

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201491769** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2015.06.30

(51) Int. Cl. *A01N 57/00* (2006.01)
A61K 31/67 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2013.12.04

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ С ФИКСИРОВАННОЙ ДОЗОЙ,
СОДЕРЖАЩАЯ МОМЕТАЗОН И АЗЕЛАСТИН**

(31) **3454/MUM/2012; BR1020130008303**

(32) **2012.12.06; 2013.01.11**

(33) **IN; BR**

(86) **PCT/IB2013/060638**

(87) **WO 2014/087347 2014.06.12**

(71) Заявитель:

**ГЛЕНМАРК ФАРМАСЬЮТИКАЛС
ЛИМИТЕД (IN)**

(72) Изобретатель:

**Дхуппад Ульхас, Чаудхари Сунил,
Раджуркар Суреш, Агарвал Пиюш
(IN)**

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с фиксированной дозой, содержащей мометазон и азеластин. В частности, в настоящем изобретении предложены стабильная фармацевтическая композиция с фиксированной дозой в форме назального спрея, содержащая мометазон или его соль и азеластин или его соль, способ получения такой композиции и её применение для лечения ринита у субъекта.

201491769
A1

201491769

A1

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ С ФИКСИРОВАННОЙ ДОЗОЙ, СОДЕРЖАЩАЯ МОМЕТАЗОН И АЗЕЛАСТИН

ПРИОРИТЕТНЫЙ ДОКУМЕНТ

5

Настоящая заявка на патент испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент Индии № 3454/MUM/2012 (поданной 6 декабря 2012 г.) и заявки на патент Бразилии № BR 1020130008303 (поданной 11 января 2013 г.), содержание которых включено в настоящее описание посредством ссылок.

10

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

15

Настоящая заявка на патент относится к фармацевтической композиции с фиксированной дозой, содержащей мометазон и азеластин. В частности, в настоящей заявке на патент предложены стабильная фармацевтическая композиция с фиксированной дозой в форме назального спрея, содержащая мометазон или его соль и азеластин или его соль, способ получения такой композиции и её применение для лечения ринита у субъекта.

20

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Ринит - это медицинский термин для обозначения раздражения и воспаления слизистой оболочки носа. Ринит может вызывать дополнительные симптомы, такие как чихание и зуд в носу, кашель, головная боль, усталость, ощущение дискомфорта и когнитивное нарушение.

25

Мометазона фуруат представляет собой глюкокортикостероид, применяемый местно для уменьшения воспаления кожи или воспаления в дыхательных путях. Мометазона фуруат представляет собой пролекарство, свободной формой которого является мометазон. Мометазона фуруат коммерчески доступен как NASONEX[®] (продаваемый компанией Schering) в виде назального спрея для лечения патологических состояний верхних дыхательных путей, таких как воспаление придаточных пазух носа. Он одобрен для лечения назальных симптомов аллергического ринита, заложенности носа, связанной с сезонным аллергическим ринитом, носовых полипов и профилактики сезонного аллергического ринита.

30

Назальный спрей NASONEX[®] (назальный спрей мометазона фуруата) с дозировкой 50 мкг представляет собой дозирующее ручное распылительное устройство, содержащее водную суспензию моногидрата мометазона фуруата, эквивалентную 0,05% масс./масс. мометазона фуруата, рассчитанного на безводное вещество, в водной среде, содержащей

35

глицерин, микрокристаллическую целлюлозу и натрий-карбоксиметилцеллюлозу, цитрат натрия, лимонную кислоту, бензалкония хлорид и полисорбат 80. pH составляет от 4,3 до 4,9.

Азеластин представляет собой (\pm)-1-(2H)-фталазинон, 4-[(4-хлорфенил)метил]-2-
5 (гексагидро-1-метил-1H-азепин-4-ил)-, моногидрохлорид. Азеластина гидрохлорид коммерчески доступен в США в виде назального спрея ASTELIN® (азеластина гидрохлорид), 137 микрограммов (мкг), который представляет собой антигистаминное средство, приготовленное в виде раствора для дозированного распыления для интраназального введения. Назальный спрей ASTELIN® содержит 0,1% азеластина гидрохлорида в водном
10 растворе при pH $6,8 \pm 0,3$. Указанный назальный спрей также содержит бензалкония хлорид (125 мкг/мл), динатрия эдетат, гипромеллозу, лимонную кислоту, гидрофосфат натрия, хлорид натрия и очищенную воду. После первичного заполнения при каждом дозированном распылении в среднем доставляется объем 0,137 мл, содержащий 137 мкг азеластина гидрохлорида (эквивалентных 125 мкг азеластиновой основы). Указанный назальный спрей
15 показан для лечения симптомов сезонного аллергического ринита, таких как ринорея, чихание и зуд в носу, у взрослых и детей 5 лет и старше и для лечения симптомов вазомоторного ринита, таких как ринорея, заложенность носа и постназальный синдром, у взрослых и детей 12 лет и старше.

В публикации европейской заявки на патент № EP0780127A1 предложена
20 фармацевтическая композиция, содержащая (a) глюкокортикоид, выбранный из группы, состоящей из беклометазона, флунизолида, триамцинолона, флутиказона, мометазона, будесонида, их фармацевтически приемлемых солей и смесей указанных соединений; (b) антигистаминное средство, ингибирующее лейкотриены, выбранное из группы, состоящей из цетиризина, лоратадина, азеластина, их фармацевтически приемлемых солей, их оптически
25 активных рацемических смесей и смесей указанных соединений; и (c) интраназальный носитель.

В публикации европейской заявки на патент № EP2072051A1 предложена
30 фармацевтическая композиция, содержащая азеластин или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или физиологически функциональное производное и мометазон или его фармацевтически приемлемый сложный эфир.

В публикации международной заявки WO2012074231 предложена фармацевтическая композиция для назального введения, содержащая мометазона фуруат и азеластина гидрохлорид, а также содержащая тауматин в качестве средства для уменьшения горького
35 вкуса и раздражения.

Однако по-прежнему существует необходимость в эффективном терапевтическом лечении ринита.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с фиксированной дозой в форме назального спрея, которая содержит мометазон и азеластин.

5 В одном из вариантов реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с фиксированной дозой в форме назального спрея, содержащей эффективное количество мометазона или его соли и азеластина или его соли.

