de Epinefrina.

- 15 En ciertas Realizaciones, la Epinefrina es el único compuesto farmacéuticamente activo en la formulación farmacéutica.

En ciertas Realizaciones, el volumen de la formulación farmacéutica en el depósito no es mayor que aproximadamente 140 μL .

- 20 En ciertas Realizaciones, el volumen de la formulación farmacéutica en el depósito es mayor de aproximadamente 125 μL y menor que 140 μL .

En ciertas Realizaciones, aproximadamente 100 μL de la formulación farmacéutica en el depósito se entrega al paciente en un accionamiento.

- 25 En algunas Realizaciones, aproximadamente 100 μL de la formulación farmacéutica en el depósito se entrega al paciente en un accionamiento y comprende menos de aproximadamente 2.5 mg de Epinefrina. En algunas Realizaciones, aproximadamente 100 μL

de la formulación farmacéutica en el depósito se entrega al paciente en un accionamiento y comprende aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 2.5 mg de Epinefrina. En algunas Realizaciones, aproximadamente 100 μL de la formulación farmacéutica en el depósito se

- 30 entrega al paciente en un accionamiento y comprende aproximadamente 0.5mg,

aproximadamente 0.6mg, aproximadamente 0.7 mg, aproximadamente 0.8 mg, aproximadamente 0.9 mg, aproximadamente 1.0 mg, aproximadamente 1.1 mg, aproximadamente 1.2 mg, aproximadamente 1.3 mg, aproximadamente 1.4 mg, aproximadamente 1.5 mg, aproximadamente 1.6 mg, aproximadamente 1.7 mg, aproximadamente 1.8 mg, aproximadamente 1.9 mg, aproximadamente 2.0 mg, aproximadamente 2.1 mg, aproximadamente 2.2 mg, aproximadamente 2.3 mg, aproximadamente 2.4 mg, o aproximadamente 2.5 mg de Epinefrina.

- 35 En ciertas Realizaciones, la formulación farmacéutica comprende además uno o más

excipientes seleccionados de agua, EDTA y cloruro de sodio. En ciertas Realizaciones, la formulación farmacéutica comprende además cloruro de benzalconio.

En algunas Realizaciones, aproximadamente 100 µL de la formulación farmacéutica acuosa en el depósito se entrega al paciente en una sola acción y comprende Epinefrina, dodeclimaltosido o cloruro de benzalconio o una combinación de dodeclimaltosido y cloruro de benzalconio, EDTA, y NaCl.

En ciertas Realizaciones, la formulación farmacéutica está sustancialmente libre de conservantes antimicrobianos.

En ciertas Realizaciones, la formulación farmacéutica comprende además un compuesto que actúa como un conservador, potenciador de la absorción y/o un tensioactivo catiónico; un agente de isotonicidad; un agente estabilizante; y una cantidad de ácido o base suficiente para lograr un pH de aproximadamente 3.5 a aproximadamente 6.0. El uso de potenciadores de la absorción, tal como alquilsacáridos, ciclodextrinas y quitosanos puede aumentar la velocidad a la que se absorbe la epinefrina. En general, los potenciadores de la absorción proporcionan mejores resultados farmacocinéticos, como el aumento de la C_{max} , la reducción de la T_{max} y la dosis proporcionalmente en comparación con las formulaciones intramusculares y las formulaciones intranasales que no contienen un potenciador de la absorción. Sin estar vinculados a ninguna teoría, tales potenciadores de la absorción funcionan típicamente al afectar dos mecanismos primarios para la absorción nasal: el transporte paracelular a través de la apertura de uniones estrechas entre las células, y el transporte transcelular o la transcitosis a través de las células a través de los transportadores de vesículas.

Algunos excipientes que mejoran la absorción pueden alterar las vías transcelulares y/o paracelulares, otros pueden extender el tiempo de residencia en la cavidad nasal o prevenir cambios metabólicos. Sin un potenciador de la absorción, el límite de peso molecular para la absorción nasal es de aproximadamente 1 kDa, mientras que la administración de fármacos junto con potenciadores de la absorción puede permitir la absorción de moléculas de 1 a 30 kDa. Sin embargo, la administración intranasal de la mayoría de los potenciadores de la absorción puede causar daño a la mucosa nasal. Ver Maggio, *J. Excipients y Food Chem.* 5(2):100-12, 2014. Los ejemplos de potenciadores de la absorción incluyen aprotinina, cloruro de benzalconio, alcohol bencílico, ácido cáprico, ceramidas, cloruro de cetilpiridinio, quitosano, ciclodextrinas, ácido desoxicólico, decanoil carnitina, EDTA, ácido glicocólico, ácido glicodesoxicólico, glicofurol, esfingosinas glicosiladas, ácidos glicerretínicos, 2-Hidroxipropil-β-ciclodextrina, laureth-9, ácido láurico, lauroil carnitina, sulfato de lauril, lisofosfatidilcolina, mentol, poloxamer 407, poloxamer F68, poli-L-arginil-éter-polioxiéter-éter-polioxiéter-polioxiéter polisorbato 80, propilenglicol, quillaia saponina, ácido salicílico, β-sitosterol-β-D-glucosido, cocoato de sacarosa, ácido taurocólico, ácido taurodesoxicólico, ácido taurodihidrofusídico, y alquilsacáridos, tal como dodecil maltosido, tetradecil maltosido y

sacarosa dodecanoato.

La epinefrina puede existir opcionalmente como sales farmacéuticamente aceptables que incluyen sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables preparadas a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen ácidos inorgánicos y orgánicos.

- 5 Los ácidos representativos incluyen, pero no se limitan a, acético, benzenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etenosulfónico, dicloroacético, fórmico, fumárico, glucónico, glutámico, hippúrico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mucico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, oxálico, p-toluenos similares. Las sales de adición de ácido se pueden obtener como
- 10 productos directos de síntesis de compuestos. Como alternativa, la base libre puede disolverse en un disolvente adecuado que contenga el ácido apropiado y la sal aislada evaporando el disolvente o separando de otro modo la sal y el disolvente. La sal puede formar solvatos con disolventes estándar de bajo peso molecular utilizando métodos conocidos por el experto en la materia.

- 15 En ciertas Realizaciones, el dispositivo se llena con la formulación farmacéutica usando un relleno estéril.

- En ciertas Realizaciones, la formulación farmacéutica es químicamente estable al almacenamiento durante aproximadamente doce meses a aproximadamente 25°C y aproximadamente 60% de humedad relativa y aproximadamente seis meses a
- 20 aproximadamente 40°C y aproximadamente 75% de humedad relativa.

- En algunas Realizaciones, Epinefrina intranasal se administra como una solución acuosa, suspensión acuosa, emulsión acuosa, solución no acuosa, suspensiones no acuosas, emulsión no acuosa, una solución con propelente (s) de hidrocarburo halogenado, o como un polvo seco. En algunas Realizaciones, las formulaciones acuosas se rocían en la fosa nasal.
- 25 En algunas Realizaciones, las formulaciones acuosas son aerosolizadas por nebulizadores líquidos que emplean atomización hidráulica o ultrasónica. Los sistemas basados en propulsores pueden usar inhaladores de dosis medida presurizados (pMDI) adecuados. Los polvos secos pueden usar dispositivos inhaladores de polvo seco (DPI), que son capaces de dispersar la sustancia del fármaco de manera efectiva.

- 30 Los propulsores típicamente utilizados incluyen clorofluorocarbonos, hidroclorofluorocarbonos, hidrofluorocarbonos, hidrocarbonos y gases comprimidos.

- En algunas realizaciones, la epinefrina intranasal se administra como un aerosol nasal producido por un inhalador de dosis medida presurizada nasal (pMDI). En algunas Realizaciones, el pMDI es un pMDI basado en hidrofluoroalcano (HFA) para uso nasal. Al igual
- 35 que las bombas de aspersión, los pMDI nasales producen una deposición localizada en el epitelio anterior no ciliado del vestíbulo nasal y en las partes anteriores de la válvula nasal estrecha, pero debido a una rápida evaporación del aerosol suministrado con un pMDI, un

"goteo" notable puede ser menos problemático.

En algunas Realizaciones, la Epinefrina se entrega con un nebulizador. Los nebulizadores usan gases comprimidos (aire, oxígeno, nitrógeno) o energía ultrasónica o mecánica para disolver soluciones médicas y suspensiones en pequeñas gotas de aerosol que pueden inhalarse directamente en la nariz. Las partículas más pequeñas y la velocidad lenta del aerosol nebulizado aumentan la penetración en los sitios objetivo en el meato medio y superior y los senos paranasales.

En algunas Realizaciones, la Epinefrina se entrega con un aerosol pulsante generado a través de una membrana vibratoria perforada. En algunas Realizaciones, el nebulizador de membrana de pulsación es VibrENT (PARI Pharma GmbH). En algunas Realizaciones, Epinefrina se entrega con un aerosol pulsante en combinación con técnicas de respiración.

En algunas realizaciones, la Epinefrina se entrega con tecnología de entrega Bi-Directional™ (por ejemplo, Bi-Directional™ Exhalation Delivery Systems (EDS); OptiNose).

En algunas Realizaciones, Epinefrina se entrega con un atomizador. En algunas realizaciones, el atomizador es un atomizador portátil que funciona con baterías y está destinado a la administración nasal de medicamentos. En algunas Realizaciones, el atomizador atomiza líquidos produciendo un flujo vortical en las gotas a medida que salen del dispositivo. Dichos dispositivos incluyen el atomizador ViaNase™ (por Kurve Technology Inc., Lynnwood, WA, EE. UU.). En algunas Realizaciones, el atomizador es un atomizador nasal impulsado por gas nitrógeno altamente presurizado.

En algunas realizaciones, la epinefrina intranasal se administra con un dispositivo de polvo nasal. En algunas Realizaciones, el dispositivo de polvo nasal es un inhalador de polvo nasal, un aspersor de polvo nasal o un insuflador de polvo nasal. Los aspersores de polvo generalmente tienen un compartimento compresible que proporciona una presión que, cuando se libera, crea una nube de partículas de polvo bastante similar a la de un aerosol líquido. Los inhaladores activados por la respiración requieren que el usuario use su propia respiración e inhale el polvo en la fosa nasal desde una ampolla o cápsula. Los dispositivos de insuflación nasal consisten en una boquilla y una boquilla que están conectadas de manera fluida. El parto ocurre cuando el sujeto exhala en la boquilla y cierra el velo, y el flujo de aire transporta las partículas de polvo a la nariz a través de la boquilla del dispositivo.

En algunas realizaciones, el inhalador de polvo nasal es un inhalador de polvo basado en ampollas. Típicamente, la ampolla se perfora antes de usar la pieza nasal del dispositivo colocada en una fosa nasal. El sujeto cierra la otra fosa nasal con el dedo e inhala el polvo en la nariz. Los dispositivos representativos incluyen BiDose™/Prohaler™, y Twin-lizer™.

Los aspersores de polvo nasal representativos incluyen, pero no se limitan a, UnidoseDP™, Fit-lizer™, Monopowder™, SoluVent™)

En algunas realizaciones, el aspersor de polvo nasal es un dispositivo en polvo de dosis única

a base de cápsulas. En una de estas realizaciones, el dispositivo de polvo de dosis única a base de cápsula consiste en una cámara que corta la parte superior e inferior de la cápsula cuando se inserta. Una cámara de plástico se comprime a mano, el aire comprimido pasa a través de una válvula unidireccional y la cápsula durante el accionamiento, y el polvo se emite.

- 5 En algunas realizaciones, el aspersor de polvo nasal consiste en un compartimento lleno de aire que se comprime hasta que un pasador rompe una membrana y libera una presión que emite una columna de polvo.

En algunas Realizaciones, el aspersor de polvo nasal consiste en un émbolo que cuando se presiona crea una presión positiva que rompe una membrana y expulsa el polvo.

- 10 En algunas Realizaciones, the nasal powder insufflator requires the subject a blow into one end of the tube while the other end is inserted into the vestibule of the nostril.

En algunas Realizaciones, Epinefrina intranasal se administra con un dispositivo de administración Bi-Directional™ alimentado por la respiración. Un dispositivo de administración nasal Bi-Directional™ con aliento utiliza el aliento exhalado para administrar el medicamento a

- 15 la nariz. Los dispositivos Bi-Directional™ impulsados por la respiración consisten en una boquilla y una boquilla de sellado con una forma troncocónica optimizada y una superficie cómoda que expande mecánicamente la primera parte de la válvula nasal. El usuario desliza una pieza nasal de sellado en una fosa nasal hasta que se forma un sello con el tejido blando flexible de la abertura de la fosa nasal, en cuyo punto, expande mecánicamente la parte estrecha en forma de hendidura de la válvula triangular nasal. El usuario luego exhala a través de una boquilla adjunta. Al exhalar en la boquilla contra la resistencia del dispositivo, el paladar blando (o velo) se eleva automáticamente por la presión orofaríngea positiva, aislando la cavidad nasal del resto del sistema respiratorio. Debido a la pieza nasal de sellado, la presión dinámica que se transfiere desde la boca a través del dispositivo hasta la nariz expande aún más los conductos nasales en forma de hendidura. Este mecanismo "impulsado por la respiración" permite la liberación de partículas de líquido o polvo en una corriente de aire que ingresa a una de las fosas nasales, pasa completamente alrededor del tabique nasal y sale a través de la nariz opuesta. La activación de la liberación del fármaco en dispositivos que utilizan este enfoque utiliza mecanismos de activación manual o activados automáticamente por flujo y/o presión.

Dispositivos de Dosis Única

En ciertas Realizaciones, el dispositivo es un dispositivo de dosis única, en el que la formulación farmacéutica está presente en un depósito, y en el que la cantidad terapéuticamente efectiva de Epinefrina se administra esencialmente Mediante un accionamiento del dispositivo.

- 35 También se proporciona aquí un dispositivo pre-cebado de un solo uso adaptado para el suministro nasal de una formulación farmacéutica a un paciente Mediante un accionamiento

del dispositivo en una fosa nasal del paciente, que tiene un único depósito que comprende aproximadamente 100 μ L de la formulación farmacéutica como se describe en este documento.

