(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201892321 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.04.09

(22) Дата подачи заявки
2018.06.28

(51) Int. Cl. ***A61K 9/00*** (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61M 11/00 (2006.01)
A61M 15/08 (2006.01)
B05B 11/00 (2006.01)

(54) ДОЗИРУЮЩЕЕ УСТРОЙСТВО И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РИНИТА

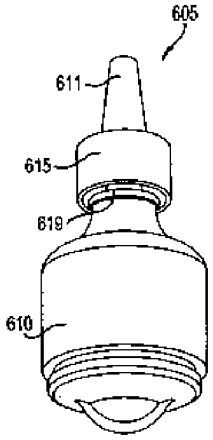
(31) **15/636,120; 15/691,500; 15/716,661; 15/842,063; 15/903,597; 201821014426**
(32) **2017.06.28; 2017.08.30; 2017.09.27; 2017.12.14; 2018.02.23; 2018.04.16**
(33) **US; US; US; US; US; IN**
(86) **PCT/US2018/040098**
(87) **WO 2019/006173 2019.01.03**

(71) Заявитель:
ГЛЕНМАРК СПЕШЕЛТИ С.А. (CH)

(72) Изобретатель:
Дхуппад Ульхас Р., Каткурвар Ашок, Гупта Яшвант, Анкам Раджеш, Дхатрак Чандракант, Хайраткар-Джоши Нилима, Кулкарни Абхай, Вал Динеш Прадип, Бхосли Викрам Мансингх, Агарвал Пиюш (IN), Кеохейн Патрик (GB), Тантри Судиш К., О Чед (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Предложены назальное дозирующее устройство, содержащее контейнер; головку дозатора, содержащую по меньшей мере насос, канал подачи и распылительное отверстие; погружную трубку; и фармацевтическая композиция, содержащая мометазон, его сложный эфир (например, мометазона фуроат) или его соль и олопатадин или его соль (например, олопатадина гидрохлорид). Контейнер может иметь внутреннюю часть дна конической формы, имеющую наклон вниз в направлении центра, и дополнительную углубленную под углом лунку, расположенную по центру, с погружной трубкой, проходящей внутрь лунки. Представлен необязательный колпачок, который содержит уплотнительную втулку, сообщающуюся герметично с периметром боковой стенки головки дозатора.



201892321 A1

201892321 A1

ДОЗИРУЮЩЕЕ УСТРОЙСТВО И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РИНИТА

Данная заявка заявляет приоритет заявки на патент Индии № 201821014426, поданной 16 апреля 2018 года и заявки на патент США № 15/903,597, поданной 23 февраля 2018 года, № 15/842,063, поданной 14 декабря 2017 года, № 15/716,661, поданной 27 сентября 2017 года, № 15/691,500, поданной 30 августа 2017 года и 15/636,120, поданной 28 июня 2017 года.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к дозирующему устройству и фармацевтической композиции для назального введения человеку для лечения ринита; и более конкретно, к дозирующему устройству с фармацевтической композицией, содержащей мометазон, его сложный эфир (например, мометазона фуроат) или его соль, и олопатадин или его соль (например, олопатадина гидрохлорид).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Ринит является медицинским термином для обозначения раздражения и воспаления слизистой оболочки внутри носа. Ринит может вызывать дополнительные симптомы, такие как чихание, зуд в носу, кашель, головную боль, усталость, недомогание и когнитивные нарушения. Существует необходимость в удобном, эффективном и надежном дозирующем устройстве с фармацевтической композицией, имеющей превосходную эффективность при лечении ринита.

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к дозирующему устройству для назального введения фармацевтической композиции, содержащей мометазон, его сложный эфир (например, мометазона фуроат) или его соль, и олопатадин или его соль (например, олопатадина гидрохлорид). Дозирующее устройство и фармацевтическая композиция являются особенно подходящими для лечения аллергического ринита у человека. Комбинация дозирующего устройства и фармацевтической композиции обеспечивает стабильное дозирование компонентов мометазона и олопатадина. В одном варианте осуществления изобретения композиции содержат мометазона фуроат и олопатадина гидрохлорид.

В одном варианте осуществления изобретения дозирующее устройство и фармацевтическая композиция для назального введения человеку содержат (a) контейнер для фармацевтической композиции; (b) головку дозатора для выдачи фармацевтической композиции из контейнера, при этом головка дозатором содержит по меньшей мере насос или клапанный механизм, канал подачи и распылительное отверстие; (c) погружную трубку, проходящую вдоль продольной оси контейнера, причем погружная трубка имеет проксимальный конец, сообщающийся с головкой дозатора, и открытый дистальный конец, проходящий внутрь контейнера; и (d) фармацевтическую композицию в контейнере в сообщении с дистальным концом погружной трубки, при этом фармацевтическая композиция содержит мометазон, его сложный эфир или его соль, и олопатадин или его соль. В одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция представляет собой водную суспензию, содержащую гидроколлоид, при этом мометазон присутствует в форме частиц, а олопатадин находится в растворенной форме. В предпочтительном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит соответствующее количество гидроколлоида, в результате чего фармацевтическая композиция имеет вязкость от 10 сП до около 200 сП, или предпочтительно от около 20 сП до около 150 сП. Фармацевтическая композиция может содержать от около 0,001% по массе до около 0,075% по массе мометазона, его сложного эфира (например, мометазона фуроата) или его соли в форме частиц, и от около 0,5% по массе до около 0,8% по массе олопатадина или его соли (например, олопатадина гидрохлорида) в растворенной форме. Также в комплект может входить колпачок для покрытия наконечника дозирующей головки.

В одном аспекте изобретения контейнер имеет внутреннюю часть дна конической формы, при этом внутренняя часть дна имеет наклон вниз от боковой стенки контейнера в направлении центра. Центр расположен вдоль продольной оси контейнера. Внутренняя часть дна может содержать дополнительную углубленную под углом лунку, расположенную по центру вокруг продольной оси, при этом центр является нижней точкой внутренней части дна контейнера. В этом аспекте изобретения дистальный конец погружной трубки может проходить внутрь лунки или может располагаться в верхней части лунки.

В еще одном аспекте настоящего изобретения лунка внутренней части дна контейнера может дополнительно содержать канавку. Канавка дополнительно углубляет внутреннюю часть дна лунки и проходит поперек продольной оси контейнера. Соответственно, внутренняя часть дна лунки в центре является нижней точкой внутренней части дна контейнера. В этом аспекте изобретения открытый дистальный конец погружной трубки может проходить внутрь канавки или может располагаться в верхней части канавки. Также в данном аспекте изобретения размер канавки, которая дополнительно углубляет внутреннюю часть дна лунки, не влияет на наружную часть дна лунки, так как углубляющий размер канавки находится в пределах толщины стенки дна лунки.

В еще одном аспекте настоящего изобретения по меньшей мере лунка внутренней части дна контейнера дополнительно содержит канавку. Эта канавка дополнительно углубляет внутреннюю часть дна лунки в размере, который превышает толщину стенки дна лунки, в результате чего требуется модификация наружной части дна по меньшей мере лунки. В этом аспекте изобретения вспомогательное утолщение с находящейся в нем канавкой выступает из по меньшей мере наружной части дна лунки. Вспомогательное утолщение также проходит поперек продольной оси контейнера. В этом аспекте изобретения открытый дистальный конец погружной трубки может проходить внутрь канавки или может располагаться в верхней части канавки.

В еще одном аспекте изобретения головка дозатора определена снаружи по меньшей мере концом или стенкой наконечника и боковой стенкой. На торцевой стенке расположено находящееся в ней распылительное отверстие. В этом аспекте изобретения колпачок прикрепляется с возможностью отсоединения к головке дозатора для покрытия по меньшей мере распылительного отверстия. Колпачок содержит уплотнительную втулку, которая

может проходить от внутренней поверхности колпачка и сообщаться герметично или плотно с периметром боковой стенки головки дозатора.

В еще одном дополнительном аспекте изобретения внутренний диаметр дистального конца уплотнительной втулки является меньшим, чем наружный диаметр боковой стенки головки дозатора в точке соединения уплотнительной втулки с боковой стенкой. Эта взаимосвязь помогает создать герметичность, при которой колпачок и головка дозатора входят в закрытое положение. В этом зацеплении дистальный конец уплотнительной втулки деформируется в радиальном направлении.

В этом или другом аспекте изобретения уплотнительная втулка может иметь толщину стенки, которая уменьшается в связи с тем, что уплотнительная втулка проходит в сторону, противоположную внутренней части колпачка. Колпачок может дополнительно содержать на его внутренней поверхности один или более выступающих язычков, которые защелкиваются на боковой стенке головки дозатора для того, чтобы надежно удерживать колпачок на головке дозатора в закрытом положении.

Вышеупомянутые и приведенные ниже конструктивные особенности различных компонентов дозирующего устройства могут быть выборочно объединены в различных сочетаниях, каждое из которых рассматривается в настоящем документе. Кроме того, приведенные ниже характеристики фармацевтической композиции могут быть избирательно выбраны для использования с дозирующим устройством.

В одном аспекте изобретения фармацевтическая композиция содержит от около 0,001% по массе до около 0,075% по массе мометазона, его сложного эфира (например, мометазона фуроата) или его соли в форме частиц, и от около 0,5% по массе до около 0,8% по массе олопатадина или его соли (например, олопатадина гидрохлорида) в растворенной форме. В этом аспекте изобретения композиция может дополнительно содержать гидроколлоидную систему, например, в количестве, достаточном для ингибирования разделения фаз в течение по меньшей мере 24 часов при хранении при 25 ± 2 °C и относительной влажности 60 ± 5%. В одном варианте осуществления изобретения композиция при хранении в течение 12 месяцев при 25 ± 2 °C и относительной влажности 60% ± 5% в дозирующем устройстве имеет одно или более из следующих свойств:

(i) композиция содержит не более 1% общего количества примесей (после хранения);

(ii) композиция содержит не более 1% DMC (после хранения);

(iii) композиция содержит не более 1% DMCF (после хранения);

(iv) композиция содержит не более 1% α-гидрокси-олопатадина (после хранения);

(v) композиция содержит не более 1% E-изомера олопатадина (после хранения);

(vi) композиция содержит не более 1% связанного с олопатадином соединения B (после хранения); и/или

(vii) композиция содержит не более 0,42% других примесей олопатадина (после хранения).

В еще одном аспекте изобретения фармацевтическая композиция содержит от около 0,025% по массе до около 0,05% по массе мометазона, его сложного эфира (например, мометазона фуроата) или его соли в форме частиц, и от около 0,5% по массе до около 0,8% по массе олопатадина или его соли (например, олопатадина гидрохлорида). В еще одном аспекте изобретения фармацевтическая композиция содержит от около 0,025% по массе до около 0,05% по массе мометазона, его сложного эфира (например, мометазона фуроата) или его соли в форме частиц, и от около 0,6% по массе до около 0,7% по массе олопатадина или его соли. Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать гидроколлоид, как описано выше.

В еще одном аспекте изобретения дозирующее устройство дозирует около 100 мкл фармацевтической композиции при каждом приведении в действие, при этом одно приведение в действие дозирует около 665 мкг олопатадина гидрохлорида и около 25 мкг или около 50 мкг мометазона фуроата (предпочтительно 25 мкг мометазона фуроата).

В общем случае дозирующее устройство может содержать контейнер, колпачок и головку дозатора, которая может содержать насос, погружную трубку, клапан, привод, канал подачи и распылительное отверстие. Насос предназначен для дозирования фармацевтической композиции через погружную трубку в клапан через привод, снабженный распылительным отверстием. Фармацевтическая композиция высвобождается в форме однородного спрея. Клапаны могут представлять собой непрерывные распылительные клапаны и/или дозирующие клапаны. Клапаны могут работать в тандеме

с приводом, что позволяет легко открывать и закрывать клапан и обеспечивать требуемую характеристику распыления. Приводы включают, но не ограничиваются этим, распылительные приводы, пенные приводы, струйные приводы и специальные приводы. Дозирующее устройство выдает назальный спрей с одинаковой дозой, например, мометазона (например, мометазона фуроата) и олопатадина (например, в виде олопатадина гидрохлорида), при этом доза дозируется каждый раз, когда дозирующее устройство приводится в действие пользователем.

Может потребоваться предварительное первоначальное заполнение дозирующего устройства, которое выполняется в ходе осуществления примерно 2-6 нажатий, для последующего стабильного дозирования композиции на постоянной основе. Размер капель назального спрея может регулироваться размером распылительного отверстия контейнера. Размер распылительного отверстия также влияет на характеристики спрея.

В одном аспекте изобретения фармацевтическая композиция, когда она подается дозирующим устройством в виде назального спрея, имеет форму распыла с самой длинной осью около 15-75 мм, самой короткой осью около 10-65 мм и эллиптичностью около 1-2.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Настоящее изобретение будет лучше понято со ссылкой на нижеследующее описание, взятое в сочетании с графическими материалами. С целью иллюстрации изобретения на графических материалах изображены определенные варианты осуществления данного изобретения. На графических материалах одинаковые цифры обозначают одинаковые элементы. Тем не менее, при этом необходимо отметить, что изобретение не ограничивается точными формами, размерами и показанными инструментами:

Фиг. 1 иллюстрирует один вариант осуществления изобретения контейнера дозирующего устройства и фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением, в котором контейнер имеет плоское дно;

Фиг. 2 иллюстрирует поперечное сечение другого варианта осуществления изобретения контейнера дозирующего устройства и фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением, в котором контейнер имеет дно конической формы;

Фиг. 3 иллюстрирует поперечное сечение еще одного варианта осуществления изобретения контейнера дозирующего устройства и фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением, в котором контейнер имеет дно конической формы с углубленной под углом лункой;

Фиг. 4A и 4B иллюстрируют поперечный разрез и вид в перспективе снизу, соответственно, дополнительного варианта осуществления изобретения контейнера дозирующего устройства и фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением, в котором контейнер имеет дно конической формы с углубленной под углом лункой, содержащей канавку, проходящую ниже дна лунки, на Фиг. 4A, и вспомогательное утолщение, показанное снаружи под лункой на Фиг. 4B;

Фиг. 5A и 5B иллюстрируют поперечное сечение и частичный вид с пространственным разделением деталей соответственно одного варианта осуществления изобретения защитного колпачка дозирующего устройства и фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением, при этом колпачок показан в закрытом положении на головке дозатора; а также

Фиг. 6 иллюстрирует один вариант осуществления изобретения дозирующего устройства указанного дозирующего устройства и фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к дозирующему устройству и фармацевтической композиции для назального введения человеку для лечения ринита; и более конкретно, к дозирующему устройству с фармацевтической композицией, содержащей мометазон, его сложный эфир, или его соль, и олопатадин или его соль.

В одном варианте осуществления изобретения дозирующее устройство и фармацевтическая композиция для назального введения человеку содержат (a) контейнер для фармацевтической композиции; (b) головку дозатора для выдачи фармацевтической композиции из контейнера, при этом головка дозатора содержит по меньшей мере насос или клапанный механизм, канал подачи и распылительное отверстие; (c) погружную трубку, проходящую вдоль продольной оси контейнера, причем погружная трубка имеет

проксимальный конец, сообщающийся с головкой дозатора, и открытый дистальный конец, проходящий внутрь контейнера; и (d) фармацевтическую композицию в контейнере в сообщении с дистальным концом погружной трубки, при этом фармацевтическая композиция содержит мометазон, его сложный эфир (например, мометазона фуроат) или его соль, и олопатадин или его соль (например, олопатадина гидрохлорид). В одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция представляет собой водную суспензию, содержащую гидроколлоид, при этом мометазон, его сложный эфир (например, мометазона фуроат) или его соль присутствуют в форме частиц, а олопатадин или его соль (например, олопатадина гидрохлорид) находятся в растворенной форме. В предпочтительном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит соответствующее количество гидроколлоида, в результате чего фармацевтическая композиция имеет вязкость от 10 сП до около 200 сП, или предпочтительно от около 20 сП до около 150 сП. Фармацевтическая композиция может содержать от около 0,001% по массе до около 0,075% по массе мометазона, его сложного эфира (например, мометазона фуроата) или его соли в форме частиц, и от около 0,5% по массе до около 0,8% по массе олопатадина или его соли (например, олопатадина гидрохлорида) в растворенной форме. Также в комплект может входить колпачок для покрытия наконечника дозирующей головки.

В одном аспекте изобретения контейнер может иметь внутреннюю часть дна конической формы, при этом внутренняя часть дна имеет наклон вниз от боковой стенки контейнера в направлении центра. Центр расположен вдоль продольной оси контейнера. Внутренняя часть дна может содержать дополнительную углубленную под углом лунку, расположенную по центру вокруг продольной оси, при этом центр является нижней точкой внутренней части дна контейнера. В этом аспекте изобретения дистальный конец погружной трубки может проходить внутрь лунки или может располагаться в верхней части лунки.

В еще одном аспекте изобретения головка дозатора определена снаружи по меньшей мере концом или стенкой наконечника и боковой стенкой. На торцевой стенке расположено находящееся в ней распылительное отверстие. В этом аспекте изобретения колпачок прикрепляется с возможностью отсоединения к головке дозатора для покрытия по меньшей мере распылительного отверстия. Колпачок содержит уплотнительную втулку, которая проходит от внутренней поверхности колпачка и сообщается герметично или плотно с периметром боковой стенки головки дозатора.

В дополнительном аспекте изобретения фармацевтическая композиция содержит от около 0,001% по массе до около 0,075% по массе мометазона, его сложного эфира (например, мометазона фуроата) или его соли в форме частиц, и от около 0,5% по массе до около 0,8% по массе олопатадина или его соли (например, олопатадина гидрохлорида) в растворенной форме. В этом аспекте изобретения композиция может дополнительно содержать гидроколлоидную систему, например, в количестве, достаточном для ингибирования разделения фаз в течение по меньшей мере 24 часов при хранении при 25 ± 2 °C и относительной влажности 60 ± 5%. В одном варианте осуществления изобретения композиция при хранении в течение 12 месяцев при 25 ± 2 °C и относительной влажности 60% ± 5% в дозирующем устройстве имеет одно или более из следующих свойств:

(i) композиция содержит не более 1% общего количества примесей (после хранения);

(ii) композиция содержит не более 1% DMC (после хранения);

(iii) композиция содержит не более 1% DMCF (после хранения);

(iv) композиция содержит не более 1% α-гидрокси-олопатадина (после хранения);

(v) композиция содержит не более 1% E-изомера олопатадина (после хранения);

(vi) композиция содержит не более 1% связанного с олопатадином соединения B (после хранения); и/или

(vii) композиция содержит не более 0,42% других примесей олопатадина (после хранения).

В еще одном дополнительном аспекте изобретения фармацевтическая композиция содержит от около 0,025% по массе до около 0,05% по массе мометазона, его сложного эфира (например, мометазона фуроата) или его соли в форме частиц, и от около 0,5% по массе до около 0,8% по массе олопатадина или его соли (например, олопатадина гидрохлорида). В этом аспекте изобретения фармацевтическая композиция может дополнительно содержать гидроколлоид.

В целом, дозирующее устройство может содержать контейнер, колпачок и головку дозатора, которая может содержать насос, погружную трубку, клапан, привод, канал подачи

и распылительное отверстие. Насос предназначен для дозирования фармацевтической композиции через погружную трубку в клапан через привод, снабженный распылительным отверстием. Фармацевтическая композиция высвобождается в форме однородного спрея. Клапаны могут представлять собой непрерывные распылительные клапаны и/или дозирующие клапаны. Клапаны могут работать в тандеме с приводом, что позволяет легко открывать и закрывать клапан и обеспечивать требуемую характеристику распыления. Приводы включают, но не ограничиваются этим, распылительные приводы, пенные приводы, струйные приводы и специальные приводы. Дозирующее устройство выдает назальный спрей с одинаковой дозой мометазона (например, мометазона фуроата) и олопатадина (например, олопатадина гидрохлорида), при этом доза дозируется каждый раз, когда дозирующее устройство приводится в действие пользователем.

В одном аспекте изобретения дозирующее устройство дозирует около 100 мкл фармацевтической композиции при каждом приведении в действие, при этом одно приведение в действие дозирует около 665 мкг олопатадина гидрохлорида и около 25 мкг, или около 50 мкг мометазона фуроата, предпочтительно около 25 мкг мометазона фуроата.

В еще одном аспекте настоящего изобретения может потребоваться предварительное первоначальное заполнение дозирующего устройства, которое выполняется в ходе осуществления примерно 2-6 нажатий, для последующего стабильного дозирования композиции на постоянной основе. Размер капель назального спрея может регулироваться размером распылительного отверстия контейнера. Размер распылительного отверстия также влияет на характеристики спрея.

Определения

Термин «эффективное количество» при использовании в связи с активным ингредиентом обозначает количество активного ингредиента, которое при введении пациенту для лечения ринита дает предполагаемый терапевтический эффект у пациента. Термин «действующий ингредиент» (используемый взаимозаменяемо с терминами «действующее вещество» или «активная фармацевтическая субстанция» или «лекарственное средство»), как он используется в данном контексте, включает мометазона фуроат или его соль, и олопатадин или его соль. Эффективное количество мометазона фуроата или его соли может варьироваться от около 0,01 мг до около 10 мг, или

предпочтительно от около 0,02 мг до около 5 мг. Эффективное количество олопатадина или его соли может варьироваться от около 0,05 мг до около 20 мг, или предпочтительно от около 0,1 мг до около 15 мг.

В аспекте настоящего изобретения для ежедневного введения носовым путем эффективное количество мометазона фуроата или его соли может варьироваться от около 10 мкг до около 500 мкг, или предпочтительно от около 20 мкг до около 400 мкг, а для олопатадина или его соли может варьироваться от около 50 мкг до около 7000 мкг, или предпочтительно от около 100 мкг до около 5400 мкг.

Под терминами «соль» или «фармацевтически приемлемая соль» подразумеваются те соли, которые с медицинской точки зрения подходят для применения в контакте с тканями людей и низших животных без проявления излишней токсичности, раздражения, аллергических реакций и соответствуют рациональному соотношению польза/риск, а также являются эффективными для их предполагаемого использования. Типичные соли, полученные посредством добавления кислоты, включают гидрохлорид, 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 соли лаурилсульфата. Типовые соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, кальция, калия и магния.

Используемый в настоящем документе термин «лечение» или «обработка» включает профилактику, облегчение, предотвращение, ослабление или подавление расстройства, модулированные мометазоном, его сложным эфиром или его солью, или олопатадином или его солью, или комбинацией обоих у млекопитающих.

Под термином «фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества» подразумевается любой из компонентов фармацевтической композиции, отличный от действующих ингредиентов, и которые одобрены регулирующими органами или обычно считаются безопасными для использования человеком или животными.

Используемый в настоящем документе термин «средний размер частиц» (или используемый как синоним термин «среднее значение размера частиц») относится к распределению частиц, где около 50 % об. всех измеренных частиц имеют размер, меньший, чем заданное среднее значение размера частиц, и около 50 % об. всех измеренных частиц имеют размер частиц, превышающий заданное среднее значение размера частиц.

Это может быть определено термином «D_{50}» или «$d_{(0,5)}$». Средний размер частиц может быть измерен с использованием различных технологий, таких как микроскопия, лазерная дифракция, фотонная корреляционная спектроскопия (PCS) и метод Култера.

Термин «гидроколлоид» относится к коллоидной системе, в которой гидрофильные коллоидные частицы (например, гидрофильные полимеры) диспергируются в воде. Гидроколлоидная система может существовать в гелевом состоянии или в зольном (жидком) состоянии. В суспензионных композициях гидроколлоиды действуют как загущающие, стабилизирующие и суспендирующие агенты. Не имеющие ограничительного характера примеры гидроколлоидов включают ксантановую камедь, гуммиарабик, гуаровую камедь, камедь бобов рожкового дерева, альгинат, крахмал, агар-агар, каррагенан, желатин, Avicel RC591® (смесь микрокристаллической целлюлозы и натрий-карбоксиметилцеллюлозы) и производные целлюлозы (например, натрий-карбоксиметилцеллюлоза). Предпочтительно гидроколлоид содержит ксантановую камедь или натрий-карбоксиметилцеллюлозу.

Используемый в настоящем документе термин «α-гидрокси-олопатадин» олопатадина относится к термину «(Z)-2-{11-[3-(диметиламино) пропилиден] -6,11-дигидродибенз[b,e]-оксепин-2} -2-гидроксиуксусная кислота».

Используемый в настоящем документе термин «E-изомер олопатадина» относится к термину «11-[(E)-3-(диметиламино)пропилиден]-6,11-дигидродибенз[b,e]-оксепин-2-уксусная кислота».

Используемый в настоящем документе термин «связанное с олопатадином соединение B» относится к «(Z)-3-{2-(карбоксиметил)дибензо[b,e]-оксепин-11(6H)-илиден}-N,N-диметилпропан-1-аминоксид».