10 В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с фиксированной дозой, содержащей от примерно 0,01 % до примерно 2 % по массе мометазона или его соли и от примерно 0,05 % до примерно 2 % по массе азеластина или его соли и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, причём указанную композицию вводят в виде одного распыления в каждое носовое отверстие два раза в сутки субъекту, нуждающемуся в этом. В одном из аспектов варианта реализации настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит мометазон
15 или его соль, причём указанное соединение находится в количестве от примерно 0,05 % до примерно 1 % по массе. В одном из аспектов варианта реализации настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит азеластин или его соль, причём указанное соединение находится в количестве от примерно 0,1 % до примерно 1 % по массе.

20 В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с фиксированной дозой, содержащей от примерно 0,01 % до примерно 2 % по массе мометазона или его соли и от примерно 0,05 % до примерно 2 % по массе азеластина или его соли в массовом отношении в диапазоне от примерно 1:1 до примерно 1:5 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, причём
25 указанную композицию вводят в виде одного распыления в каждое носовое отверстие два раза в сутки субъекту, нуждающемуся в этом. В одном из аспектов указанного варианта реализации настоящего изобретения при каждом распылении композиции доставляется примерно 50 мкг мометазона фууроата и примерно 140 мкг азеластина гидрохлорида.

30 В конкретном варианте реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с фиксированной дозой, содержащей примерно 0,07 % по массе мометазона фууроата и примерно 0,2 % по массе азеластина гидрохлорида и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, причём указанную композицию вводят в виде одного распыления в каждое носовое отверстие два раза в сутки субъекту, нуждающемуся в этом.

35 В конкретном варианте реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с фиксированной дозой, содержащей примерно 0,07 % по массе мометазона фууроата и примерно 0,2 % по массе азеластина гидрохлорида и неотам,

причём указанную композицию вводят в виде одного распыления в каждое носовое отверстие два раза в сутки субъекту, нуждающемуся в этом.

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с фиксированной дозой, содержащей от примерно 0,01 % до примерно 2 % по массе мометазона или его соли и от примерно 0,05 % до примерно 2 % по массе азеластина или его соли и вспомогательное вещество, выбранное из группы, состоящей из кармеллозы натрия, микрокристаллической целлюлозы, карбоксиметилцеллюлозы натрия, декстрозы, цитрата натрия, полисорбата 80, бензалкония хлорида, динатрия эдетата, неотама и лимонной кислоты или их смесей.

В конкретном варианте реализации настоящее изобретение относится к стабильной фармацевтической композиции с фиксированной дозой, содержащей примерно 0,07 % по массе мометазона фууроата и примерно 0,2 % по массе азеластина гидрохлорида, кармеллозу натрия, микрокристаллическую целлюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, декстрозу, цитрат натрия, полисорбат 80, бензалкония хлорид, динатрия эдетат, неотам и лимонную кислоту, а также воду, причём указанную композицию вводят в виде одного распыления в каждое носовое отверстие два раза в сутки субъекту, нуждающемуся в этом.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения стабильная фармацевтическая композиция с фиксированной дозой согласно настоящему изобретению имеет рН в диапазоне от примерно 4,0 до примерно 5,0, осмоляльность в диапазоне от примерно 270 мосм до примерно 370 мосм, вязкость в диапазоне от примерно 50 сП до примерно 100 сП и массу на мл в диапазоне от примерно 0,90 г/мл до примерно 1,20 г/мл.

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к способу лечения ринита у субъекта, нуждающегося в этом, включающему назальное введение субъекту в виде одного распыления в каждое носовое отверстие два раза в сутки стабильной фармацевтической композиции с фиксированной дозой в форме назального спрея, содержащей примерно 0,07 % по массе мометазона фууроата, примерно 0,2 % по массе азеластина гидрохлорида, кармеллозу натрия, микрокристаллическую целлюлозу и карбоксиметилцеллюлозу натрия, декстрозу, лимонную кислоту, цитрат натрия, полисорбат 80, бензалкония хлорид, динатрия эдетат, неотам и воду.

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к способу лечения ринита у субъекта, нуждающегося в этом, включающему назальное введение субъекту в виде одного распыления в каждое носовое отверстие два раза в сутки стабильной фармацевтической композиции с фиксированной дозой в форме назального спрея, содержащей примерно 0,07 % по массе мометазона фууроата, примерно 0,2 % по массе азеластина гидрохлорида, кармеллозу натрия, микрокристаллическую целлюлозу и

карбоксиметилцеллюлозу натрия, декстрозу, лимонную кислоту, цитрат натрия, полисорбат 80, бензалкония хлорид, динатрия эдетат, неотам и воду.

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к способу облегчения назальных и неназальных симптомов, обусловленных ринитом, у субъекта, нуждающегося в этом, включающему назальное введение субъекту в виде одного распыления в каждое носовое отверстие два раза в сутки стабильной фармацевтической композиции с фиксированной дозой в форме назального спрея, содержащей примерно 0,07 % по массе мометазона фууроата, примерно 0,2 % по массе азеластина гидрохлорида, кармеллозу натрия, микрокристаллическую целлюлозу и карбоксиметилцеллюлозу натрия, декстрозу, лимонную кислоту, цитрат натрия, полисорбат 80, бензалкония хлорид, динатрия эдетат, неотам и воду.

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к способу лечения ринита у субъекта посредством облегчения назальных и неназальных симптомов, обусловленных ринитом, (таких как чихание, зуд в носу, ринорея, назальная обструкция, зуд в глазах, избыток слёзовыделения и т.п.) у субъекта, нуждающегося в этом, причём указанный способ включает назальное введение субъекту в виде одного распыления в каждое носовое отверстие два раза в сутки стабильной фармацевтической композиции с фиксированной дозой в форме назального спрея, содержащей примерно 0,07 % по массе мометазона фууроата, примерно 0,2 % по массе азеластина гидрохлорида, кармеллозу натрия, микрокристаллическую целлюлозу и карбоксиметилцеллюлозу натрия, декстрозу, лимонную кислоту, цитрат натрия, полисорбат 80, бензалкония хлорид, динатрия эдетат, неотам и воду.

Ринит в контексте настоящего изобретения включает, но не ограничивается ими, раздражение и воспаление слизистой оболочки носа и обусловленные ими назальные и неназальные симптомы. Ринит включает аллергический ринит, постоянный ринит, круглогодичный ринит, сезонный ринит, хронический ринит, медикаментозный ринит, вазомоторный ринит, инфекционный ринит, вегетативный ринит, гормональный ринит, ринит, обусловленный действием лекарственного средства, атрофический ринит, и вкусовой ринит. Предпочтительно он включает аллергический ринит, круглогодичный ринит, постоянный ринит, сезонный ринит и обусловленные ими назальные и неназальные симптомы.