En ciertas Realizaciones, el dispositivo es accionable con una mano.

En ciertas Realizaciones, el tiempo de entrega es menor que aproximadamente 30 segundos.

5 En ciertas Realizaciones, el tiempo de entrega es menor que aproximadamente 25 segundos.

En ciertas realizaciones, el tiempo de entrega es menor que aproximadamente 20 segundos.

En ciertas realizaciones, el tiempo de entrega es menor que aproximadamente 15 segundos.

En ciertas Realizaciones, el intervalo de confianza del 90% para la dosis administrada por accionamiento es $\pm$ aproximadamente 2%. En ciertas Realizaciones, el intervalo de confianza

10 del 95% para la dosis administrada por accionamiento es $\pm$ aproximadamente 2.5%.

En ciertas Realizaciones, tras la administración nasal de la formulación en el paciente, menor que aproximadamente 20%, menor que aproximadamente 15%, menor que aproximadamente 10%, o menor que aproximadamente 5%, de la formulación sale de la cavidad nasal a través del drenaje hacia la nasofaringe o externamente, según lo provisto anteriormente.

15 En ciertas Realizaciones, dicha formulación es químicamente estable al almacenamiento durante aproximadamente doce meses a aproximadamente 25°C y aproximadamente 60% de humedad relativa y/o aproximadamente seis meses a aproximadamente 40°C y aproximadamente 75% de humedad relativa.

Dispositivos de Dos Dosis

20 En ciertas Realizaciones, dicho dispositivo es un dispositivo de dos dosis, en el que un primer volumen de dicha formulación está presente en un primer depósito y un segundo volumen de dicha formulación está presente en un segundo depósito, y en el que se administra dicha cantidad terapéuticamente efectiva esencialmente Mediante una primer accionamiento de dicho dispositivo en una primera fosa nasal de dicho paciente y una segunda actuación de

25 dicho dispositivo en una segunda fosa nasal de dicho paciente.

En ciertas Realizaciones, dicho primer volumen y dicho segundo volumen combinado es igual a no más de aproximadamente 380 μ L.

En ciertas Realizaciones, aproximadamente 100 μ L de dicho primer volumen de dicha formulación se administra Mediante dicho primer accionamiento.

30 En ciertas Realizaciones, aproximadamente 100 μ L de dicho segundo volumen de dicha formulación se administra Mediante dicho segundo accionamiento.

En ciertas Realizaciones, dicho dispositivo de dosificación es accionable con una mano.

En ciertas Realizaciones, el tiempo de entrega es menor que aproximadamente 30 segundos.

En ciertas Realizaciones, el tiempo de entrega es menor que aproximadamente 25 segundos.

35 En ciertas realizaciones, el tiempo de entrega es menor que aproximadamente 20 segundos.

En ciertas realizaciones, el tiempo de entrega es menor que aproximadamente 15 segundos.

En ciertas Realizaciones, el intervalo de confianza del 90% para la dosis administrada por

actuación es $\pm$ aproximadamente 2%. En ciertas Realizaciones, el intervalo de confianza del 95% para la dosis administrada por actuación es $\pm$ aproximadamente 2.5%.

En ciertas Realizaciones, tras la administración nasal de la formulación al paciente, menor que aproximadamente 20%, menor que aproximadamente 15%, menor que aproximadamente 10%, o menor que aproximadamente 5%, la formulación sale de la cavidad nasal a través del drenaje hacia la nasofaringe o externamente.

También se proporcionan las realizaciones en donde cualquiera de las Realizaciones anteriores puede combinarse con cualquiera de estas Realizaciones, siempre que la combinación no sea mutuamente excluyente.

10 Indicaciones

También se proporcionan formulaciones y dispositivos para usar en el tratamiento de afecciones mediadas por receptores adrenérgicos, uno o más síntomas de los mismos, y métodos de tratamiento de tales afecciones que comprenden administrar las formulaciones y usar los dispositivos descritos en este documento.

15 En ciertas realizaciones, la condición es (1) tratamiento de hipersensibilidad aguda, tal como una reacción de hipersensibilidad de tipo 1 (por ejemplo, tal como una reacción anafilactoide (reacción alérgica sistémica) a alimentos, medicamentos, sueros de animales, picaduras de insectos y picaduras, y otros alérgenos, ver una continuación), (2) tratamiento de ataques asmáticos agudos y alivio del broncoespasmo no controlado por inhalación o administración subcutánea de otras soluciones del medicamento, (3) tratamiento y profilaxis de paro cardíaco y/o ataques de bloqueo cardíaco auriculoventricular (AV) transitorio con crisis sincopales (síndrome de Stokes-Adams), (4) un aumento de la presión arterial media en pacientes adultos con hipotensión asociada con shock séptico, (5) para inducción y mantenimiento de midriasis durante cirugía intraocular.

25 En ciertas Realizaciones, la reacción de hipersensibilidad tipo 1 (reacción alérgica sistémica) se elige entre asma alérgica, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica (fiebre del heno), anafilaxis, angioedema, urticaria (urticaria), eosinofilia, alergia a antibióticos (por ejemplo, una penicilina o cefalosporina), y alergia alimentaria (por ejemplo, un maní o mariscos).

30 En ciertas Realizaciones, la reacción de hipersensibilidad tipo 1 (reacción alérgica sistémica) es la anafilaxis.

Los síntomas de anafilaxis incluyen urticaria, picazón generalizada, congestión nasal, sibilancias, dificultad para respirar, tos, cianosis, aturdimiento, mareos, confusión, dificultad para hablar, pulso rápido, palpitaciones, náuseas y vómitos, dolor abdominal o calambres, enrojecimiento de la piel o inflamación, aleteo nasal y retracciones intercostales.

35 En ciertas Realizaciones, el síntoma de la reacción de hipersensibilidad tipo 1 (reacción alérgica sistémica) se elige entre urticaria generalizada (urticaria), picazón (prurito), enrojecimiento, hinchazón (angioedema) de los tejidos afectados, una sensación de ardor la

piel (común en las personas con angioedema), hinchazón de la lengua o la garganta, síntomas respiratorios como falta de aliento, sibilancias, o falta de aliento del estridor, espasmo de la arteria coronaria, infarto de miocardio, disritmia, o paro cardíaco (aquellos con coronario subyacente las enfermedades tienen mayor riesgo de efectos cardíacos), taquicardia, bradicardia, reflejo de Bezold-Jarisch.

En ciertas Realizaciones, la reacción de hipersensibilidad de tipo 1 (reacción alérgica sistémica) es causada por insectos que pican (por ejemplo, orden Hymenoptera, que incluyen abejas, avispas, avispones, avispas amarillas y hormigas de fuego), insectos que pican (por ejemplo, triatoma, mosquitos), inmunoterapia con alérgenos, alimentos, medicamentos, sustancias para pruebas de diagnóstico (por ejemplo, medios de contraste radiológico) y otros alérgenos, así como anafilaxis idiopática o anafilaxis inducida por ejercicio.

[00425] En ciertas Realizaciones, el paro cardíaco es un paro cardíaco fuera del hospital.

[00426] También se pueden realizar las realizaciones en donde las Realizaciones anteriores se pueden combinar con una o más de estas Realizaciones, siempre que la combinación no sea mutuamente excluyente.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se proporcionan solo con fines ilustrativos y no limitan el alcance de las Reclamaciones proporcionadas en este documento.

5 **Ejemplo 1. Formulaciones De Epinefrina Para Uso Clínico**

Se describe un procedimiento representativo para la preparación de formulaciones para uso clínico. La Solución Excipiente de Formulación (FES) puede prepararse por adelantado (hasta 7 días) y almacenarse a temperatura ambiente. La solución madre de Epinefrina (ESS) debe hacerse fresca dentro de las 72 horas posteriores a la dosificación, protegida de la oxidación ligera y excesiva y almacenada a 2-8°C hasta 2 horas antes de su uso. Una mezcla de volúmenes iguales de FES y ESS filtrados estériles dará como resultado una solución de Epinefrina, dodecilmaltosido (DDM), EDTA, cloruro de benzalconio (BZK) en solución salina para usar en los protocolos clínicos de continuación.

Se prepara un lote de 200 ml de solución de excipiente de formulación (FES) pesando 0.80 g (0.75-0.85 g) de EDTA en un matraz volumétrico de 200 ml y disolviéndolo en ~150 ml de solución salina estéril; con un peso de 1.00 g (0.95-1.05 g) de Intravail® DDM, transfiriendo cuantitativamente una solución de EDTA, y mezclando hasta su disolución (la solución debe ser transparente e incolora); si es necesario, usando una solución auxiliar de calentamiento ligero (40-60°C), luego enfriando a temperatura ambiente una vez disuelto; agregar la cantidad deseada de una solución de BZK (o agregar BZK como un sólido) y agregando una mezcla de Intravail®/EDTA; agregando la cantidad apropiada de HCl 1 N a alcanzar un pH de 4 (por ejemplo, aproximadamente 20 ml), y diluyendo QS un volumen con solución salina estéril, y agitando hasta que la mezcla sea uniforme. El pH de la solución de FES puede medirse y registrarse.

La solución madre de Epinefrina (ESS) 10 mg/ml debe estar recién preparada, protegida de la luz (por ejemplo, con papel de aluminio, el uso de luces de color marrón, etc.), y usar dentro de las 72 horas posteriores a la dosificación. formule un lote de 100 ml de producto final de 10 mg/ml: asegúrese de que el matraz volumétrico de 100 ml esté envuelto en papel de aluminio antes de agregar la Solución FES; agregue 50 ml de solución de FES a cada uno de los dos matraces de 100 ml envueltos en papel de aluminio (50 ml por matraz); pesar y agregar 1.0 g (0.95-1.05 g) de Epinefrina (E4250 Sigma Aldrich) en cada uno de los dos matraces de 100 mL; mezcle cada uno hasta que sea uniforme; medir el pH de cada matraz y registrar.

Las formulaciones de dosificación final (FDF) se preparan llenando pulverizadores apropiados capaces de suministrar 100 µl por aspersion con cantidades apropiadas de ESS (por ejemplo, aproximadamente 5.0 ml de ESS para dispositivos de aspersion multidosis de Aptar o aproximadamente 125 µL de ESS para dispositivos de aspersion de dosis única).

Las formulaciones representativas de Epinefrina para uso clínico se presentan en la Tabla 2.

Tabla 3, y Tabla 4.

Tabla 2. Formulaciones Representativas De Epinefrina Para Uso Clínico

Ingredientes	Cantidad por mL					
(-)-Epinefrina USP (mg)	3	5	10	10	10	20
DDM (mg)	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
EDTA disódico USP (mg)	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
BZK USP (mg)	0.1	0.2	0.2	0.4	0.6	0.2
Cloruro de sodio USP (mg)	8.23	8.23	8.23	8.23	8.23	8.23
1 N HCl (mL)	0.051	0.051	0.051	0.051	0.051	0.051
0.1 N HCl y/o 0.1 NaOH	Adjust to pH 3.8-4.2	Adjust to pH 3.8-4.2	Adjust to pH 3.8-4.2	Adjust to pH 3.8-4.2	Adjust to pH 3.8-4.2	Adjust a pH 3.8-4.2
Agua purificada, Millipore, Tipo I	QS a 1 mL	QS a 1 mL	QS a 1 mL	QS a 1 mL	QS a 1 mL	QS a 1 mL

5 **Table 3. Formulaciones Representativas De Epinefrina Para Uso Clínico**

Ingredientes	Cantidad por mL						
(-)-Epinefrina USP (mg)	3	5	6.5	10	13	15	20
DDM (mg)	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
EDTA disódico USP (mg)	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
BZK USP (mg)	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
Cloruro de sodio USP (mg)	8.23	8.23	8.23	8.23	8.23	8.23	8.23
1 N HCl (mL)	0.051	0.051	0.051	0.051	0.051	0.051	0.051
0.1 N HCl y/o 0.1 NaOH	Adjust a pH 3.8-4.2	Adjust a pH 3.8-4.2	Adjust a pH 3.8-4.2	Adjust a pH 3.8-4.2	Adjust a pH 3.8-4.2	Adjust a pH 3.8-4.2	Adjust a pH 3.8-4.2
Agua purificada,	QS a 1 mL	QS a 1 mL	QS a 1 mL	QS a 1 mL	QS a 1 mL	QS a 1 mL	QS a 1 mL

Ingredientes	Cantidad por mL						
Millipore, Tipo I							

Tabla 4. Formulaciones Representativas De Epinefrina Para Uso Clínico

Ingredientes	Cantidad por mL							
(-)-Epinefrina USP (mg)	10	10	10	10	10	10	10	10
Dodecilmaltosido (DDM) (mg)	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
EDTA disódico USP (mg)	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
Cloruro de benzalconio USP (mg)	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
Cloruro de sodio USP (mg)	8.23	8.23	8.23	8.23	8.23	8.23	8.23	8.23
Hidroxianisol butilado (BHA) (mg)	-	0.1	0.1	-	-	-	-	-
Ácido cítrico monohidrato (mg)	-	-	0.42	-	4.2	-	4.2	-
Ácido isoascórbico (mg)	-	-	-	0.1	0.1	-	-	-
D- α -tocoferol polietilenglicol 1000 succinato (mg)	-	-	-	-	-	5.0	5.0	-
Metabisulfito de sodio (mg)	-	-	-	-	-	-	-	0.05
1 N HCl	0.051 mL	0.051 mL	0.051 mL	0.051 mL	0.051 mL	0.051 mL	0.051 mL	0.051 mL
0.1 N HCl	Adjust a pH 3.8-4.2	Adjust a pH 3.8-4.2	Adjust a pH 3.8-4.2	Adjust a pH 3.8-4.2	Adjust a pH 3.8-4.2	Adjust a pH 3.8-4.2	Adjust a pH 3.8-4.2	Adjust a pH 3.8-4.2
0.1 NaOH	Adjust a pH 3.8-4.2	Adjust a pH 3.8-4.2	Adjust a pH 3.8-4.2	Adjust a pH 3.8-4.2	Adjust a pH 3.8-4.2	Adjust a pH 3.8-4.2	Adjust a pH 3.8-4.2	Adjust a pH 3.8-4.2

Ingredientes	Cantidad por mL							
Agua purificada, Millipore, Tipo I	QS a 1 mL	QS a 1 mL	QS a 1 mL	QS a 1 mL	QS a 1 mL	QS a 1 mL	QS a 1 mL	QS a 1 mL

Ejemplo 2: Protocolos Clínicos

Los siguientes protocolos clínicos se llevaron a cabo, o pueden llevarse a cabo, en voluntarios humanos sanos para evaluar la seguridad, la dosificación óptima y la farmacocinética de la epinefrina intranasal.