Используемый в настоящем документе термин «8-DM» мометазона относится к термину «(9β, 11 β-эпокси-17α, 21-дигидрокси-16α-метил прегна-1,4-диен-3,20-дион)».

Используемый в настоящем документе термин «DMC» мометазона относится к термину «(21-хлор-9β, 11β-эпокси, 17α,-гидроксил-16α-метил-прегна-1,4-диен -3,20-дион)».

Используемый в настоящем документе термин «DMCF» мометазона относится к термину «(21-хлор-9β,11β-эпокси-16α-метил-3,20-диоксо-прегна-1,4-диен-17-илфуран-2-карбоксилат)».

Термин «начало действия» - это тот момент, когда пациенты могут разумно ожидать значимого снижения симптомов их аллергического ринита (например, значимое снижение ретроспективной оценки по шкале общих симптомов ринита (rTNSS), мгновенной оценки по шкале общих симптомов ринита (iTNSS) или ретроспективной оценки по шкале общих глазных симптомов (rTOSS)). По статистике, это первая временная точка после начала лечения, когда препарат демонстрирует изменение, большее, чем лечение плацебо от момента включения в исследование в первичной конечной точке эффективности. Эта статистически значимая разница между лекарственным средством и плацебо поддерживается в течение некоторого периода (например, в течение 4 часов), начиная с этого момента. *См.* «Guidance for Industry, Allergic Rhinitis: Clinical Development Programs for Drug Products», Министерство здравоохранения и социальных служб США, Управление по контролю за продуктами и лекарствами, Центр по оценке и исследованию лекарственных средств (CDER), апрель 2000 г.

Термин «более быстрое начало действия» относится в одном варианте осуществления настоящего изобретения к статистически значимому более быстрому уменьшению одного или нескольких параметров, связанных с лечением аллергического ринита у пациента, таких как статистически значимое более быстрое снижение ретроспективной оценки по шкале общих симптомов ринита (rTNSS), мгновенной оценки по шкале общих симптомов ринита (iTNSS) или ретроспективной оценки по шкале общих глазных симптомов (rTOSS) пациента.

Термин «реклама» относится к уведомлению, информированию и/или извещению одного или более лиц о информации (например, о эффективности или времени начала действия фармацевтического продукта для лечения или уменьшения симптомов), например, средствами массовой информации, включая, но не ограничиваясь этим, газетную, журнальную и интернет-рекламу, рекламные ролики и рекламные щиты. Используемый в настоящем документе термин «реклама» также включает заявление в маркировке для фармацевтического продукта о том, что фармацевтический продукт может лечить или уменьшать симптомы.

Термин «маркетинг» относится к акту или процессу продажи продукта, включая, но не ограничиваясь этим, любое предложение о продаже, или продажу продукта, а также рекламу.

Дозирующее устройство

Дозирующее устройство для назального введения человеку содержат (a) контейнер для фармацевтической композиции; (b) головку дозатора для выдачи фармацевтической композиции из контейнера, при этом головка дозатора содержит по меньшей мере насос или клапанный механизм, канал подачи и распылительное отверстие; (c) погружную трубку, проходящую вдоль продольной оси контейнера, причем погружная трубка имеет проксимальный конец, сообщающийся с головкой дозатора, и открытый дистальный конец, проходящий внутрь контейнера. Колпачок может быть включен или не включен в комплект.

Контейнер дозирующего устройства может быть круглым или овальным; предпочтительно, контейнер является круглым. Контейнер может дополнительно иметь плоское дно или, как правило, имеет дно конической формы. Конически сформированное дно наклонено вниз от боковой стенки контейнера к центру дна, причем центр является нижней точкой дна контейнера. Центр дна предпочтительно расположен вдоль продольной оси контейнера.

Внутри контейнера находится погружная трубка. В варианте осуществления изобретения контейнера с плоским дном дистальный (открытый) конец погружной трубки располагается вблизи плоского дна. В варианте осуществления изобретения контейнера конической формы дистальный конец погружной трубки расположен в части с конической формой (внизу в нижней точке) контейнера. Расположение дистального конца погружной трубки как можно ближе к нижней точке дна контейнера помогает избежать остатков мертвого объема в контейнере во время нескольких срабатываний (особенно когда контейнер близок к опустошению).

Как правило, дно конической формы может дополнительно иметь вспомогательное утолщение или углубленную под углом лунку, расположенную вокруг продольной оси, между стороной и центром контейнера, в результате чего центр обеспечивает еще более низкую точку внутренней части дна контейнера. Соответственно, лунка вмещает

дистальный конец погружной трубки для более эффективного уменьшения остатков мертвого объема.

Плоское дно, дно конической формы и дно конической формы с углубленной лункой, каждый из данных вариантов может помещаться и опираться на опорную чашу, имеющую плоское закрытое дно. Опорная чаша может защелкиваться на дне контейнера, где верхний открытый конец опорной чаши оборудован для размещения соответствующего дна контейнера.

Фиг. 1 иллюстрирует один вариант осуществления изобретения контейнера дозирующего устройства в соответствии с настоящим изобретением. Контейнер 110 имеет плоское дно 120. Плоское дно 120 контейнера 110 опирается на опорную чашу 140, которая имеет плоскую внешнюю нижнюю поверхность, для того чтобы закрепить контейнер для удобства хранения.

Фиг. 2 иллюстрирует еще один вариант осуществления изобретения контейнера дозирующего устройства. Контейнер 210 имеет дно конической формы 220, имеющее на внутренней части нижнюю точку 230. Нижняя точка 230 может вмещать остаточный объем фармацевтической композиции 260. Дно конической формы 220 показано установленным на опорную чашу 240, которая имеет плоскую нижнюю поверхность для фиксации контейнера в требуемом месте.

Погружная трубка 250 располагается внутри контейнера 210 и имеет дистальный (открытый) конец, расположенный в нижней точке 230 контейнера 210. Такая конкретная конфигурация дна конической формы 220, имеющая дистальный конец погружной трубки 250, приближенный насколько это возможно, к нижней точке 230 дна конической формы 220, позволяет при низких остаточных объемах фармацевтической композиции 260 при многочисленных срабатываниях дозирующего устройства обеспечить объем дозы, особенно в тех случаях, когда содержимое контейнера 210 близко к исчерпыванию.

Фиг. 3 иллюстрирует дополнительный вариант осуществления изобретения контейнера дозирующего устройства. Контейнер 310 имеет в целом дно конической формы 320, имеющее углубленную под углом лунку 325, расположенную вокруг продольной оси L контейнера 310. Лунка 325, углубляющаяся между стороной контейнера 310 и центром контейнера 310, образует центр, обеспечивающий нижнюю точку 330 для внутренней части дна контейнера 310. Аналогично вышеуказанному нижняя точка 330 может вмещать

остаточный объем фармацевтической композиции 360. Данный вариант осуществления изобретения снова показан установленным на опорную чашу 340, которая имеет плоскую нижнюю поверхность для фиксации контейнера в требуемом месте.

В еще одном дополнительном варианте осуществления изобретения контейнера дозирующего устройства, как показано на Фиг. 3, дно лунки 325 имеет расположенную внутри него канавку 365. Канавка 365 дополнительно углубляет внутреннюю часть дна лунки 325. В этом варианте осуществления изобретения размер канавки 365 не влияет на наружную часть дна лунки 325 (или контейнера 310). Как показано на Фиг. 3, наружную часть дна контейнера 310 принимает форму и контур лунки 325. Высота (или размер углубления) канавки 365 находится в пределах толщины стенки дна лунки 325 (и контейнера 310). Внутри лунки 325 канавка 365 проходит латерально поперек продольной оси L контейнера 310.

Внутри контейнера 310 находится погружная трубка 350. В варианте осуществления изобретения контейнера 310, имеющего только лунку 325 (то есть, без канавки 365 внутри лунки 325), дистальный (открытый) конец погружной трубки 350 расположен в нижней точке 330 лунки 325. В варианте осуществления изобретения контейнера 310, имеющего лунку 325 с находящейся в ней внутренней канавкой 365, дистальный (открытый) конец погружной трубки 350 проходит внутрь канавки 365 или проходит к внутренней части дна лунки 325 (как раз в верхней части канавки 365, как показано на Фиг. 3). Дно канавки 365, расположенное на продольной оси L контейнера 310, становится нижней точкой 330 для композиции 360 в контейнере 310. Погружная трубка 350, проходящая внутрь канавки 365 или проходящая до внутренней части дна лунки 325 (только на вершине канавки 365) позволяет обеспечить, чтобы низкие остаточные объемы фармацевтической композиции 360 при многочисленных срабатываниях дозирующего устройства обеспечивали достаточный объем дозы, особенно в тех случаях, когда содержимое контейнера 310 близко к исчерпыванию.

Фиг. 4А иллюстрирует поперечное сечение контейнера дозирующего устройства в еще одном дополнительном варианте осуществления изобретения. Фиг. 4В иллюстрирует вид снизу в перспективе наружного варианта осуществления изобретения контейнера дозирующего устройства, при этом наружный вариант осуществления изобретения контейнера, показанный на Фиг. 4В, может использоваться с одним или более внутренними вариантами осуществления изобретения контейнера, описанными выше и ниже (например,

наружный вариант осуществления изобретения контейнера, изображенного на Фиг. 4В может использоваться с внутренними вариантами осуществления изобретения контейнера, изображенного на Фиг. 3 или Фиг. 4А).

В поперечном сечении на Фиг. 4А контейнер 410 имеет дно конической формы 420, имеющее углубленную под углом лунку 425, расположенную вокруг продольной оси L контейнера 410. Лунка 425, углубляющаяся между стороной контейнера 410 и центром контейнера 410, образует центр, обеспечивающий нижнюю точку 430 для внутренней части дна контейнера 410. В этом варианте осуществления изобретения канавка 465 проходит ниже дна лунки 425 (показана пунктирными линиями на Фиг. 4А), углубляя нижнюю точку 430 внутренней части дна контейнера 410 ниже дна лунки 425.

В данном аспекте изобретения, когда канавка 465 проходит ниже дна лунки 425, требуется расширение наружной части дна контейнера 410. Соответственно, вспомогательное утолщение 470 расположено снаружи около дна лунки 425, как показано на Фиг. 4В, дополнительно углубляя наружную часть дна лунки 425. В этом варианте осуществления изобретения канавка 465 латерально проходит поперек продольной оси L контейнера 410 в размере, превышающем диаметр углубленной лунки 425. Как лучше всего проиллюстрировано на Фиг. 4В, наружная часть дна контейнера 410 принимает форму и контур вспомогательного утолщения 470, округленного вокруг (полукруглой) лунки 425.

Как показано на Фиг. 4А, погружная трубка 450 располагается внутри контейнера 410 и имеет дистальный (открытый) конец, проходящий внутрь канавки 465 или проходящий к дну лунки 425 (как раз в верхней части канавки 465, как показано на Фиг. 4А). Внутренняя часть дна канавки 465, расположенное на продольной оси L контейнера 410, становится нижней точкой 430 для композиции 460 в контейнере 410. Погружная трубка 450, проходящая внутрь канавки 465 или проходящая до дна лунки 425 (только на вершине канавки 465) позволяет обеспечить, чтобы низкие остаточные объемы фармацевтической композиции 460 при многочисленных срабатываниях дозирующего устройства обеспечивали объем дозы, особенно в тех случаях, когда содержимое контейнера 410 близко к исчерпыванию.

Как отмечено выше, наружный вариант осуществления изобретения контейнера 410, показанный на Фиг. 4В, может содержать внутренний вариант осуществления изобретения контейнера 410, показанного на Фиг. 4А, или может содержать внутренний вариант осуществления изобретения контейнера 310, показанного на Фиг. 3. Наружный вариант

осуществления изобретения, изображенный на Фиг. 4B, включающий вспомогательное утолщение 470, обеспечивает конструктивную опору для дна контейнера независимо от используемого внутреннего варианта осуществления изобретения контейнера. К примеру, на Фиг. 3, вспомогательное утолщение 470 обеспечивает конструктивную опору для наружной части дна контейнера 310, где толщина стенки дна лунки 325 уменьшается из-за канавки 365. Как проиллюстрировано на Фиг. 4A, вспомогательное утолщение 470 является необходимым, поскольку канавка 465 углубляется ниже нормального размера дна лунки 425. В данном аспекте изобретения, настоящее изобретение предусматривает прибавление вспомогательного утолщения к наружной части дна контейнера, независимо от характеристик внутренней части дна соответствующего контейнера.

Контейнер может быть изготовлен из любого полимерного вещества. В таких вариантах осуществления изобретения подходящие полимеры включают, но не ограничиваются ими, полиэтилен, полипропилен (PP), полистирол (PS), нейлон (Ny), поливинилхлорид (PVC), полиэтилентерефталат (PET), поликарбонат (PC), полиоксиметилен (POM), полисульфон (PSF), полиэфирсульфон (PES), полиакрилат (PAR) и полиамид (PA). В некоторых вариантах осуществления изобретения полимер представляет собой полиэтилен, в частности полиэтилен средней плотности (MDPE) (или разветвленный полиэтилен) или полиэтилен высокой плотности (HDPE) (или линейный полиэтилен). В одном варианте осуществления изобретения бутылка изготовлена из полиэтилена высокой плотности (HDPE).

Контейнер может иметь инертное покрытие на его внутренней поверхности для того, чтобы избежать какого-либо взаимодействия компонента контейнера с фармацевтическими композициями в соответствии с настоящим изобретением.

Дозирующее устройство в соответствии с настоящим изобретением дополнительно содержит колпачок, оборудованный для закрытия дозирующей головки дозирующего устройства. Колпачок изготовлена из полимерных веществ, которые описаны выше. Предпочтительно колпачок представляет собой колпачок Antilop, также известный как колпачок Anti-Loss On Priming. Колпачок имеет уплотнительный элемент, проходящий от внутренней части его верхней стенки, причем уплотнительный элемент обеспечивает уплотнение между колпачком и распылительным отверстием дозирующей головки. Конструктивное исполнение уплотнительного элемента вокруг дистального конца дозирующей головки и около распылительного отверстия дозирующей головки

предотвращает высыхание дистального конца дозирующей головки и предотвращает перебои в подаче фармацевтической композиции из дозирующей головки при случайном приведении в действие.

Фиг. 5А и 5В иллюстрируют поперечное сечение и частичный вид с пространственным разделением деталей, соответственно, защитного колпачка 510 в соответствии с настоящим изобретением на головке дозатора 515. Вид с пространственным разделением деталей, изображенный на Фиг. 5В представляет собой отдельную часть в соответствии с Фиг. 5А. Фиг. 5А и 5В иллюстрируют колпачок в закрытом, непроницаемом или герметичном положении на головке дозатора 515. Головка дозатора 515 может иметь форму усеченного конуса, но обычно имеет форму типичного привода для назального спрея.

Дистальный конец головки дозатора 515 содержит распылительное отверстие 517 в концевой или торцевой стенке 519 головки дозатора 515, при этом распылительное отверстие 517 располагается в конце канала подачи 521. На проксимальном конце головки дозатора 515 представлена приводная поверхность 523 для приведения в действие дозирующего устройства вместе с соединителем 525 для соединения головки дозатора 515 с насосом или клапаном (не показано). Рядом с концевой или торцевой стенкой 519 головки дозатора 515 расположена боковая стенка 527 головки дозатора 515, и между ними имеется закругленная кромка.

Колпачок 510 содержит уплотнительный элемент или втулку 530, которая выступает изнутри верхней стенки 532 колпачка 510. Уплотнительный элемент 530 может представлять собой кольцевой уплотнительный фланец или втулку. Уплотнительный элемент 530 сообщается герметично или плотно герметично с боковой стенкой 527 головки дозатора 515, когда колпачок 510 находится в закрытом положении. Уплотнительный элемент 530 может быть выполнен за одно целое с колпачком.

Уплотнительный элемент или втулка 530 могут иметь толщину, которая уменьшается, когда уплотнительный элемент выступает от внутренней части верхней стенки 532 колпачка 510, как легко показано на Фиг. 5В, где уплотнительный элемент 530 является более толстым на проксимальном конце 534 (в точке соединения с внутренней частью верхней стенки 532 колпачка 510), чем на дистальном конце 536. Уплотнительный элемент 530 обеспечивает гибкость для обеспечения уплотнения или герметичного соединения с боковой стенкой 527 головки дозатора 515. После закрытия колпачка 510

дистальный конец 536 уплотнительного элемента 530 соединяется с боковой стенкой 527 посредством фрикционной посадки для создания уплотнения или герметичной посадки. В одном варианте осуществления изобретения внутренний диаметр дистального конца 536 уплотнительного элемента 530 является меньшим, чем наружный диаметр боковой стенки 527 головки дозатора 515 в точке соединения уплотнительного элемента 530 с головкой дозатора 515 для того, чтобы обеспечить герметичную посадку между уплотнительным элементом 530 и головкой с дозатором 515. В этом случае благодаря гибкости дистального конца 536 уплотнительного элемента 530, дистальный конец 536 уплотнительного элемента 530 деформируется в радиальном направлении в тех случаях, когда колпачок 510 находится в закрытом положении.

Внутренняя часть колпачка 510 и/или наружная сторона боковой стенки 527 головки дозатора 515 могут дополнительно содержать один или более выступов 538, которые защелкиваются с зацепляющими фиксаторами, чтобы надежно удерживать колпачок 510 на головке дозатора 515 в тех случаях, когда колпачок 510 находится в закрытом положении. С колпачком 510 в зафиксированном закрытом положении на головке дозатора 515 внутренняя часть верхней стенки 532 колпачка 510 не контактирует с концевой стенкой 519 головки дозатора 515. Только уплотнительный элемент 530 контактирует плотно или герметично с боковой стенкой 527 головки дозатора 515.

Соответственно, когда колпачок 510 находится в закрытом положении, между концевой стенкой 519 головки дозатора 515, внутренней частью верхней стенки 532 колпачка 510 и уплотнительным элементом 530 находится только небольшое количество воздуха. Это количество воздуха предотвращает испарение и/или высыхание какой-либо жидкости внутри распылительного отверстия 517.

Фиг. 6 иллюстрирует один вариант осуществления изобретения дозирующего устройства 605 в соответствии с настоящим изобретением. Дозирующее устройство 605, показанное на Фиг. 6 содержит необязательный колпачок 611, контейнер 610, головку дозатора 615, насос 619 и погружную трубку 650 (не показано на Фиг. 6). Насос 619 является соответствующим требованиям для дозирования стабильной фиксированной дозы фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением из контейнера 610 через погружную трубку 650 (не показано на Фиг. 6) внутрь головки дозатора 615 и за пределы распылительного отверстия. Клапан может быть включен для выпуска композиции из распылительного отверстия в головке дозатора в виде спрея. Насос 619 может содержать

насос предварительного сжатия, такой как модель VP3 или VP7, или их модифицированную версию, изготовленную Valois SA. Например, дозирующее устройство 605 является соответствующим требованиям для дозирования назального спрея с равномерной дозировкой мометазона (например, мометазона фуроата) и олопатадина (например, олопатадина гидрохлорида) каждый раз, когда дозирующее устройство приводится в действие пользователем.

Дозирующее устройство 605 может содержать клапан для выпуска спрея стабильной фиксированной дозы композиции из распылительного отверстия. Клапаны могут содержать, но не ограничиваясь этим, непрерывные распылительные клапаны и дозирующие клапаны. Открытие и закрытие клапана облегчается нажатием на головку дозатора. Различные типы приведения в действие включают, но не ограничиваются этим, распылительные приводы, пенные приводы, струйные приводы и специальные приводы.

Как дополнительно более подробно описано ниже, в некоторых вариантах осуществления изобретения дозирующее устройство является соответствующим требованиям для дозирования около 100 мкл фармацевтической композиции при каждом приведении в действие, при этом одно приведение в действие дозирует около 665 мкг олопатадина гидрохлорида и около 25 мкг или около 50 мкг мометазона фуроата, предпочтительно 25 мкг мометазона фуроата.

Фармацевтическая композиция

Фармацевтическая композиция для назального введения человеку может содержать от около 0,001% по массе до около 0,075% по массе мометазона, его сложного эфира (например, мометазона фуроата) или его соли, и от около 0,5% по массе до около 0,8% по массе олопатадина или его соли (например, олопатадина гидрохлорида). Фармацевтическая композиция является стабильной и, как правило, содержит фиксированную дозу мометазона, его сложного эфира (например, мометазона фуроата) или его соли, и олопатадина или его соли (например, олопатадина гидрохлорида).

Фармацевтическая композиция может быть в форме раствора или суспензии. В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения композиция находится в форме суспензии (такой как однофазная суспензия), при этом мометазон, его сложный эфир (например, мометазона фуроат) или его соль присутствуют в форме частиц, а олопатадин

или его соль (например, олопатадина гидрохлорид) присутствуют в растворенной форме. Мометазон, его сложный эфир (например, мометазона фуроат) или его соль, и олопатадин или его соль (например, олопатадина гидрохлорид) могут присутствовать при массовом соотношении от около 1:3 до около 1:106, или от около 1:5 до около 1:53, или, предпочтительно, от около 1:5 до около 1:36.

Композиция предпочтительно также содержит гидроколлоид. В одном варианте осуществления изобретения композиция представляет собой суспензию и содержит гидроколлоид в достаточном количестве для предотвращения разделения фаз (то есть разделения частиц и раствора) после 3 или 6 месяцев хранения при температуре 25 ± 2 °C и относительной влажности (RH) 60 ± 5%, или при температуре 40 ± 2 °C и относительной влажности (RH) 75% ± 5%. В одном варианте осуществления изобретения водная фармацевтическая композиция представляет собой однофазную суспензию, которая остается однофазной суспензией даже после 3 или 6 месяцев хранения при температуре 25 ± 2 °C и относительной влажности 60 ± 5%, или при температуре 4 ± 2 °C и относительной влажности 75% ± 5%.

Термин «стабильный», используемый в связи с водными суспензиями, относится к композиции, которая при встряхивании и последующем хранении в течение по меньшей мере 24 часов в условиях окружающей среды не показывает разделение фаз при визуальном осмотре. Предпочтительно, такая стабильная композиция не показывает разделения фаз в течение по меньшей мере 3 дней или по меньшей мере 5 дней, или по меньшей мере 7 дней. В одном аспекте изобретения «стабильная» композиция демонстрирует после встряхивания (например, в течение 1 минуты) и визуального осмотра отсутствие образования комков и общее содержание примесей не более чем 1,0% после хранения в условиях окружающей среды (при температуре около 25 °C и относительной влажности около 60%) в течение по меньшей мере 6 месяцев.

Содержание лекарственного средства и примесей может быть определено с помощью различных аналитических методов, таких как ВЭЖХ, ЖХ-МС и ТСХ.

Было отмечено, что когда были приготовлены различные фармацевтические композиции для введения в нос, содержащие мометазон, его сложный эфир или его соль и олопатадин или его соль, то такие композиции, как правило, показывали физическое разделение в суспензионной композиции. Эта физическая нестабильность далее приводит к отсутствию однородности дозы. Неожиданно было обнаружено, что добавление

гидроколлоида в определенных концентрациях (например, при концентрации по меньшей мере около 0,1% по массе) в суспензионную композицию дает физически стабильную композицию (без разделения), которая является подходящей для назального введения.

В другом варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция представляет собой стабильную фиксированную дозу, водную фармацевтическую суспензионную композицию для назального введения человеку, при этом композиция содержит от около 0,025% по массе до около 0,05% по массе мометазона, его сложного эфира (например, мометазона фуроата) или его соли, и от около 0,6% по массе до около 0,7% по массе олопатадина или его соли (например, олопатадина гидрохлорида) и гидроколлоид.

В еще одном другом варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция представляет собой стабильную фиксированную дозу, водную фармацевтическую суспензионную композицию для назального введения человеку, при этом композиция содержит от около 0,025% по массе до около 0,05% по массе мометазона, его сложного эфира (например, мометазона фуроата) или его соли, и от около 0,6% по массе до около 0,7% по массе олопатадина или его соли (например, олопатадина гидрохлорида) и гидроколлоид, который содержит натрий-карбоксиметилцеллюлозу и ксантановую камедь. Гидроколлоид может присутствовать в концентрации по меньшей мере около 0,1% по массе композиции.

В еще одном другом варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция представляет собой стабильную фиксированную дозу, водную фармацевтическую суспензионную композицию для назального введения человеку, содержащую от около 0,025% по массе до около 0,05% по массе мометазона, от около 0,6% по массе до около 0,7% по массе олопатадина гидрохлорида и гидроколлоид, который содержит ксантановую камедь. Ксантановая камедь может присутствовать в концентрации по меньшей мере около 0,1% по массе или предпочтительно от около 0,3% по массе до около 3% по массе композиции.