В контексте настоящего изобретения назальные и неназальные симптомы, обусловленные ринитом, включают чихание, зуд в носу, ринорею (насморк), назальную обструкцию, кашель, зуд в глазах, слёзотечение, головную боль, усталость, простуду (также известную как назофарингит, ринофарингит, острый вирусный ринофарингит или катар верхних дыхательных путей), недомогание и когнитивное нарушение.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Термины, используемые в настоящей заявке, определяются следующим образом. Если определение, приведённое в настоящей заявке, и определение, приведённое ранее в предварительной заявке, на основании которой испрашивается приоритет, противоречат друг другу, значение терминов должно быть обусловлено определением в настоящей заявке.

Определения

Термин «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» означает количество активного ингредиента, которое при введении субъекту для лечения ринита обеспечивает предусмотренный терапевтический эффект у субъекта. В настоящей заявке термин «активный ингредиент» (взаимозаменяемо применяемый с «активный», или «активное вещество», или «лекарственное средство») включает мометазон, азеластин или фармацевтически приемлемую соль указанных соединений.

Под «солью» или «фармацевтически приемлемой солью» подразумеваются те соли и сложные эфиры, которые по результатам тщательной медицинской оценки подходят для применения в контакте с тканями людей и низших животных при отсутствии неспецифической токсичности, раздражения и аллергической реакции, соответствуют разумному соотношению польза/риск и являются эффективными при предусмотренном применении. Типичные соли присоединения кислоты включают соли гидрохлорид, фурурат, гидробромид, сульфат, бисульфат, ацетат, оксалат, валерат, олеат, пальмитат, стеарат, лаурат, борат, бензоат, лактат, фосфат, тозилат, мезилат, цитрат, малеат, фумарат, сукцинат, тартрат, аскорбат, глюкогептонат, лактобионат и лаурилсульфат. Типичные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, кальция, калия и магния.

В настоящей заявке термин «лечебный» или «лечение» также охватывает профилактику, ослабление, предотвращение, улучшение или подавление нарушения, модулируемое посредством мометазона или азеластина или посредством комбинации того и другого, у млекопитающего.

Термин «субъект» включает млекопитающих, подобных человеку, и других животных, таких как домашние животные (например, комнатные животные, включая кошек и собак) и недомашние животные (такие как дикие животные). Предпочтительно, субъект представляет собой человека.

Под «фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами» подразумеваются любые из компонентов фармацевтической композиции, отличные от

активных компонентов, которые одобрены регуляторными органами или, как правило, считаются безопасными для применения в медицине или ветеринарии.

5 Терапевтически эффективное количество мометазона (или его фармацевтически приемлемой соли) для введения в сутки может находиться в диапазоне от примерно 100 мкг до примерно 500 мкг, предпочтительно от примерно 200 мкг до примерно 400 мкг. Предпочтительно, отдельные дозировки мометазона (или его фармацевтически приемлемой соли) могут составлять примерно 25 мкг, примерно 50 мкг, примерно 75 мкг и примерно 100 мкг.

10 Терапевтически эффективное количество азеластина (или его фармацевтически приемлемой соли) для введения в сутки может находиться в диапазоне от примерно 300 мкг до примерно 2000 мкг, предпочтительно от примерно 500 мкг до примерно 1800 мкг. Предпочтительно, отдельные дозировки азеластина (или его фармацевтически приемлемой соли) для введения в сутки могут составлять примерно 100 мкг, примерно 125 мкг, примерно 140 мкг, примерно 150 мкг, примерно 200 мкг, примерно 275 мкг, примерно 300 мкг и
15 примерно 500 мкг.

Комбинации

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с фиксированной дозой в форме назального спрея, которая содержит мометазон и азеластин.

20 В одном из вариантов реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с фиксированной дозой в форме назального спрея, содержащей эффективное количество мометазона или его соли и азеластина или его соли.

25 Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что для комбинированной терапии мометазоном или его солью и азеластином или его солью субъекта, страдающего от аллергического ринита, конкретный режим дозирования (то есть, одно распыление в каждое носовое отверстие два раза в сутки) является более эффективным по сравнению с обеими отдельными группами монотерапии, в то время как другой режим дозирования (то есть, два распыления в каждое носовое отверстие один раз в сутки) неожиданно не обнаруживал столь лучшей эффективности в лечении аллергического ринита у субъекта.

30 Таким образом, в одном из вариантов реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с фиксированной дозой, содержащей от примерно 0,01 % до примерно 2 % по массе мометазона или его соли и от примерно 0,05 % до примерно 2 % по массе азеластина или его соли и фармацевтически приемлемое вспомогательное
35 вещество, причём указанную композицию вводят в виде одного распыления в каждое носовое отверстие два раза в сутки субъекту, нуждающемуся в этом. В одном из аспектов варианта реализации настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит

мометазон или его соль, причём указанное соединение находится в количестве от примерно 0,05 % до примерно 1 % по массе. В одном из аспектов варианта реализации настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит азеластин или его соль, причём указанное соединение находится в количестве от примерно 0,1 % до примерно 1 % по массе.

5 В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с фиксированной дозой, содержащей от примерно 0,01 % до примерно 2 % по массе мометазона или его соли и от примерно 0,05 % до примерно 2 % по массе азеластина или его соли в массовом отношении в диапазоне от примерно 1:1 до примерно 1:5 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, причём
10 указанную композицию вводят в виде одного распыления в каждое носовое отверстие два раза в сутки субъекту, нуждающемуся в этом. В одном из аспектов указанного варианта реализации настоящего изобретения при каждом распылении композиции доставляется примерно 50 мкг мометазона фууроата и примерно 140 мкг азеластина гидрохлорида.

В конкретном варианте реализации настоящее изобретение относится к
15 фармацевтической композиции с фиксированной дозой, содержащей примерно 0,07 % по массе мометазона фууроата и примерно 0,2 % по массе азеластина гидрохлорида, а также фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, причём указанную композицию вводят в виде одного распыления в каждое носовое отверстие два раза в сутки субъекту, нуждающемуся в этом.

20 В конкретном варианте реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с фиксированной дозой, содержащей примерно 0,07 % по массе мометазона фууроата и примерно 0,2 % по массе азеластина гидрохлорида, а также неотам, причём указанную композицию вводят в виде одного распыления в каждое носовое отверстие два раза в сутки субъекту, нуждающемуся в этом.

25 В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с фиксированной дозой, содержащей от примерно 0,01 % до примерно 2 % по массе мометазона или его соли и от примерно 0,05 % до примерно 2 % по массе азеластина или его соли, а также вспомогательное вещество, выбранное из группы, состоящей из кармеллозы натрия, микрокристаллической целлюлозы,
30 карбоксиметилцеллюлозы натрия, декстрозы, цитрата натрия, полисорбата 80, бензалкония хлорида, динатрия эдетата, неотама и лимонной кислоты или смеси указанных соединений.