Ejemplo 2A: Primer Estudio Clínico

Objetivo. El objetivo principal de este estudio fue evaluar la biodisponibilidad comparativa de Epinefrina después de la administración intranasal y la administración intramuscular como Epinefrina intramuscular administrada por autoinyector en voluntarios sanos en ayunas. Un objetivo secundario fue evaluar la seguridad y tolerabilidad de la epinefrina intranasal (IN) en voluntarios sanos.

Diseño de Estudio. A Fase 1. se realizó un estudio cruzado abierto, aleatorizado, de dosis única, de dos tratamientos, que consistió en un período de selección, período base, y un período de tratamiento abierto. En el período de evaluación, los sujetos se sometieron a la evaluación dentro de los 21 días previos a la entrada en la fase de tratamiento abierta del estudio. En el período base, dentro de las 24 horas posteriores a la dosificación, se tomaron evaluaciones iniciales; en algunos casos, la evaluación y las visitas a la base podrían combinarse si todas las evaluaciones se realizan dentro de las 24 horas posteriores a la administración.

En el Período de tratamiento de etiqueta abierta, doce (12) sujetos elegibles fueron aleatorizados después de un ayuno nocturno y recibieron dosis únicas de 0.3 mg de Epinefrina intranasal y Epinefrina intramuscular administradas por autoinyector. Se recogieron muestras de sangre durante 360 minutos después de la dosificación. Los tratamientos se separaron por un período mínimo de lavado de 24 horas. Se realizaron evaluaciones de seguridad en cada día de estudio y los sujetos liberados después de las evaluaciones de alta el día 1. Los sujetos fueron seguidos durante 6 horas después de la administración de la última dosis del fármaco del estudio.

Se analizaron muestras de plasma de todos los sujetos que completaron dos períodos del estudio. Se recogieron muestras de sangre para la medición de las concentraciones plasmáticas de Epinefrina, norEpinefrina y diHidroxiphenilglycol (DHPG) (metabolito) antes (0. predosis) y a 2. 4, 6, 8, 10. 12.5, 15, 20, 25, 45, 60. 90. 120, 150. 180. 240 y 360 minutos después de la dosificación. Los tiempos reales de recolección de sangre pueden variar de la siguiente manera: 1) ± 1 minutos para las muestras de 2 a 20 minutos, 2) ± 2 minutos para las

muestras de 25 a 90 minutos, y 3) ± 5 minutos para las muestras de 120 a 360 minutos. Se registraron los tiempos de muestreo reales.

Estudio de Fármacos y Administración. Cada formulación de Epinefrina intranasal con dosis de 100 μ L IN contenía, además de 0.3 mg de Epinefrina, 0.25% (p/v) de dodecilmaltosido (0.25 mg), 0.04% (p/v) de cloruro de benzalconio (BZK) (0.04mg), ácido etilendiaminotetra acético (EDTA) en tampón de acetato 10 mM pH 4.0. La Epinefrina intramuscular administrada por autoinyector suministró 0.3 mg de Epinefrina por inyección intramuscular.

Los sujetos se ayunaron antes de una administración de Epinefrina IN o IM. Cada aerosol de 100 μ L se administró en la fosa nasal izquierda a través de un dispositivo de pulverización nasal de dosis múltiple disponible comercialmente comercializado por Aptar Pharma. El cebado del dispositivo (activación 5 veces) se realizó en una campana o caja de cebado dentro de los 30 minutos previos a la dosificación del sujeto.

Participantes. El estudio incluyó voluntarios adultos varones sanos (hasta 12) entre las edades de 18 y 55 años, inclusive, que dieron su consentimiento informado por escrito. Otros criterios de inclusión incluyen: peso corporal superior a 50 kg; índice de masa entre 18 y 28 kg/(altura en m)² (IMC), inclusive; sin antecedentes médicos de hipertensión y enfermedad cardiovascular; presión arterial y frecuencia cardíaca dentro del rango normal en la detección y base; sin hallazgos anormales clínicamente significativos en el historial médico, en el examen físico, electrocardiograma (QTcF<450 ms), o resultados de laboratorio clínico durante el cribado; y acordar permanecer confinado en la casa hasta el final del estudio y estar dispuesto a cumplir con todos los procedimientos de estudio requeridos.

Los criterios de exclusión incluyeron: historia clínica clínicamente significativa gastrointestinal, renal, hepática, neurológica, hematológica, endocrina, oncológica, respiratoria, inmunológica, psiquiátrica, enfermedad cardiovascular, alergias severas estacionales o no estacionales, pólipos nasales, sin perforaciones nasales, o cualquier anomalía del conducto nasal que pueda interferir con la administración del aerosol nasal, o cualquier otra condición que, en opinión del Investigador Principal, ponga en peligro la seguridad del sujeto o afecte la validez de los resultados del estudio; fumó dentro de los 6 meses anteriores a un examen de detección; lesión traumática significativa, cirugía mayor o biopsia abierta dentro de los 30 días previos a un examen de estudio; antecedentes de reacciones alérgicas o adversas a Epinefrina o cualquier producto comparable o similar; una dieta anormal (tal como una que restringe severamente grupos de alimentos básicos específicos [por ejemplo, dieta cetogénica], limita las calorías [por ejemplo, rápido], y/o requiere el uso de suplementos diarios como un sustituto de los alimentos que normalmente se comen en las comidas), durante las cuatro (4) semanas anteriores al estudio; donación de sangre o plasma dentro de los 30 días posteriores a la primera dosis del fármaco del estudio; participación en un ensayo clínico dentro de los 30 días anteriores a la primera dosis del fármaco del estudio (ensayo no intervencionista aceptable);

acceso venoso inadecuado o difícil que podría poner en peligro la calidad o el momento de las muestras de PK; análisis de sangre positivo para VIH, antígeno de superficie de hepatitis B (HbSAg), o hepatitis C, o análisis de orina positivo para alcohol (se puede utilizar una prueba de saliva en la base), abuso de drogas, o cotinina.

- 5 Además, durante el estudio, no se permitió a los sujetos: tomar productos de venta libre, incluyendo vitaminas y suplementos, durante los siete (7) días anteriores al estudio; a usar cualquier medicamento recetado dentro de los 14 días anteriores a la primera dosis del medicamento del estudio durante el estudio a menos que lo apruebe el investigador principal y el monitor médico; un uso de descongestionantes orales y/o nasales dentro de los 14 días
- 10 previos a la primera dosis del fármaco del estudio durante el estudio; fumar o usar productos de tabaco durante seis (6) meses antes de la primera dosis del fármaco del estudio y durante la duración del estudio; o participar en ejercicio extenuante durante el período de confinamiento del estudio.

- Seguridad.* Los eventos adversos fueron recolectados y revisados para evaluar la seguridad y
- 15 tolerabilidad de la epinefrina intranasal (IN). Otras medidas de seguridad incluyeron la medición de signos vitales. Se evaluaron las evaluaciones objetivas de la irritación nasal después de cada administración del fármaco del estudio utilizando un puntaje de 6 puntos. (0 → 5). La calificación fue realizada por un observador capacitado basado en una evaluación de la mucosa nasal antes de una dosificación (base) y a los 30 (± 5 min) minutos, y 1 (± 10 min), 2
- 20 (± 15 min), 4 (± 30 min), y 6 (± 30 min) horas después de la dosis. La irritación se evaluó evaluando el grado de inflamación de la mucosa y el sangrado. Se solicitó a los sujetos que informaran cualquier incidente de sangrado o inflamación entre los puntos de tiempo de evaluación reales.

- Se usó una escala analógica visual (VAS) sin restricciones que consta de una línea recta
- 25 horizontal de 10 cm (100 mm) para evaluar el dolor agudo después de cada administración del producto de fármaco Epinefrina intranasal intranasal (IN). Los extremos de la escala se definieron como límites extremos de la sensación de dolor: 0 = sin dolor, 10 = dolor extremo. Se les pidió a los sujetos que marcaran un punto en la escala que describiera mejor su intensidad de dolor y malestar justo antes de una dosis (base) y a los 15 (± 2 min) y 30 (± 5 min)
- 30 minutos, y 1 (± 10 min) hora después de la dosis. La ubicación de la marca en cada punto de tiempo se midió y se anotó como la puntuación informada.

- Análisis Farmacocinético.* Los parámetros farmacocinéticos para Epinefrina, norEpinefrina y DHPG se calcularán utilizando análisis no compartimentales: se calcularon las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}), tiempo en C_{max} (t_{max}), área bajo la curva una vez el tiempo final
- 35 con una concentración igual o mayor que el límite inferior de cuantificación [$AUC_{(0-t)}$] y a [$AUC_{(inf)}$] infinito, tasa de eliminación constante (λ_z) y vida media ($t_{1/2}$), y, solo para Epinefrina, remoción (CL/F) y volumen de distribución (V_z/F) sin corregir para biodisponibilidad (F).

- El análisis farmacocinético no GCP se realizó usando WinNonlin versión 7.0. El límite inferior de cuantificación bioanalítica fue de 20 pg/ml. La concentración plasmática designada como BLQ recibió un valor de 20 pg/ml. Los parámetros farmacocinéticos. C_{max} , $AUC_{(0-t)}$, y $AUC_{(inf)}$ para Epinefrina, norEpinefrina y DHPG se compararon entre tratamientos utilizando un modelo de análisis de varianza (ANOVA) con tratamiento, período, secuencia, y sujeto dentro de la secuencia como las variables de clasificación utilizando los logaritmos naturales de los datos. La base corregida C_{max} se calculó a partir de la concentración predosis de C_{max} corregida. La base corregida AUC_{0-t} se calculó de la concentración predosis AUC_{0-t} – PreDose corregida x t_{last} . Se construyeron intervalos de confianza (90%) para las relaciones geométricas de medios, Epinefrina intranasal a intramuscular de los tres parámetros utilizando los datos transformados logarítmicamente y el procedimiento de prueba t de dos lados. Las estimaciones puntuales y los límites de confianza se expondrán en la escala original. Comparabilidad entre intranasal (IN) Epinefrina e intramuscular La epinefrina se evaluó a partir de las relaciones geométricas de los medios y los intervalos de confianza del 90% para los tres parámetros.
- Resultados.** La concentración plasmática media de Epinefrina de la administración IN siguió siendo significativamente una cotinuación que la de Epinefrina de Epinefrina intramuscular administrada por autoinyector durante todo el estudio, como se muestra en la **Figura 3**. La administración intranasal de Epinefrina usando la formulación de Epinefrina intranasal anterior resultó en una exposición significativamente menor (C_{max} y AUC_{0-t}) del compuesto original Epinefrina comparó una Epinefrina intramuscular administrada por autoinyector, como se muestra una cotinuación en la Tabla 5. No se informaron eventos adversos relacionados. El pH resultó entre 3 y 4.

Tabla 5. Administración Intramuscular E Intranasal De Epinefrina

	Intramuscular 0.3 mg			Intranasal 0.3 mg		
	C_{max} (pg/mL)	AUC_{0-t} (hr*pg/mL)	t_{max} (min)	C_{max} (pg/mL)	AUC_{0-t} (hr*pg/mL)	t_{max} (min)
Media	333	19878	18	83	8932	53
SD	196	6051		53	6385	
Min	71	7493	6	19	767	2
Mediana	311	19606	20	83	7771	23
Max	729	30381	45	222	23011	240
CV%	59	30		64	71	
Media Geométrica	280	18854		69	6619	
CV% Media Geométrica	72	38		73	117	

25 Ejemplo 2B: Segundo Estudio Clínico

Objetivo. Los objetivos principales de este estudio fueron determinar la dosis óptima de una formulación de Epinefrina intranasal (IN-Epi) que se utilizará en un estudio de, y en ese estudio

una evaluación, la biodisponibilidad comparativa de Epinefrina después de la administración intranasal y la administración intramuscular por inyección (EpiPen®) inyección en voluntarios sanos en ayunas. Un objetivo secundario fue evaluar la seguridad y tolerabilidad de la formulación de Epinefrina intranasal en voluntarios sanos.

- 5 *Diseño del Estudio.* A Fase 1. el aumento de la dosis seguido de 12 sujetos abiertos, aleatorizados, de dosis única, dos tratamientos, dos períodos, estudios cruzados se realizó de la siguiente manera.

Se realizó un aumento de la dosis en tres sujetos para determinar la dosis óptima de Epinefrina. En el Período de evaluación, los sujetos se sometieron a una evaluación dentro de
10 los 28 días previos al ingreso al estudio. Posteriormente se inscribieron tres (3) sujetos y recibieron dosis de IN-Epi de 0.5 mg, 1.0 mg y 2.0 mg de Epinefrina por administración de IN (formulada a pH 5.5 a 6.0) después de un ayuno nocturno. Se recogieron muestras de sangre durante 360 minutos después de la dosificación. Los tratamientos se separaron por un período mínimo de lavado de 24 horas.

- 15 Después, se evaluó la biodisponibilidad comparativa de la formulación intranasal de una inyección intramuscular en doce sujetos en un estudio abierto, aleatorizado, de dosis única, dos tratamientos, dos períodos, cruzado, que consistió en un período de selección, período base, y un período de tratamiento abierto. En el Período de evaluación, los sujetos se sometieron a una evaluación dentro de los 28 días previos al ingreso al estudio. En el período
20 de tratamiento abierto, doce (12) sujetos elegibles fueron asignados al azar a una dosis de 1.0 mg de IN-Epi o una dosis de 0.3 mg de Epinefrina por administración IM (EpiPen®) después de un ayuno nocturno y recibir dosis únicas. Se recogen muestras de sangre durante 360 minutos después de la dosificación. Los tratamientos están separados por un período mínimo de lavado de 24 horas.