В еще одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция представляет собой стабильную фиксированную дозу, водную фармацевтическую суспензионную композицию для назального введения человеку, содержащую от около 0,025% по массе до около 0,05% по массе мометазона, от около 0,6% по массе до около 0,7% по массе олопатадина гидрохлорида и гидроколлоид, который содержит натрий-

карбоксиметилцеллюлозу. Натрий-карбоксиметилцеллюлоза может присутствовать в концентрации по меньшей мере около 0,1% по массе или предпочтительно от около 0,1% по массе до около 3% по массе композиции.

В еще одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция представляет собой стабильную водную фармацевтическую композицию с фиксированной дозой в форме суспензии для назального введения человеку, содержащую мометазон, его сложный эфир или его фармацевтически приемлемую соль (например, мометазона фуроат), олопатадин или его фармацевтически приемлемую соль (например, олопатадина гидрохлорид), гидроколлоид (например, при концентрации по меньшей мере около 0,1% по массе композиции) и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Специалисту в данной области также будет понятно, что для улучшения физических свойств, проявлений или запахов композиции в соответствии с настоящим изобретением, при необходимости, могут быть добавлены одно или более дополнительных фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества включают, но не ограничиваются ими, хелатирующие агенты, консерванты, буферы, поверхностно-активные вещества, изотонические вещества, маскирующие вкус средства, антиоксиданты, увлажнители, регуляторы pH, и любую комбинацию любого из вышеперечисленных.

Подходящие поверхностно-активные вещества, которые могут быть использованы для получения водной композиции для назального спрея, могут включать одно или более анионных, катионных, неионных или цвиттерионных поверхностно-активных веществ. Примеры подходящих поверхностно-активных веществ, которые могут быть использованы в водной суспензии для назального спрея, могут быть выбраны, но не ограничиваясь этим, из следующего: полиэтоксилированные сорбитановые производные, такие как полисорбаты, их этоксилаты эфира, полученные реакцией сорбитановых эфиров с этиленоксидом, полиоксиэтиленалкилфенол, полиоксиэтиленцетиловый эфир, полиоксиэтиленалкилариловый эфир, полиоксиэтиленмонолаурат, полиоксиэтиленовое растительное масло, полиоксиэтиленсорбитанмонолаурат, полиоксиэтиленовые эфиры или смешанные жирные и смоляные кислоты, производное полиоксиэтиленсорбитланолина, полиоксиэтилентридециловый эфир, полиоксиэтиленсорбитановые сложные эфиры смешанных жирных и смоляных кислот, полиоксиэтиленсорбитанмоностеарат, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат, полиоксиэтиленмоностеарат,

полиоксиэтиленстеариловый эфир, полиоксиэтиленовый олеиловый эфир, полиоксиэтилен тридециловый эфир, полиоксиэтиленовый жирный спирт, полиоксиэтиленалкиламин, монопальмитат полиоксиэтиленгликоля, монопальмитат полиоксиэтиленсорбитана, полиоксиэтиленцетиловый эфир, полиоксиэтиленоксипропиленстеарат, полиоксиэтиленлауриловый эфир, производное полиоксиэтиленланолина, олеат натрия, производное четвертичного аммония, олеиновокислый калий, N-цетил N-этилморфолиния этосульфат, лаурилсульфат натрия или их смеси. Предпочтительными поверхностно-активными веществами являются полиэтоксилированные производные сорбитана (такие как полисорбат 80). Количество поверхностно-активного вещества может варьировать от около 0,001% до около 1% по массе по отношению к общей массе композиции.

Для того, чтобы улучшить способность водной суспензии назального спрея быть хорошо переносимой при нанесении на слизистую оболочку носа, является предпочтительным сформулировать ее как изотоническую. Осмоляльность может быть установлена изменением количества веществ, присутствующих в водной суспензии для назального спрея помимо мометазона, олопатадина и любых других присутствующих веществ, и/или путем добавления изотонического вещества, предпочтительно физиологически приемлемой соли, такой как, например, хлорид натрия или хлорид калия, или физиологически переносимого полиола, такого как, например, сахарный спирт, в частности сорбит или глицерин, в концентрации, необходимой для получения изотоничности.

Примеры подходящих консервантов, которые могут быть использованы в водной суспензии для назального спрея, включают, но не ограничиваются этим, бензиловый спирт, галогениды четвертичного аммония, фенилкарбинол, тимеросал и динатрия эдетат. Предпочтительными являются галогениды четвертичного аммония. Подходящие консерванты – галогениды четвертичного аммония включают поликватерний-1 и галогениды бензалкония. Предпочтительные галогениды бензалкония включают бензалкония хлорид и бензалкония бромид. Количество консерванта, присутствующего в водной суспензии для назального спрея, может варьировать от около 0,005% до около 0,2% по массе по отношению к общей массе композиции. Предпочтительно, консервант присутствует в концентрации около 0,02% по массе по отношению к общей массе композиции.

Примеры подходящих хелатирующих агентов, которые могут быть использованы в водной суспензии для назального спрея, включают, но не ограничиваются этим, динатрия эдетат (EDTA), тринатрия эдетат, тетранатрия эдетат и диэтиламинпентаацетат, предпочтительно EDTA. Количество хелатирующего агента, присутствующего в водной суспензии для назального спрея, может варьировать от около 0,0002% по массе до около 0,5% по массе по отношению к общей массе композиции.

Примеры подходящих буферов, которые могут быть использованы в водной суспензии для назального спрея, включают, но не ограничиваются этим, лимонную кислоту, уксусную кислоту, фумаровую кислоту, соляную кислоту, яблочную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту, пропионовую кислоту, серную кислоту, винную кислоту, фосфатные соли (например, двухосновный фосфат натрия, такой как двухосновный гептагидрат фосфата натрия) или их комбинации. Суспензия в соответствии с настоящим изобретением может содержать количество буфера, достаточного для поддержания pH композиции от около 3 до около 6. Предпочтительно количество буфера находится в пределах от около 0,005% до около 1% по массе по отношению к общей массе композиции.

Примеры подходящих подсластителей/маскирующих вкус веществ, которые могут быть использованы в водной суспензии для назального спрея, включают, но не ограничиваются ими, сукралозу, тауматин, сахарозу, сахарин (включая соли, такие как соли натрия и кальция), фруктозу, глюкозу, декстрозу, кукурузный сироп, аспартам, ацесульфам-К, ксилит, сорбит, эритрит, глицирризинат аммония, неотам, маннит, эвкалиптовое масло, камфору и натуральные или искусственные ароматизаторы или вкусовые добавки (например, ментол, мята, ваниль, апельсин и т.д.), или комбинации двух или более таких веществ. Особенно предпочтительным средством, маскирующим вкус, является сукралоза. Количество подсластителя/маскирующего вкус вещества, присутствующего в водной суспензии для назального спрея, может варьировать от около 0,01% до около 1% по массе по отношению к общей массе композиции.

Примеры подходящих антиоксидантов, которые могут быть использованы в водной суспензии для назального спрея, включают, но не ограничиваются этим, аскорбиновую кислоту, альфа-токоферол (витамин-Е), бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, глутатион и любую комбинацию любого из вышеперечисленных. Количество антиоксидантов, присутствующего в водной суспензии для назального спрея,

может варьировать от около 0,0002% до около 0,5% по массе по отношению к общей массе композиции.

Примеры подходящих увлажнителей, которые могут быть использованы в водной суспензии для назального спрея, включают, но не ограничиваются этим, глицерин, сорбит, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль или их смеси, которые смешивают с подходящим увлажняющим наполнителем, таким как вода. Количество увлажнителя, присутствующего в водной суспензии для назального спрея, может варьировать от около 0,0002% до около 0,5% по массе по отношению к общей массе композиции.

Подходящие средства для регулирования pH содержат, но не ограничиваются ими, гидроксид натрия и хлористоводородную кислоту.

Фармацевтическая композиция для назального введения может иметь pH от около 3,3 до около 4,1 или от около 3,5 до около 3,9. Авторы изобретения обнаружили, что олопатадина гидрохлорид кристаллизуется из комбинации водной суспензии с фиксированной дозировкой при pH от 5 до 5,5. Тем не менее, олопатадина гидрохлорид остается растворенным в водной суспензии при pH от около 3,3 до около 4,1.

Водная фармацевтическая композиция предпочтительно, по существу, не содержит кристаллов олопатадина гидрохлорида. В одном варианте осуществления изобретения водная фармацевтическая композиция содержит менее 2%, менее 1%, менее 0,5%, менее 0,2% или менее 0,1% кристаллического олопатадина гидрохлорида, исходя из 100% общей массы олопатадина гидрохлорида в композиции. В другом варианте осуществления изобретения водная фармацевтическая композиция по существу не содержит кристаллов олопатадина гидрохлорида после 3 или 6 месяцев хранения при температуре 25 ± 2 °C и относительной влажности 60 ± 5%, или при температуре 40 ± 2 °C и относительной влажности 75% ± 5%. В еще одном варианте осуществления изобретения водная фармацевтическая композиция содержит менее 2%, менее 1%, менее 0,5%, менее 0,2% или менее 0,1% кристаллического олопатадина гидрохлорида, исходя из 100% общей массы олопатадина гидрохлорида в композиции, после 3 или 6 месяцев хранения при температуре 25 ± 2 °C и относительной влажности 60 ± 5% или при температуре 40 ± 2 °C и относительной влажности 75% ± 5%.

Осмоляльность композиции может находиться в диапазоне от около 200 мОсм/кг до около 400 мОсм/кг, или от около 250 мОсм/кг до около 350 мОсм/кг. Вязкость композиции

может варьироваться от около 10 сП до около 200 сП или предпочтительно от около 20 сП до около 150 сП. Вязкость может быть определена различными известными инструментами, такими как динамический реометр или вискозиметр Брукфильда. В предпочтительном варианте осуществления изобретения вязкость определяют с помощью вискозиметра Брукфильда путем измерения передачи крутящего момента через образец с использованием вращающегося шпинделя.

В еще одном аспекте изобретения фармацевтическая композиция находится в форме суспензии и содержит мометазон, его сложный эфир или его соль, предпочтительно мометазона фуроат, в частицах со средним размером частиц в диапазоне от около 1 мкм до около 20 мкм, или предпочтительно от около 1 мкм до около 15 мкм. В одном аспекте изобретения суспензионная фармацевтическая композиция имеет средний размер частиц менее 15 мкм при определении с использованием технологии микроскопии.

В еще одном аспекте изобретения фармацевтическая композиция, когда она подается в дозирующем устройстве, может иметь форму распыла с самой длинной осью около 15-75 мм, самой короткой осью около 10-65 мм и эллиптичностью около 1-2.

В еще одном другом варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция представляет собой стабильную фиксированную дозу, водную фармацевтическую композицию для назального введения человеку, при этом композиция содержит от около 0,001% по массе до около 0,075% по массе мометазона фуроата моногидрата, и от около 0,5% по массе до около 0,8% по массе олопатадина гидрохлорида.

В еще одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция представляет собой стабильную фармацевтическую композицию с фиксированной дозой в форме суспензии для назального введения человеку, содержащую мометазона фуроат моногидрат, олопатадина гидрохлорид и гидроколлоид, который содержит ксантановую камедь с концентрацией около 0,3% по массе композиции, при этом композиция имеет pH от около 3,5 до около 3,9.

В еще одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция представляет собой стабильную фармацевтическую композицию с фиксированной дозой в форме суспензии для назального введения человеку, содержащую мометазона фуроат моногидрат, олопатадина гидрохлорид и гидроколлоид, который содержит натрий-

карбоксиметилцеллюлозу с концентрацией около 0,5% по массе композиции, при этом композиция имеет pH от около 3,5 до около 3,9.

В еще одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция представляет собой стабильную фармацевтическую водную суспензионную композицию с фиксированной дозой для назального введения человеку, при этом композиция содержит (1) около 0,025% по массе мометазона фуроата моногидрата, (2) около 0,665% по массе олопатадина гидрохлорида, (3) гидроколлоид, выбранный из около 0,3% по массе ксантановой камеди и около 0,5% по массе натрий-карбоксиметилцеллюлозы, (4) около 0,02% по массе бензалкония хлорида, (5) около 0,4% по массе хлорида натрия, (6) около 0,01% по массе динатрия эдетата, (7) около 0,94% по массе гептагидрата фосфата натрия и (8) около 0,01% по массе полисорбата 80.

В еще одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция представляет собой стабильную фармацевтическую водную суспензионную композицию с фиксированной дозой для назального введения человеку, при этом композиция содержит (1) около 0,050% по массе мометазона фуроата моногидрата, (2) около 0,665% по массе олопатадина гидрохлорида, (3) гидроколлоид, выбранный из около 0,3% по массе ксантановой камеди и около 0,5% по массе натрий-карбоксиметилцеллюлозы, (4) около 0,02% по массе бензалкония хлорида, (5) около 0,4% по массе хлорида натрия, (6) около 0,01% по массе динатрия эдетата, (7) около 0,94% по массе гептагидрата фосфата натрия и (8) около 0,01% по массе полисорбата 80.

В еще одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция представляет собой стабильную фармацевтическую водную суспензионную композицию с фиксированной дозой для назального введения человеку, при этом композиция содержит (1) около 0,025% по массе мометазона фуроата моногидрата, (2) около 0,665% по массе олопатадина гидрохлорида, (3) гидроколлоид, выбранный из около 0,3% по массе ксантановой камеди и около 0,5% по массе натрий-карбоксиметилцеллюлозы, (4) от около 1% по массе до около 1,2% по массе смеси микрокристаллической целлюлозы и натрий-карбоксиметилцеллюлозы, (5) около 0,02% по массе бензалкония хлорида, (6) около 0,4% по массе хлорида натрия, (7) около 0,01% по массе динатрия эдетата, (8) около 0,94% по массе гептагидрата фосфата натрия и (9) около 0,01% по массе полисорбата 80.

В еще одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция представляет собой стабильную фармацевтическую водную суспензионную композицию с

фиксированной дозой для назального введения человеку, при этом композиция содержит (1) около 0,050% по массе мометазона фуроата моногидрата, (2) около 0,665% по массе олопатадина гидрохлорида, (3) гидроколлоид, выбранный из около 0,3% по массе ксантановой камеди и около 0,5% по массе натрий-карбоксиметилцеллюлозы, (4) от около 1% по массе до около 1,2% по массе смеси микрокристаллической целлюлозы и натрий-карбоксиметилцеллюлозы, (5) около 0,02% по массе бензалкония хлорида, (6) около 0,4% по массе хлорида натрия, (7) около 0,01% по массе динатрия эдетата, (8) около 0,94% по массе гептагидрата фосфата натрия и (9) около 0,01% по массе полисорбата 80.

В еще одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция представляет собой стабильную суспензию, подходящую для назального введения человеку, содержащую (a) водный растворитель, (b) частицы мометазона фуроата, взвешенные в растворителе, при этом частицы имеют средний размер частиц от около 1 до около 20 мкм, (c) растворенный в растворителе олопатадина гидрохлорид и (d) гидроколлоид, при этом суспензия имеет вязкость в диапазоне от около 20 сП до около 150 сП. В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения суспензия имеет pH около 3,5-3,9 и осмоляльность в диапазоне от около 250 мОсм/кг до около 350 мОсм/кг. В одном варианте осуществления изобретения суспензия дополнительно содержит хелатирующий агент, консервант, буфер, поверхностно-активное вещество, изотоническое вещество и необязательно вещество, регулирующее pH.

Предпочтительно суспензии имеют только одну фазу (то есть, они предпочтительно представляют собой однофазную суспензию).

В дополнительном варианте осуществления изобретения дозирующее устройство, содержащее фармацевтическую композицию, предоставляется в комплекте с листовкой-вкладышем в упаковке, содержащей инструкции об использовании фармацевтической композиции.

В дополнительном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция, когда она подается из дозирующего устройства, может обеспечить форму распыла с самой длинной осью около 15-75 мм, самой короткой осью около 10-65 мм и эллиптичностью около 1-2. Форма распыла может быть определена различными известными методами, такими как ADSA с установкой NSPUA (система Innova), а распределение размера капель спрея может быть определено различными известными методами, такими как Malvern Spraytec с установкой NSPUA (система Innova).

Ниже описывается типичная процедура для характеристики распределения размера капель спрея. Распылитель загружают композицией, которая описана выше, и заливают исполнительным насосом при помощи привода до тех пор, пока из сопла распылителя не появится мелкодисперсный туман. Коммерчески доступный лазерный дифракционный прибор устроен так, что сопло находится на расстоянии 3 см или 6 см ниже лазерного луча лазерного дифракционного прибора. Насос приводится в действие приводом с постоянным усилием. Полученный спрей композиции пересекает лазерный луч. Данные собираются для D_{10}, D_{50}, D^{90}, SPAN и % объем <10 мкм. Рассчитываются средние значения для каждого из этих параметров для трех спреев.

Фармацевтическая композиция может быть введена с помощью дозирующего устройства для лечения ринита. В одном варианте осуществления изобретения каждый спрей обеспечивает (i) мометазона фуроат моногидрат, эквивалентный около 25 мкг мометазона фуроата, и (ii) олопатадина гидрохлорид, эквивалентный около 600 мкг оксипатадина (например, 665 мкг оксипатадина гидрохлорида). В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения человеку, страдающему аллергическим ринитом, вводят два спрея фармацевтической композиции из дозирующего устройства два раза в сутки. В другом варианте осуществления изобретения человеку, страдающему аллергическим ринитом, назально вводится 100 мкг мометазона фуроата и 1330 мкг олопатадина гидрохлорида два раза в сутки с использованием дозирующего устройства. В еще одном варианте осуществления изобретения человеку, страдающему аллергическим ринитом, назально вводится 200 мкг мометазона фуроата и 2660 мкг олопатадина гидрохлорида ежедневно с использованием дозирующего устройства. Ринит включает, но не ограничивается этим, раздражение и воспаление слизистой оболочки внутри носа и связанные с этим назальные и неназальные симптомы. Он включает аллергический ринит, стойкий ринит, круглогодичный ринит, сезонный ринит, хронический ринит, медикаментозный ринит, вазомоторный ринит, инфекционный ринит, вегетативный ринит, гормональный ринит, лекарственный ринит, атрофический ринит и вкусовой ринит. Предпочтительно он включает аллергический ринит, круглогодичный ринит, стойкий ринит, сезонный ринит и связанные с этим назальные и неназальные симптомы.

Назальные и неназальные симптомы, связанные с аллергическим ринитом, включают в себя чихание, носовой зуд, ринорею (насморк), носовую обструкцию, кашель, окулярный зуд, избыточное слезотечение, головную боль, усталость, простуду (также

известную как назофарингит, ринофарингит, острый насморк или ОРВИ), недомогание и когнитивные нарушения.

Фармацевтическая композиция может содержать одно или более дополнительное фармацевтическое активное вещество (веществ), выбранных из терапевтической категории, но не ограничиваясь ими, нестероидных противовоспалительных веществ, противоотечных средств и любой комбинации любого из вышеперечисленных.

В одном аспекте изобретения фармацевтическая композиция содержит от около 0,001% по массе до около 0,075% по массе мометазона, его сложного эфира (например, мометазона фуроата) или его соли в форме частиц, и от около 0,5% по массе до около 0,8% по массе олопатадина или его соли (например, олопатадина гидрохлорида) в растворенной форме. В этом аспекте изобретения композиция может дополнительно содержать гидроколлоидную систему, например, в количестве, достаточном для ингибирования разделения фаз в течение по меньшей мере 24 часов при хранении при 25 ± 2 °C и относительной влажности 60 ± 5%. В одном варианте осуществления изобретения композиция при хранении в течение 12 месяцев при 25 ± 2 °C и относительной влажности 60% ± 5% в дозирующем устройстве имеет одно или более из следующих свойств:

(i) композиция содержит не более 1% общего количества примесей (после хранения);

(ii) композиция содержит не более 1% DMC (после хранения);

(iii) композиция содержит не более 1% DMCF (после хранения);

(iv) композиция содержит не более 1% α-гидрокси-олопатадина (после хранения);

(v) композиция содержит не более 1% E-изомера олопатадина (после хранения);

(vi) композиция содержит не более 1% связанного с олопатадином соединения B (после хранения); и/или

(vii) композиция содержит не более 0,42% других примесей олопатадина (после хранения).

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

Изобретатели также неожиданно обнаружили, что назальное введение фармацевтической композиции мометазона, его сложного эфира (например, мометазона фуроата) или его соли, и олопатадина или его соли (такой как олопатадина гидрохлорид) обеспечивает более быстрое начало действия в плане уменьшения симптомов, связанных с аллергическим ринитом, таких как сезонный аллергический ринит или круглогодичный аллергический ринит, по сравнению с монотерапией олопатадина гидрохлоридом или монотерапией мометазона фуроатом. В частности, фармацевтическая композиция обеспечивает более быстрое уменьшение назальных симптомов, таких как заложенность носа, ринорея, зуд и чихание. Фармацевтическая композиция может также обеспечивать более быстрое начало действия относительно глазных симптомов, таких как окулярный зуд, слезотечение/слезящиеся глаза и покраснение глаз. Начало действия может быть менее, чем 30 минут, например, в течение около 15 минут, например, в течение около 10 минут. Один из вариантов осуществления изобретения представляет собой способ лечения аллергического ринита у пациента (например, человека), нуждающегося в этом, включающий назальное введение пациенту эффективного количества фармацевтической композиции с фиксированной дозой, например, из описанного выше дозирующего устройства, в котором фармацевтическая композиция содержит мометазон, его сложный эфир или его соль, и олопатадин или его соль. Предпочтительно, композиция вводится назально в виде 1 или 2 спреев на ноздрю пациента по меньшей мере один раз в сутки. Каждый спрей предпочтительно содержит мометазон, его сложный эфир или его соль, и олопатадин или его соль в массовом соотношении от около 1:5 до около 1:60, например, в массовом соотношении от около 1:12 до около 1:53, от около 1:13,3 до около 1:50, или от около 1:18 до около 1:40 (из расчета на эквивалентную массу чистого олопатадина). В одном конкретном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция с фиксированной дозой представляет собой суспензию, в которой мометазон, его сложный эфир или его соль присутствуют в виде частиц, а олопатадин или его соль присутствуют в растворенной форме.

Еще один вариант осуществления изобретения представляет собой способ обеспечения более быстрого начала облегчения симптомов, связанных с аллергическим ринитом, у человека, который в этом нуждается, включающий назальное введение два раза в сутки, два спрея на ноздрю, фармацевтической композиции с фиксированной дозой, например, из описанного выше дозирующего устройства, в котором фармацевтическая

композиция содержит мометазон, его сложный эфир или его соль (например, мометазона фуроат), и олопатадин, его соль (например, олопатадина гидрохлорид). Этот способ может обеспечить более быстрое начало уменьшения одного или более симптомов по сравнению с введением мометазона, его сложного эфира или его соли в монотерапии, или олопатадина или его соли в монотерапии. Каждый спрей может содержать мометазон, его сложный эфир или его соль, и олопатадин или его соль в массовом соотношении от около 1:5 до около 1:60 (например, массовое соотношение от около 1:12 до около 1:53, от около 1:13,3 до около 1:50 или от около 1:18 до около 1:40) (в расчете на эквивалентную массу чистого олопатадина) (например, каждый спрей содержит около 12,5 мкг, около 25 мкг, около 37,5 мкг, около 50 мкг или около 62,5 мкг мометазона, его сложного эфира или его соли (например, около 50 мкг мометазона фуроата) и олопатадина гидрохлорид, эквивалентно около 300 мкг, около 450 мкг, около 600 мкг, около 750 мкг или около 900 мкг олопатадина (например, около 665 мкг олопатадина гидрохлорида)). Введение может обеспечить уменьшение от одного или более симптомов в течение 30 минут, например, в течение 15 минут или 10 минут. В другом варианте осуществления изобретения введение может обеспечить облегчение одного или более симптомов аллергического ринита (таких как назальные симптомы) у пациента, подвергнутого воздействию в камере воздействия факторов окружающей среды (EEC) (таких как пыльца амброзии в концентрации 3500±500 частиц/м3 в течение 6 часов) менее чем 15 минут, например, в течение около 10 минут.

В одном варианте осуществления изобретения способы в настоящем документе обеспечивают более быстрое начало действия для облегчения назальных симптомов у пациента. В другом варианте осуществления изобретения способы в настоящем документе обеспечивают более быстрое начало действия для облегчения глазных симптомов у пациента.

В одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция обеспечивает более быстрое начало действия для облегчения назальных симптомов у пациента. В еще одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция обеспечивает более быстрое начало действия для облегчения глазных симптомов у пациента.

Еще один вариант осуществления изобретения представляет способ лечения человека, страдающего аллергическим ринитом, включающий этап введения пациенту фармацевтической композиции в виде назального введения два раза в сутки двух спреев на

ноздрю, например, из описанного выше дозирующего устройства, при этом (i) фармацевтическая композиция обеспечивает начало действия в течение 15 минут для лечения аллергического ринита и (ii) каждый спрей фармацевтической композиции содержит около 25 мкг мометазона фуроата и около 665 мкг олопатадина гидрохлорида.