В конкретном варианте реализации настоящее изобретение относится к стабильной фармацевтической композиции с фиксированной дозой, содержащей примерно 0,07 % по массе мометазона фууроата и примерно 0,2 % по массе азеластина гидрохлорида,
35 кармеллозу натрия, микрокристаллическую целлюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, декстрозу, цитрат натрия, полисорбат 80, бензалкония хлорид, динатрия эдетат, неотам и

лимонную кислоту, а также воду, причём указанную композицию вводят в виде одного распыления в каждое носовое отверстие два раза в сутки субъекту, нуждающемуся в этом.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения стабильная фармацевтическая композиция с фиксированной дозой согласно настоящему изобретению имеет рН в диапазоне от примерно 4,0 до примерно 5,0, осмоляльность в диапазоне от примерно 270 мосм до примерно 370 мосм, вязкость в диапазоне от примерно 50 сП до примерно 100 сП и массу на мл в диапазоне от примерно 0,90 г/мл до примерно 1,20 г/мл.

Как упомянуто выше, фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, которое включает, но не ограничивается ими, одну или несколько следующих групп веществ: консерванты, буферные агенты, хелатирующие агенты, полимеры, поверхностно-активные вещества, подсластители, растворители и т.п.

Примеры подходящих буферных агентов могут быть выбраны из, но не ограничиваются ими, фосфата, бората, цитрата натрия и других органических кислот, подобных лимонной кислоте; углеводов декстрозы, маннозы или декстринов и т.п.

Примеры подходящих водорастворимых полимеров могут быть выбраны из, но не ограничиваются ими, многоатомных спиртов, таких как глицерин, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, диэтиленгликоль, триэтиленгликоль, тетраэтиленгликоль, 2-метил-2,4-пентандиол, 1,2,6-гексантиол и тиогликоль, альгиновой кислоты, полиоксиэтиленполиоксипропиленгликоля, пектина, низкометоксилированного пектина, гуаровой камеди, гуммиарабика, каррагинана, производных целлюлозы, таких как кармеллоза натрия, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, ксантановая камедь, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, или смесей указанных соединений. Вышеупомянутый полиоксиэтиленполиоксипропиленгликоль представляет собой семейство полимеров, в которых этиленоксид подвергнут полиприсоединению к полипропиленгликолю, полученному посредством полимеризации пропиленоксида, и которые классифицируют на несколько типов в соответствии с разницей в средней степени полимеризации пропиленоксида и этиленоксида. Особенно предпочтительными водорастворимыми полимерами являются многоатомные спирты, такие как полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, глицерин, и производные целлюлозы, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза. Количество водорастворимого полимера может находиться в диапазоне от примерно 0,001% до примерно 30% масс./масс. относительно общей массы раствора.

Подходящие поверхностно-активные вещества, которые могут быть применены, могут включать одно или несколько анионных, катионных, неионогенных или цвиттерийонных поверхностно-активных веществ.

Примеры подходящих поверхностно-активных веществ могут быть выбраны из, но не ограничиваются ими, полиэтокселированных производных сорбитанов, таких как полисорбаты, их этоксилаты (ether ethoxylates), полученные посредством реакции сложных эфиров сорбита с этиленоксидом, полиоксиэтиленалкилфенола, полиоксиэтиленцетилового эфира, полиоксиэтиленалкиларилового эфира, полиоксиэтиленмонолаурата, полиоксиэтиленового растительного масла, полиоксиэтиленсорбитанмонолаурата, полиоксиэтиленовых сложных эфиров или смешанных жирных и смоляных кислот, полиоксиэтиленового производного сорбита ланолина (polyoxyethylene sorbitol lanolin derivative), полиоксиэтилентридецилового эфира, полиоксиэтиленовых сложных эфиров сорбита и смешанных жирных и смоляных кислот, полиэтокселированных производных сорбитанов или сложных эфиров жирных кислот (например, полисорбатов), полиоксиэтиленсорбитанмоноостеарата, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеата, полиоксиэтиленмоноостеарата, полиоксиэтиленстеарилового эфира, полиоксиэтиленолеилового эфира, полиоксиэтилентридецилового эфира, полиоксиэтиленового жирного спирта, полиоксиэтиленалкиламина, полиоксиэтиленгликоль монопальмитата, полиоксиэтиленсорбитан монопальмитата, полиоксиэтиленцетилового эфира, полиоксиэтиленоксипропилена стеарата, полиоксиэтиленлаурилового эфира, полиоксиэтиленового производного ланолина, олеата натрия, производного четвертичного аммония, олеата калия, N-цетил-N-этилморфолиний этосульфата, лаурилсульфата натрия или смесей указанных соединений. Особенно предпочтительными поверхностно-активными веществами являются полиэтокселированные производные сорбитанов.

Примеры подходящих консервантов, которые могут быть применены, могут быть выбраны из, но не ограничиваются ими, бензилового спирта, галоидных солей четвертичного аммония, фенилкарбинола, тимерозала, динатрия эдетата. Предпочтительными являются консерванты, представляющие собой галоидные соли четвертичного аммония. Подходящие консерванты, представляющие собой галоидные соли четвертичного аммония, включают поликватерниум-1 и бензалкония галиды. Предпочтительными бензалкония галидами являются бензалкония хлорид и бензалкония бромид.

Примеры подходящих хелатирующих агентов, которые могут быть применены, могут быть выбраны из, но не ограничиваются ими, динатрия эдетата (ЭДТА), тринатрия эдетата, тетранатрия эдетата и диэтиленамин пентаацетата, предпочтительно ЭДТА.

Примеры подходящих подсластителей, которые могут быть применены, могут быть выбраны из, но не ограничиваются ими, сукралозы, сахарозы, сахарина, фруктозы, декстрозы, кукурузного сиропа, аспартама, ацесульфама К, ксилита, сорбита, эритрита, аммония глицирризината, тауматина, неотама, маннита, ментола, эвкалиптового масла, камфоры.

Примерами подходящих растворителей являются все растворители, которые подходят для назального введения, в частности вода и спирты, такие как, например, этанол, пропанол, пропандиол или глицерин.

5 Оптимальная доза активного ингредиента или комбинации активных ингредиентов может варьироваться в зависимости от тяжести заболевания, способа введения, вида композиции, массы тела пациента, возраста и общего состояния психики пациента, а также ответа на действие активного ингредиента или комбинации активных ингредиентов.