- 25 Se realizaron evaluaciones de seguridad en cada día del estudio y los sujetos podían ser liberados después de la evaluación del alta. Los sujetos fueron seguidos durante 6 horas después de la administración de la última dosis del fármaco del estudio.

El estudio se realizó en parte como se describe anteriormente. Para todas las partes del estudio, los siguientes procedimientos se realizaron de la siguiente manera.

- 30 *Estudio de Fármacos y Administración.* Cada formulación de Epinefrina con dosis de 100 µL IN contenía, además de 0.5 mg, 1.0 mg, o 2.0 mg (5 mg/mL, 10 mg/mL, o 20 mg/mL) de IN-Epi, 0.25% (p/v) dodecilmaltosido (0.25 mg), 0.04% (p/v) de cloruro de benzalconio (BZK) (0.04mg), y ácido etilendiaminotetra acético (EDTA) en solución salina al 0.9% (p/v), a pH 4.5 (3.5 a 5.0) . El EpiPen® disponible en el mercado entrega 0.3 mg de Epinefrina por inyección intramuscular.
- 35 Los sujetos se ayunaron antes de una administración de Epinefrina IN o IM. Cada aerosol de 100 µL se administró en la fosa nasal izquierda a través de un dispositivo de pulverización nasal de dosis múltiple disponible comercialmente comercializado por Aptar Pharma. El

cebado del dispositivo (activación 5 veces) se realizó en una campana o caja de cebado dentro de los 30 minutos previos a la dosificación del sujeto.

Participantes. Un total de quince (15) hombres se inscribieron en el estudio. Se analizaron muestras de plasma de todos los sujetos que completaron el estudio. Se recogieron muestras de sangre para la medición de las concentraciones plasmáticas de Epinefrina antes (0. predosis) y a las 2, 4, 6, 8, 10, 12.5, 15, 20, 25, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240 y 360 minutos después de la dosificación. Los tiempos reales de recolección de sangre pueden variar de la siguiente manera: 1) ± 1 minutos para las muestras de 2 a 20 minutos, 2) ± 2 minutos para las muestras de 25 a 90 minutos, y 3) ± 5 minutos para las muestras de 120 a 360 minutos.

Criterios de Inclusión. Participantes: eran varones, entre 18 y 30 años, inclusive; dio su consentimiento informado por escrito; tenía un peso corporal de más de 50 kg y un índice de masa entre 18 y 28 kg / m², inclusive; no tenía antecedentes familiares / médicos de hipertensión y enfermedad cardiovascular en los últimos 10 años; tiene presión arterial dentro del rango normal (es decir, <140/90 mmHg) en el examen de detección; no tuvo hallazgos anormales clínicamente significativos en el historial médico, en el examen físico, electrocardiograma (QTcF <450 ms), o resultados de laboratorio clínico durante el cribado; y acordaron permanecer confinados en la casa durante los tiempos de estudio apropiados y dispuestos a cumplir con todos los procedimientos de estudio requeridos.

Criterios de Exclusión. Los criterios de exclusión incluyeron antecedentes de enfermedades gastrointestinales, renales, hepáticas, neurológicas, hematológicas, endocrinas, oncológicas, pulmonares, inmunológicas, psiquiátricas o cardiovasculares clínicamente significativas, alergias estacionales severas o no estacionales, pólipos nasales, o cualquier anomalía del conducto nasal que pudiera interferir con administración de aerosol nasal, o cualquier otra condición que, en opinión del Investigador Principal, pondría en peligro la seguridad del sujeto o impactaría la validez de los resultados del estudio; había fumado dentro de los 6 meses anteriores a un examen de detección; lesión traumática significativa, cirugía mayor o biopsia abierta dentro de los 30 días previos a un examen de estudio; antecedentes de reacciones alérgicas o adversas a Epinefrina o cualquier producto comparable o similar; había estado en una dieta anormal (tal como una que restringe severamente grupos de alimentos básicos específicos [por ejemplo, dieta cetogénica], limita las calorías [por ejemplo, rápido], y/o requirió el uso de suplementos diarios como un sustituto de los alimentos típicamente comido en las comidas), durante las cuatro (4) semanas anteriores al estudio; sangre o plasma donados dentro de los 30 días posteriores a la primera dosis del fármaco del estudio; participación en un ensayo clínico dentro de los 30 días anteriores a la primera dosis del fármaco del estudio; acceso venoso inadecuado o difícil que puede poner en peligro la calidad o el momento de las muestras de PK; análisis de sangre positivo para el VIH, antígeno de superficie de la hepatitis B (HbSAg), o hepatitis C, o un análisis de orina positivo para alcohol, drogas de abuso, o

cotina.

Además, durante el estudio, no se permitió a los sujetos: tomar productos de venta libre, incluyendo vitaminas y suplementos, durante los siete (7) días anteriores al estudio; a usar cualquier medicamento recetado dentro de los 14 días anteriores a la primera dosis del medicamento del estudio durante el estudio a menos que lo apruebe el investigador principal y el monitor médico; un uso de descongestionantes orales y / o nasales dentro de los 14 días previos a la primera dosis del fármaco del estudio durante el estudio; fumar o usar productos de tabaco durante seis (6) meses antes de la primera dosis del fármaco del estudio y durante la duración del estudio; o participar en ejercicio extenuante durante el período de confinamiento del estudio.

Seguridad. Los eventos adversos se recolectaron y se revisarán para evaluar la seguridad y la tolerabilidad de IN-Epi. Otras medidas de seguridad incluirán mediciones de signos vitales.

Las evaluaciones objetivas de la irritación nasal se evaluaron después de cada administración del fármaco del estudio utilizando un puntaje de 6 puntos (0 → 5). La puntuación fue realizada por un observador médicamente entrenado basado en una evaluación de la mucosa nasal antes de una dosificación (base) y a los 30 (± 5 min) minutos, y 1 (± 10 min), 2 (± 15 min), 4 (± 30 min), y 6 (± 30 min) horas después de la dosis. La irritación se evaluó evaluando el grado de inflamación de la mucosa y el sangrado. A los sujetos también se les solicitó un informe de cualquier incidente de sangrado o inflamación entre los puntos de tiempo de evaluación reales.

Se usó una escala analógica visual (VAS) sin restricciones que consiste en una línea recta horizontal de 10 cm (100 mm) para evaluar el dolor agudo después de cada administración del medicamento IN-Epi. Los extremos de la escala se definieron como límites extremos de la sensación de dolor: 0 = sin dolor, 10 = dolor extremo. Se les pidió a los sujetos que marcaran un punto en la escala que mejor describa su intensidad de dolor y malestar justo antes de una dosis (base) y a los 15 (± 2 min) y 30 (± 5 min) minutos, y 1 (± 10 min) hora después de la dosis. La ubicación de la marca en cada punto de tiempo se midió y se anotó como la puntuación informada.

Análisis farmacocinético. Los parámetros farmacocinéticos para la epinefrina se calcularon mediante análisis no compartimental: concentración plasmática máxima (C_{max}), tiempo a C_{max} (t_{max}), área bajo la curva una vez el tiempo final con una concentración igual o mayor que el límite inferior de cuantificación [$AUC_{(0-t)}$] y un [$AUC_{(inf)}$] infinito, tasa de eliminación constante (λ_z) y vida media ($t_{1/2}$), y, sólo para Epinefrina, remoción (CL/F) y volumen de distribución (Vz/F) uncorrected for bioavailability (F).

Parámetros farmacocinéticos C_{max} , $AUC_{(0-t)}$, y $AUC_{(inf)}$ para Epinefrina se compararon entre tratamientos usando un modelo de análisis de varianza (ANOVA) con tratamiento, período, secuencia, y sujeto dentro de secuencia como las variables de clasificación usando los logaritmos naturales de los datos. Se construyeron intervalos de confianza (90%) para las

relaciones de Media Geométrica, IN-Epi-a-EpiPen®, de los tres parámetros utilizando los datos transformados logarítmicamente y el procedimiento de prueba t de dos lados. Las estimaciones puntuales y los límites de confianza se exponían en la escala original. La comparabilidad entre IN y IM Epinefrina se evaluó a partir de las relaciones de Media Geométrica y los intervalos de confianza del 90% para los tres parámetros.

Resultados. Los resultados para la porción de escalada de dosis del estudio se dan una continuación en la Tabla 6 y en las Figuras 4, 5, 6, y 7. Formulaciones intranasales de Epinefrina formuladas como se describe anteriormente a dosis de 0.5, 1.0. y 2.0 mg en solución salina a pH 4.0 (3.5-5.0 aceptable) se administraron a tres sujetos. La tabla 6 a continuación proporciona los parámetros farmacocinéticos de los medios para las tres dosis.

Tabla 6. Parámetros Farmacocinéticos De Los Medios Para Tres Dosis De Epinefrina Intranasal

	0.5 mg			1.0 mg			2.0 mg		
	t _{max} (min)	C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-t} (min* pg/mL)	t _{max} (min)	C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-t} (min* pg/mL)	t _{max} (min)	C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-t} (min* pg/mL)
Media	28.3	234	24000	12.7	586	43900	12.5	2470	166000
SD	27.4	22.4	5090	6.43	369	18400	2.5	1370	80800
CV%	96.8	9.55	21.2	50.8	63	41.8	20	55.4	48.7
Media Geo	21.1	234	23600	11.7	468	41100	12.3	2230	154000

Como se puede observar, T_{max} resultó menor, y C_{max} y AUC mayores, para todas las dosis de Epinefrina intranasal que en el estudio anterior. Estas tendencias fueron más marcadas con el aumento de la dosis. En particular, las formulaciones de 1.0 y 2.0 mg exhibieron una t_{max} inferior a la Epinefrina intramuscular administrada por autoinyector, como se utilizó en el estudio anterior, y una C_{max} superior. El AUC para todas las formulaciones intranasales fue mayor que para la Epinefrina intramuscular administrada por autoinyector para todas las dosis.

Las Figuras 4 y 5 muestran las curvas de tiempo frente a concentración de los medios para las formulaciones intranasales de Epinefrina de 0.5, 1.0 y 2.0 mg. Las Figuras 6 y 7 duplican los datos de las Figuras 4 y 5, pero los superponen en los datos del autoinyector de Epinefrina del Estudio 2A e ilustran las diferencias farmacocinéticas entre, por ejemplo, las dosis intranasales de 1.0 y 2.0 mg de Epinefrina y el autoinyector de Epinefrina intramuscular. Estas cifras también proporcionan un contraste relevante con la Figura 3, donde se formó Epinefrina intranasal en tampón de acetato a pH 3-4.

Los resultados de la porción de escalada de dosis del estudio muestran, en contraste con estudios previos, que Epinefrina puede formularse para lograr una biodisponibilidad

significativa. A ciertas dosis, la farmacocinética de Epinefrina intranasal así formulada parece superior a una Epinefrina intramuscular administrada por autoinyector, logrando una rápida tasa de absorción similar a la inyección IM en los primeros 20 minutos.

Los resultados para la parte del estudio que compara la biodisponibilidad de IN en una inyección IM reciben una continuación en las Tablas 7-9c y en las **Figuras 8 y 9**. Epinefrina intranasal formulada como se describe anteriormente a una dosis de 1.0 mg en solución salina a aproximadamente pH 4.0 se administró a doce sujetos; a otros doce se les administró Epinefrina intramuscular administrada por autoinyector (0.3 mg) en el muslo. La Tabla 7 a continuación muestra los parámetros de Media PK para IN y IM Epinefrina formulados como se describe anteriormente.

Tabla 7. Parámetros De Media PK Para IN Y IM Epinefrina

	Intranasal 1.0 mg			Inyección IM Muslo 0.3 mg		
	C_{max} (pg/mL)	AUC_{0-t} (min*pg/mL)	t_{max} (min)	C_{max} (pg/mL)	AUC_{0-t} (min*pg/mL)	t_{max} (min)
N	12	12	12	12	12	12
Min	182	28102	6	64	16318	20
Max	484	70450	150	560	66792	61
Media Geo	305	44221	25	236	45294	25
CV% Media Geo	30	28	161	64	48	183

Las **Figuras 8 y 9** también demuestran que la curva de tiempo de plasma versus concentración para 1.0 mg de Epinefrina IN es muy similar a la de 0.3 mg de Epinefrina IM (EpiPen®) administrada en el muslo.

La Tabla 8 a continuación muestra datos parciales de C_{max} y AUC comparando las vías IM y IN. Se da la relación de intranasal como porcentaje de referencia para las AUC. Los datos a continuación demuestran que 1.0 mg de Epinefrina intranasal puede formularse y ser muy similares o mejores que los de una inyección intramuscular de 0.3 mg de Epinefrina.

Tabla 8. Comparación De Los Parámetros Farmacocinéticos Clave Entre La Administración Intranasal E Intramuscular --- Relación Definida Como Intranasal / Intramuscular Con Un Intervalo De Confianza del 90%.

Dependiente	Relación %Ref	90% Intervalo de Confianza	
		Inferior	Superior
C_{max}	129	90	185
AUC_{0-t}	98	78	122

AUC _{0-2½}	85	60	120
AUC ₀₋₅	74	50	109
AUC _{0-7½}	73	46	116
AUC ₀₋₁₀	79	48	130
AUC ₀₋₁₅	93	57	150
AUC ₀₋₂₀	102	64	163

Las Tablas 9a – 9c a continuación muestran las comparaciones de 9a) la Mediana de $t_{\max}$, 9b) los valores de distribución de $t_{\max}$, y 9c) el porcentaje de sujetos $t_{\max}$ que cumplen con la condición indicada entre Epinefrina intranasal e intramuscular.