Еще одним вариантом осуществления является способ лечения человека, страдающего аллергическим ринитом, включающий следующие этапы:

(a) назначение пациенту (например, человеку) фармацевтической композиции с фиксированной дозой для назального введения два раза в сутки двух спреев на ноздрю, необязательно в сочетании с описанным выше дозирующим устройством, при этом фармацевтическая композиция с фиксированной дозой содержит мометазон, его сложный эфир или его соль, (например, мометазона фуроат) и олопатадин или его соль (например, олопатадина гидрохлорид), и каждый спрей содержит мометазон, его сложный эфир или его соль, и олопатадин или его соль в массовом соотношении от около 1:5 до около 1:60 (например, массовое соотношение от около 1:12 до около 1:53, от около 1:13,3 до около 1:50 или от около 1:18 до около 1:40) (в расчете на эквивалентную массу чистого олопатадина) (например, каждый спрей содержит около 12,5 мкг, около 25 мкг, около 37,5 мкг, около 50 мкг или около 62,5 мкг мометазона, его сложного эфира или его соли (например, около 50 мкг мометазона фуроата) и олопатадина гидрохлорид, эквивалентно около 300 мкг, около 450 мкг, около 600 мкг, около 750 мкг или около 900 мкг олопатадина (например, около 665 мкг олопатадина гидрохлорида)),

при этом назначение выполняется в соответствии с (i) маркетингом фармацевтической композиции, необязательно в комбинации с дозирующим устройством, описанным выше, как (A), обеспечивающей более быстрое начало действия (например, начало действия в течение менее 30 минут, например в течение 15 минут, например, в течение 10 минут) для облегчения одного или более симптомов (например, назальных симптомов) аллергического ринита, чем назальное введение мометазона, его сложного эфира или его соли (например, 25 или 50 мкг мометазона фуроата) или олопатадина или его соли (например, 665 мкг олопатадина гидрохлорида) в монотерапии, (B) обеспечивающей облегчение одного или более симптомов аллергического ринита в течение 15 минут (или 30 минут), (C) обеспечивающей более быстрое начало действия (например, в течение 15 минут, например, в течение около 10 минут) для облегчения одного или более симптомов (например, назальных симптомов) аллергического ринита у пациентов, подвергшихся

воздействию в камере воздействия факторов окружающей среды (EEC) (например, пыльцой амброзии с концентрацией 3500±500 частиц/м^3 в течение 6 часов), чем назальное введение мометазона, его сложного эфира или его соли, или только олопатадина или его соли в монотерапии, и/или (D) обеспечивающей облегчение одного или более симптомов аллергического ринита (например, назальных симптомов) у пациентов, подвергнутых воздействию в камере воздействия факторов окружающей среды (EEC) (например, пыльцой амброзии с концентрацией 3500±500 частиц/м^3 в течение 6 часов) в течение 15 минут, например, в течение около 10 минут и (ii) диагностикой пациента, страдающего аллергическим ринитом; и

(b) введение назначенной фармацевтической композиции пациенту, необязательно с использованием дозирующего устройства, описанного выше. В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения каждый спрей фармацевтической композиции с фиксированной дозой обеспечивает 25 мкг мометазона фуроата и 665 мкг олопатадина гидрохлорида.

Еще одним вариантом осуществления изобретения является способ лечения человека, страдающего аллергическим ринитом (например, сезонным аллергическим ринитом или круглогодичным аллергическим ринитом), включающий этап введения пациенту назначенной фармацевтической композиции с фиксированной дозой для назального введения два раза в сутки двух спреев на ноздрю, необязательно с использованием описанного выше дозирующего устройства, при этом фармацевтическая композиция с фиксированной дозой содержит мометазон, его сложный эфир или его соль, (например, мометазона фуроат) и олопатадин или его соль (например, олопатадина гидрохлорид), и каждый спрей содержит мометазон, его сложный эфир или его соль, и олопатадин или его соль в массовом соотношении от около 1:5 до около 1:60 (например, массовое соотношение от около 1:12 до около 1:53, от около 1:13,3 до около 1:50 или от около 1:18 до около 1:40) (в расчете на эквивалентную массу чистого олопатадина) (например, каждый спрей содержит около 12,5 мкг, около 25 мкг, около 37,5 мкг, около 50 мкг или около 62,5 мкг мометазона, его сложного эфира или его соли (например, около 50 мкг мометазона фуроата) и олопатадина гидрохлорид, эквивалентно около 300 мкг, около 450 мкг, около 600 мкг, около 750 мкг или около 900 мкг олопатадина (например, около 665 мкг олопатадина гидрохлорида)). Фармацевтическая композиция назначается в соответствии с (a) маркетингом фармацевтической композиции, необязательно с использованием дозирующего устройства, описанного выше, как (A), обеспечивающая

более быстрое начало действия (например, начало действия в течение менее 30 минут, например в течение 15 минут, например, в течение 10 минут) для облегчения симптомов (например, назальных симптомов) аллергического ринита, чем назальное введение мометазона, его сложного эфира или его соли (например, 50 мкг мометазона фуроата) или олопатадина или его соли (например, 665 мкг олопатадина гидрохлорида) в монотерапии, (B) обеспечивающая облегчение одного или более симптомов аллергического ринита в течение 15 минут (или 30 минут), и (b) диагностикой пациента, страдающего аллергическим ринитом. В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения каждый спрей фармацевтической композиции с фиксированной дозой обеспечивает 25 мкг мометазона фуроата и 665 мкг олопатадина гидрохлорида.

Введение фармацевтической композиции, например, с использованием дозирующего устройства, описанного выше, может обеспечить облегчение одного или более симптомов аллергического ринита (например, назальных симптомов или глазных симптомов) у пациента быстрее (например, начало действия менее чем 30 минут, например, в течение около 15 минут, например, в течение 10 минут), чем назальное введение мометазона, его сложного эфира или его соли, или олопатадина или его соли, в монотерапии. В другом варианте осуществления изобретения введение может обеспечить облегчение одного или более симптомов аллергического ринита (таких как назальные симптомы) у пациента, подвергнутого воздействию в камере воздействия факторов окружающей среды (EEC) (таких как пыльца амброзии в концентрации 3500±500 частиц/м^3 в течение 6 часов) быстрее (например, начало действия менее чем 15 минут, например, в течение около 10 минут), чем назальное введение мометазона, его сложного эфира или его соли, или олопатадина или его соли, в монотерапии.

Еще один вариант осуществления изобретения представляет собой способ обеспечения более быстрого начала облегчения симптомов, связанных с аллергическим ринитом, у человека, который в этом нуждается, включающий назальное введение два раза в сутки, два спрея на ноздрю, фармацевтической композиции с фиксированной дозой, например, с использованием описанного выше дозирующего устройства, при этом фармацевтическая композиция содержит мометазон, его сложный эфир или его соль (например, мометазона фуроат), и олопатадин, его соль (например, олопатадина гидрохлорид). Этот способ может обеспечить более быстрое начало уменьшения одного или более симптомов по сравнению с введением мометазона, его сложного эфира или его соли в монотерапии, или олопатадина или его соли в монотерапии. Каждый спрей может

содержать мометазон, его сложный эфир или его соль, и олопатадин или его соль в массовом соотношении от около 1:5 до около 1:60 (например, массовое соотношение от около 1:12 до около 1:53, от около 1:13,3 до около 1:50 или от около 1:18 до около 1:40) (в расчете на эквивалентную массу чистого олопатадина) (например, каждый спрей содержит около 12,5 мкг, около 25 мкг, около 37,5 мкг, около 50 мкг или около 62,5 мкг мометазона, его сложного эфира или его соли (например, около 50 мкг мометазона фуроата) и олопатадина гидрохлорид, эквивалентно около 300 мкг, около 450 мкг, около 600 мкг, около 750 мкг или около 900 мкг олопатадина (например, около 665 мкг олопатадина гидрохлорида)). Введение может обеспечить уменьшение одного или более симптомов в течение 30 минут, например, в течение 15 минут или в течение 10 минут. В другом варианте осуществления изобретения введение может обеспечить облегчение одного или более симптомов аллергического ринита (таких как назальные симптомы) у пациента, подвергнутого воздействию в камере воздействия факторов окружающей среды (EEC) (таких как пыльца амброзии в концентрации 3500±500 частиц/м^3 в течение 6 часов) менее чем 15 минут, например, в течение около 10 минут.

Еще один вариант осуществления изобретения представляет способ лечения человека, страдающего аллергическим ринитом, включающий этап введения пациенту фармацевтической композиции в виде назального введения два раза в сутки двух спреев на ноздрю, например, с использованием описанного выше дозирующего устройства, при этом (i) фармацевтическая композиция обеспечивает начало действия в течение 15 минут для лечения аллергического ринита и (ii) каждый спрей фармацевтической композиции содержит около 25 мкг мометазона фуроата и около 665 мкг олопатадина гидрохлорида.

В одном варианте осуществления изобретения в соответствии с любым из способов, описанным в настоящем документе, аллергический ринит выбран из группы, включающей: круглогодичный аллергический ринит, стойкий аллергический ринит, сезонный аллергический ринит и связанные с ними назальные и/или неназальные симптомы. В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения в соответствии с любым из способов, описанным в настоящем документе, аллергический ринит представляет собой сезонный аллергический ринит. В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения в соответствии с любым из способов, описанным в настоящем документе, аллергический ринит представляет собой круглогодичный аллергический ринит.

Следует понимать, что могут быть внесены различные модификации в варианты осуществления изобретения, описанные в настоящем документе. По этой причине приведенное выше описание не должно рассматриваться как ограничение, а всего лишь как иллюстративные примеры предпочтительных вариантов осуществления изобретения. Другие конструктивные исполнения и способы могут быть реализованы специалистами в данной области техники без отхода от объема и сущности настоящего изобретения.

Следующие примеры предоставлены для того, чтобы дать возможность специалисту в данной области техники осуществлять на практике изобретение и просто в качестве иллюстративного материала настоящего изобретения. Эти примеры не должны толковаться как ограничивающие объем настоящего изобретения.

ПРИМЕРЫ

Примеры 1 и 2

Суспензионные композиции, содержащие мометазона фуроат, олопатадина гидрохлорид и натрий-карбоксиметилцеллюлозу

Порядковый номер	**Ингредиент**	**Пример 1 (в процентах по массе)**	**Пример 2 (в процентах по массе)**
1	Мометазона фуроат моногидрат эквивалентный мометазона фуроата	0,050	0,025
2	Олопатадина гидрохлорид	0,665	0,665
3	Avicel RC 591 (микрокристаллическая целлюлоза и натрий-карбоксиметилцеллюлоза)	1,200	1,200
4	Бензалкония хлорид (50% раствор)	0,040	0,040
5	Натрий-карбоксиметилцеллюлоза (Cekol 2000 P)	0,500	0,500
6	Хлорид натрия	0,410	0,410
7	Динатрия эдетат	0,010	0,010

8	Двухосновный гептагидрат фосфата натрия	0,940	0,940
9	Полисорбат 80	0,010	0,010
10	Гидроксид натрия	в достаточном количестве	в достаточном количестве
11	Хлористоводородная кислота	в достаточном количестве	в достаточном количестве
12	Вода для инъекций	в достаточном количестве	в достаточном количестве
Результаты исследования			
	Физическое наблюдение при стоянии в течение 24 часов	Разделения фаз не наблюдалось	Разделения фаз не наблюдалось
	Средний размер частиц по микроскопии	Ниже 15 мкм.	Ниже 15 мкм.

Процедура изготовления:

1. Avicel RC-591 добавляли в воду для инъекций с гомогенизацией и оставляли для гидратации.

2. Натрий-карбоксиметилцеллюлозу диспергировали в воде для инъекций и добавляли к этапу 1.

3. Двухосновный гептагидрат фосфата натрия, хлорид натрия, динатрия эдетат и олопатадин растворяли в воде. РН доводили до 2,8-3,2 с помощью хлористоводородной кислоты.

4. Этап 3 добавляли к этапу 1 с гомогенизацией.

5. Полисорбат 80 растворяли в воде для инъекций. Добавляли мометазона фуроат моногидрат и перемешивали с образованием суспензии.

6. Этап 5 добавляли к этапу 4 с гомогенизацией.

7. Бензалкония хлорид растворяли в воде для инъекций.

8. Этап 7 добавляли к этапу 6 с гомогенизацией.

9. pH проверяли и доводили до 3,5-3,9 с помощью HCl, и общую массу регулировали с помощью воды для инъекций. Осмоляльность композиции была около 250-350 мОсм/кг. Композицию подвергали исследованиям стабильности при различных условиях.

Результаты вышеуказанного заключаются в следующем:

Детали контейнера: распылитель, содержащий флакон из ПЭВП, обжатый насосом и снабженный приводом и колпачком.

Данные исследования стабильности						
Исследование	**Начальное**		**3 месяца**		**6 месяцев**	
	Пример 1	**Пример 2**	**Пример 1**	**Пример 2**	**Пример 1**	**Пример 2**
Стабильность (25 °C ± 2 °C и относительная влажность 60% ± 5%)						
pH	3,61		3,69	3,73	3,78	3,81
Осмоляльность (мОсм)*	310	308	299	298	302	311
Вязкость (сП)**	32,5		42,5	42,3	40,6	40,9
Масса на мл (г/мл)	1,01		1,021	1,024	1,029	1,019
Анализ мометазона фуроата (% по массе)	101	102,4	99,1	99,3	98,2	97,2
Анализ олопатадина гидрохлорида (% по массе)	98,2	99,9	97,3	99,1	97,8	97,9
Связанные вещества для мометазона фуроата						

Данные исследования стабильности						
Исследование	**Начальное**		**3 месяца**		**6 месяцев**	
	Пример 1	**Пример 2**	**Пример 1**	**Пример 2**	**Пример 1**	**Пример 2**
Примесь DMCF (%)	0,02	0,03	0,09	0,10	0,14	0,17
Любая другая примесь (%)	0,04		0,04		0,03	
Общее содержание примесей (%)	0,09		0,23	0,29	0,31	0,34
Связанные вещества для олопатадина гидрохлорида						
Олопатадин E-изомер (%)	0,08		0,07	0,09	0,09	
Любая другая примесь (%)	0,03	0,04	0,09	0,12	0,11	0,11
Общее содержание примесей (%)	0,15	0,16	0,20	0,25	0,37	0,38
Форма распыла (на 6 см)						
Основная ось (мм)	52		60	63	59	61
Малая ось (мм)	43	47	49	53	49	51
Эллиптичность	1,2	1,1	1,1	1,2	1,1	1,2
Распределение размеров капель (на 6 см)						
D_{10} (мкм)	18,91	19,45	19,26	19,70	19,33	18,88
D_{50} (мкм)	36,39	37,61	35,96	37,34	39,28	37,85
D_{90} (мкм)	72,46	76,44	70,29	75,78	85,42	72,07
SPAN	1,47	1,51	1,42	1,5	1,67	1,46
Стабильность (40 °C ± 2 °C и относительная влажность 75% ± 5%)						
pH	3,61		3,68	3,72	3,59	3,68
Осмоляльность (мОсм)	310	308	298	306	305	299

Данные исследования стабильности						
Исследование	**Начальное**		**3 месяца**		**6 месяцев**	
	Пример 1	**Пример 2**	**Пример 1**	**Пример 2**	**Пример 1**	**Пример 2**
Вязкость (сП)	32,5		45,2	42,6	41,8	41,5
Масса на мл (г/мл)	1,01		1,023	1,019	1,026	1,025
Анализ мометазона фуроата (%)	101	102,4	99,8	100,4	98,3	98,4
Анализ олопатадина гидрохлорида (%)	98,2	99,9	99,3	102,5	98,7	99,7
Связанные вещества для мометазона фуроата						
Примесь DMCF (%)	0,02	0,03	0,014	0,20	0,25	0,25
Любая другая примесь (%)	0,04	0,04	0,04	0,03	0,03	0,04
Общее содержание примесей (%)	0,09		0,25	0,39	0,40	0,46
Связанные вещества для олопатадина гидрохлорида						
Олопатадин E-изомер (%)	0,08		0,07	0,08	0,08	0,09
Любая другая примесь (%)	0,03	0,04	0,21	0,18	0,31	0,30
Общее содержание примесей (%)	0,15	0,16	0,32	0,36	0,68	0,64
Форма распыла (на 6 см)						
Основная ось (мм)	52	52	61	58	58	58

Данные исследования стабильности						
Исследование	**Начальное**		**3 месяца**		**6 месяцев**	
	Пример 1	**Пример 2**	**Пример 1**	**Пример 2**	**Пример 1**	**Пример 2**
Малая ось (мм)	43	47	50	49	48	49
Эллиптичность	1,2	1,1	1,2	1,2	1,2	1,2
Распределение размеров капель (на 6 см)						
D_{10} (мкм)	18,91	19,45	19,49	19,27	18,05	18,09
D_{50} (мкм)	36,39	37,61	35,29	34,68	36,19	36,12
D_{90} (мкм)	72,46	76,44	64,66	63,49	71,89	70,06
SPAN	1,47	1,51	1,28	1,27	1,50	1,44

* Определяется осмометром Advanced Instruments (модель 3250).

** Определяется с помощью вискозиметра Брукфильда.

Примеры 3 и 4

Суспензионные композиции, содержащие мометазона фуроат, олопатадина гидрохлорид и ксантановую камедь

Порядковый номер	**Ингредиент**	**Пример 3 (в процентах по массе)**	**Пример 4 (в процентах по массе)**
1	Мометазона фуроат моногидрат эквивалентный мометазона фуроата	0,050	0,025
2	Олопатадина гидрохлорид	0,665	0,665
3	Avicel RC 591 (микрокристаллическая целлюлоза и натрий-карбоксиметилцеллюлоза)	1,000	1,000
4	Бензалкония хлорид (50% раствор)	0,040	0,040

5	Xantural 75 (ксантановая камедь)	0,300	0,300
6	Хлорид натрия	0,410	0,410
7	Динатрия эдетат	0,010	0,010
8	Двухосновный гептагидрат фосфата натрия	0,940	0,940
9	Полисорбат 80	0,010	0,010
10	Гидроксид натрия	в достаточном количестве	в достаточном количестве
11	Хлористоводородная кислота	в достаточном количестве	в достаточном количестве
12	Вода для инъекций	в достаточном количестве	в достаточном количестве
Результаты исследования			
	Физическое наблюдение при стоянии в течение 24 часов	Разделения фаз не наблюдалось	Разделения фаз не наблюдалось
	Средний размер частиц по микроскопии	Ниже 15 мкм.	Ниже 15 мкм.

Процедура изготовления:

1. Avicel RC-591 добавляли в воду для инъекций с гомогенизацией и оставляли для гидратации.

2. Ксантановую камедь диспергировали в воде для инъекций и добавляли к этапу 1.

3. Двухосновный гептагидрат фосфата натрия, хлорид натрия, динатрия эдетат и олопатадин растворяли в воде. РН доводили до 2,8-3,2 с помощью хлористоводородной кислоты.

4. Этап 3 добавляли к этапу 1.

5. Полисорбат 80 растворяли в воде для инъекций. Добавляли мометазона фуроат моногидрат и перемешивали с образованием суспензии.

6. Этап 5 добавляли к этапу 4 с гомогенизацией.

7. Бензалкония хлорид растворяли в воде для инъекций.

8. Этап 7 добавляли к этапу 6 с гомогенизацией.
9. pH проверяли и доводили до 3,5-3,9 с помощью HCl, и общую массу регулировали с помощью воды для инъекций. Осмоляльность композиции была около 250-350 мОсм/кг.

Композицию подвергали исследованиям стабильности при различных условиях. Результаты вышеуказанного заключаются в следующем:

Детали контейнера: распылитель, содержащий флакон из ПЭВП, обжатый насосом и снабженный приводом и колпачком.

Данные исследования стабильности						
Исследование	**Начальное**		**3 месяца**		**6 месяцев**	
	Пример 3	**Пример 4**	**Пример 3**	**Пример 4**	**Пример 3**	**Пример 4**
Стабильность (25 °C ± 2 °C и относительная влажность 60% ± 5%)						
pH	3,65	3,67	3,78	3,65	3,70	3,62
Осмоляльность (мОсм)	307	312	302	316	308	308
Вязкость (сП)	124,2	129,1	127,9	129,9	126,2	126,8
Масса на мл (г/мл)	1,019	1,022	1,02	1,023	1,02	1,019
Анализ мометазона фуроата (%)	99,9	102,8	102,2	99,9	98,7	100,4
Анализ олопатадина гидрохлорида (%)	99,2	100,7	99,7	99,7	99,4	99,6
Связанные вещества для мометазона фуроата						
Примесь DMCF (%)	0,02	0,03	0,04	0,05	0,03	0,05

Данные исследования стабильности						
Исследование	**Начальное**		**3 месяца**		**6 месяцев**	
	Пример 3	**Пример 4**	**Пример 3**	**Пример 4**	**Пример 3**	**Пример 4**
Любая другая примесь (%)	0,03		0,04		0,03	0,04
Общее содержание примесей (%)	0,11	0,10	0,15	0,16	0,12	0,16
Связанные вещества для олопатадина гидрохлорида						
Олопатадин Е-изомер (%)	0,08	0,07	0,09	0,11	0,11	0,10
Любая другая примесь (%)	0,03	0,04	0,05	0,05	0,08	0,08
Общее содержание примесей (%)	0,18	0,15	0,24	0,20	0,33	0,33
Форма распыла (на 6 см)						
Основная ось (мм)	46		59	59	56	54
Малая ось (мм)	38		47	44	35	43
Эллиптичность	1,2		1,3	1,4	1,6	1,3
Распределение размеров капель (на 6 см)						
D_{10} (мкм)	21,58	21,03	20,95	20,27	18,73	18,34
D_{50} (мкм)	40,44	39,79	37,86	37,93	36,66	36,16
D_{90} (мкм)	78,25	77,55	74,07	74,93	70,63	70,99
SPAN	1,40	1,42	1,40	1,44	1,40	1,45
Стабильность (40 °C ± 2 °C и относительная влажность 75% ± 5%)						
pH	3,65	3,67	3,70	3,77	3,78	3,65
Осмоляльность (мОсм)	307	312	309	305	302	316
Вязкость (сП)	124,2	129,1	129,6	124,3	127,9	129,9

Данные исследования стабильности						
Исследование	**Начальное**		**3 месяца**		**6 месяцев**	
	Пример 3	**Пример 4**	**Пример 3**	**Пример 4**	**Пример 3**	**Пример 4**
Масса на мл (г/мл)	1,05	1,022	1,017	1,027	1,022	1,020
Анализ мометазона фуроата (%)	99,9	102,8	101,7	100,6	99,6	98,4
Анализ олопатадина гидрохлорида (%)	99,2	100,7	101,7	99,4	99,7	99,9
Связанные вещества для мометазона фуроата						
Примесь DMCF (%)	0,02	0,02	0,010	0,12	0,10	0,12
Любая другая примесь (%)	0,03	0,03	0,02	0,03	0,05	0,03
Общее содержание примесей (%)	0,011	0,10	0,20	0,22	0,18	0,21
Связанные вещества для олопатадина гидрохлорида						
Олопатадин E-изомер (%)	0,08	0,07	0,12	0,13	0,11	0,11
Любая другая примесь (%)	0,03	0,04	0,06	0,06	0,12	0,12
Общее содержание примесей (%)	0,18	0,15	0,26	0,26	0,18	0,21
Форма распыла (на 6 см)						
Основная ось (мм)	46	46	56	58	54	55
Малая ось (мм)	38	38	45	49	34	43

Данные исследования стабильности						
Исследование	**Начальное**		**3 месяца**		**6 месяцев**	
	Пример 3	**Пример 4**	**Пример 3**	**Пример 4**	**Пример 3**	**Пример 4**
Эллиптичность	1,2	1,2	1,3	1,2	1,3	1,6
Распределение размеров капель (на 6 см)						
D_{10} (мкм)	21,58	21,03	20,67	23,16	19,13	19,16
D_{50} (мкм)	40,44	39,79	38,06	39,08	37,34	37,26
D_{90} (мкм)	78,25	77,55	75,63	69,37	72,36	72,49
SPAN	1,40	1,42	1,44	1,19	1,42	1,43

Сравнительные примеры A и B

Суспензионная композиция, содержащая мометазона фуроат и олопатадина гидрохлорид

Порядковый номер	**Ингредиент**	**(в процентах по массе)**	
		A	**B**
1	Мометазона фуроат моногидрат эквивалентный мометазона фуроата	0,050	0,050
2	Олопатадина гидрохлорид	0,665	0,665
3	Avicel RC 591 (микрокристаллическая целлюлоза и натрий-карбоксиметилцеллюлоза)	1,00	1,00
4	Бензалкония хлорид (50% раствор)	0,040	0,040
5	Натрий-карбоксиметилцеллюлоза (Cekol 2000 P)	0,00	0,150
6	Хлорид натрия	0,410	0,410
7	Динатрия эдетат	0,010	0,010
8	Двухосновный гептагидрат фосфата натрия	0,940	0,940
9	Полисорбат 80	0,010	0,010

10	Гидроксид натрия	в достаточном количестве	в достаточном количестве
11	Хлористоводородная кислота	в достаточном количестве	в достаточном количестве
12	Вода для инъекций	в достаточном количестве	в достаточном количестве
Результаты исследования			
	pH	3,7	3,7
	Физическое наблюдение при стоянии в течение 24 часов	Наблюдается разделение фаз	Наблюдается разделение фаз

Процедура изготовления:

Применялась процедура изготовления, как указано в примере 1.