10 Способ приготовления фармацевтической композиции согласно описанию включает смешивание фармацевтически приемлемого носителя с (i) мометазоном, его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или физиологически функциональным производным и (ii) азеластином или фармацевтически приемлемой солью. Предпочтительно, фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут включать порошковые составы для инсуффляции, назальные спреи, растворы или аэрозоли для назальных ингаляций, по существу, описанные выше.

15

Способы лечения

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к способу лечения ринита у субъекта, нуждающегося в этом, включающему назальное введение субъекту в виде одного распыления в каждое носовое отверстие два раза в сутки стабильной фармацевтической композиции с фиксированной дозой в форме назального спрея, содержащей примерно 0,07 % по массе мометазона фууроата, примерно 0,2 % по массе азеластина гидрохлорида, кармеллозу натрия, микрокристаллическую целлюлозу и карбоксиметилцеллюлозу натрия, декстрозу, лимонную кислоту, цитрат натрия, полисорбат 80, бензалкония хлорид, динатрия эдетат, неотам и воду.

25 В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к способу лечения ринита у субъекта, нуждающегося в этом, включающему назальное введение субъекту в виде одного распыления в каждое носовое отверстие два раза в сутки стабильной фармацевтической композиции с фиксированной дозой в форме назального спрея, содержащей примерно 0,07 % по массе мометазона фууроата, примерно 0,2 % по массе азеластина гидрохлорида, кармеллозу натрия, микрокристаллическую целлюлозу и карбоксиметилцеллюлозу натрия, декстрозу, лимонную кислоту, цитрат натрия, полисорбат 80, бензалкония хлорид, динатрия эдетат, неотам и воду. В одном из аспектов указанного варианта реализации настоящего изобретения при каждом распылении композиции доставляется примерно 50 мкг мометазона фууроата и примерно 140 мкг азеластина гидрохлорида.

35

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к способу облегчения назальных и неназальных симптомов, обусловленных ринитом, у субъекта, нуждающегося в этом, включающему назальное введение субъекту в виде одного распыления в каждое носовое отверстие два раза в сутки стабильной фармацевтической композиции с фиксированной дозой в форме назального спрея, содержащей примерно 0,07 % по массе мометазона фууроата, примерно 0,2 % по массе азеластина гидрохлорида, кармеллозу натрия, микрокристаллическую целлюлозу и карбоксиметилцеллюлозу натрия, декстрозу, лимонную кислоту, цитрат натрия, полисорбат 80, бензалкония хлорид, динатрия эдетат, неотам и воду.

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к способу лечения ринита у субъекта посредством облегчения назальных и неназальных симптомов, обусловленных ринитом, (таких как чихание, зуд в носу, ринорея, назальная обструкция, зуд в глазах, избыток слёзовыделения и т.п.) у субъекта, нуждающегося в этом, причём указанный способ включает назальное введение субъекту в виде одного распыления в каждое носовое отверстие два раза в сутки стабильной фармацевтической композиции с фиксированной дозой в форме назального спрея, содержащей примерно 0,07 % по массе мометазона фууроата, примерно 0,2 % по массе азеластина гидрохлорида, кармеллозу натрия, микрокристаллическую целлюлозу и карбоксиметилцеллюлозу натрия, декстрозу, лимонную кислоту, цитрат натрия, полисорбат 80, бензалкония хлорид, динатрия эдетат, неотам и воду.

Ринит в контексте настоящего изобретения включает, но не ограничивается ими, раздражение и воспаление слизистой оболочки носа и обусловленные ими назальные и неназальные симптомы. Ринит включает аллергический ринит, постоянный ринит, круглогодичный ринит, сезонный ринит, хронический ринит, медикаментозный ринит, вазомоторный ринит, инфекционный ринит, вегетативный ринит, гормональный ринит, ринит, обусловленный действием лекарственного средства, атрофический ринит и вкусовой ринит. Предпочтительно, ринит включает аллергический ринит, круглогодичный ринит, постоянный ринит, сезонный ринит и обусловленные ими назальные и неназальные симптомы.

В контексте настоящего изобретения, назальные и неназальные симптомы, обусловленные ринитом, включают чихание, зуд в носу, ринорею (насморк), назальную обструкцию, кашель, зуд в глазах, избыток слёзовыделения, головную боль, усталость, простуду (также известную как назофарингит, ринофарингит, острый вирусный ринофарингит или катар верхних дыхательных путей), недомогание и когнитивное нарушение.

Следует понимать, что могут быть созданы различные модификации вариантов реализации настоящего изобретения, предложенных в настоящей заявке. Следовательно, вышеуказанное описание не следует рассматривать как ограничение, а только как

иллюстративные примеры предпочтительных вариантов реализации настоящего изобретения. Другие варианты и способы могут быть реализованы специалистами в данной области без отступления от объема и сущности настоящего изобретения.

5 Следующие примеры приведены, чтобы позволить специалисту в данной области реализовать настоящее изобретение на практике, и всего лишь иллюстрируют настоящее изобретение. Указанные примеры не следует рассматривать как ограничивающие объем настоящего изобретения.

ПРИМЕРЫ

10

ПРИМЕР 1: Композиции мометазона иazelастина для назального введения

№	Ингредиенты	Композиция (% масс./масс.)
1	Мометазона фуруат	0,07143
2	Азеластина гидрохлорид	0,200
3	Кармеллоза натрия	0,030
4	Микрокристаллическая целлюлоза и карбоксиметилцеллюлоза натрия (Avicel RC591)	1,300
5	Декстроза	5,000
6	Моногидрат лимонной кислоты	0,015
7	Цитрат натрия	0,030
8	Полисорбат 80	0,025
9	Бензалкония хлорид	0,020
10	Динатрия эдетат	0,050
12	Неотам	0,001
13	Вода для инъекций	Достаточное количество для доведения до 100%
14	Моногидрат лимонной кислоты (для регулирования pH)	--

Технология производства:

1. Глицерин/декстрозу растворяли в очищенной воде. Просеянные микрокристаллическую целлюлозу-карбоксиметилцеллюлозу натрия и кармеллозу натрия диспергировали в вышеуказанном растворе при гомогенизации.
2. Полисорбат 80 растворяли в очищенной воде при перемешивании, после чего добавляли мометазона фуруат и перемешивали. Указанную суспензию добавляли к продукту, полученному на этапе 1, при гомогенизации.
3. Азеластин гидрохлорид растворяли в очищенной воде при перемешивании и добавляли неотам при гомогенизации. Указанный раствор добавляли к продукту, полученному на этапе 2, при гомогенизации.
4. Цитрат натрия/гидрофосфат натрия дигидрат растворяли в очищенной воде при перемешивании и к указанному раствору добавляли лимонную кислоту. Указанный раствор добавляли к продукту, полученному на этапе 3, при гомогенизации.
5. Динатрия эдетат растворяли в очищенной воде при перемешивании и добавляли к продукту, полученному на этапе 4, при гомогенизации.
6. Бензалкония хлорид растворяли в очищенной воде при перемешивании и добавляли к продукту, полученному на этапе 5, при гомогенизации.
7. pH регулировали с применением 10 % раствора лимонной кислоты, и объем доводили до необходимого объема с применением очищенной воды.
8. Композицию гомогенизировали и загружали в ёмкость, подходящую для назального введения.