5 **Tabla 9a. Distribución De Los Valores $T_{\max}$ Resultantes Después De La Administración Intranasal E Intramuscular**

Percentil	$t_{\max}$ (minutos)	
	Intranasal	Intramuscular
25%	9	6
Mediana (50%)	20	35
75%	79	60

Tabla 9b. Valores de $t_{\max}$ Enlistados en Orden Ascendente Después de la Administración Intranasal e Intramuscular

Intranasal	Intramuscular
$t_{\max}$ (minutos)	
6	4
8	6
8	6
9	6
10	6
20	25
20	25
20	35
20	45
20	60
45	60
79	60

10

Tabla 9c: Porcentaje de Sujetos Con $t_{\max}$ Que Satisfacen la Condición Indicada Después De La Administración Intranasal E Intramuscular

$t_{\max}$ Condición (Min.)	Porcentaje de Sujetos		Número de Sujetos	
	Intranasal	Intramuscular	Intranasal	Intramuscular

Menor que 40 min.	83%	67%	10	8
Menor que 35 min.	83%	58%	10	7
Entre 30 y 45 min.	8%	17%	1	2
Entre 30 y 40 min.	0%	8%	0	1
Entre 30 y 35 min.	0%	8%	0	1

IN-Epi parecía ser segura y bien tolerada, y demostró que los parámetros PK equivalencias y en algunos aspectos (por ejemplo, C_{max}) son mejores que el autoinyector de Epinefrina.

Además, a lo largo del estudio, no se observaron diferencias PK significativas entre 1.0 mg de Epinefrina y 0.3 mg de Epinefrina IM.

Otras Realizaciones

[00475] También se pueden realizar las realizaciones en donde cualquier Realización anterior se puede combinar con una o más de estas Realizaciones, siempre que la combinación no sea mutuamente excluyente. También se proporcionan en el presente documento usos en el tratamiento de indicaciones de uno o más síntomas de los mismos como se divulga aquí, y usos en la fabricación de medicamentos para el tratamiento de indicaciones de uno o más síntomas de los mismos como se divulga aquí, equivalencias en alcance a cualquier Realización divulgada anteriormente, o cualquier combinación de los mismos que no sea mutuamente excluyente. Los métodos y usos pueden emplear cualquiera de los dispositivos descritos aquí, o cualquier combinación de los mismos que no sea mutuamente excluyente, o cualquiera de las formulaciones farmacéuticas divulgadas aquí, o cualquier combinación de los mismos que no sea mutuamente excluyente.

[00476] Aunque la presente invención se ha descrito con referencia a detalles específicos de ciertas Realizaciones de la misma en los Ejemplos anteriores, se entenderá que las modificaciones y variaciones están abarcadas dentro del espíritu y alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación farmacéutica en aerosol nasal que comprende entre aproximadamente 0.40 mg y aproximadamente 2.4 mg de Epinefrina, o una sal de la misma, en una sola dosis de la formulación farmacéutica en aerosol nasal.
2. La formulación de la reivindicación 1. en la que la administración intranasal de una dosis única de la formulación farmacéutica en aerosol nasal a un sujeto proporciona
10 una concentración de Epinefrina en plasma que es eficaz para el tratamiento de una reacción de hipersensibilidad aguda.
3. La formulación de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la formulación farmacéutica en aerosol nasal es una solución acuosa, suspensión acuosa, emulsión acuosa, solución no acuosa, suspensiones no acuosas, emulsión no acuosa, o polvo
15 seco.
4. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que la administración intranasal de una dosis única de la formulación farmacéutica en aerosol nasal a un sujeto proporciona una farmacocinética intramuscular (IM) similar a la inyección cuando la inyección IM se dosifica en el muslo lateral, o absorción subcutánea (SC) o similar
20 entre.
5. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que la administración intranasal de una dosis única de la formulación farmacéutica en aerosol nasal a un sujeto proporciona una absorción subcutánea (SC) y el perfil farmacocinético SC tiene una C_{max} de al menos 100 pg/mL y $AUC_{0-240min}$ de 150 h*pg/mL.
- 25 6. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que la administración intranasal de una dosis única de la formulación farmacéutica en aerosol nasal a un sujeto proporciona absorción intramuscular (IM) similar a la inyección.
7. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que la administración intranasal de una dosis única de la formulación farmacéutica en aerosol
30 nasal a un sujeto proporciona una o más de las siguientes características farmacocinéticas:
 - ambas una media de $AUC_{0-20min}$ y AUC_{0-t} son al menos el 80% de la $AUC_{0-20min}$ y AUC_{0-t} de lo que una inyección intramuscular de 0.3 mg rinde;
 - una media de C_{max} que es al menos el 80% de la C_{max} y no más del 150% de la
35 C_{max} de lo que una inyección intramuscular de 0.3 mg rinde;
 - una media de t_{max} de menos de 45 minutos; y
 - una absorción similar a la inyección IM en condiciones óptimas de dosificación en el muslo.

8. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que la administración intranasal de una dosis única de la formulación farmacéutica en aerosol nasal a un sujeto proporciona una o más de las siguientes características farmacocinéticas:
 - ambas una media de $AUC_{0-20\text{min}}$ y AUC_{0-t} son al menos el 80% de la $AUC_{0-20\text{min}}$ y AUC_{0-t} de lo que una inyección intramuscular de 0.15 mg rinde;
 - una media de C_{max} que es al menos el 80% de la C_{max} y no más del 150% de la C_{max} de lo que una inyección intramuscular de 0.15 mg rinde;
 - una media de t_{max} de menos de 45 minutos; y
 - Una absorción similar a la inyección IM en condiciones óptimas de dosificación en el muslo.
9. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que la administración intranasal de una dosis única de la formulación farmacéutica en aerosol nasal a un sujeto proporciona una o más de las siguientes características farmacocinéticas:
 - ambas una media de $AUC_{0-20\text{min}}$ y AUC_{0-t} son al menos el 80% de la $AUC_{0-20\text{min}}$ y AUC_{0-t} de lo que una inyección intramuscular de 0.5 mg rinde;
 - una media de C_{max} que es al menos el 80% de la C_{max} y no más del 150% de la C_{max} de lo que una inyección intramuscular de 0.5 mg rinde;
 - una media de t_{max} de menos de 45 minutos; y
 - Una absorción similar a la inyección IM en condiciones óptimas de dosificación en el muslo.
10. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la que una dosis única de la formulación farmacéutica en aerosol nasal comprende entre aproximadamente 0.5 mg y aproximadamente 2.0 mg de Epinefrina, o una sal de la misma.
11. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la que una dosis única de la formulación farmacéutica en aerosol nasal comprende aproximadamente 0.5 mg y aproximadamente 1.5 mg de Epinefrina, o una sal de la misma.
12. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la que una dosis única de la formulación farmacéutica en aerosol nasal comprende aproximadamente 0.5 mg y aproximadamente 0.7 mg de Epinefrina, o una sal de la misma.
13. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la que una dosis única de la formulación farmacéutica en aerosol nasal comprende aproximadamente 1.0 mg de Epinefrina, o una sal de la misma.
14. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la que una dosis única de la formulación farmacéutica en aerosol nasal comprende aproximadamente 1.3 mg y aproximadamente 1.5 mg de Epinefrina, o una sal de la misma.
15. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde la formulación farmacéutica en aerosol nasal comprende uno o más agentes de mejora de la

absorción; y opcionalmente uno o más agentes seleccionados de agentes de isotonicidad; agentes estabilizadores; conservantes agentes para enmascarar el sabor; modificadores de viscosidad; antioxidantes tampones y agentes de ajuste de pH; en donde el pH de la formulación farmacéutica en aerosol nasal es entre aproximadamente 2.0 y aproximadamente 6.0

16. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde la formulación farmacéutica en aerosol nasal tiene un pH entre aproximadamente 3.0 y aproximadamente 5.0.

17. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en la que la formulación farmacéutica en aerosol nasal tiene un pH de aproximadamente 4.0.

18. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 15-17, en la que la formulación farmacéutica en aerosol nasal comprende agentes de ajuste del pH.

19. La formulación de la reivindicación 18, en la que el agente de ajuste de pH es un ácido, una base, un tampón, o una combinación de los mismos.

20. La formulación de la reivindicación 19, en la que:
el ácido es ácido adípico, cloruro de amonio, ácido cítrico, ácido acético, ácido clorhídrico, ácido láctico, ácido fosfórico, ácido propiónico, ácido sulfúrico o ácido tartárico;

la base es hidróxido de sodio, citrato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio; y

el tampón es un tampón fosfato, tampón acetato, o tampón citrato.

21. La formulación de la reivindicación 15, en la que la formulación farmacéutica en aerosol nasal comprende entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,1 equivalencias molares de ácido en cada mol de Epinefrina.

22. La formulación de la reivindicación 21, en donde el ácido es ácido clorhídrico.

23. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 15-22, en donde la formulación comprende uno o más potenciadores de absorción seleccionados de alcohol, aprotinina, cloruro de benzalconio, alcohol bencílico, ácido cáprico, ceramidas, cloruro de cetilpiridinio, quitosano, ciclodextrinas, desoxicólico ácido, decanoil, dimetilsulfóxido, monooleato de glicerol, glicofurol, glicofurol, esfingosinas glicosiladas, ácidos glicirretínicos, 2-Hidroxipropil- β -ciclodextrina, laureth-9, ácido láurico, lauroil carnitina, lisofosfatidilcolina, mentol, poloxámero 407 o F68, poli-L-arginina, polioxietilén-9-lauril éter, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, lanolina, aceite mineral ligero, ácido linoleico, mentol, ácido mirístico, alcohol miristílico, ácido oleico o una sal del mismo, alcohol oleílico, ácido palmítico, polisorbato 20, polisorbato 80, propilenglicol, alquiléteres de polioxietilén, polioxilglicéridos, pirrolidona, quillaia saponina, ácido salicílico, sal de sodio, β -sitosterol β -D-glucósido, lauril sulfato de sodio, sacarosa cocoato, ácido taurocólico, ácido taurodesoxicólico, ácido taurodihidrofusídico, timol,

tricaprilina, trioleína y alquilsacáridos.

24. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 15-22, en donde la formulación comprende uno o más potenciadores de absorción seleccionados de dodecil maltosido, cloruro de benzalconio, ácido oléico, o sales de los mismos, polisorbato 20, polisorbato 80 y lauril sulfato de sodio.

25. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 15-22, en la que el uno o más potenciadores de la absorción son:

aproximadamente 0.005% (p/v) a aproximadamente 2.5% (p/v) de dodecil maltosido; o

aproximadamente 0.001 (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de cloruro de benzalconio; o

aproximadamente 0.001 (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de ácido oléico, o sales de los mismos; o

una combinación de aproximadamente 0.005% (p/v) a aproximadamente 2.5% (p/v) de dodecil maltosido y aproximadamente 0.001 (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de cloruro de benzalconio; o

una combinación de aproximadamente 0.005% (p/v) a aproximadamente 2.5% (p/v) de dodecil maltosido y aproximadamente 0.001 (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de ácido oléico, o sales de los mismos; o

una combinación de aproximadamente 0.001 (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de cloruro de benzalconio y aproximadamente 0.001 (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de ácido oléico, o sales de los mismos.

26. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 15-22, en la que el uno o más potenciadores de la absorción son:

aproximadamente 0.005% (p/v) a aproximadamente 0.08% (p/v) de cloruro de benzalconio; o

aproximadamente 0.01% (p/v) a aproximadamente 0.06% (p/v) de cloruro de benzalconio; o

aproximadamente 0.01% (p/v) a aproximadamente 0.04% (p/v) de cloruro de benzalconio;

en donde el cloruro de benzalconio es el único agente potenciador de la absorción en la formulación o está presente en la formulación con uno o más agentes potenciadores de la absorción adicionales.

27. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 15-26, en la que la formulación farmacéutica en aerosol nasal comprende un agente estabilizante.

28. La formulación de la reivindicación 27, en donde el agente estabilizante es ácido etilendiaminotetra acético (EDTA) o una sal del mismo.

29. La formulación de la reivindicación 28, en donde el EDTA es EDTA disódico.

30. La formulación de la reivindicación 29, en donde, la formulación comprende de aproximadamente 0.001% (p / v) a aproximadamente 1% (p / v) de EDTA disódico.

31. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 15-30. en donde, la formulación comprende un conservador.
32. La formulación de la reivindicación 31, en donde el conservador es cloruro de benzalconio.
- 5 33. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 15-32, en la que la formulación farmacéutica en aerosol nasal comprende un agente de isotonicidad.
34. La formulación de la reivindicación 33, en donde el agente de isotonicidad es dextrosa, glicerina, manitol, cloruro de potasio, o cloruro de sodio
35. La formulación de la reivindicación 33, en donde el agente de isotonicidad es cloruro de sodio.
- 10 36. Un método de tratamiento de una afección mediada por receptores adrenérgicos que comprende la administración intranasal de la formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1-35.
37. El método de la reivindicación 36, en el que la afección se elige entre una reacción de hipersensibilidad Tipo-1 (reacción alérgica sistémica), un ataque asmático agudo, paro cardíaco y síndrome de Stokes-Adams.
- 15 38. El método de la reivindicación 37, en donde la condición es una reacción de hipersensibilidad tipo 1 (reacción alérgica sistémica).
39. El método de la reivindicación 38, en donde la reacción de hipersensibilidad Tipo 1 se elige entre asma alérgica, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, anafilaxis, angioedema, urticaria, eosinofilia, alergia a medicamentos y alergia alimentaria.
- 20 40. El método de la reclamación 39, en donde la alergia a medicamentos es una alergia a antibióticos.
41. Una formulación farmacéutica en aerosol nasal que comprende Epinefrina o una sal del mismo, en la que la administración intranasal de una dosis única de la formulación farmacéutica en aerosol nasal a un sujeto proporciona una o más de las siguientes características farmacocinéticas:
- 25 • ambas media de $AUC_{0-20min}$ y la media de AUC_{0-t} que son al menos el 80% de la media de $AUC_{0-20min}$ y la media de AUC_{0-t} que lo que una inyección intramuscular proporciona;
- 30 • una media de C_{max} que es al menos el 80% de la C_{max} y no más del 150% de la C_{max} que lo que una inyección intramuscular proporciona;
- una media de t_{max} de menos de 45 minutos; y
- una absorción tipo intramuscular (IM) bajo condiciones óptimas de dosificación en el muslo.
- 35 42. Una formulación farmacéutica en aerosol nasal que comprende Epinefrina o una sal del mismo, en la que la administración intranasal de una dosis única de la formulación farmacéutica en aerosol nasal a un sujeto proporciona una o más de las siguientes

características farmacocinéticas:

- ambas medias de $AUC_{0-20min}$ y la media de AUC_{0-t} que son al menos el 80% de la media de $AUC_{0-20min}$ y la media de AUC_{0-t} que lo que una inyección intramuscular de 0.15mg proporciona;
- 5 • una media de C_{max} que es al menos el 80% de la C_{max} y no más del 150% de la C_{max} que lo que una inyección intramuscular de 0.15mg proporciona;
- una media de t_{max} de menos de 45 minutos; y
- una absorción tipo intramuscular (IM) bajo condiciones óptimas de dosificación en el muslo.
- 10 43. Una formulación farmacéutica en aerosol nasal que comprende Epinefrina o una sal del mismo, en la que la administración intranasal de una dosis única de la formulación farmacéutica en aerosol nasal a un sujeto proporciona una o más de las siguientes características farmacocinéticas:
- 15 • ambas medias de $AUC_{0-20min}$ y la media de AUC_{0-t} que son al menos el 80% de la media de $AUC_{0-20min}$ y la media de AUC_{0-t} que una inyección intramuscular de 0.5 mg proporciona;
- una media de C_{max} que es al menos el 80% de la C_{max} y no más del 150% de la C_{max} que una inyección intramuscular de 0.5 mg proporciona;
- una media de t_{max} de menos de 45 minutos; y
- 20 • una absorción tipo intramuscular (IM) bajo condiciones óptimas de dosificación en el muslo.
- 44. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 41-43, en la que la administración intranasal de una dosis única de la formulación farmacéutica en aerosol nasal a un sujeto proporciona absorción intramuscular (IM) de tipo inyección.
- 25 45. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 41-44, en la que la administración intranasal de una dosis única de la formulación farmacéutica en aerosol nasal a un sujeto proporciona una concentración plasmática de Epinefrina que son eficaces para el tratamiento de una reacción de hipersensibilidad aguda.
- 46. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 41-45, en la que una dosis única de la formulación farmacéutica en aerosol nasal comprende entre aproximadamente 0.5 mg y aproximadamente 2.0 mg de Epinefrina, o una sal de la misma.
- 30 47. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 41-45, en la que una dosis única de la formulación farmacéutica en aerosol nasal comprende entre aproximadamente 0.5 mg y aproximadamente 1.5 mg de Epinefrina, o una sal de la misma.
- 35 48. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 42, 44 y 45, en la que una dosis única de la formulación farmacéutica en aerosol nasal comprende entre aproximadamente 0.5 mg y aproximadamente 0.7 mg de Epinefrina, o una sal de la misma.

49. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 41, 44 y 45, en la que una dosis única de la formulación farmacéutica en aerosol nasal comprende aproximadamente 1,0 mg de Epinefrina, o una sal de la misma.
50. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 43-45, en la que una dosis única de la formulación farmacéutica en aerosol nasal comprende entre aproximadamente 1.3 mg y aproximadamente 1.5 mg de Epinefrina, o una sal de la misma.
51. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 41-50. en donde la formulación es una solución acuosa, suspensión acuosa, emulsión acuosa, solución no acuosa, suspensión no acuosa, emulsión no acuosa, inhaladores de dosis medida a presión o polvo seco.
52. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 41-51, en la que la formulación farmacéutica en aerosol nasal comprende uno o más agentes de mejora de la absorción; y opcionalmente uno o más agentes seleccionados de agentes de isotonicidad; agentes estabilizadores; conservantes agentes para enmascarar el sabor; modificadores de viscosidad; antioxidantes tampones y agentes de ajuste de pH; en donde el pH de la formulación farmacéutica en aerosol nasal es entre aproximadamente 2.0 y aproximadamente 6.0.
53. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 41-52, en la que la formulación farmacéutica en aerosol nasal tiene un pH entre aproximadamente 3,0 y aproximadamente 5,0.
54. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 41-52, en donde la formulación farmacéutica en aerosol nasal tiene un pH de aproximadamente 4.0.
55. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 52-54, en la que la formulación farmacéutica en aerosol nasal comprende agentes de ajuste de pH.
56. La formulación de la reivindicación 55, en la que el agente de ajuste de pH es un ácido, una base, un tampón o una combinación de los mismos.
57. La formulación de la reivindicación 56, en la que:
el ácido es ácido adípico, cloruro de amonio, ácido cítrico, ácido acético, ácido clorhídrico, ácido láctico, ácido fosfórico, ácido propiónico, ácido sulfúrico o ácido tartárico;
la base es hidróxido de sodio, citrato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio; y
el tampón es un tampón fosfato, tampón acetato, o tampón citrato.
58. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 52-57, en donde la formulación comprende uno o más potenciadores de absorción seleccionados de alcohol, aprotinina, cloruro de benzalconio, alcohol bencílico, ácido cáprico, ceramidas, cloruro de cetilpiridinio, quitosano, ciclodextrinas, desoxicólico ácido, decanoil, dimetil sulfóxido, monooleato de glicerilo, glicofurol, esfingosinas glicosiladas, ácido glicirretínico, 2-

Hidroxipropil- β -ciclodextrina, laureth-9, ácido láurico, lauroil carnitina, lisofosfatidilcolina, mentol, poloxámero 407 o F68, poli-L-arginina, polioxietilén-9-lauril éter, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, lanolina, aceite mineral ligero, ácido linoleico, mentol, ácido mirístico, alcohol miristílico, ácido oleico o una sal del mismo, alcohol oleílico, ácido palmítico, polisorbato 20, polisorbato 80, propilenglicol, alquiléteres de polioxietilén, polioxilglicéridos, pirrolidona, quillaia saponina, ácido salicílico, sal de sodio, β -sitosterol β -D-glucósido, lauril sulfato de sodio, sacarosa cocoato, ácido taucólico, ácido taurodesoxicólico, ácido taurodihidrofusídico, timol, tricaprilina, trioleína y alquilsacáridos.

59. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 52-57, en donde la formulación comprende uno o más potenciadores de absorción seleccionados de dodecil maltosido, cloruro de benzalconio, ácido oléico, o sales de los mismos, polisorbato 20, polisorbato 80, y lauril sulfato de sodio.
60. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 52-57, en la que el uno o más potenciadores de la absorción son:
aproximadamente 0.005% (p/v) a aproximadamente 2.5% (p/v) de dodecil maltosido; o
aproximadamente 0.001 (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de cloruro de benzalconio; o
aproximadamente 0.001 (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de ácido oléico, o sales de los mismos; o
una combinación de aproximadamente 0.005% (p/v) a aproximadamente 2.5% (p/v) de dodecil maltosido y aproximadamente 0.001 (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de cloruro de benzalconio; o
una combinación de aproximadamente 0.005% (p/v) a aproximadamente 2.5% (p/v) de dodecil maltosido y aproximadamente 0.001 (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de ácido oléico, o sales de los mismos; o
una combinación de aproximadamente 0.001 (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de cloruro de benzalconio y aproximadamente 0.001 (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de ácido oléico, o sales de los mismos.
61. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 52-57, en la que el uno o más potenciadores de la absorción son:
aproximadamente 0.005% (p/v) a aproximadamente 0.08% (p/v) de cloruro de benzalconio; o
aproximadamente 0.01% (p/v) a aproximadamente 0.06% (p/v) de cloruro de benzalconio; o
aproximadamente 0.01% (p/v) a aproximadamente 0.04% (p/v) de cloruro de benzalconio;
en donde el cloruro de benzalconio es el único agente potenciador de la absorción en la formulación o está presente en la formulación con uno o más agentes potenciadores de

la absorción adicionales.

62. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 52-61, en la que la formulación farmacéutica en aerosol nasal comprende un agente estabilizante.
63. La formulación de la reivindicación 62, en donde el agente estabilizante es ácido etilendiaminotetra acético (EDTA) o una sal del mismo.
64. La formulación de la reivindicación 63, en donde el EDTA es EDTA disódico.
65. La formulación de la reivindicación 64, en donde, la formulación comprende de aproximadamente 0.001% (p / v) a aproximadamente 1% (p / v) de EDTA disódico.
66. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 52-65, en donde, la formulación comprende un conservador.
67. La formulación de la reivindicación 66, en donde el conservador es cloruro de benzalconio.
68. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 52-67, en la que la formulación farmacéutica en aerosol nasal comprende un agente de isotonicidad.
69. La formulación de la reivindicación 68, en donde el agente de isotonicidad es dextrosa, glicerina, manitol, cloruro de potasio, o cloruro de sodio
70. La formulación de la reivindicación 68, en la que el agente de isotonicidad es cloruro de sodio.
71. Un método de tratamiento de una afección mediada por receptores adrenérgicos que comprende la administración intranasal de la formulación de cualquiera de las reivindicaciones 41-70.
72. El método de la reivindicación 71, en el que la afección se elige entre una reacción de hipersensibilidad Tipo-1 (reacción alérgica sistémica), un ataque asmático agudo, paro cardíaco y Síndrome de Stokes-Adams.
73. El método de la reclamación 72, en donde la condición es una reacción de hipersensibilidad tipo 1 (reacción alérgica sistémica).
74. El método de la reivindicación 73, en el que la reacción de hipersensibilidad Tipo 1 se elige entre asma alérgica, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, anafilaxis, angioedema, urticaria, eosinofilia, alergia a medicamentos y alergia alimentaria.
75. El método de la reivindicación 74, en donde la alergia a medicamentos es una alergia a antibióticos.
76. Un método de tratamiento de anafilaxis que comprende la administración intranasal de una formulación farmacéutica nasal de Epinefrina, o una sal de la misma, en una cantidad menor que aproximadamente 2,0 mg.
77. El método de la reivindicación 76, en el que la formulación farmacéutica nasal comprende entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 1,5 mg de epinefrina, o una sal de la misma.
78. El método de la reivindicación 76, en donde la formulación farmacéutica nasal

comprende entre aproximadamente 0.5 mg y aproximadamente 0.7 mg de Epinefrina, o una sal de la misma.

79. El método de la reivindicación 76, en donde la formulación farmacéutica nasal comprende aproximadamente 1.0 mg de Epinefrina, o una sal de la misma.

5 80. El método de la reivindicación 76, en donde la formulación farmacéutica nasal comprende entre aproximadamente 1.3 mg y aproximadamente 1.5 mg de Epinefrina, o una sal de la misma.

81. El método de la cualquiera de las reivindicaciones 76-80. en donde la formulación intranasal comprende:

10 uno o más agentes de mejora de la absorción;

un agente de isotonicidad;

un agente estabilizante;

un antioxidante opcional;

un agente tamponante opcional;

15 un conservador; y

agentes de ajuste de pH opcionales.

82. El método de la reivindicación 81, en el que los agentes de mejora de la absorción se seleccionan de:

dodecil maltosido;

20 cloruro de benzalconio;

ácido oléico, o sales de los mismos;

una combinación de dodecil maltosido y cloruro de benzalconio;

una combinación de dodecil maltosido y ácido oléico, o sales de los mismos; y

una combinación de cloruro de benzalconio y ácido oléico, o sales de los mismos.

25 83. El método de la reivindicación 81, en el que los agentes de mejora de la absorción se seleccionan de:

aproximadamente 0.005% (p/v) a aproximadamente 2.5% (p/v) de dodecil maltosido;

aproximadamente 0.001 (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de cloruro de benzalconio;

aproximadamente 0.001 (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de ácido oléico, o sales de
30 los mismos;

una combinación de aproximadamente 0.005% (p/v) a aproximadamente 2.5% (p/v) de dodecil maltosido y aproximadamente 0.001 (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de cloruro de benzalconio;

35 una combinación de aproximadamente 0.005% (p/v) a aproximadamente 2.5% (p/v) de dodecil maltosido y aproximadamente 0.001 (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de ácido oléico, o sales de los mismos; o

una combinación de aproximadamente 0.001 (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de cloruro de benzalconio y aproximadamente 0.001 (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de

ácido oléico, o sales de los mismos.

84. El método de la cualquiera de las reivindicaciones 81-83, en donde, la formulación comprende:

aproximadamente 0.005% (p/v) a aproximadamente 0.08% (p/v) de cloruro de benzalconio;

aproximadamente 0.01% (p/v) a aproximadamente 0.06% (p/v) de cloruro de benzalconio; o

aproximadamente 0.01% (p/v) a aproximadamente 0.04% (p/v) de cloruro de benzalconio;

en donde el cloruro de benzalconio es el único agente potenciador de la absorción en la formulación o está presente en la formulación con uno o más agentes de mejora de la absorción.

85. El método de cualquiera de las reivindicaciones 81-84, en donde:
el agente de isotonicidad es cloruro de sodio.

86. El método de cualquiera de las reivindicaciones 81-85, en donde:
el agente estabilizante es EDTA.

87. El método de cualquiera de las reivindicaciones 81-85, en donde:
el agente estabilizante es EDTA en una cantidad de aproximadamente 0.001% (p/v) a aproximadamente 1% (p/v).

88. El método de cualquiera de las reivindicaciones 81-87, en donde:
el conservador es cloruro de benzalconio.

89. El método de cualquiera de las reivindicaciones 81-87, en donde:
el conservador es cloruro de benzalconio en una cantidad de aproximadamente 0.001% (p/v) a aproximadamente 1% (p/v).