Сравнительные примеры C и D

Суспензионная композиция, содержащая мометазона фуроат и олопатадина гидрохлорид

Порядковый номер	**Ингредиент**	**(в процентах по массе)**	
		C	**D**
1	Мометазона фуроат моногидрат эквивалентный мометазона фуроата	0,050	0,050
2	Олопатадина гидрохлорид	0,665	0,665

3	Avicel RC 591 (микрокристаллическая целлюлоза и натрий-карбоксиметилцеллюлоза)	1,000	1,000
4	Бензалкония хлорид (50% раствор)	0,040	0,040
5	Xantural 75 (ксантановая камедь)	0,00	0,20
6	Хлорид натрия	0,410	0,410
7	Динатрия эдетат	0,010	0,010
8	Двухосновный гептагидрат фосфата натрия	0,940	0,940
9	Полисорбат 80	0,010	0,010
10	Гидроксид натрия	в достаточном количестве	в достаточном количестве
11	Хлористоводородная кислота	в достаточном количестве	в достаточном количестве
12	Вода для инъекций	в достаточном количестве	в достаточном количестве
Результаты исследования			
	pH	3,73	3,70
	Физическое наблюдение при стоянии в течение 24 часов	Наблюдается разделение фаз	Наблюдается разделение фаз

Процедура изготовления:

Применялась процедура изготовления, как указано в примере 3.

Пример 5

Клиническое исследование комбинации с фиксированной дозой мометазона и олопатадина в форме назального спрея у пациентов

Исследование было одноцентровым, двойным слепым, с двойной маскировкой, рандомизированным, с параллельными группами, сравнительным исследованием, с использованием камеры воздействия факторов окружающей среды (EEC), для оценки эффективности, безопасности и переносимости (i) комбинации двух препаратов с фиксированной дозой мометазона фуроата и олопатадина гидрохлорида в форме назального спрея (ii) комбинации с фиксированной дозой азеластина гидрохлорида и флутиказона пропионата в форме назального спрея (DYMISTA®), (iii) назального спрея олопатадина (PATANASE®) и (iv) плацебо-назального спрея у пациентов с сезонным аллергическим ринитом (SAR).

Основные цели

- Оценка эффективности двух дозировок комбинации с фиксированной дозой (FDC) мометазона фуроата и олопатадина гидрохлорида в форме назального спрея по сравнению с плацебо-назальным спреем.

- Оценка сравнительной эффективности (i) двух схем лечения препаратами с фиксированной дозой, содержащих мометазона фуроат и олопатадина гидрохлорид, в форме назального спрея, (ii) комбинации с фиксированной дозой азеластина гидрохлорида и флутиказона пропионата в форме назального спрея (DYMISTA®) и (iii) назального спрея олопатадина (PATANASE®).

- Сравнение эффективности (i) комбинации с фиксированной дозой азеластина гидрохлорида и флутиказона пропионата в форме назального спрея и (ii) назального спрея олопатадина по сравнению с плацебо-назальным спреем.

- Сравнить начало действия между основными группами после первой дозы, определяемой как «первая временная точка после начала лечения, когда препарат

демонстрирует значительное снижение относящейся к данному моменту оценки TNSS по сравнению с плацебо-лечением, которое доказывает устойчивость от этой точки».

- Сравнить вопросник качества жизни (QoLQ), а также переносимость и приемлемость между комбинацией с фиксированной дозой мометазона фуроата и олопатадина гидрохлорида один раз в сутки и комбинацией с фиксированной дозой мометазона фуроата и олопатадина гидрохлорида два раза в сутки.

- Оценить сравнительную безопасность между различными группами по варианту лечения.

Объем выборки

В исследовании было рандомизировано 36 пациентов на группу по варианту лечения. Общее количество рандомизированных пациентов в пяти группах по варианту лечения составило 180 человек.

Популяция пациентов

В исследование были включены пациенты, страдающие сезонным аллергическим ринитом в течение последних двух лет, которые требуют лечения либо интраназальными антигистаминными препаратами, либо интраназальными стероидами.

Ключевые критерии отбора пациентов

1. Возраст пациентов $\geq$ 18 и $\leq$ 65 лет, включая оба пола;

2. Пациент с известным анамнезом сезонного аллергического ринита (не менее 2 лет) и демонстрирующий положительную кожную инъекционную пробу (диаметр аллергической папулы по меньшей мере на 3 мм больше, чем контроль с использованием физиологического раствора) для одного из региональных аллергенов;

3. Пациенты с возможностью понимать и подписывать форму письменного информированного согласия, которая должна была быть получена до скрининга; а также

4. Пациенты, желающие соблюдать требования протокола.

Дизайн исследования

Пациенты были рандомизированы для лечения в соотношении 1:1:1:1:1 в следующих пяти группах по варианту лечения в одном центре исследования:

1. Комбинация с фиксированной дозой олопатадина гидрохлорида 665 мкг и мометазона фуроата 25 мкг два раза в сутки (BID)

2. Комбинация с фиксированной дозой олопатадина гидрохлорида 665 мкг и мометазона фуроата 50 мкг один раз в сутки (QD)

3. Назальный спрей DYMISTA® (азеластин гидрохлорид 137 мкг + флутиказон пропионат 50 мкг) распыление дважды в сутки (BID)

4. Назальный спрей PATANASE® (олопатадина гидрохлорида 665 мкг) два раза в сутки (BID)

5. Плацебо-назальный спрей

Для этого исследования использовали дизайн с двойной маскировкой, включающий четыре маскированные флакона для назального спрея (два для вечернего дозирования и два для утреннего дозирования) (см. Таблицу А).

ТАБЛИЦА А

Лечение с использованием четырех маскированных флаконов назальных спреев

	Группа по варианту лечения	Утро		Вечер	
		1-й флакон	2-й флакон	1-й флакон	2-й флакон
1	**ТР-1:** Комбинация с фиксированной дозой мометазона фуроата 25 мкг + олопатадина гидрохлорида 665 мкг два раза в сутки (BID)	Действующее вещество	Действующее вещество	Действующее вещество	Действующее вещество

2	**TP-2:** Комбинация с фиксированной дозой мометазона фуроата 50 мкг + олопатадина гидрохлорида 665 мкг один раз в сутки (QD)	Действующее вещество	Действующее вещество	Плацебо	Плацебо
3	DYMISTA® два раза в сутки (BID)	Плацебо	Действующее вещество	Плацебо	Действующее вещество
4	PATANASE® два раза в сутки (BID)	Действующее вещество	Действующее вещество	Действующее вещество	Действующее вещество
5	Плацебо	Плацебо	Плацебо	Плацебо	Плацебо

Это исследование состояло из пяти посещений центра исследования и 12-дневного периода дозирования на дому (и 2 дня дозирования на месте – в общей сложности 14 дней дозирования). Оценка конечных точек эффективности проводилась вне сезона, в учреждении с камерой воздействия факторов окружающей среды (EEC). После первого посещения скрининга (визит 1) пациенты, которые соответствовали всем критериям исследования (включая основные критерии для включения: положительная кожная инъекционная проба (SPT) и 2-летний анамнез аллергического ринита (AR) на аллерген амброзии), подверглись дальнейшему скринингу/подготовке в EEC (камера воздействия факторов окружающей среды) (визит 2). Во время сеанса в EEC пациенты подвергались воздействию пыльцы амброзии в концентрации 3500±500 частиц/м^3 в течение 6 часов. Пациенты использовали электронный дневник (ePDAT™) для оценки их глазных и назальных симптомов каждые 30 минут у пациентов в EEC, которые выполняли минимальную соответствующую оценку TNSS 6/12, включая оценку по меньшей мере 2 для заложенности носа по двум последовательным записям дневника, которые продолжались в исследовании. На 3-м визите на следующий день (день 1) пациенты, которые соответствовали минимальным критериям, возвращались в EEC на второй последовательный сеанс в EEC. Пациенты подвергались воздействию аллергена в течение около 10 часов во время этого визита. В течение первых 6 часов пациенты использовали

электронный дневник для завершения оценки симптомов каждые 30 минут и выполняли минимальную соответствующую оценку симптомов для того, чтобы продолжить. Те, кто выполняли минимальную соответствующую оценку симптомов, были рандомизированы для получения одного из пяти исследуемых препаратов после 6-часовой временной точки в EEC. После дозирования (приблизительно в полдень) пациентам было предложено пройти оценку симптомов через 5 минут, 10 минут, 15 минут, 25 минут, 30 минут, 45 минут, 60 минут, а затем каждые 30 минут на оставшуюся часть визита. Оценки симптомов после обработки в EEC были использованы для определения начала действия для лечения в рамках исследования. Затем пациентов отправляли домой со своими исследуемыми препаратами для продолжения дозирования BID (два раза в сутки) на дому, начиная с вечерней дозы на день 1. Пациенты продолжали прием на дому в течение 12 дней. После 12 дней (дни 2-13) на дому, пациенты вернулись в EEC на 14-й день (визит 4) для 6-часового сеанса в EEC после лечения. Пациентам вводили утреннюю дозу исследуемого препарата за час до входа в EEC. У пациентов в EEC симптомы оценивались каждые 30 минут. В тот же день пациенты принимали последнюю дозу лечения в рамках исследования в полночь и возвращались на следующее утро (день 15, визит 5) для 6-часового сеанса в EEC. В течение 6 часов, пациенты использовали электронный дневник для завершения оценки симптомов каждые 30 минут. В дополнение к сбору назальных и глазных симптомов использовался электронный дневник для сбора анкет вопросника качества жизни EEC-Quality-of-Life (EEC-QoLQ) с использованием камеры воздействия факторов окружающей среды во время визитов 2, 3, 4 и 5, а также оценки приемлемости и переносимости при визите 5. Визит 5 был заключительным визитом для исследования.

Первичная обработка

Выполнение следующих критериев при каждом из двух последовательных чтений дневников пациента при начальном визите: минимальная оценка TNSS 6 из 12, в том числе оценка по меньшей мере, 2 для заложенности носа.

Рандомизация

- Пациенты, которые соблюдали эти же критерии при обоих начальных визитах продолжительностью 3 часа в камере для того, чтобы перейти к визиту во время лечения (визит 3).

- При визите во время лечения (визит 3) минимальная оценка TNSS составляет 6 из 12 (включая оценку по меньшей мере 2 для заложенности носа).

Состав лекарственных средств

Составы исследуемых препаратов, используемых в исследовании, были следующими:

Исследуемый препарат 1 (ТР-1)

Мометазона фуроат моногидрат и олопатадина гидрохлорид в форме назального спрея (25 мкг + 600 мкг)

Каждый спрей выдает мометазона фуроат моногидрат, эквивалент 25 мкг мометазона фуроата, и олопатадина гидрохлорид, эквивалент 600 мкг олопатадина.

Исследуемый препарат 2 (ТР-2)

Мометазона фуроат моногидрат и олопатадина гидрохлорид в форме назального спрея (50 мкг + 600 мкг)

Каждый спрей выдает мометазона фуроат моногидрат, эквивалент 50 мкг мометазона фуроата, и олопатадина гидрохлорид, эквивалент 600 мкг олопатадина.

Режим дозирования

1. Исследуемые препараты

- ТР-1: Комбинация с фиксированной дозой олопатадина гидрохлорида (665 мкг) и мометазона фуроата (25 мкг) в форме назального спрея: 2 спрея на ноздрю вводили дважды в сутки (BID) в течение двух недель.

- ТР-2: Комбинация с фиксированной дозой олопатадина гидрохлорида (665 мкг) и мометазона фуроата (50 мкг) в форме назального спрея: 2 спрея на ноздрю вводили один раз в сутки (QD) в течение двух недель

2. Препараты сравнения

- Назальный спрей, содержащий олопатадина гидрохлорид (PATANASE® 0,6%): 2 спрея на ноздрю вводили дважды в сутки в течение двух недель.

- Назальный спрей DYMISTA® (азеластина гидрохлорид + флутиказона пропионат) 137 мкг/50 мкг: 1 спрей на ноздрю вводили дважды в сутки в течение двух недель.

- Плацебо-назальный спрей (на основе наполнителя исследуемого препарата): 2 спрея на ноздрю вводили дважды в сутки в течение двух недель.

Основные критерии оценки (клинические конечные точки)

- Изменение от момента включения в исследование в среднем после лечения по шкале общих симптомов ринита (TNSS) по сравнению с плацебо для комбинации с фиксированной дозой мометазона фуроата и олопатадина гидрохлорида. Среднее значение TNSS было рассчитано в течение 6 часов в EEC для последующей обработки во время визита 5 (в течение от 18 до 24 часов после первой дозы в день 14) и сопоставимо с исходной TNSS в EEC при визите 3 (свыше 6 часов до первого дозирования).

- Изменение от момента включения в исследование в среднем TNSS после лечения в течение двух схем лечения комбинацией с фиксированной дозой мометазона фуроата и олопатадина гидрохлорида с референтными препаратами: Назальный спрей DYMISTA® и назальный спрей PATANASE®. Среднее значение TNSS было рассчитано в течение 6 часов в EEC для последующей обработки во время визита 5 (в течение от 18 до 24 часов после первой дозы в день 14) и сопоставимо с исходной TNSS в EEC при визите 3 (свыше 6 часов до первого дозирования).

- Изменение от момента включения в исследование в среднем TNSS после лечения в течение двух схем лечения комбинацией с фиксированной дозой мометазона фуроата и олопатадина гидрохлорида, назальным спреем DYMISTA® и назальным спреем PATANASE®. Среднее значение TNSS после лечения было рассчитано в течение 6 часов в EEC для последующей обработки во время визита 4 (в течение от 1 до 7 часов после первой дозы в день 14) и сопоставимо с исходной TNSS в EEC при визите 2 (свыше 6 часов).

- Изменение от момента включения в исследование в среднем TNSS после лечения в течение двух схем лечения комбинацией с фиксированной дозой мометазона фуроата и олопатадина гидрохлорида по сравнению с референтными препаратами: Назальный спрей DYMISTA® и назальный спрей PATANASE®. Среднее значение TNSS было рассчитано в течение 12 часов в EEC для последующей обработки (во время визита 4

в течение от 1 до 7 часов после первой дозы в день 14, и во время визита 5 в течение от 18 до 24 часов после первой дозы в день 14) и сопоставимо с исходной TNSS в EEC при визите 2 и визите 3 (свыше 12 часов до первого дозирования).

- Начало действия для каждой обработки комбинацией с фиксированной дозой мометазона фуроата и олопатадина гидрохлорида, DYMISTA® и PATANASE® оценивали путем сравнения изменения от исходного уровня в TNSS после лечения между каждым активным лечением и плацебо в каждый момент времени после первого лечения. Изменения от момента включения в исследование в TNSS были рассчитаны в каждый момент времени после первой дозы лечения в рамках исследования в EEC при визите 3 (т. е. за последние четыре часа в EEC при визите 3) с исходным уровнем (визит 3), определяемым как среднее значение последние двух временных точек предварительного дозирования.

- Изменения от момента включения в исследование в среднем после лечения по шкале общих симптомов ринита (TSS), отдельных симптомов ринита (NSS, четыре назальных симптома в виде ринореи, зуда, чихания и заложенности носа) и TOSS в течение 6 часов в EEC при визите 5 и соответствующем исходном уровне при визите 3 (за 6 часов до первого дозирования).

- Изменения от момента включения в исследование в среднем после лечения по шкале общих симптомов ринита (TSS), отдельных симптомов ринита (NSS, четыре назальных симптома в виде ринореи, зуда, чихания и заложенности носа) и TOSS в течение 6 часов в EEC при визите 4 и соответствующем исходном уровне при визите 2 (свыше 6 часов в EEC).

- Изменения от момента включения в исследование в среднем после лечения по шкале общих симптомов ринита (TSS), отдельных симптомов ринита (NSS, четыре назальных симптома в виде ринореи, зуда, чихания и заложенности носа) и TOSS в течение 12 часов в EEC при визите 4 и визите 5, и соответствующем исходном уровне свыше 12 часов в EEC перед дозированием при визите 2 и визите 3.

- Анализ вопросника качества жизни EEC-QoLQ для всех групп по варианту лечения путем сравнения 1) предварительного вопросника качества жизни EEC-QoLQ на исходном уровне (визит 2) с предварительным вопросником качества жизни с EEC при визите 4; 2) вопросника качества жизни после EEC на исходном уровне, визит 2, с

вопросником качества жизни после EEC при визите 4; 3) после 6 часов в EEC при визите 3 (до первого дозирования) с вопросником качества жизни после EEC при визите 5.

- Ретроспективная оценка переносимости и приемлемости для групп по вариантам лечения по сравнению с плацебо после EEC при визите 5.

Результаты

В таблице B приведен обзор изменений TNSS от момента включения в исследование до последующей обработки в течение 6 часов в EEC (популяция ITT).

Таблица B.

	Параметры	Плацебо	TP-1	TP-2	DYMISTA® ® (сравнения)	PATANASE (сравнения)
	N	36	36	36	36	36
Исходный уровень с EEC	Среднее	7,64	8,07	8,20	8,67	8,27
EEC в конце лечения (2 недели)	Среднее	6,61	3,31	3,94	4,80	6,38
% Изменение от момента включения в исследование	-	13,35	58,98	51,95	45,67	22,85

В таблице C приведен обзор изменений TNSS от момента включения в исследование до последующей обработки в течение 12 часов в EEC (популяция ITT). (Данные для NASONEX в таблице C взяты из одобренной FDA США информации о лекарственном препарате).

Таблица C.

	Параметры	TP-1	TP-2	PATANASE® (сравнения)	NASONEX®*	DYMISTA® (сравнения)

	N	36	36	36	176	36
Исходный уровень с EEC	Среднее	7,58	7,85	7,90	9,60	8,25
EEC в конце лечения (2 недели)	Среднее	2,85	3,36	5,72	-	4,34
% Изменение от момента включения в исследование	-	62,4	57,07	27,5	27,92	48,24

* NASONEX® (назальный спрей мометазона фуроата) одобренная FDA США информация о лекарственном препарате (19 января 2011 г.)

В таблице D приведен обзор изменений TOSS от момента включения в исследование до последующей обработки в течение 12 часов в EEC (популяция ITT).

ТАБЛИЦА D

	Параметры	ТР-1	ТР-2	PATANASE® (сравнения)	DYMISTA® (сравнения)
	N	36	36	36	36
Исходный уровень с ЕЕС	Среднее	3,97	4,17	3,92	4,54
ЕЕС в конце лечения (2 недели)	Среднее	1,97	2,34	2,82	2,82
% Изменение от момента включения в исследование	-	50,37	43,6	28,3	37,88

Результаты исследования показывают, что комбинация мометазона фуроата и олопатадина гидрохлорида при назальном введении человеку обеспечивает эффективное лечение сезонного аллергического ринита и клинически значимое уменьшение связанных с ним как назальных, так и неназальных симптомов. Величина этого уменьшения для TNSS было клинически значимым (т.е. больше, чем 2 единицы разницы – что, как правило, рассматривается как клинически значимое – между исследуемыми препаратами и плацебо). Исследуемый препарат-1 показал в общей сложности лучшее уменьшение симптомов по сравнению с референтными препаратами (PATANASE® и DYMISTA®). Начало действия произошло в течение 10 минут для ТР-1 с использованием изменения iTNSS от момента включения в исследование после первой дозы при визите 3 (-1,26). Тем не менее, начало действия не может быть определено для ТР-2, DYMISTA и PATANASE, поскольку статистически значимые различия в изменении iTNSS от момента включения в исследование между этими обработками и обработкой плацебо не наблюдались ни в одной из 2-х последовательных временных точек.

Пример 6

Клиническое исследование фазы II комбинации с фиксированной дозой мометазона и олопатадина в форме назального спрея у пациентов

Исследование представляет собой двойное слепое рандомизированное сравнительное исследование с параллельными группами для оценки эффективности, безопасности и переносимости двух разных дозировок и схем лечения комбинации с фиксированной дозой мометазона фуроата и олопатадина гидрохлорида в форме назального спрея по сравнению с плацебо-назальным спреем и индивидуальными монотерапевтическими лекарственными формами в виде назального спрея, содержащего олопатадина гидрохлорид и назального спрея, содержащего мометазона фуроат у пациентов (12 лет и старше) с сезонным аллергическим ринитом (SAR).

Основные цели

- Сравнить эффективность мометазона фуроата и олопатадина гидрохлорида в форме назального спрея с дозировкой один раз в сутки и мометазона фуроата с олопатадином гидрохлорида в форме назального спрея с дозировкой дважды в сутки с плацебо-назальным спреем и с индивидуальными составными монотерапиями в той же дозе в одном и том же наполнителе в течение 14 дней лечения в рамках исследования.
- Сравнить начало действия между мометазоном фуроатом и олопатадином гидрохлоридом в форме назального спрея с дозировкой один раз в сутки и мометазоном фуроата с олопатадином гидрохлорида в форме назального спрея с дозировкой дважды в сутки с плацебо и с индивидуальными составными монотерапиями в той же дозе в одном и том же наполнителе после первой дозы введения исследуемого препарата.
- Оценить безопасность и переносимость отдельных групп по вариантам лечения.

ТАБЛИЦА Е

Исследуемые препараты и их введение

Код	**Исследуемые препараты**	**Введение**
TP-1	Олопатадина гидрохлорид + мометазона фуроат (665 мкг + 25 мкг) в форме назального спрея	Два раза в сутки (BID) утром и вечером
TP-2	Олопатадина гидрохлорид + мометазона фуроат (665 мкг + 50 мкг) в форме назального спрея	Один раз в сутки (QD) утром
GO-1	Олопатадина гидрохлорид (665 мкг) назальный спрей	Один раз в сутки (QD) утром

Код	Исследуемые препараты	Введение
GO-2	Олопатадина гидрохлорид (665 мкг) назальный спрей	Два раза в сутки (BID) утром и вечером
GM-1	Мометазона фуроат (50 мкг) назальный спрей	Один раз в сутки (QD) утром
GM-2	Мометазона фуроат (25 мкг) назальный спрей	Два раза в сутки (BID) утром и вечером

Объем выборки:

В исследование было включено 1106 рандомизированных пациентов (158 пациентов на группу по варианту лечения).

Ключевые критерии отбора пациентов:

- Возраст ≥ 12 лет, включая оба пола.
- Документально подтвержденный клинический анамнез сезонного аллергического ринита (SAR) (по меньшей мере 2 года, предшествующих скрининговому визиту) с обострениями (клиническое проявление активных симптомов), и демонстрирующего документально подтвержденную положительную кожную инъекционную пробу (SPT) (диаметр аллергической папулы по меньшей мере на 5 мм больше, чем контрольной аллергической папулы), к аллергену можжевельника мексиканского.
- 12-часовая ретроспективная оценка TNSS ≥8 из возможных 12, и оценка шкалы заложенности носа ≥ 2 для оценки утром (AM) при скрининговом визите (визит 1).

Дизайн исследования:

Пациенты были рандомизированы для лечения в соотношении 1:1:1:1:1:1:1 в нижеуказанных семи группах по вариантам лечения в нескольких центрах исследования.

Для этого исследования использовали дизайн с двойной маскировкой, включающий два идентичных флакона для назального спрея (один для дозирования утром (AM) и один для дозирования вечером (PM)) (таблица F). Дизайн с -двойной маскировкой обеспечивает адекватное закрытие сведений, учитывая, что сравниваемые схемы лечения различаются по частоте дозирования (BID по сравнению с QD).