Композицию подвергали исследованиям стабильности при различных условиях. Результаты указанных исследований являются следующими:

Исследование	Начальные показатели	3 месяца	6 месяцев
Условие стабильности (25°C ± 2°C и 60% отн. вл. ± 5 % отн. вл.)			
pH	4,5	4,5	4,5
Осмоляльность	332 мосм	330 мосм	325 мосм
Вязкость, измеренная посредством вискозиметра Брукфильда	70 сП	75 сП	73 сП
Масса на мл	1,02 г/мл	1,02 г/мл	0,99 г/мл
Содержание мометазона фуруата	103,7%	104,0%	103,7%
Содержание азеластина гидрохлорида	104,0%	104,3%	102,8%
<u>Вещества, родственные мометазона фуруату</u>			

Исследование	Начальные показатели	3 месяца	6 месяцев
Примесь D	0,02%	0,05%	0,07%
Максимальное содержание отдельной примеси	0,05%	0,07%	0,06%
Общее содержание примесей	0,15%	0,29%	0,20%
<u>Вещества, родственные азеластина гидрохлориду</u>			
Максимальное содержание отдельной примеси	Ниже уровня обнаружения	0,05%	0,06%
Общее содержание примесей	Ниже уровня обнаружения	0,05%	0,06%
Условие стабильности (40°С ± 2°С и 75% отн. вл. ± 5 % отн. вл.)			
pH	4,5	4,5	4,5
Осмоляльность	332 мосм	326 мосм	328 мосм
Вязкость, измеренная посредством вискозиметра Брукфильда	70 сП	74 сП	73 сП
Масса на мл	1,02 г/мл	1,02 г/мл	0,99 г/мл
Содержание мометазона фуurato	103,7%	102,8%	103,6%
Содержание азеластина гидрохлорида	104,0%	102,9%	101,8%
<u>Вещества, родственные мометазона фуurato</u>			
Примесь D	0,02%	0,16%	0,23%
Максимальное содержание отдельной примеси	0,05%	0,07%	0,06%
Общее содержание примесей	0,15%	0,36%	0,36%
<u>Вещества, родственные азеластина гидрохлориду</u>			
Максимальное содержание отдельной примеси	Ниже пределов определения	0,08%	0,13%
Общее содержание примесей	Ниже пределов определения	0,08%	0,13%

ПРИМЕРЫ 2-5: Композиции мометазона и азеластина для назального введения

№ п/п	Ингредиенты	Композиция (% масс./масс.)			
		Пример 2	Пример 3	Пример 4	Пример 5
1	Мометазона фуроат	0,0714	0,0714	0,0714	0,0714
2	Азеластина гидрохлорид	0,2000	0,2000	0,2000	0,2000
3	Микрокристаллическая целлюлоза и карбоксиметилцеллюлоза натрия (Avicel RC 591)	1,2000	1,2000	1,2000	1,2000
4	Глицерин (глицерол)	2,5000	..	2,5000	..
5	Декстроза	..	5,0000	..	5,0000
6	Полисорбат 80	0,0250	0,0250	0,0250	0,0250
7	Бензалкония хлорид	0,0200	0,0200	0,0200	0,0200
8	Динатрия эдетат	0,0500	0,0500	0,0500	0,0500
9	Неотам	0,0010	0,0010	0,0010	0,0010
10	Цитрат натрия	0,0300	0,0300
11	Гидрофосфат натрия дигидрат	0,0300	0,0300
12	Лимонная кислота	0,0150	0,0150	0,0150	0,0150
13	Очищенная вода	Достаточное количество для доведения до 100%			

Методика получения:

Методика была аналогична методике, приведённой в примере 1.

- 5 ПРИМЕР 6: Многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное исследование в параллельных группах для оценки эффективности, безопасности и переносимости назального спрея комбинации азеластина и мометазон с фиксированной дозой по сравнению

с назальным спреем азеластина и назальным спреем мометазона в случае пациентов с сезонным аллергическим ринитом

5 Задача: настоящее исследование было направлено на оценку того, что назальный спрей комбинации азеластина и мометазона с фиксированной дозой является более эффективным по сравнению с назальным спреем только азеластина и назальным спреем только мометазона в случае пациентов с сезонным аллергическим ринитом.

Критерии включения:

- 10 1. Пациенты в возрасте ≥ 12 и ≤ 65 лет обоего пола.
2. При отборе общий балл назальных симптомов (заложенности носа, ринореи, зуда в носу и чихания) должен составлять по меньшей мере 6, и оценка тяжести заложенности носа должна составлять по меньшей мере 2 балла.
- 15 3. Пациент с документально подтвержденной историей болезни сезонным аллергическим ринитом (в течение по меньшей мере 2 лет) с обострениями (клиническим проявлением активных симптомов) в период исследования и/или демонстрирующий положительную инъекционную кожную пробу (волдырь диаметром по меньшей мере на 3 мм больше, чем при контроле с применением физиологического раствора) к одному из региональных аллергенов, действующих в период исследования.
- 20 4. Пациент, обладающий способностью понять и подписать форму письменного информированного согласия, которое должно быть получено перед отбором. Несовершеннолетние субъекты должны дать согласие на участие в исследовании и иметь письменное информированное согласие родителя или опекуна.
5. Пациенты, готовые соблюдать требования протокола.

25

Количество пациентов: 491 субъект.

30 Длительность исследования для каждого пациента: общая длительность исследования составляла от 15 до 18 суток. Указанный период включал период отбора, период активного лечения, составлявший 14 суток, и период промежутка между посещениями при исследовании.

Исследуемый продукт, дозировка и способ введения:

- 35 1. ИССЛЕДОВАНИЕ 1 (И1): назальный спрей комбинации 140 мкг азеластина гидрохлорида и 50 мкг мометазона фууроата с фиксированной дозой (как в примере 1). Вводимая доза

представляла собой 1 распыление в каждое носовое отверстие два раза в сутки в течение двух недель.