Figura 1. AUC vs. Tiempo Para La Epinefrina Intranasal Como Se Describe En Srisawat *et al.*

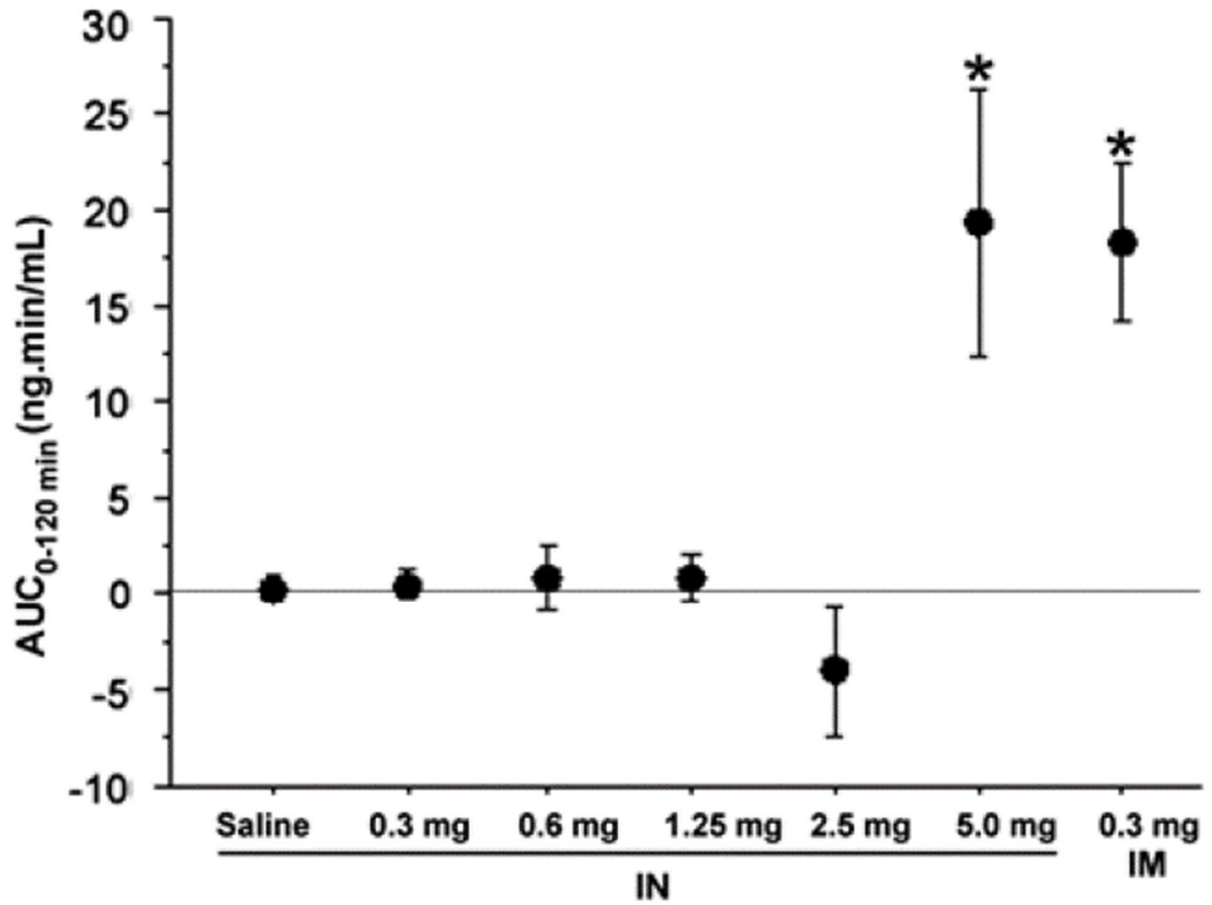


Figura 2. Concentraciones De Epinefrina En Plasma Como Se Describe En Srisawat *et al.*

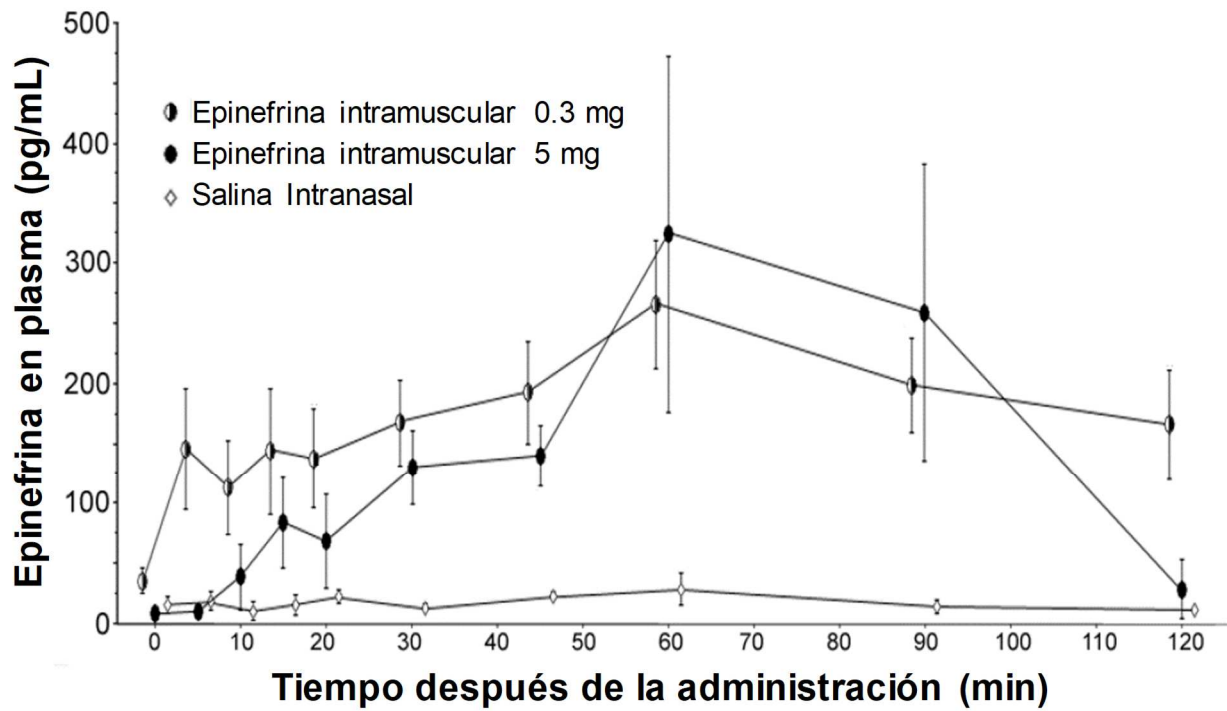


Figura 3. Concentraciones Medias de la Epinefrina en Plasma con Epinefrina Intranasal Descritas en el Ejemplo 2A.

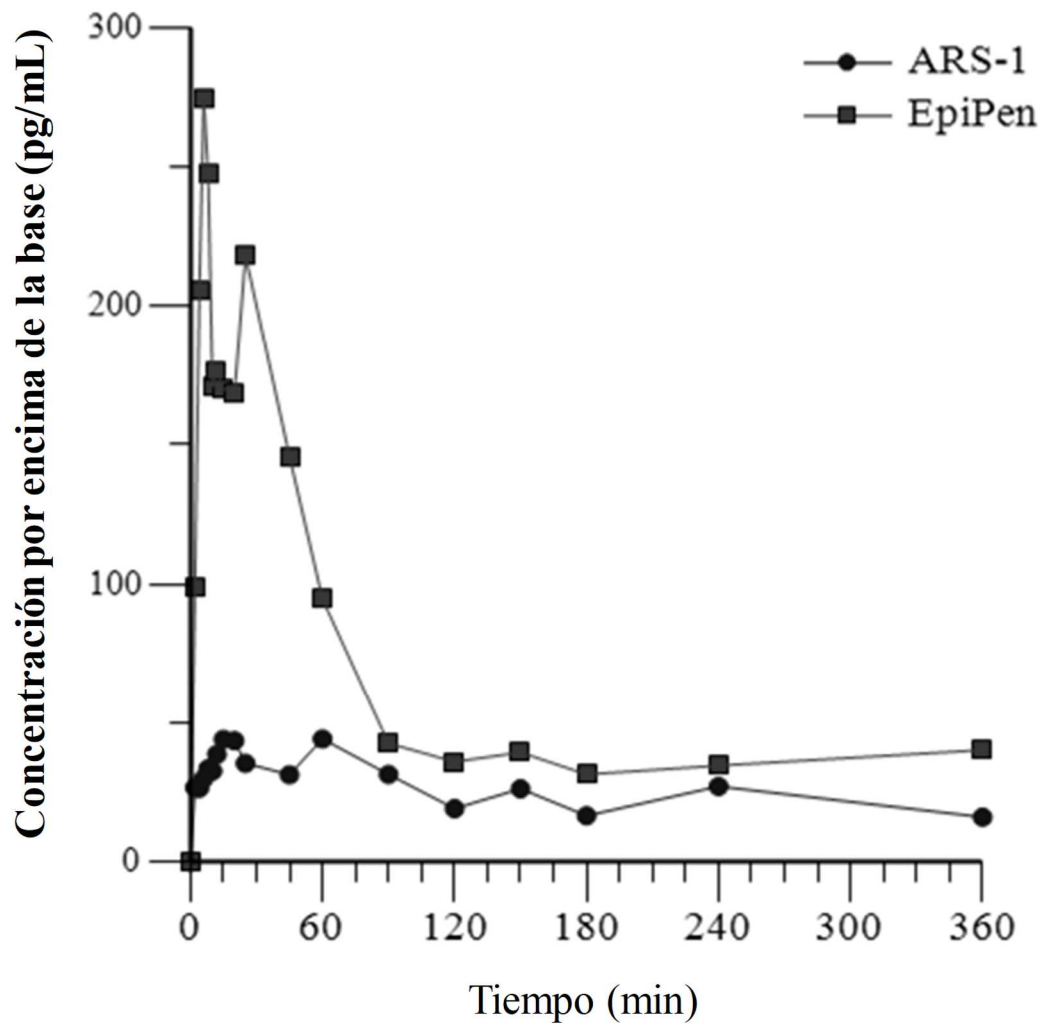


Figura 4. Concentraciones Medias de la Epinefrina en Plasma con Epinefrina Intranasal Descritas en el Ejemplo 2B.

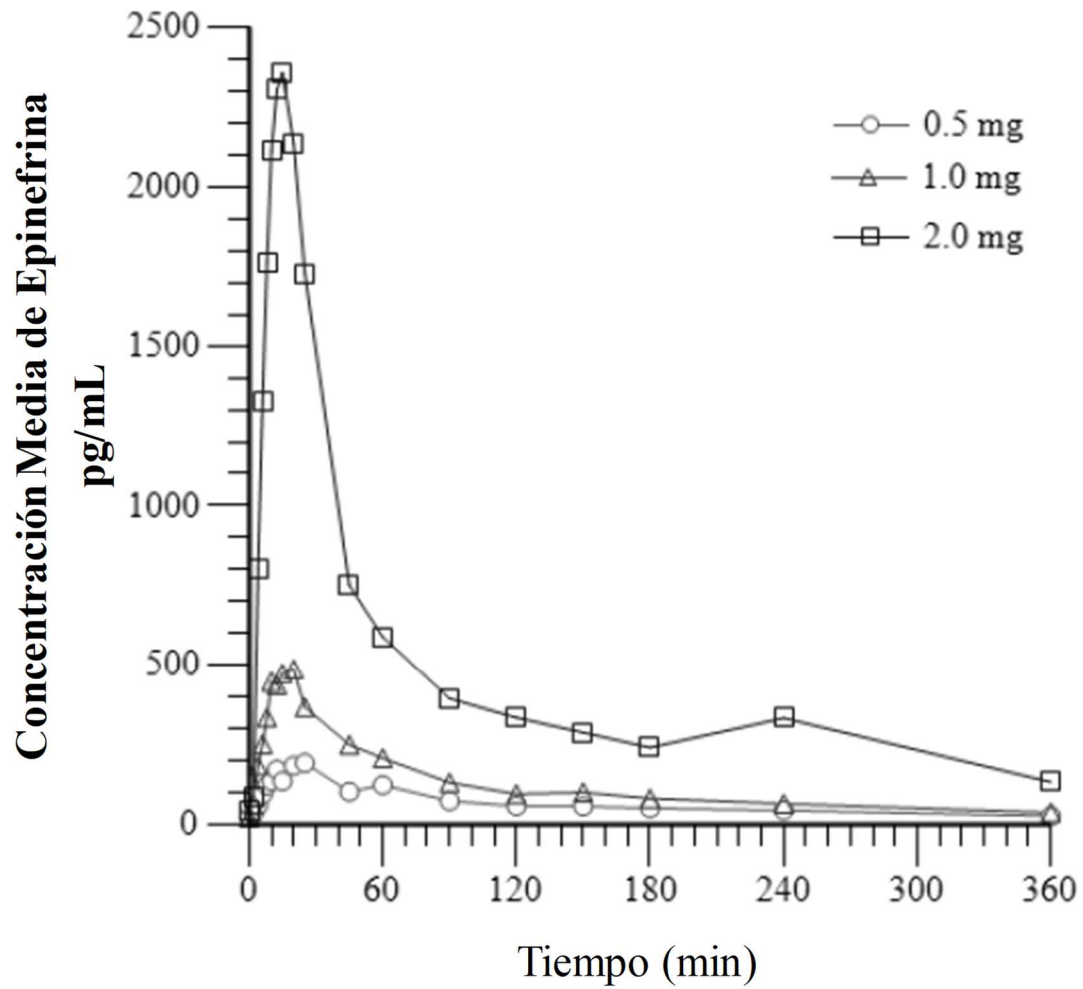


Figura 5. Concentraciones Medias de la Epinefrina en Plasma con Epinefrina Intranasal Descritas en el Ejemplo 2B.