ТАБЛИЦА F

Лечение с использованием двух идентичных флаконов назальных спреев (2 спрея на ноздрю, всего 4 спрея из каждого флакона в сутки)

Код	**Группа по варианту лечения**	**Утро (AM)**	**Вечер (PM)**
		1-й флакон	**2-й флакон**
TP-1	Олопатадина гидрохлорид (665 мкг) + мометазона фуроат 25 мкг дважды в сутки (BID)	Действующее вещество	Действующее вещество
TP-2	Олопатадина гидрохлорид (665 мкг) + мометазона фуроат 50 мкг один раз в сутки (QD)	Действующее вещество	Плацебо
GO-1	Олопатадина гидрохлорид назальный спрей (665 мкг) один раз в сутки (QD)	Действующее вещество	Плацебо
GO-2	Олопатадина гидрохлорид назальный спрей (665 мкг) два раза в сутки (BID)	Действующее вещество	Действующее вещество
GM-1	Мометазона фуроат назальный спрей (50 мкг) один раз в сутки (QD)	Действующее вещество	Плацебо
GM-2	Мометазона фуроат назальный спрей (25 мкг) два раза в сутки (BID)	Действующее вещество	Действующее вещество
Pbo	Плацебо-назальный спрей	Плацебо	Плацебо

Это исследование состояло из четырех визитов в центр исследования. После первого скринингового визита (визит 1), пациенты, которые соответствовали всем критериям отбора исследования, должны были пройти односторонне-слепой плацебо-вводный период в течение 7-10 дней. После завершения вводного периода подходящие пациенты, соответствующие критериям рандомизации, были зачислены и рандомизированы в одну из семи групп по варианту лечения. Пациенты получали лекарственный препарат в соответствии со списком рандомизации. Рандомизированные пациенты должны были пройти 2-недельный (14 дней) период лечения в соответствии с протоколом для оценки эффективности и безопасности назначенного лечения.

Основные критерии оценки (клинические конечные точки):

Первичная конечная точка

- Изменение от момента включения в исследование средней оценки сообщенной пациентами AM и PM 12-часовой rTNSS (ретроспективной оценки TNSS) в течение 14 - дневного периода лечения.

Вторичные конечные точки

- Изменение от момента включения в исследование средней оценки сообщенной пациентами AM и PM 12-часовой iTNSS (относящейся к данному моменту оценки TNSS) в течение 14-дневного периода лечения.

- Изменение от момента включения в исследование средней оценки сообщенной пациентами AM и PM 12-часовой rTOSS (ретроспективной оценки TOSS) в течение 14-дневного периода лечения.

- Начало действия для каждого лечения оценивают путем сравнения изменения от исходного уровня в iTNSS после лечения между каждым лечением с действующим веществом и плацебо в определенные временные точки (до первой дозы (предварительной дозы), 15 мин, 30 мин, 45 мин, 60 мин, 90 мин, 120 мин, 150 мин, 180 мин, 210 мин и 240 мин) после первого лечение в рамках исследования в течение 4 часов.

- Изменение от момента включения в исследование в вопроснике качества жизни при риноконъюнктивите (RQLQ) на 15-й день между группами по варианту лечения для пациентов с нарушением качества жизни на момент включения в исследование, как

определено оценкой RQLQ при визите рандомизации (RV) 3,0 или выше (популяция RQLQ).

Третичные конечные точки эффективности

Назальные симптомы:

- Изменение от момента включения в исследование сообщенной пациентами оценки AM по шкале rTNSS в течение 14-дневного периода лечения.
- Изменение от момента включения в исследование оценки сообщенной пациентами AM iTNSS в течение 14-дневного периода лечения.
- Изменение от момента включения в исследование оценки сообщенной пациентами PM rTNSS в течение 14-дневного периода лечения.
- Изменение от момента включения в исследование оценки сообщенной пациентами PM iTNSS в течение 14-дневного периода лечения.
- Изменения от момента включения в исследование в сообщенной пациентами ретроспективной оценке отдельных назальных симптомов в течение 14-дневного периода лечения (AM, PM и среднее значение AM и PM).
- Изменения от момента включения в исследование в сообщенной пациентами относящейся к данному моменту оценке отдельных назальных симптомов в течение 14-дневного периода лечения (AM, PM и среднее значение AM и PM).
- Изменение от момента включения в исследование в среднем значении по AM и PM сообщенной пациентами оценки по шкалам rTNSS и iTNSS за каждый день.
- Изменение от момента включения в исследование сообщенной пациентами оценки AM по шкалам rTNSS и iTNSS за каждый день.
- Изменение от момента включения в исследование сообщенной пациентами оценки PM по шкалам rTNSS и iTNSS за каждый день.

Глазные симптомы:

- Изменение от момента включения в исследование средней оценки сообщенной пациентами AM и PM iTOSS (относящейся к данному моменту оценки TOSS) в течение 14-дневного периода лечения.

- Изменение от момента включения в исследование оценки сообщенной пациентами AM rTOSS в течение 14-дневного периода лечения.

- Изменение от момента включения в исследование оценки сообщенной пациентами AM iTOSS в течение 14-дневного периода лечения.

- Изменение от момента включения в исследование оценки сообщенной пациентами PM rTOSS в течение 14-дневного периода лечения.

- Изменение от момента включения в исследование оценки сообщенной пациентами PM iTOSS в течение 14-дневного периода лечения.

- Изменения от момента включения в исследование в сообщенной пациентами ретроспективной оценке отдельных глазных симптомов в течение 14-дневного периода лечения (AM, PM и среднее значение AM и PM).

- Изменения от момента включения в исследование в сообщенной пациентами относящейся к данному моменту оценке отдельных глазных симптомов в течение 14-дневного периода лечения (AM, PM и среднее значение AM и PM).

- Изменение от момента включения в исследование в среднем значении AM и PM сообщенной пациентами rTOSS и iTOSS за каждый день.

- Изменение от момента включения в исследование оценки сообщенной пациентами AM rTOSS и iTOSS за каждый день.

- Изменение от момента включения в исследование оценки сообщенной пациентами PM rTOSS и iTOSS за каждый день.

Неназальные симптомы оцениваются аналогично описанным выше глазным симптомам.

Шкала оценки врача назальных симптомов (PNSS) и опросник качества жизни больных с риноконъюнктивитом (RQLQ):

- Шкала оценки врача назальных симптомов (PNSS) и оценка врача отдельных назальных симптомов на день 15 (визит 4).

- Отдельные области значений RQLQ на день 15 (визит 4) для популяции RQLQ (определяется как пациенты с нарушением качества жизни на момент включения в исследование).

- RQLQ на день 15 (визит 4) для анализа с полной выборкой (FAS).

Результаты

В таблице G показано обзор первичной клинической конечной точки (rTNSS) и вторичных клинических точек (iTNSS, rTOSS, начало действия и RQLQ), наблюдаемые в ходе фазы II данного исследования. Для сравнения комбинированной терапии с монотерапией p-значение ниже 0,05 считается статистически значимым.

ТАБЛИЦА G

	Первичная клиническая конечная точка	**Вторичные клинические конечные точки**			
Группа по варианту лечения	**rTNSS**	**iTNSS**	**rTOSS**	**Начало действия**	**RQLQ**
ТР-2 по сравнению с Pbo	-1,10* p<0,001*	-1,10 p<0,001*	-0,55 p=0,004*	150 мин. Статистически значимые во всех временных точках через 150 мин (кроме 180 мин)*	-0,48 p=0,004*
ТР-2 по сравнению с GO-1	-0,77 p=0,002*	-0,86 p=0,0003*	-0,36 p=0,65	Н/Д	-0,29 p=0,085
ТР-2 по сравнению с GM-1	-0,35 p=0,15	-0,34 p=0,145	-0,37 p=057	Н/Д	-0,13 p=0,429
ТР-1 по сравнению с Pbo	-1,17* p<0,001*	-1,10 p<0,001*	-0,41 p=0,032	Нет статистической значимости во всех временных точках	-0,56 p=0,0009*
ТР-1 по сравнению с GO-2	-0,49 p=0,048*	-0,45 p=0,058	-0,03 p=0,849	Н/Д	-0,25 p=0,135

TP-1 по сравнению с GM-2	-0,71 p=0,004*	-0,65 p=0,006*	-0,40 p=040*	Н/Д	-0,41 p=0,014*

* указывает на статистическую значимость

Как видно из таблицы G, комбинация мометазона фуроата и олопатадина гидрохлорида при введении один раз в сутки (TP-2) или два раза в сутки (TP-1) статистически превосходит плацебо (p<0,0001) для первичной конечной точки, изменение в rTNSS от момента включения в исследование. Комбинация мометазона фуроата и олопатадина гидрохлорида при введении один раз в сутки (TP-2) или два раза в сутки(TP-1) также соответствовала вторичным клиническим конечным точкам в исследовании, поддерживая его эффективность при лечении сезонного аллергического ринита (SAR). Комбинация мометазона фуроата и олопатадина гидрохлорида при введении дважды в сутки (TP-1) также статистически превосходила индивидуальные монотерапии (GO-2 и GM-2) как для первичных (rTNSS), так и для вторичных конечных точек (iTNSS).

Таблица G2 показывает разницу среднеквадратичного среднего значения в индивидуальной ретроспективной оценке по шкале общих симптомов ринита для TP-1 и TP-2 по сравнению с плацебо.

ТАБЛИЦА G2

Разница среднеквадратичного среднего значения в индивидуальной ретроспективной оценке по шкале общих симптомов ринита для TP-1 и TP-2 по сравнению с плацебо		
TP-1	Разница среднеквадратичного среднего значения (доверительный интервал 97,5%)	p-значение
Ринорея	-0,27 (-0,42, -0,12)	<0,001
Заложенность носа	-0,24 (-0,38, -0,99)	<0,001

Зуд в носу	-0,27 (-0,43, -0,11)	<0,001
Чиханье	-0,39 (-0,57, -0,22)	<0,001
ТР-2		
Ринорея	-0,26 (-0,40, -0,11)	<0,001
Заложенность носа	-0,22 (-0,37, -0,08)	<0,001
Зуд в носу	-0,26 (-0,42, -0,10)	<0,001
Чиханье	-0,37 (-0,55, -0,20)	<0,001

В таблице H приведен краткий обзор возникающих во время лечения нежелательных явлений (TEAE), наблюдаемых во время фазы II этого исследования.

ТАБЛИЦА H

	Pbo (N=159)	TP-2 (N=158)	GM-1 (N=160)	GO-1 (N=158)	TP-1 (N=157)	GM-2 (N=159)	GO-2 (N=160)
По меньшей мере 1 TEAE	13 (8,2%)	15 (9,5%)	15 (9,4%)	17 (10,8%)	17 (10,8%)	10 (6,3%)	25 (15,6%)
Дисгевзия	0	2 (1,3%)	0	2 (1,3%)	2 (1,3%)	0	5 (3,1%)
Цефалгия	1 (0,6%)	6 (3,8%)	2 (1,3%)	1 (0,6%)	0	1 (0,6%)	1 (0,6%)

Все TEAE были от легкой степени до умеренной. Дисгевзия (1,3%) и цефалгия (1,9%) были нежелательными явлениями (AEs), которые сообщались для комбинации мометазона фуроата и олопатадина гидрохлорида, вводимого два раза в сутки (BID) и один раз в сутки (QD) соответственно.

Пример 7

Клиническое исследование фазы III комбинации с фиксированной дозой мометазона и олопатадина в форме назального спрея у пациентов с SAR, весенний сезон

Данное исследование представляет собой двойное слепое рандомизированное сравнительное исследование с параллельными группами для оценки эффективности, безопасности и переносимости комбинации с фиксированной дозой мометазона фуроата и олопатадина гидрохлорида в форме назального спрея по сравнению с плацебо-назальным спреем и индивидуальными монотерапевтическими лекарственными формами в виде назального спрея, содержащего олопатадина гидрохлорид и назального спрея, содержащего мометазона фуроат у пациентов (12 лет и старше) с сезонным аллергическим ринитом (SAR).

Цели клинического исследования

- Сравнить эффективность мометазона фуроата и олопатадина гидрохлорида в форме назального спрея с дозировкой два раза в сутки с плацебо-назальным спреем и с индивидуальными составными монотерапиями в той же дозе в одном и том же наполнителе в течение 14 дней лечения в рамках исследования.
- Оценить безопасность и переносимость отдельных групп по вариантам лечения.
- Исследовать фармакокинетику (PK) мометазона фуроата и олопатадина гидрохлорида в форме назального спрея при схеме лечения два раза в сутки.

ТАБЛИЦА I

Исследуемые препараты и их введение

Код	**Исследуемые препараты**	**Введение**
TP-1	Олопатадина гидрохлорид + мометазона фуроат (665 мкг + 25 мкг) в форме назального спрея	Два раза в сутки (BID) утром и вечером
GO-2	Олопатадина гидрохлорид (665 мкг) назальный спрей	Два раза в сутки (BID) утром и вечером
GM-2	Мометазона фуроат (25 мкг) назальный спрей	Два раза в сутки (BID) утром и вечером

Объем выборки:

В исследование было включено 1 180 рандомизированных пациентов (295 пациентов на группу по варианту лечения).

Ключевые критерии отбора пациентов:

- Возраст ≥ 12 лет, включая оба пола.
- Документально подтвержденный клинический анамнез сезонного аллергического ринита (SAR) (по меньшей мере 2 года, предшествующих скрининговому визиту) с обострениями (клиническое проявление активных симптомов) во время сезона исследования от сезонной пыльцы можжевельника мексиканского, и демонстрирующего документально подтвержденную положительную кожную инъекционную пробу (SPT) (диаметр аллергической папулы по меньшей мере на 5 мм больше, чем контрольной аллергической папулы), к аллергену можжевельника мексиканского.
- 12-часовая ретроспективная оценка TNSS ≥8 из возможных 12, и оценка шкалы заложенности носа ≥ 2 для оценки утром (AM) при скрининговом визите (визит 1).

Дизайн исследования:

Пациенты были рандомизированы для лечения в соотношении 1:1:1:1 в нижеуказанных четырех группах по вариантам лечения в нескольких центрах исследования.

ТАБЛИЦА J

Лечение с использованием двух идентичных флаконов назальных спреев (2 спрея на ноздрю, всего 4 спрея из каждого флакона в сутки)

Код	**Группа по варианту лечения**	**Утро (AM)**	**Вечер (PM)**

		1-й флакон	**2-й флакон**
TP-1	Олопатадина гидрохлорид (665 мкг) + мометазона фуроат 25 мкг дважды в сутки (BID)	Действующее вещество	Действующее вещество
GO-2	Олопатадина гидрохлорид назальный спрей (665 мкг) два раза в сутки (BID)	Действующее вещество	Действующее вещество
GM-2	Мометазона фуроат назальный спрей (25 мкг) два раза в сутки (BID)	Действующее вещество	Действующее вещество
Pbo	Плацебо-назальный спрей	Плацебо	Плацебо

Это исследование состояло из четырех визитов в центр исследования. После первого скринингового визита (визит 1), пациенты, которые соответствовали всем критериям отбора исследования, должны были пройти односторонне-слепой плацебо-вводный период в течение 7-10 дней. После завершения вводного периода подходящие пациенты, соответствующие критериям рандомизации, были зачислены и рандомизированы в одну из четырех групп по варианту лечения. Пациенты получали лекарственный препарат в соответствии со списком рандомизации. Рандомизированные пациенты должны были пройти 2-недельный (14 дней) период лечения в соответствии с протоколом для оценки эффективности и безопасности назначенного лечения. Пациентам было дано указание регистрировать баллы симптомов в дневнике оценки симптомов. Они также должны были иметь по меньшей мере два образца крови для оценки РК в течение периода лечения.

Основные критерии оценки (клинические конечные точки):

Первичная конечная точка

- Изменение от момента включения в исследование средней оценки сообщенной пациентами AM и PM 12-часовой rTNSS (ретроспективной оценки TNSS) в течение 14 - дневного периода лечения.

Вторичные конечные точки

- Изменение от момента включения в исследование средней оценки сообщенной пациентами AM и PM 12-часовой iTNSS (относящейся к данному моменту оценки TNSS) в течение 14-дневного периода лечения.

- Изменение от момента включения в исследование средней оценки сообщенной пациентами AM и PM 12-часовой rTOSS (ретроспективной оценки TOSS) в течение 14-дневного периода лечения.

- Начало действия для каждого лечения оценивают путем сравнения изменения от исходного уровня в iTNSS после лечения между каждым лечением с действующим веществом и плацебо в определенные временные точки (до первой дозы (предварительной дозы), 15 мин, 30 мин, 45 мин, 60 мин, 90 мин, 120 мин, 150 мин, 180 мин, 210 мин и 240 мин) после первого лечение в рамках исследования в течение 4 часов.

- Изменение от момента включения в исследование в общей оценке в вопроснике качества жизни при риноконъюнктивите (RQLQ) – оценка стандартизованной деятельности (RQLQ(S)) на день 15 (визит 4) для анализа с полной выборкой (FAS).

Фармакокинетические конечные точки

- Фармакокинетика в плазме: Максимальная концентрация в плазме (C_{max}), время достижения C_{max} (T_{max}) и площадь под кривой «концентрация в плазме-время» в течение интервала дозирования (AUC_{tau}) будут оцениваться для мометазона фуроата и олопатадина в день 1 и день 8 на основе фармакокинетической анализируемой выборки (PKAS).

Третичные конечные точки эффективности

Назальные симптомы:

- Изменение от момента включения в исследование сообщенной пациентами оценки AM по шкале rTNSS в течение 14-дневного периода лечения.

- Изменение от момента включения в исследование оценки сообщенной пациентами AM iTNSS в течение 14-дневного периода лечения.

- Изменение от момента включения в исследование оценки сообщенной пациентами PM rTNSS в течение 14-дневного периода лечения.

- Изменение от момента включения в исследование оценки сообщенной пациентами PM iTNSS в течение 14-дневного периода лечения.

- Изменения от момента включения в исследование в сообщенной пациентами ретроспективной оценке отдельных назальных симптомов в течение 14-дневного периода лечения (AM, PM и среднее значение AM и PM).

- Изменения от момента включения в исследование в сообщенной пациентами относящейся к данному моменту оценке отдельных назальных симптомов в течение 14-дневного периода лечения (AM, PM и среднее значение AM и PM).

- Изменение от момента включения в исследование в среднем значении по AM и PM сообщенной пациентами оценки по шкалам rTNSS и iTNSS за каждый день.

- Изменение от момента включения в исследование сообщенной пациентами оценки AM по шкалам rTNSS и iTNSS за каждый день.

- Изменение от момента включения в исследование сообщенной пациентами оценки PM по шкалам rTNSS и iTNSS за каждый день.

Глазные симптомы:

- Изменение от момента включения в исследование средней оценки сообщенной пациентами AM и PM iTOSS (относящейся к данному моменту оценки TOSS) в течение 14-дневного периода лечения.

- Изменение от момента включения в исследование оценки сообщенной пациентами AM rTOSS в течение 14-дневного периода лечения.

- Изменение от момента включения в исследование оценки сообщенной пациентами AM iTOSS в течение 14-дневного периода лечения.

- Изменение от момента включения в исследование оценки сообщенной пациентами PM rTOSS в течение 14-дневного периода лечения.

- Изменение от момента включения в исследование оценки сообщенной пациентами PM iTOSS в течение 14-дневного периода лечения.

- Изменения от момента включения в исследование в сообщенной пациентами ретроспективной оценке отдельных глазных симптомов в течение 14-дневного периода лечения (AM, PM и среднее значение AM и PM).

- Изменения от момента включения в исследование в сообщенной пациентами относящейся к данному моменту оценке отдельных глазных симптомов в течение 14-дневного периода лечения (AM, PM и среднее значение AM и PM).

- Изменение от момента включения в исследование в среднем значении AM и PM сообщенной пациентами rTOSS и iTOSS за каждый день.

- Изменение от момента включения в исследование оценки сообщенной пациентами AM rTOSS и iTOSS за каждый день.

- Изменение от момента включения в исследование оценки сообщенной пациентами PM rTOSS и iTOSS за каждый день.

Неназальные симптомы оцениваются аналогично описанным выше глазным симптомам.

Шкала оценки врача назальных симптомов (PNSS), опросник качества жизни больных с риноконъюнктивитом при стандартизированной деятельности (RQLQ(S)), и оценочный тест по контролю ринита (RCAT):

- Изменение от момента включения в исследование в шкале оценки врача назальных симптомов (PNSS) и оценке врача отдельных назальных симптомов на день 15 (визит 4).

- Изменение от момента включения в исследование в отдельных областях значений RQLQ (S) на день 15 (визит 4) для FAS.

- Изменение от момента включения в исследование в общей оценке RQLQ(S) и отдельных областях значений RQLQ(S) на день 15 (визит 4) для анализируемой выборки RQLQ(S).

- Изменение от момента включения в исследование в RCAT на день 15 (визит 4).

- Изменение от момента включения в исследование в отдельных областях значений RCAT на день 15 (визит 4).

- Отдельные области значений RQLQ на день 15 (визит 4) для популяции RQLQ (определяется как пациенты с нарушением качества жизни на момент включения в исследование).

- RQLQ на день 15 (визит 4) для анализа с полной выборкой (FAS).

Результаты

В таблице К показан обзор первичной клинической конечной точки (rTNSS) и вторичных клинических точек (iTNSS, rTOSS, начало действия и RQLQ), наблюдаемые в ходе фазы III данного исследования. Для сравнения комбинированной терапии с монотерапией p-значение ниже 0,05 считается статистически значимым.

ТАБЛИЦА K

	Первичная клиническая конечная точка	**Вторичные клинические конечные точки**			
Группа по варианту лечения	**rTNSS**	**iTNSS**	**rTOSS**	**Начало действия**	**RQLQ**
TP-1 по сравнению с Pbo	-0,98 p<0,0001*	-0,93 p<0,0001*	-0,49 p=0,0014*	15 мин. статистически значимые во всех временных точках	-0,43 p=0,0001
TP-1 по сравнению с GO-2	-0,61 p=0,0029*	-0,50 p=0,0050*	-0,09 p=0,5423	Н/Д	-0,28 p=0,0105
TP-1 по сравнению с GM-2	-0,39 p=0,058	-0,36 p=0,0413*	-0,19 p=0,2113	Н/Д	-0,20 p=0,0692
GO-2 по сравнению с Pbo	-0,37 p=0,075	-0,42 p=0,0177*	-0,40 p=0,0100	статистически значимые только при 45 минутах	-0,15 p=0,1659
GM-2 по сравнению с Pbo	-0,59 p=0,004	-0,57 p=0,0017*	-0,30 p=0,0510	Нет статистической значимости во всех временных точках	-0,23 p=0,0345

* указывает на статистическую значимость

Как видно из таблицы K, комбинация мометазона фуроата и олопатадина гидрохлорида при введении два раза в сутки (TP-1) статистически превосходит плацебо ($p<0,0001$) для первичной конечной точки, изменение в rTNSS от момента включения в исследование, и статистически превосходит монотерапию гидрохлоридом олопатадина (GO-2). Вторичные конечные точки были также статистически значимы для комбинации мометазона фуроата и олопатадина гидрохлорида при введении два раза в сутки (TP-1), что выступает в пользу ее эффективность при лечении сезонного аллергического ринита (SAR).

Комбинация мометазона фуроата и олопатадина гидрохлорида при введении два раза в сутки (TP-1) также продемонстрировала более быстрое (скорое) начало действия (начало действия в течение 15 минут), измеряемое iTNSS, по сравнению с монотерапией олопатадином гидрохлоридом или монотерапией мометазоном фуроатом.

Все TEAE были от легкой степени до умеренной. Дисгевзия (3,3%) и цефалгия (0,7%) отмечались как нежелательные явления для комбинации мометазона фуроата и олопатадина гидрохлорида, вводимой два раза в сутки (BID).

Фармакокинетика (PK) TP-1 была измерена для подгруппы пациентов в клиническом исследовании фазы III на день 1 и день 8 (установившееся состояние). Результаты PK для пациентов, получающих TP-1, приведены ниже.

Параметр PK	Олопатадин		Параметр PK	Мометазона фуроат	
	День 1	День 8		День 1	День 8
C_{max} (нг/мл)	(n=26)	(n=25)	C_{max} (пг/мл)	(n=26)	(n=26)
Среднее значение (SD)	19,82 (6,36)	19,80 (7,01)	Среднее значение (SD)	6,78 (2,71)	9,92 (3,74)
CV%	32,12	35,39	CV%	39,96	37,69
Min-Max	8,70-31,60	9,67-37,30	Min-Max	2,67-12,80	3,58-16,10
Geo Mean (Geo CV%)	18,77 (35,61)	18,70 (35,34)	Geo Mean (Geo CV%)	6,27 (42,80)	9,17 (43,88)
AUC_{tau} (нг*ч/мл)	(n=26)	(n=24)	AUC_{tau} (пг*ч/мл)	(n=26)	(n=25)
Среднее значение (SD)	75,48 (20,02)	88,77 (23,87)	Среднее значение (SD)	28,56 (13,33)	58,40 (27,00)
CV%	26,53	26,89	CV%	46,67	46,23
Min-Max	39,33-116,80	53,35-138,34	Min-Max	12,11-72,54	25,68-124,05
Geo Mean (Geo CV%)	72,90 (27,67)	85,74 (27,54)	Geo Mean (Geo CV%)	26,16 (43,51)	52,67 (49,48)
T_{max} (ч)	(n=26)	(n=26)	T_{max} (ч)	(n=26)	(n=26)
Медиана (диапазон)	1,00 (0,25-3)	1,00 (0,25-2)	Медиана (диапазон)	1,00 (0,25-2)	1,00 (0,25-2)

Пример 8

Клиническое исследование фазы III комбинации с фиксированной дозой мометазона и олопатадина в форме назального спрея у пациентов с SAR, осенний сезон и можжевельника мексиканского

Данное исследование представляет собой двойное слепое рандомизированное сравнительное исследование с параллельными группами для оценки эффективности, безопасности и переносимости комбинации с фиксированной дозой мометазона фуроата и олопатадина гидрохлорида в форме назального спрея по сравнению с плацебо-назальным спреем и индивидуальными монотерапевтическими лекарственными формами в виде назального спрея, содержащего олопатадина гидрохлорид и назального спрея, содержащего мометазона фуроат у пациентов (12 лет и старше) с сезонным аллергическим ринитом (SAR), осенний сезон и можжевельника мексиканского.