2. ИССЛЕДОВАНИЕ 2 (И2): назальный спрей комбинации 140 мкг азеластина гидрохлорида и 50 мкг мометазона фууроата с фиксированной дозой (как в примере 1). Вводимая доза представляла собой 2 распыления в каждое носовое отверстие один раз в сутки в течение двух недель.

Контрольная терапия, дозировка и способ введения:

1. КОНТРОЛЬ 1 (К1): назальный спрей азеластина гидрохлорида (1 мг/мл) (RINOLASTIN, ACNE PHARMACEUTICALS). Дозировка представляла собой 1 распыление в каждое носовое отверстие два раза в сутки в течение двух недель.

2. КОНТРОЛЬ 2 (К2): назальный спрей 50 мкг мометазона фууроата (NASONEX, SCHERING-PLOUGH). Дозировка представляла собой 2 распыления в каждое носовое отверстие один раз в сутки в течение двух недель.

15

Критерии оценки:

Безопасность:

1. Изменения основных показателей состояния организма от исходного уровня до завершения лечения.
2. Изменения лабораторных параметров безопасности (гематологический анализ, биохимический анализ сыворотки крови и анализ мочи) и ЭКГ от исходного уровня до завершения лечения.
3. Сравнение заболеваемости и частоты нежелательных явлений между группами.

25 Эффективность:

Первичная переменная эффективности представляла собой среднее изменение общего балла назальных симптомов (ОБНС, суммы баллов выраженности заложенности носа, ринореи, зуда и чихания) от исходного уровня до завершения лечения (то есть, в течение двух недель).

30

Вторичные переменные эффективности (и конечные точки) включали следующее:

1. Среднее изменение баллов выраженности отдельных симптомов (назальных и неназальных) от исходного уровня до завершения лечения (в течение двух недель);
2. Среднее изменение общего балла назальных симптомов от исходного уровня до каждых суток исследования;

35

3. Самооценка пациента в отношении суммарного ответа на лечение по завершении лечения (через две недели);

4. Общая оценка врача в отношении суммарного ответа на лечение по завершении лечения (через две недели);

5. Среднее изменение оценки качества жизни при риноконъюнктивите {с применением опросника, содержащего 28 пунктов в семи разделах (активность, сон, носовые симптомы, глазные симптомы, симптомы, не относящиеся к носовым/глазным, проблемы в практической деятельности и эмоциональное состояние)} от исходного уровня до завершения лечения (в течение двух недель).

10

План исследования:

Исходя из частоты выбывания 20%, отбирали всего 560 субъектов (140 на группу) с сезонным аллергическим ринитом в отношении 1:1:1:1 в четыре группы исследования.

15. Всех пациентов, включённых в исследование, случайным образом распределяли в отношении 1:1:1:1 для получения либо 1-го распыления в каждое носовое отверстие два раза в сутки назального спрея комбинации 140 мкг азеластина и 50 мкг мометазона с фиксированной дозой, либо 2-х распылений в каждое носовое отверстие один раз в сутки назального спрея комбинации 140 мкг азеластина и 50 мкг мометазона с фиксированной дозой, или 1 распыления в каждое носовое отверстие два раза в сутки назального спрея азеластина (1 мг/мл), или 2 распылений в каждое носовое отверстие один раз в сутки назального спрея 50 мкг мометазона. Исследуемые лекарственные средства вводили в течение четырнадцати суток.

25. Оценка эффективности:

Первичная переменная эффективности: среднее изменение общего балла назальных симптомов (суммы баллов заложенности носа, ринореи, зуда и чихания) от исходного уровня до завершения лечения (в течение двух недель).

30. Среднее изменение общего балла назальных симптомов (ОБНС) = балл по завершению лечения [(средний ОБНС утром суток 1(следующим утром после 1-ой дозы ПП)-15) + (средний ОБНС вечером суток 1-15)] - балл при визите на исходном уровне [(ОБНС утром суток, в которые был визит на исходном уровне) + (ОБНС вечером суток, предшествующих суткам, в которые был визит на исходном уровне)]

35

Вторичные переменные эффективности:

1. Среднее изменение балла выраженности отдельных симптомов (назальных и неназальных) от исходного уровня до завершения лечения (в течение двух недель);
Среднее изменение балла отдельного симптома (БОС) = балл завершения лечения [(средний БОС утром суток 1(следующим утром после 1-ой дозы ПП)-15) + (средний БОС вечером суток 1-15)] - балл при визите на исходном уровне [(БОС утром суток, в которые был визит на исходном уровне) + (БОС вечером суток, предшествующих суткам, в которые был визит на исходном уровне)];
- 5
2. Среднее изменение общего балла назальных симптомов от исходного уровня до каждого суток исследования;
- 10 Среднее изменение общего балла назальных симптомов на каждые конкретные сутки = балл для каждого конкретного суток лечения [(средний ОБНС утром суток 1-конкретные сутки) + (средний ОБНС вечером суток 1-конкретные сутки)] - балл при визите на исходном уровне [(ОБНС утром суток, в которые был визит на исходном уровне) + (ОБНС вечером суток, предшествующих суткам, в которые был визит на исходном уровне)];
- 15
3. Самооценка пациента в отношении суммарного ответа на лечение по завершении лечения (через две недели);
4. Общая оценка врача в отношении суммарного ответа на лечение по завершении лечения (через две недели);
5. Среднее изменение оценки качества жизни при риноконъюнктивите от исходного уровня до завершения лечения (в течение двух недель).
- 20

Анализ данных:

- ОБНС представляет собой сумму баллов заложенности носа, ринореи, зуда в носу и чихания;
- 25 • ОБНС при визите на исходном уровне = ОБНС утром суток, в которые был визит на исходном уровне, (суток 1) + ОБНС вечером суток, предшествующих суткам, в которые был визит на исходном уровне, (суткам 1);
- ОБНС по завершении лечения = средний ОБНС утром суток 2-15 + средний ОБНС вечером суток 1-14;
- 30 • Сутки 1 представляют собой сутки первой дозы ПП.