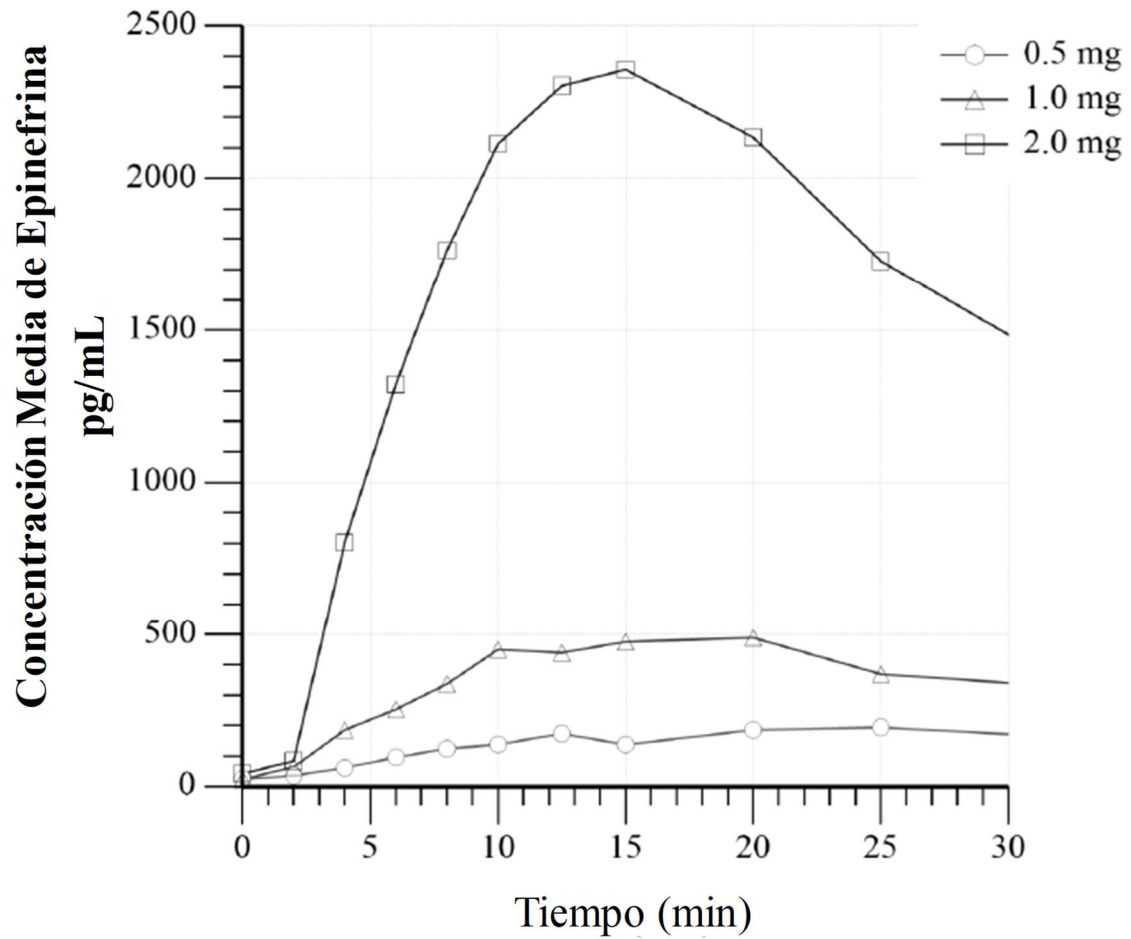


Figura 6. Concentraciones Medias de la Epinefrina en Plasma con Epinefrina Intranasal Descritas en el Ejemplo 2B.

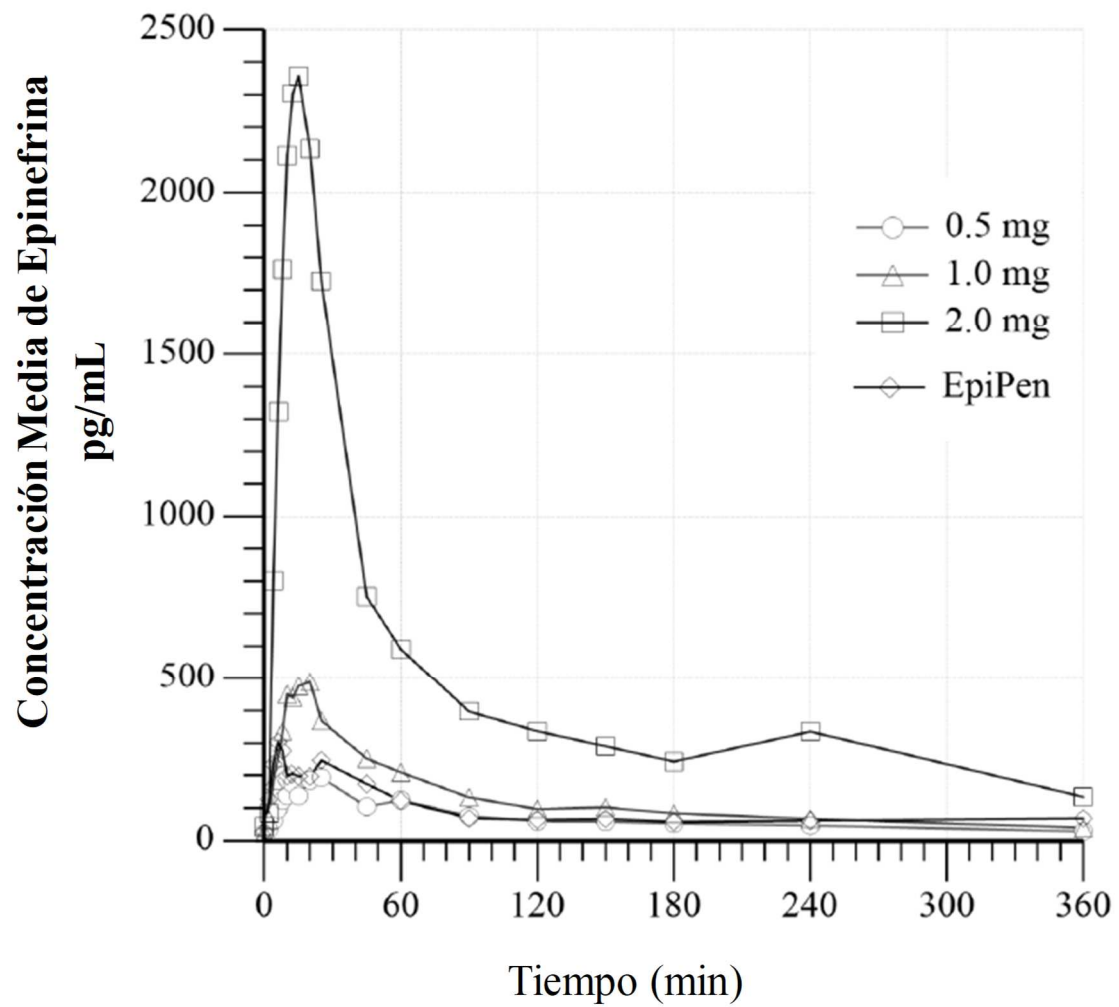


Figura 7. Comparación de la Media de Epinefrina en Plasma Obtenida con 1.0 mg de Epinefrina Intranasal (Ejemplo 2B) y 0.3 mg de Epinefrina Intramuscular

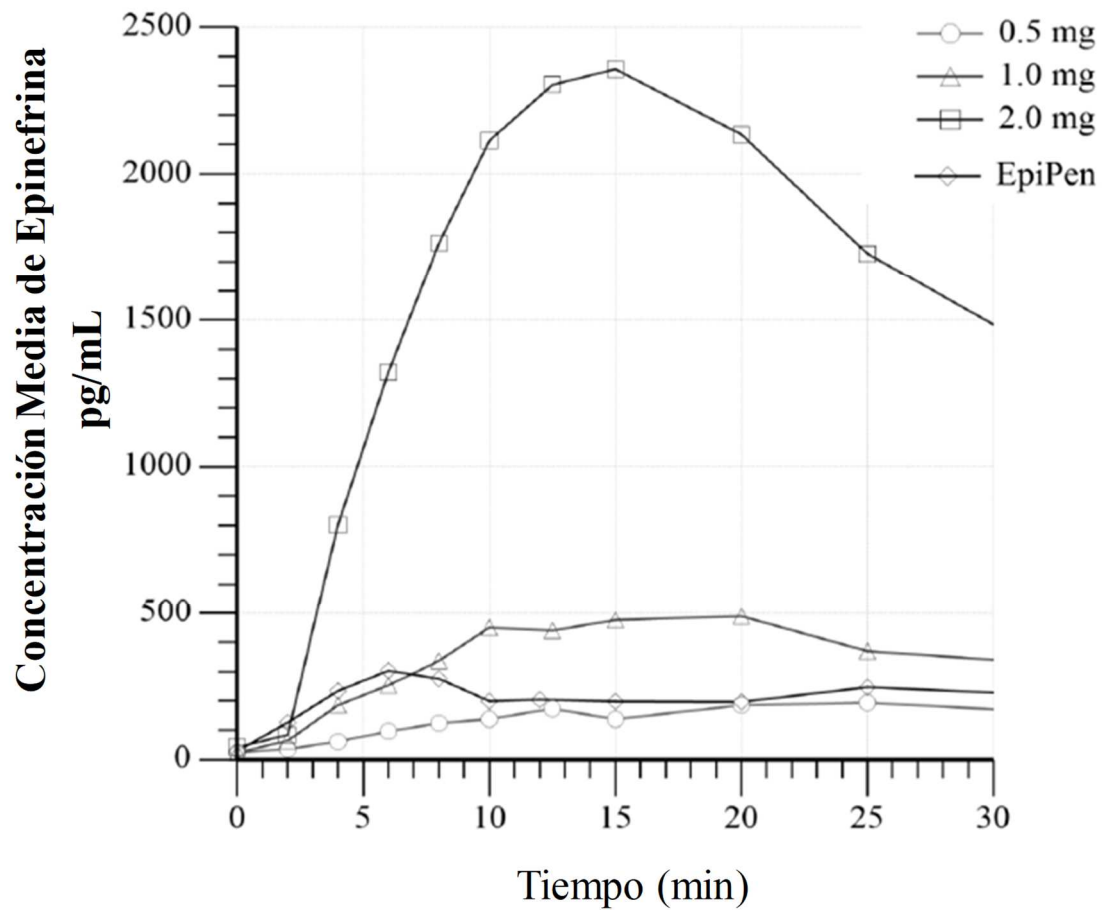


Figura 8. Comparación de la Media de Epinefrina en Plasma Obtenida con 1.0 mg de Epinefrina Intranasal (Ejemplo 2B) y 0.3 mg de Epinefrina Intramuscular.

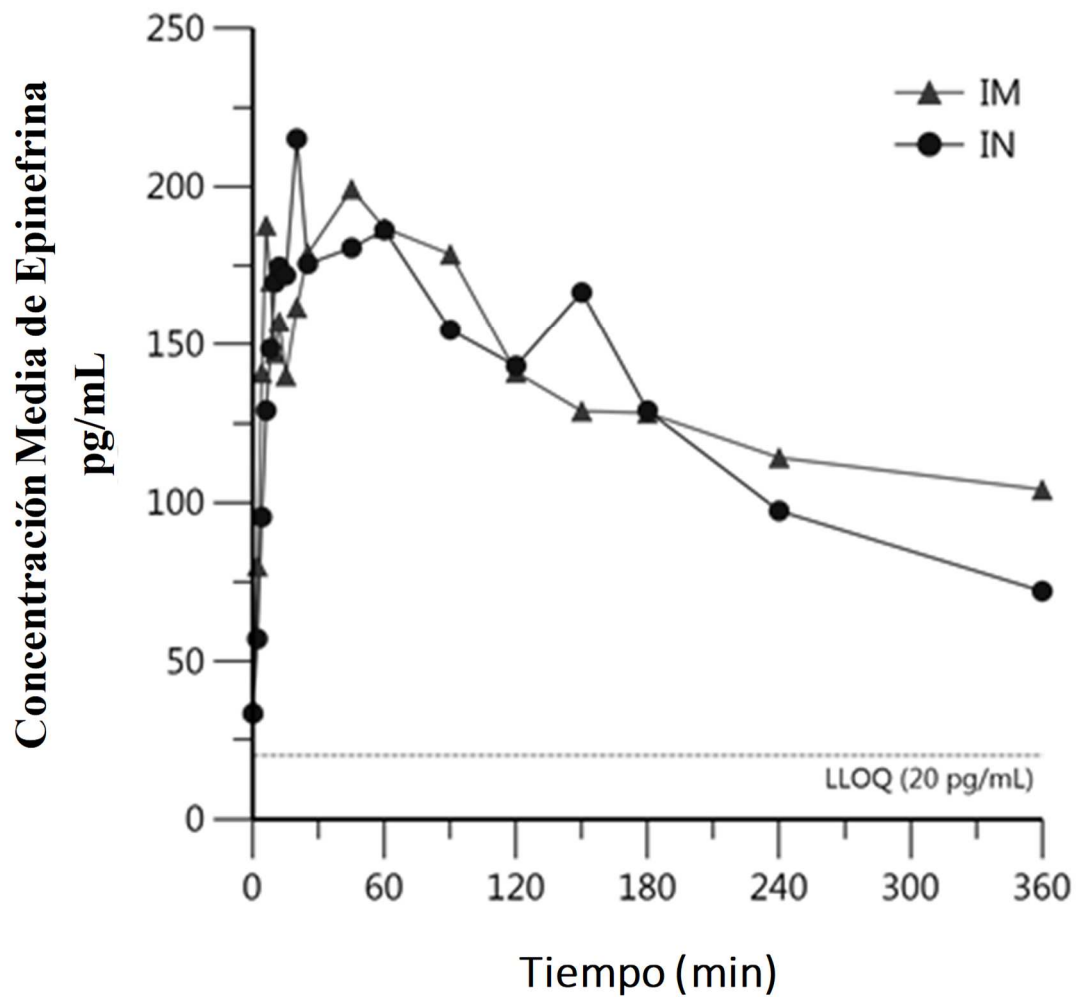


Figura 9. Comparación de la Media de Epinefrina en Plasma Obtenida con 1.0 mg de Epinefrina Intranasal (Ejemplo 2B) y 0.3 mg de Epinefrina Intramuscular.