Цели клинического исследования

- Сравнить эффективность мометазона фуроата и олопатадина гидрохлорида в форме назального спрея с дозировкой два раза в сутки с плацебо-назальным спреем и с индивидуальными составными монотерапиями в той же дозе в одном и том же наполнителе в течение 14 дней лечения в рамках исследования.
- Оценить безопасность и переносимость отдельных групп по вариантам лечения.

ТАБЛИЦА L

Исследуемые препараты и их введение

Код	**Исследуемые препараты**	**Введение**
TP-1	Олопатадина гидрохлорид + мометазона фуроат (665 мкг + 25 мкг) в форме назального спрея	Два раза в сутки (BID) утром и вечером
GO-2	Олопатадина гидрохлорид (665 мкг) назальный спрей	Два раза в сутки (BID) утром и вечером
GM-2	Мометазона фуроат (25 мкг) назальный спрей	Два раза в сутки (BID) утром и вечером

Объем выборки:

В исследование было включено 1176 рандомизированных пациентов (~294 пациентов на группу по варианту лечения). Для этого исследования категорией пациентов является

взрослый пациент и пациент подросткового возраста (12 лет и старше) с SAR, у которых проявляются симптомы SAR во время сезона осенней аллергии к соответствующему сезонному аллергену(например, амброзии).

Дизайн исследования:

Пациенты были рандомизированы для лечения в соотношении 1:1:1:1 в нижеуказанных четырех группах по вариантам лечения в нескольких центрах исследования.

ТАБЛИЦА М

Лечение с использованием двух идентичных флаконов назальных спреев (2 спрея на ноздрю, всего 4 спрея из каждого флакона в сутки)

Код	**Группа по варианту лечения**	**Утро (AM)**	**Вечер (PM)**
		1-й флакон	**2-й флакон**
TP-1	Олопатадина гидрохлорид (665 мкг) + мометазона фуроат 25 мкг дважды в сутки (BID)	Действующее вещество	Действующее вещество
GO-2	Олопатадина гидрохлорид назальный спрей (665 мкг) два раза в сутки (BID)	Действующее вещество	Действующее вещество
GM-2	Мометазона фуроат назальный спрей (25 мкг) два раза в сутки (BID)	Действующее вещество	Действующее вещество
Pbo	Плацебо-назальный спрей	Плацебо	Плацебо

Это исследование состояло из четырех визитов в центр исследования. После первого скринингового визита (визит 1), пациенты, которые соответствовали всем критериям отбора исследования, должны были пройти односторонне-слепой плацебо-вводный период

в течение 7-10 дней. После завершения вводного периода подходящие пациенты, соответствующие критериям рандомизации, были зачислены и рандомизированы в одну из четырех групп по варианту лечения. Пациенты получали лекарственный препарат в соответствии со списком рандомизации. Рандомизированные пациенты должны были пройти 2-недельный (14 дней) период лечения в соответствии с протоколом для оценки эффективности и безопасности назначенного лечения. Пациентам было дано указание регистрировать баллы симптомов в дневнике оценки симптомов.

Основные критерии оценки (клинические конечные точки):

Первичная конечная точка

- Изменение от момента включения в исследование средней оценки сообщенной пациентами AM и PM 12-часовой rTNSS (ретроспективной оценки TNSS) в течение 14 - дневного периода лечения.

Вторичные конечные точки

- Изменение от момента включения в исследование средней оценки сообщенной пациентами AM и PM 12-часовой iTNSS (относящейся к данному моменту оценки TNSS) в течение 14-дневного периода лечения.

- Изменение от момента включения в исследование средней оценки сообщенной пациентами AM и PM 12-часовой rTOSS (ретроспективной оценки TOSS) в течение 14-дневного периода лечения.

- Начало действия для каждого лечения оценивают путем сравнения изменения от исходного уровня в iTNSS после лечения между каждым лечением с действующим веществом и плацебо в определенные временные точки (до первой дозы (предварительной дозы), 15 мин, 30 мин, 45 мин, 60 мин, 90 мин, 120 мин, 150 мин, 180 мин, 210 мин и 240 мин) после первого лечение в рамках исследования в течение 4 часов.

- Изменение от момента включения в исследование в общей оценке в вопроснике качества жизни при риноконъюнктивите (RQLQ) – оценка стандартизованной деятельности (RQLQ(S)) на день 15 (визит 4) для анализа с полной выборкой (FAS).

Третичные конечные точки эффективности

Назальные симптомы:

- Изменение от момента включения в исследование сообщенной пациентами оценки АМ по шкале rTNSS в течение 14-дневного периода лечения.

- Изменение от момента включения в исследование оценки сообщенной пациентами АМ iTNSS в течение 14-дневного периода лечения.

- Изменение от момента включения в исследование оценки сообщенной пациентами РМ rTNSS в течение 14-дневного периода лечения.

- Изменение от момента включения в исследование оценки сообщенной пациентами РМ iTNSS в течение 14-дневного периода лечения.

- Изменения от момента включения в исследование в сообщенной пациентами ретроспективной оценке отдельных назальных симптомов в течение 14-дневного периода лечения (АМ, РМ и среднее значение АМ и РМ).

- Изменения от момента включения в исследование в сообщенной пациентами относящейся к данному моменту оценке отдельных назальных симптомов в течение 14-дневного периода лечения (АМ, РМ и среднее значение АМ и РМ).

- Изменение от момента включения в исследование в среднем значении по АМ и РМ сообщенной пациентами оценки по шкалам rTNSS и iTNSS за каждый день.

- Изменение от момента включения в исследование сообщенной пациентами оценки АМ по шкалам rTNSS и iTNSS за каждый день.

- Изменение от момента включения в исследование сообщенной пациентами оценки РМ по шкалам rTNSS и iTNSS за каждый день.

Глазные симптомы:

- Изменение от момента включения в исследование средней оценки сообщенной пациентами АМ и РМ iTOSS (относящейся к данному моменту оценки TOSS) в течение 14-дневного периода лечения.

- Изменение от момента включения в исследование оценки сообщенной пациентами АМ rTOSS в течение 14-дневного периода лечения.

- Изменение от момента включения в исследование оценки сообщенной пациентами AM iTOSS в течение 14-дневного периода лечения.

- Изменение от момента включения в исследование оценки сообщенной пациентами PM rTOSS в течение 14-дневного периода лечения.

- Изменение от момента включения в исследование оценки сообщенной пациентами PM iTOSS в течение 14-дневного периода лечения.

- Изменения от момента включения в исследование в сообщенной пациентами ретроспективной оценке отдельных глазных симптомов в течение 14-дневного периода лечения (AM, PM и среднее значение AM и PM).

- Изменения от момента включения в исследование в сообщенной пациентами относящейся к данному моменту оценке отдельных глазных симптомов в течение 14-дневного периода лечения (AM, PM и среднее значение AM и PM).

- Изменение от момента включения в исследование в среднем значении AM и PM сообщенной пациентами rTOSS и iTOSS за каждый день.

- Изменение от момента включения в исследование оценки сообщенной пациентами AM rTOSS и iTOSS за каждый день.

- Изменение от момента включения в исследование оценки сообщенной пациентами PM rTOSS и iTOSS за каждый день.

Неназальные симптомы оцениваются аналогично описанным выше глазным симптомам.

Шкала оценки врача назальных симптомов (PNSS), опросник качества жизни больных с риноконъюнктивитом при стандартизированной деятельности (RQLQ(S)), и оценочный тест по контролю ринита (RCAT):

- Изменение от момента включения в исследование в шкале оценки врача назальных симптомов (PNSS) и оценке врача отдельных назальных симптомов на день 15 (визит 4).

- Изменение от момента включения в исследование в отдельных областях значений RQLQ (S) на день 15 (визит 4) для FAS.

- Изменение от момента включения в исследование в общей оценке RQLQ(S) и отдельных областях значений RQLQ(S) на день 15 (визит 4) для анализируемой выборки RQLQ(S).

- Изменение от момента включения в исследование в RCAT на день 15 (визит 4).

- Изменение от момента включения в исследование в отдельных областях значений RCAT на день 15 (визит 4).

Результаты

В таблице N показан обзор первичной клинической конечной точки (rTNSS) и вторичных клинических точек (iTNSS, rTOSS, начало действия и RQLQ), наблюдаемые в ходе фазы III данного исследования. Для сравнения комбинированной терапии с монотерапией p-значение ниже 0,05 считается статистически значимым.

ТАБЛИЦА N

	Первичная клиническая конечная точка	**Вторичные клинические конечные точки**			
Группа по варианту лечения	**rTNSS**	**iTNSS**	**rTOSS**	**Начало действия**	**RQLQ**
TP-1 по сравнению с Pbo	-1,09 (p<0,001)*	-0,94 (p<0,001)*	-0,52 (p=0,001)*	15 минут. статистически значимые во всех временных точках.	-0,45 (p=0,0001)*
TP-1 по сравнению с GO-2	-0,44 (p=0,028)*	-0,41 (p=0,0035)*	-0,17 (p=0,297)*	Н/Д	-0,31 (p=0,0090)*
TP-1 по сравнению с GM-2	-0,47 (p=0,019)*	-0,51 (p=0,008)*	-0,35 (p=0,030)*	Н/Д	-0,09 (p=0,423)*
GO-2 по сравнению с Pbo	-0,64 (p=0,001)*	-0,54 (p=0,005)*	-0,35 (p=0,029)*	15 минут. статистически значимые во всех временных точках.	-0,14 (p=0,221)*
GM-2 по сравнению с Pbo	-0,62 (p=0,002)*	-0,44 (p=0,023)*	-0,17 (p=0,282)*	Нет статистической значимости в каких-либо временных точках.	-0,36 (p=0,0024)*

* указывает на статистическую значимость

Как видно из таблицы N, комбинация мометазона фуроата и олопатадина гидрохлорида при введении два раза в сутки (TP-1) статистически превосходит плацебо ($p<0,0001$) для первичной конечной точки, изменение в rTNSS от момента включения в исследование, и статистически превосходит монотерапию гидрохлоридом олопатадина (GO-2) и монотерапию мометазоном фуроатом (GM-2). Вторичные конечные точки были также статистически значимы для комбинации мометазона фуроата и олопатадина гидрохлорида при введении два раза в сутки (TP-1), что выступает в пользу ее эффективность при лечении сезонного аллергического ринита (SAR).

Таблица N2 показывает разницу среднеквадратичного среднего значения в индивидуальной ретроспективной оценке и относящейся к данному моменту оценке по шкале общих симптомов ринита для группы TP-1 по сравнению с группой плацебо.

ТАБЛИЦА N2

Разница среднеквадратичного среднего значения в индивидуальной ретроспективной оценке и относящейся к данному моменту оценке по шкале общих симптомов ринита для ТР-1 по сравнению с плацебо		
Ретроспективная	Разница среднеквадратичного среднего значения (доверительный интервал 97,5%)	p-значение
Ринорея	-0,30 (-0,41, -0,19)	<0,001
Заложенность носа	-0,20 (-0,30, -0,09)	<0,001
Зуд в носу	-0,23 (-0,34, -0,12)	<0,001
Чиханье	-0,41 (-0,53, -0,29)	<0,001
Относящаяся к данному моменту		
Ринорея	-0,29 (-0,39, -0,18)	<0,001
Заложенность носа	-0,19 (-0,29, -0,09)	<0,001
Зуд в носу	-0,21 (-0,32, -0,10)	<0,001
Чиханье	-0,29 (-0,41, -0,18)	<0,001

Комбинация мометазона фуроата и олопатадина гидрохлорида при введении два раза в сутки (ТР-1) также продемонстрировала более быстрое (скорое) начало действия (начало действия в течение 15 минут), измеряемое iTNSS, по сравнению с монотерапией олопатадином гидрохлоридом или монотерапией мометазоном фуроатом.

Все TEAE были от легкой степени до умеренной. Дисгевзия (3,8%), назальный дискомфорт (1%) и инфекция мочевых путей (1%) отмечались как нежелательные явления для комбинации мометазона фуроата и олопатадина гидрохлорида, вводимой два раза в сутки (BID).

Пример 9

Клиническое исследование фазы III комбинации с фиксированной дозой мометазона и олопатадина в форме назального спрея у пациентов

Данное исследование представляет собой двойное слепое рандомизированное сравнительное исследование с параллельными группами для оценки безопасности при длительном применении, эффективности и переносимости комбинации с фиксированной дозой мометазона фуроата и олопатадина гидрохлорида в форме назального спрея по сравнению с двумя плацебо-назальными спреями у пациентов (12 лет и старше) с круглогодичным аллергическим ринитом (PAR).

Цели клинического исследования

Сравнить безопасность при длительном применении и переносимость мометазона фуроата и олопатадина гидрохлорида в форме назального спрея при введении два раза в сутки с двумя плацебо- назальными спреями при той же дозе в одном и том же наполнителе в течение 52 недели лечения в рамках исследования у пациентов с PAR.

Вторичной целью является оценка долгосрочной эффективности комбинации с фиксированной дозой мометазона фуроата и олопатадина гидрохлорида в форме назального спрея по сравнению с плацебо-назальными аэрозольными лекарственными формами (pH = 3,7) у пациентов с PAR.

Ключевые критерии отбора пациентов:

- Мужчины и небеременные женщины в возрасте ≥ 12 лет.

- Наличие в анамнезе PAR в течение как минимум 2 лет и положительная кожная инъекционная проба по меньшей мере для 1 соответствующего аллергена.

- Сообщенная пациентами ретроспективная оценка утром (AM) по шкале общих симптомов ринита TNSS ≥5 из возможных 12, и оценка по шкале заложенности носа ≥2 для оценки утром (AM) при скрининговом визите (визит 1).

- По окончании вводного периода для плацебо для того, чтобы иметь право на рандомизацию, пациент не испытывал AE, что привело бы к несоблюдению критериев включения скрининга.

- Сообщенная пациентами оценка утром (AM) по шкале rTNSS в среднем 5 (из возможных 12) в течение последних 4 дней вводного периода (последние 4 последовательных оценки AM от дня 3 оценки AM до оценки AM в день рандомизации)

- Сообщенная пациентом ретроспективная оценка утром (AM) заложенности носа в среднем 2 или более в течение последних 4 дней вводного периода (последние 4 последовательных оценки AM от дня 3 оценки AM до оценки AM в день рандомизации)

Дизайн исследования:

В исследование всего было включено 601 рандомизированных пациентов. Пациенты были рандомизированы для лечения в соотношении 4:1:1 в 3 группах по вариантам лечения в нескольких центрах. Группы лечения представлены в таблице O ниже.

ТАБЛИЦА O

Исследуемые препараты и их введение

Код	**Исследуемые препараты**	**Введение**
TP-1	Олопатадина гидрохлорид + мометазона фуроат (665 мкг + 25 мкг) в форме назального спрея	Два раза в сутки (BID) утром и вечером
Pbo-1	Плацебо-назальный спрей, pH 3,7	Плацебо – два раза в сутки (BID) утром и вечером
Pbo-2	Плацебо-назальный спрей, pH 7,0	Плацебо – два раза в сутки (BID) утром и вечером

Это исследование состояло из двенадцати визитов в центр исследования. После первого скринингового визита (визит 1), пациенты, которые соответствовали всем критериям отбора исследования, проходили односторонне-слепой плацебо-вводный период в течение 7-10 дней. После завершения вводного периода подходящие пациенты, соответствующие критериям рандомизации, были зачислены и рандомизированы в одну из трех групп по варианту лечения. Рандомизированные пациенты прошли 52-недельный

период лечения в соответствии с протоколом для оценки эффективности и безопасности назначенного лечения.

Основные критерии оценки (клинические конечные точки):

Первичные конечные точки

- Доля пациентов с нежелательными явлениями, возникающими при лечении (TEAE).
- Доля пациентов с нежелательными явлениями, связанными с лечением (TEAE).
- Заболеваемость, тип и тяжесть TEAE после 30 недель лечения в рамках исследования.
- Заболеваемость, тип и тяжесть TEAE после 52 недель лечения в рамках исследования.
- Клинические лабораторные оценки (гематологические анализы, биохимические анализы сыворотки и анализ мочи) на момент включения в исследование, неделя 30 и неделя 52.
- Показатели жизненно важных функций, физикальные обследования (PE) и направленные на уши, нос и горло (ЛОР) и глаза обследования на момент включения в исследование, неделя 30 и неделя 52.

Вторичные конечные точки

Конечные точки эффективности

- Изменение от момента включения в исследование в среднем сообщенной пациентами оценки утром (AM) по шкале rTNSS в течение первых 6, 30 и 52 недель лечения.
- Изменение от момента включения в исследование в среднем сообщенной пациентами утром (AM) мгновенной оценки по шкале общих симптомов ринита (iTNSS) в течение первых 6, 30 и 52 недель лечения.

- Изменение от момента включения в исследование в общей оценке в вопроснике качества жизни при риноконъюнктивите – стандартизованной деятельности (RQLQ(S)) на неделях 6, 30 и 52 для анализа с полной выборкой (FAS).

Дополнительные конечные точки эффективности

Дополнительные конечные точки включали другие сообщенные пациентами утром (AM) оценки отдельных назальных симптомов, сообщенные пациентами утром (AM) оценки по шкалам rTNSS и iTNSS от момента включения в исследование до конца каждой недели лечения, шкалу оценки врача назальных симптомов и оценку врачом отдельных назальных симптомов, отдельные области значений шкалы RQLQ для популяции FAS и изменения от момента включения в исследование в оценочном тесте по контролю ринита и отдельных областях оценочного теста по контролю ринита.

Анализ данных

- Анализ с полной выборкой (FAS) включал всех пациентов, которые были рандомизированы и получили по меньшей мере одну дозу исследуемого лекарственного средства и имели по меньшей мере одну после исходного уровня оценку эффективности. Это был первичный анализ, предназначенный для анализа эффективности.

- Популяция анализа по протоколу (PPS) состояла из подгруппы FAS, которая не соответствовала критериям исключения PPS. PPS была вторичной анализируемой выборкой для анализа эффективности (за исключением RQLQ (S)).

- Популяция для анализа безопасности (SAS) состояла из всех пациентов, которые принимали по меньшей мере одну дозу исследуемого препарата после рандомизации и были использованы для всех анализов безопасности.

- Анализируемая выборка RQLQ (S) состояла из всех англоязычных пациентов ≥18 лет с нарушением качества жизни на момент включения в исследование, как определено оценкой RQLQ (S) при визите рандомизации (визит 2), равной 3,0 или более

Анализ эффективности

Анализ эффективности проводился на FAS и PPS.

Изменение от момента включения в исследование в среднем оценки AM rTNSS и iTNSS в течение первых 6, 30 и 52 недель лечения было проанализировано с использованием модели анализа ковариации (ANCOVA) для группы лечения в рамках исследования, центра и исходного уровня (определяемого как среднее значение последней 4 последовательных оценки AM в течение последних 4 дней вводного периода от оценки дня 3 AM до оценки AM в день рандомизации). Разница среднеквадратичного среднего значения (LSMS) лечения и связанные 95% доверительные интервалы (95% CI) и p-значения были представлены.

Были проанализированы изменения от момента включения в исследование в rTNSS и iTNSS в конце каждой недели лечения и изменения от исходного уровня в отдельных оценках назальных симптомов в течение первых 6, 30 и 52 недель (и в конце каждой недели лечения) периода лечения аналогично описанному выше.

Изменения от момента включения в исследование в RQLQ (S) на неделях 6, 30 и 52 были проанализированы для анализируемой выборки FAS и RQLQ(S) с использованием моделей ANCOVA, настраиваемых для группы лечения в рамках исследования, центра и исходного уровня RQLQ(S) (линейного, непрерывного ковариата). В каждой временной точке анализировались только лица, прошедшие соответствующий визит.

Анализ результатов RCAT был аналогичен анализу RQLQ (S), за исключением того, что он выполнялся только для FAS.

Анализ безопасности

Нежелательные явления, возникающие после первой дозы рандомизированного исследуемого препарата, были определены как TEAE.

Конечными точками безопасности, связанными с AE, были:

- Доля пациентов с нежелательными явлениями (TEAE).
- Доля пациентов с нежелательными явлениями, связанными с лечением (TEAE).
- Заболеваемость, тип и тяжесть TEAE после 30 недель лечения в рамках исследования.

- Заболеваемость, тип и тяжесть TEAE после 52 недель лечения в рамках исследования.

Результаты

Анализ безопасности

В приведенной ниже таблице приведен анализ безопасности для трех групп лечения в течение 52 недельного периода.

Анализ безопасности	TP-1	Pbo-1 (pH = 3,7)	Pbo-2 (pH = 7,0)
Пациенты с по меньшей мере одним TEAE: n (%)	203 (52%)	41 (41%)	54 (54%)
TEAE, приводящие к прекращению: n (%)	15 (3,8%)	2 (2,0%)	3 (3,0%)
SAE (все считаются не связанными)	7 (1,5%)	2 (2,0%)	3 (1,5%)

Как можно видеть, между тремя группами лечения не было значимых различий. Большинство TEAE были от легкой до средней степени тяжести и считались «не связанными» с исследователем. Лечение TP-1 было безопасным и хорошо переносимым, а профили безопасности соответствовали тем, которые ожидаются для отдельных компонентов монотерапии. Во время исследования не сообщалось о смерти.

Анализ эффективности

В приведенной ниже таблице приведены результаты для конечной точки эффективности: средняя оценка назальных симптомов в виде AM ретроспективной оценки

по шкале общих симптомов ринита (rTNSS, последние 12 часов) (анализ с полной выборкой, FAS).

	ТР-1 по сравнению с Pbo-1 (pH = 3,7)		
	6 недель	30 недель	52 недели
N (ТР-1 / Pbo-1)	319/99	391/99	391/99
Разница в лечении	-0,81	-0,96	-0,91
95% ДИ	-1,29, -0,32	-1,41, -0,50	-1,35, -0,47.
p-значение	0,0012*	< 0,0001*	< 0,0001*

* Статистически значимый

Как видно, ТР-1 продемонстрировал статистически значимое и информативное улучшение в rTNSS по сравнению с Pbo-1 (pH = 3,7) в течение первых 6, 30 и 52 недель исследования.

В приведенной ниже таблице приведены результаты для конечной точки эффективности: средняя оценка назальных симптомов в виде АМ относящейся к данному моменту оценки по шкале общих симптомов ринита (iTNSS, последние 12 часов) (анализ с полной выборкой, FAS).

	ТР-1 по сравнению с Pbo-1 (pH = 3,7)		
	6 недель	30 недель	52 недели
N (ТР-1 / Pbo-1)	319/99	391/99	391/99
Разница в лечении	-0,66	-0,83	-0,75
95% ДИ	-1,12, -0,20	-1,26, -0,39	-1,17, -0,33
p-значение	0,0053*	0,0002*	0,0005*

* Статистически значимый

Как видно, ТР-1 продемонстрировал статистически значимое и информативное улучшение в iTNSS по сравнению с Pbo-1 (pH = 3,7) в течение первых 6, 30 и 52 недель исследования.

В приведенной ниже таблице приведены результаты для конечной точки качества жизни: RQLQ (S) (анализ с полной выборкой, FAS).

	ТР-1 по сравнению с Pbo-1 (pH = 3,7)		
	6 недель	30 недель	52 недели
N (ТР-1 / Pbo-1)	371/95	322/84	286/72
Разница в лечении	-0,42	-0,33	-0,04
95% ДИ	-0,70, -0,14	-0,60, -0,05	-0,34, -0,26
p-значение	0,0035*	0,0186*	0,7902

* Статистически значимый

Как видно, ТР-1 продемонстрировал статистически значимое и информативное улучшение в RQLQ (S) по сравнению с Pbo-1 (pH = 3,7) в течение первых 6 и 30 недель исследования.