Результаты:

Таблица 1: Обобщённые результаты и анализ общего балла назальных симптомов (ОБНС)

		И1 (N=128)		И2 (N=129)		К1 (N=115)		К2 (N=119)	
Визит	Статистика	Экспериментальные данные	Изменение относительно исходного уровня						
Визит на исходном уровне	n	128		129		115		119	
	Среднее (SD)	17,2 (3,42)		16,9 (3,41)		17,5 (3,24)		17,7 (3,63)	
	Срединное значение	17,0		16,0		17,0		17,0	
	Мин., макс.	9; 24		11; 24		11; 24		10; 24	
Завершение лечения	n	128	128	129	129	115	115	119	119
	Среднее (SD)	9,8 (3,50)	-7,4 (3,53)	9,9 (3,57)	-7,0 (3,50)	10,4 (3,53)	-7,1 (3,79)	10,3 (3,76)	-7,3 (4,01)
	Срединное значение	9,2	-7,2	9,0	-6,8	10,4	-7,1	9,9	-7,1
	Мин., макс.	1; 18	-18; 0	2; 18	-17; 2	2; 18	-17; 3	1; 18	-18; 2
	p-величина	<0,0001		<0,0001		<0,0001		<0,0001	

- p-величина рассчитывается для сравнения значений исходного уровня и по завершению лечения в каждой группе, подвергавшейся лечению, с применением парного критерия Стьюдента.

Таблица 2: Среднее изменение общего балла назальных симптомов (ОБНС) от исходного уровня до завершения лечения

Статистика	Сравнение КФС с монотерапией	И1 (N=128)	И2 (N=129)	К1 (N=115)	К2 (N=119)
Пределы средних (LSM) (SE)		-8,558 (0,2424)	-8,270 (0,2470)	-7,880 (0,2505)	-8,035 (0,2420)
95 % ДИ		(-9,034, -8,082)	(-8,756, -7,785)	(-8,372, -7,388)	(-8,511, -7,559)
Разница СНК (SE)	И1			0,678 (0,2688)	0,523 (0,2661)
95 % ДИ для разницы	И1			(0,150, 1,207)	(0,000, 1,046)
p-величина	И1			0,0119	0,0498
Разница СНК (SE)	И2			0,391 (0,2690)	0,235 (0,2663)
95 % ДИ для разницы	И2			(-0,138, 0,919)	(-0,288, 0,759)
p-величина	И2			0,1472	0,3769

- Пределы средних, стандартная ошибка, 95% доверительные интервалы получены с применением ANCOVA с лечением и исследовательским центром в качестве факторов и данными исходного уровня в качестве ковариаты.
- p-величина рассчитывается для попарного сравнения каждого назального спрея КФС с каждым назальным спреем, применяемым при монотерапии, с применением ANCOVA.

5

Вывод:

5 На основании указанных результатов очевидно, что комбинация с фиксированной дозой, содержащая азеластин и мометазон, продемонстрировала эффективность при лечении сезонного аллергического ринита. Режим дозирования И1 (то есть, одно распыление в
каждое носовое отверстие два раза в сутки) демонстрировал большую эффективность по сравнению с обеими отдельными группами монотерапии К1 ($p=0,0119$) и К2 ($p=0,0498$), в то время как режим дозирования И2 (то есть, два распыления в каждое носовое отверстие один раз в сутки) не демонстрировал большую эффективность по сравнению с обеими отдельными группами монотерапии К1 ($p=0,1472$) и К2 ($p=0,3769$). Указанные неожиданные
10 результаты свидетельствуют о том, что режим дозирования И1 (то есть, одно распыление в каждое носовое отверстие два раза в сутки) представляет собой предпочтительный режим дозирования для лечения аллергического ринита у субъекта.

15 Несмотря на то, что настоящее изобретение было описано со ссылкой на конкретные варианты реализации, следует понимать, что указанные варианты реализации настоящего изобретения всего лишь иллюстрируют принципы и применение настоящего изобретения. Таким образом, следует понимать, что могут быть созданы многочисленные модификации иллюстративных вариантов реализации настоящего изобретения.

20 Все публикации, патенты и заявки на патенты, цитируемые в настоящей заявке, включены в настоящее описание посредством ссылок в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или заявка на патент была конкретно и отдельно указана как включенная в настоящее описание посредством ссылки.

25

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

- 5 1. Фармацевтическая композиция с фиксированной дозой в форме назального спрея, содержащая от примерно 0,01 % до примерно 2 % по массе мометазона или его соли, от примерно 0,05 % до примерно 2% по массе азеластина или его соли и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, причём указанную композицию вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в виде одного распыления в ноздрю два раза в сутки.
- 10 2. Фармацевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что массовое отношение мометазона или его соли к азеластину или его соли находится в диапазоне от примерно 1:1 до примерно 1:5.
- 15 3. Фармацевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит от примерно 0,05 % до примерно 1 % по массе мометазона или его соли и от примерно 0,1 % до примерно 1 % по массе азеластина или его соли.
- 20 4. Фармацевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что каждое распыление указанной композиции обеспечивает доставку примерно 50 мкг мометазона фууроата и примерно 140 мкг азеластина гидрохлорида.
- 25 5. Фармацевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит примерно 0,07 % по массе мометазона фууроата и примерно 0,2 % по массе азеластина гидрохлорида.
- 30 6. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-5, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой неотам.
- 35 7. Фармацевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество выбрано из группы, состоящей из кармеллозы натрия, микрокристаллической целлюлозы, карбоксиметилцеллюлозы натрия, декстрозы, цитрата натрия, полисорбата 80, бензалкония хлорида, динатрия эдетата, неотама и лимонной кислоты или их смесей.

8. Стабильная фармацевтическая композиция с фиксированной дозой в форме назального спрея, содержащая примерно 0,07 % по массе мометазона фууроата, примерно 0,2 % по массе азеластина гидрохлорида, кармеллозу натрия, микрокристаллическую целлюлозу и карбоксиметилцеллюлозу натрия, декстрозу, лимонную кислоту, цитрат натрия, полисорбат 80, бензалкония хлорид, динатрия эдетат, неотам и воду, причём указанную композицию вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в виде одного распыления в ноздрю два раза в сутки.
9. Применение фармацевтической композиции по любому из пп. 1-8 для лечения ринита у субъекта.
10. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-8 для применения для лечения ринита у субъекта.
11. Способ лечения ринита у субъекта, нуждающегося в этом, включающий назальное введение субъекту в виде одного распыления в ноздрю два раза в сутки стабильной фармацевтической композиции с фиксированной дозой в форме назального спрея, содержащей примерно 0,07 % по массе мометазона фууроата, примерно 0,2 % по массе азеластина гидрохлорида, кармеллозу натрия, микрокристаллическую целлюлозу и карбоксиметилцеллюлозу натрия, декстрозу, лимонную кислоту, цитрат натрия, полисорбат 80, бензалкония хлорид, динатрия эдетат, неотам и воду.
12. Способ по п. 11, отличающийся тем, что каждое распыление композиции обеспечивает доставку примерно 50 мкг мометазона фууроата и примерно 140 мкг азеластина гидрохлорида.