Пример 10

Фармакокинетика олопатадина в комбинации с фиксированной дозой мометазона фуроата и олопатадина гидрохлорида в форме назального спрея

Фармакокинетика олопатадина в комбинации с фиксированной дозой мометазона фуроата и олопатадина гидрохлорида в форме назального спрея была оценена в клиническом исследовании. Клиническое исследование представляло собой рандомизированное, одноцентровое, с однократным введением препарата, открытое, трехпериодное, шестипоследовательное, перекрестное исследование для оценки трех препаратов для лечения, вводимых в виде назального спрея. Три препарата для лечения включали комбинацию мометазона фуроата и олопатадина гидрохлорида в форме назального спрея, олопатадина гидрохлорид в форме назального спрея и назальный спрей PATANASE®.

Пациенты были рандомизированы в 1 из 6 последовательностей лечения в соотношении 1:1:1:1:1:1 со всеми пациентами, получавшими единичные дозы комбинации с фиксированной дозой мометазона фуроата и олопатадина гидрохлорида в форме назального спрея, олопатадин гидрохлорид в форме назального спрея и назальный спрей PATANASE®. Исследование состояло из скринингового визита, 3 периодов лечения одной

дозой с периодами отмывания от 7 до 14 дней между дозированием в каждый период лечения, ранний визит досрочного прекращения участия в исследовании, если имел место, и последующий- телефонный вызов (или визит) от 1 до 7 дней после окончания третьего периода лечения.

В общей сложности 30 пациентов были рандомизированы к 1 из 6 последовательностей лечения и получили по меньшей мере 1 дозу исследуемого препарата. Все 30 пациентов были включены в популяцию для анализа безопасности и фармакокинетическую подгруппу. Все, кроме 2 пациентов, завершили исследование по протоколу. Популяция для анализа безопасности состояла из 30 пациентов: 29, 29 и 30 пациентов в популяции для анализа безопасности получали однократную дозу комбинации с фиксированной дозой мометазона фуроата и олопатадина гидрохлорида в форме назального спрея, олопатадина гидрохлорид в форме назального спрея, и назальный спрей PATANASE®, соответственно. Фармакокинетическая подгруппа состояла из 30 пациентов: 29, 29 и 30 пациентов в фармакокинетической подгруппе получали однократную дозу комбинации с фиксированной дозой мометазона фуроата и олопатадина гидрохлорида в форме назального спрея, олопатадина гидрохлорид в форме назального спрея, и назальный спрей PATANASE®, соответственно.

Поддающиеся количественному определению концентрации олопатадина наблюдались до последней временной точки (48 часов). Все 3 лечения хорошо переносились. Ни один пациент не умер или не сообщил о серьезном нежелательном явлении; и только один пациент прекратил исследование из-за вызванного лечением нежелательного явления (легкая орофарингеальная боль) в этом исследовании. Вызванное лечением нежелательное явление и связанные с лечением возникновения нежелательных явлений, были равномерно распределены по 3-м схемам лечения. Все нежелательные явления, вызванные лечением, были мягкими. Не было клинически значимого эффекта любого из методов лечения по лабораторным показателям, показателям жизненно важных функций или параметрам ЭКГ.

Пример 11

Фармакокинетика мометазона фуроата в комбинации с фиксированной дозой мометазона фуроата и олопатадина гидрохлорида в форме назального спрея

Фармакокинетика мометазона фуроата в комбинации с фиксированной дозой мометазона фуроата и олопатадина гидрохлорида в форме назального спрея была оценена в клиническом исследовании. Клиническое исследование представляло собой рандомизированное, одноцентровое, с однократным введением препарата, открытое, трехпериодное, шестипоследовательное, перекрестное исследование для оценки трех препаратов для лечения, вводимых в виде назального спрея. Три препарата для лечения включали комбинацию мометазона фуроата и олопатадина гидрохлорида в форме назального спрея, мометазона фуроат в форме назального спрея и назальный спрей Nasonex ®.

Пациенты были рандомизированы в 1 из 6 последовательностей лечения в соотношении 1:1:1:1:1:1 со всеми пациентами, получавшими единичные дозы комбинации с фиксированной дозой мометазона фуроата и олопатадина гидрохлорида в форме назального спрея, мометазона фуроат в форме назального спрея и назальный спрей Nasonex ®. Исследование состояло из скринингового визита, 3 периодов лечения одной дозой с периодами отмывания от 7 до 14 дней между дозированием в каждый период лечения, ранний визит досрочного прекращения участия в исследовании, если имел место, и последующий- телефонный вызов (или визит) от 1 до 7 дней после окончания третьего периода лечения.

В общей сложности 30 пациентов были рандомизированы к 1 из 6 последовательностей лечения и получили по меньшей мере 1 дозу исследуемого препарата. Все 30 пациентов были включены в популяцию для анализа безопасности и фармакокинетическую подгруппу. Все, кроме 2 пациентов, завершили исследование по протоколу. Популяция для анализа безопасности состояла из 30 пациентов: 29, 29 и 30 пациентов в популяции для анализа безопасности получали однократную дозу комбинации с фиксированной дозой мометазона фуроата и олопатадина гидрохлорида в форме назального спрея, мометазона фуроат в форме назального спрея, и назальный спрей Nasonex ®, соответственно. Фармакокинетическая подгруппа состояла из 30 пациентов: 29, 29 и 30 пациентов в фармакокинетической подгруппе получали однократную дозу комбинации с фиксированной дозой мометазона фуроата и олопатадина гидрохлорида в форме назального спрея, мометазона фуроат в форме назального спрея, и назальный спрей Nasonex ®, соответственно.

Поддающиеся количественному определению концентрации мометазона фуроата наблюдались до последней временной точки (72 часа). Все 3 лечения хорошо переносились. Ни один пациент не умер или не сообщил о серьезном нежелательном явлении; или прекратил исследование из-за вызванного лечением нежелательного явления в этом исследовании. Вызванные лечением нежелательные явления были равномерно распределены по 3 схемам лечения. Все нежелательные явления, вызванные лечением, были мягкими. Не было клинически значимого эффекта любого из методов лечения по лабораторным показателям, показателям жизненно важных функций или параметрам ЭКГ.

Терапия	Фармакокинетические параметры			
	$AUC_{(0\text{-}t)}$	$AUC_{(0\text{-}infinity)}$	C_{max}	T_{max}
Олопатадин в комбинации с фиксированной дозой мометазона фуроата и олопатадина гидрохлорида в форме назального спрея	70,95 нг•ч/мл	83,26 нг•ч/мл	17,27 нг/мл	1,00 ч.
Мометазона фуроат в комбинации с фиксированной дозой мометазона фуроата и олопатадина гидрохлорида в форме назального спрея	84,97 пг•ч/мл	103,77 пг•ч/мл	10,81 пг/мл	1,00 ч.
Относительная биодоступность комбинации с фиксированной дозой мометазона фуроата и олопатадина гидрохлорида в форме назального спрея:				

Patanase® (Соотношение геометрических средних %)	87,87	93,80	84,68	—
Nasonex® (Соотношение геометрических средних %)	109,92	115,14	141,84	—
Олопатадина гидрохлорид (Соотношение геометрических средних %)	86,92	92,83	86,63	—
Мометазона фуроат (Соотношение геометрических средних %)	118,36	118,50	113,83	—

Пример 12

Клиническое исследование фазы III комбинации с фиксированной дозой мометазона и олопатадина в форме назального спрея у пациентов детского возраста

Данное исследование представляет собой двойное слепое, рандомизированное, сравнительное с параллельными группами 12-недельное исследование для оценки эффективности, безопасности и переносимости комбинации с фиксированной дозой мометазона фуроата и олопатадина гидрохлорида в форме назального спрея по сравнению с плацебо-назальным спреем у пациентов детского возраста (от 2 лет до 12 лет) с круглогодичным сезонным аллергическим ринитом (PAR).

Цели клинического исследования

Сравнить эффективность мометазона фуроата и олопатадина гидрохлорида в форме назального спрея (вводить в виде 1 спрея на ноздрю два раза в сутки) с плацебо-назальным спреем для лечения пациентов детского возраста (в возрасте от 2 до 12 лет) с PAR.

Вторичной целью является сравнение безопасности и переносимости назального спрея, содержащего мометазона фуроат и олопатадина гидрохлорид, с плацебо-назальным спреем в течение 12 недель лечения в рамках исследования.

Ключевые критерии отбора пациентов

- Пациенты мужского пола и небеременные пациентки женского пола в возрасте от 2 до 12 лет, на дату скринингового визита (визит 1).

- Документально подтвержденный клинический анамнез PAR (≥ 12 месяцев для пациентов в возрасте от ≥ 6 до < 12 лет, ≥ 6 месяцев для пациентов в возрасте от ≥ 2 до < 6 лет, предшествующих скрининговому визиту (визит 1)) с обострениями (клиническое проявление активных симптомов). По мнению исследователя, PAR должен был быть достаточно серьезным, чтобы иметь необходимое лечение (как непрерывное, так и прерывистое) в прошлом и, как ожидается, потребуется лечение на протяжении исследования.

- Документально подтвержденная положительная кожная инъекционная проба (диаметр аллергической папулы на 3 мм больше, чем отрицательная аллергическая папула) для по меньшей мере одного аллергена, который, как известно, вызывает PAR. Документирование положительного результата в течение 12 месяцев до скринингового визита (визит 1) является приемлемым. Положительный тест на аллергены для пациента, который должен соответствовать истории болезни PAR. Кроме того, ожидается, что пациент подвергнется воздействию аллергена PAR, на который он или она протестированы положительно с помощью кожной инъекционной пробы, на протяжении всей продолжительности исследования.

- 12-часовая оценка rTNSS ≥ 6 (из возможных 12) для оценки утром (AM) при скрининговом визите (визит 1).

Дизайн исследования

В исследовании будет рандомизировано около 540 пациентов (от 2 до 12 лет) в соотношении 2:1 для комбинации с фиксированной дозой мометазона фуроата и олопатадина гидрохлорида в форме назального спрея (360 пациентов) по сравнению с плацебо-назальным спреем (180 пациентов).

Продолжительность исследования - 12 недель. Участие пациента может длиться от 13 до 14 недель, состоящих из от 7 до 10 дней скрининга/плацебо вводного периода и 12 недель периода лечения с допустимым отклонением от графика для визитов исследования. Группы лечения представлены в таблице ниже.

Исследуемые препараты и их введение

Исследуемые препараты	**Введение**
Олопатадина гидрохлорид + мометазона фуроат (665 мкг + 25 мкг) в форме назального спрея	1 спрей на ноздрю, два раза в сутки (BID) утром и вечером
Плацебо-назальный спрей	Плацебо – 1 спрей на ноздрю два раза в сутки (BID) утром и вечером

* - Каждый спрей обеспечивает 665 мкг олопатадина гидрохлорида и 25 мкг мометазона фуроата.

Первичная конечная точка:

- Изменение от момента включения в исследование среднего значения сообщенной пациентами утром (AM) и вечером (PM) 12-часовой ретроспективной оценки по шкале общих симптомов ринита (rTNSS) в течение первых 4 недель лечения для пациентов в возрасте от ≥6 до <12 лет.

Вторичная конечная точка (точки):

- Изменение от момента включения в исследование среднего значения сообщенной пациентами утром (AM) и вечером (PM) 12-часовой относящейся к данному

моменту оценки по шкале общих симптомов ринита (iTNSS) в течение первых 4 недель лечения для пациентов в возрасте от ≥6 до <12 лет.

- Изменение от момента включения в исследование среднего значения сообщенной пациентами утром (AM) и вечером (PM) 12-часовой оценки по шкале rTNSS в течение первых 4 недель лечения для пациентов в возрасте от ≥2 до <12 лет.

- Изменение от момента включения в исследование среднего значения сообщенной пациентами утром (AM) и вечером (PM) 12-часовой оценки по шкале iTNSS в течение первых 4 недель лечения для пациентов в возрасте от ≥2 до <12 лет.

- Изменение от момента включения в исследование общей оценки по педиатрическому опроснику качества жизни больных с риноконъюнктивитом (PRQLQ) на 4-й неделе среди групп лечения.

Дополнительная конечная точка (точки):

Назальные симптомы:

TNSS – первые 4 недели, пациенты в возрасте от ≥ 6 до < 12 лет:

- Изменение от момента включения в исследование сообщенной пациентами оценки утром (AM) по шкале rTNSS в течение первых 4 недель лечения.

- Изменение от момента включения в исследование сообщенной пациентами оценки вечером (PM) по шкале rTNSS в течение первых 4 недель лечения.

- Изменение от момента включения в исследование сообщенной пациентами оценки утром (AM) по шкале iTNSS в течение первых 4 недель лечения.

- Изменение от момента включения в исследование сообщенной пациентами оценки вечером (PM) по шкале iTNSS в течение первых 4 недель лечения.

- Изменения от момента включения в исследование в сообщенной пациентами ретроспективной оценке отдельных назальных симптомов в течение первых 4 недель периода лечения (AM, PM и среднее значение AM и PM).

- Изменения от момента включения в исследование в сообщенной пациентами относящейся к данному моменту оценке отдельных назальных симптомов в течение первых 4 недель периода лечения (AM, PM и среднее значение AM и PM).

- Изменения от момента включения в исследование в сообщенной пациентами оценке по шкалам rTNSS и iTNSS за каждый день (AM, PM и среднее значение AM и PM).

<u>TNSS – первые 4 недели, пациенты в возрасте от ≥ 2 до < 6 лет:</u>

- Изменение от момента включения в исследование среднего значения сообщенной пациентами утром (AM) и вечером (PM) 12-часовой оценки по шкале rTNSS в течение первых 4 недель лечения для пациентов в возрасте от ≥2 до <6 лет.

- Изменение от момента включения в исследование среднего значения сообщенной пациентами утром (AM) и вечером (PM) 12-часовой оценки по шкале iTNSS в течение первых 4 недель лечения для пациентов в возрасте от ≥2 до <6 лет.

TNSS – первые 4 недели, пациенты в возрасте от ≥ 2 до < 12 лет:

- Изменение от момента включения в исследование среднего значения сообщенной пациентами утром (AM) и вечером (PM) 12-часовой оценки по шкале rTNSS в течение первых 4 недель лечения для пациентов в возрасте от ≥2 до <12 лет.

- Изменение от момента включения в исследование среднего значения сообщенной пациентами утром (AM) и вечером (PM) 12-часовой оценки по шкале iTNSS в течение первых 4 недель лечения для пациентов в возрасте от ≥2 до <12 лет.

Дополнительные итоговые результаты оценки по шкале общих симптомов ринита (TNSS) будут оцениваться для следующих (например, AM, PM, отдельных симптомов):

- 12 недель, пациенты в возрасте от ≥ 6 до < 12 лет.

- 12 недель, пациенты в возрасте от ≥2 до < 6 лет.

- 12 недель, пациенты в возрасте от ≥2 до < 12 лет.

Шкала оценки врача назальных симптомов (PNSS):

- Изменение от момента включения в исследование в шкале оценки врача назальных симптомов (PNSS) и оценке врача отдельных назальных симптомов на 4 и 12 неделях.

Педиатрический опросник качества жизни больных с риноконъюнктивитом (PRQLQ):

- Отдельные области значений PRQLQ на 4 и 12 неделях.

Пример 13

Клиническое исследование фазы III комбинации с фиксированной дозой мометазона и олопатадина в форме назального спрея у пациентов детского возраста

Данное исследование представляет собой двойное слепое, рандомизированное, сравнительное с параллельными группами 14-дневное исследование для оценки эффективности, безопасности и переносимости комбинации с фиксированной дозой мометазона фуроата и олопатадина гидрохлорида в форме назального спрея по сравнению с плацебо-назальным спреем в течение 14 дней у пациентов детского возраста (от 6 лет до 12 лет) с сезонным аллергическим ринитом (SAR).

Цели клинического исследования

Сравнить эффективность мометазона фуроата и олопатадина гидрохлорида в форме назального спрея (введение в виде 1 спрея на ноздрю два раза в сутки) с плацебо-назальным спреем для лечения пациентов детского возраста (в возрасте от ≥ 6 до <12 лет) с SAR.

Вторичной целью является сравнение безопасности и переносимости назального спрея, содержащего мометазона фуроат и олопатадина гидрохлорид, с плацебо-назальным спреем в течение периода исследования.

Ключевые критерии отбора пациентов

- Пациенты мужского пола и небеременные пациентки женского пола в возрасте от ≥6 до < 12 лет, на дату скринингового визита (визит 1).

- Документально подтвержденный клинический анамнез SAR (в течение по меньшей мере 2 лет, предшествующих скрининговому визиту (визит 1)) с обострениями (клиническое проявление активных симптомов) в течение сезона исследования для соответствующего сезонного аллергена (пыльца деревьев/травы). SAR должен был быть достаточно серьезным, чтобы иметь необходимое лечение (как непрерывное, так и прерывистое) в прошлом и, по мнению исследователя, как ожидается, потребуется лечение на всем протяжении периода исследования.

- Показана чувствительность к по меньшей мере 1 сезонному аллергену (пыльце деревьев/травы), который, как известно, индуцирует SAR, посредством документально подтвержденной кожной инъекционной пробы (диаметр аллергической

папулы по меньшей мере на 5 мм больше, чем отрицательный контроль) к соответствующему сезонному аллергену. Документирование положительного результата в течение 12 месяцев до скринингового визита (визит 1) является приемлемым. Положительный аллерген пациента должен соответствовать истории болезни SAR. Кроме того, ожидается, что пациент адекватно подвергнется воздействию аллергена SAR, на который он или она протестированы положительно, на протяжении всей продолжительности исследования.

- Значение 12-часовой ретроспективной оценки по шкале общих симптомов ринита (rTNSS) ≥ 6 (из возможных 12) для оценки утром (AM) при скрининговом визите (визит 1).

Дизайн исследования

В исследовании будет рандомизировано около 450 пациентов (от ≥6 до <12 лет) в соотношении 1:1 для комбинации с фиксированной дозой мометазона фуроата и олопатадина гидрохлорида в форме назального спрея (225 пациентов) по сравнению с плацебо-назальным спреем (225 пациентов).

Группы лечения представлены в таблице ниже.

Исследуемые препараты и их введение

Исследуемые препараты	**Введение**
Олопатадина гидрохлорид + мометазона фуроат (665 мкг + 25 мкг) в форме назального спрея	1 спрей на ноздрю, два раза в сутки (BID) утром и вечером
Плацебо-назальный спрей	Плацебо – 1 спрей на ноздрю два раза в сутки (BID) утром и вечером

* - Каждый спрей обеспечивает 665 мкг олопатадина гидрохлорида и 25 мкг мометазона фуроата.

Участие пациента может длиться от 22 до 27 дней, с от 7 до 10 днями периода скрининга/плацебо вводного периода и 14 дней периода лечения с допустимым отклонением от графика для визитов исследования.

Основные критерии оценки (клинические конечные точки):

Первичная конечная точка

- Изменение от момента включения в исследование среднего значения сообщенной пациентами утром (AM) и вечером (PM) 12-часовой ретроспективной оценки по шкале общих симптомов ринита (rTNSS) в течение 14 дней периода лечения.

Вторичная конечная точка (точки):

- Изменение от момента включения в исследование среднего значения сообщенной пациентами AM и PM 12-часовой относящейся к данному моменту оценки по шкале общих симптомов ринита (iTNSS) в течение 14-дневного периода лечения.

- Изменение от момента включения в исследование общей оценки по педиатрическому опроснику качества жизни больных с риноконъюнктивитом (PRQLQ) на день 15 (визит 4) среди групп лечения.

- Изменение от момента включения в исследование среднего значения сообщенной пациентами утром (AM) и вечером (PM) 12-часовой ретроспективной оценки по шкале общих глазных симптомов (rTOSS) в течение 14 дней периода лечения.

Дополнительные конечная точка (точки) эффективности:

Назальные симптомы

- Изменение от момента включения в исследование сообщенной пациентами оценки АМ по шкале rTNSS в течение 14-дневного периода лечения.

- Изменение от момента включения в исследование оценки сообщенной пациентами АМ iTNSS в течение 14-дневного периода лечения.

- Изменение от момента включения в исследование оценки сообщенной пациентами PM rTNSS в течение 14-дневного периода лечения.

- Изменение от момента включения в исследование оценки сообщенной пациентами PM iTNSS в течение 14-дневного периода лечения.

- Изменения от момента включения в исследование в сообщенной пациентами ретроспективной оценке отдельных назальных симптомов в течение 14-дневного периода лечения (АМ, PM и среднее значение АМ и PM).

- Изменения от момента включения в исследование в сообщенной пациентами относящейся к данному моменту оценке отдельных назальных симптомов в течение 14-дневного периода лечения (АМ, PM и среднее значение АМ и PM).

- Изменение от момента включения в исследование в среднем значении по АМ и PM сообщенной пациентами оценки по шкалам rTNSS и iTNSS за каждый день.

- Изменение от момента включения в исследование сообщенной пациентами оценки АМ по шкалам rTNSS и iTNSS за каждый день.

- Изменение от момента включения в исследование сообщенной пациентами оценки PM по шкалам rTNSS и iTNSS за каждый день.

Глазные симптомы:

- Изменение от момента включения в исследование среднего значения сообщенной пациентами утром (AM) и вечером (PM) относящейся к данному моменту оценки по шкале общих глазных симптомов (iTOSS) в течение 14 дней периода лечения.

- Изменение от момента включения в исследование оценки сообщенной пациентами AM rTOSS в течение 14-дневного периода лечения.

- Изменение от момента включения в исследование оценки сообщенной пациентами AM iTOSS в течение 14-дневного периода лечения.

- Изменение от момента включения в исследование оценки сообщенной пациентами PM rTOSS в течение 14-дневного периода лечения.

- Изменение от момента включения в исследование оценки сообщенной пациентами PM iTOSS в течение 14-дневного периода лечения.

- Изменения от момента включения в исследование в сообщенной пациентами ретроспективной оценке отдельных глазных симптомов в течение 14-дневного периода лечения (AM, PM и среднее значение AM и PM).

- Изменения от момента включения в исследование в сообщенной пациентами относящейся к данному моменту оценке отдельных глазных симптомов в течение 14-дневного периода лечения (AM, PM и среднее значение AM и PM).

- Изменение от момента включения в исследование в среднем значении AM и PM сообщенной пациентами rTOSS и iTOSS за каждый день.

- Изменение от момента включения в исследование оценки сообщенной пациентами AM rTOSS и iTOSS за каждый день.

- Изменение от момента включения в исследование оценки сообщенной пациентами PM rTOSS и iTOSS за каждый день.

Неназальные симптомы будут оцениваться аналогично описанным выше окулярным симптомам (как описано в Плане статистического анализа (SAP)).

Шкала оценки врача назальных симптомов (PNSS):

- Изменение от момента включения в исследование в шкале оценки врача назальных симптомов (PNSS) и оценке врача отдельных назальных симптомов на день 15 (визит 4).

Педиатрический опросник качества жизни больных с риноконъюнктивитом (PRQLQ):

- Изменение от момента включения в исследование в отдельных областях значений PRQLQ на день 15.

Несмотря на то, что настоящее изобретение описано со ссылкой на конкретные варианты осуществления изобретения, следует понимать, что эти варианты осуществления изобретения всего лишь иллюстрируют принципы и направление практического применения настоящего изобретения. Поэтому следует понимать, что в иллюстративные варианты осуществления изобретения могут быть внесены многочисленные модификации и что могут быть разработаны другие устройства без отступления от сущности и объема настоящего изобретения, которые описаны.

Все публикации, патенты и заявки на патент, упомянутые в данной заявке, включены в данный документ посредством ссылки в той же мере, как если бы каждая отдельная публикация, патент или заявка на патент были конкретно и отдельно указаны для включения посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

1. Дозирующее устройство и фармацевтическая композиция для назального введения человеку, содержащее:

контейнер, имеющий внутреннюю часть дна конической формы, при этом внутренняя часть дна имеет наклон вниз от боковой стенки контейнера в направлении центра, причем центр расположен вдоль продольной оси контейнера, кроме этого внутренняя часть дна содержит дополнительную углубленную под углом лунку, расположенную по центру вокруг продольной оси, при этом центр является нижней точкой внутренней части дна контейнера;

головку дозатора для выдачи фармацевтической композиции из контейнера, при этом головка дозатора содержит по меньшей мере насос, канал подачи и распылительное отверстие;

погружную трубку, проходящую вдоль продольной оси контейнера, причем погружная трубка имеет проксимальный конец, сообщающийся с головкой дозатора, и открытый дистальный конец, проходящий внутрь лунки, и

водную фармацевтическую композицию в контейнере, при этом композиция содержит:

от около 0,001% по массе до около 0,075% по массе мометазона, его сложного эфира или его соли в форме частиц;

от около 0,5% по массе до около 0,8% по массе олопатадина или его соли в растворенной форме; и

гидроколлоид в количестве, достаточном для ингибирования разделения фаз в течение по меньшей мере 24 часов при хранении при 25 ± 2 °C и относительной влажности 60 ± 5%.

2. Устройство и композиция по п. 1, в котором по меньшей мере лунка внутренней части дна контейнера дополнительно содержит канавку, при этом канавка дополнительно углубляет внутреннюю часть дна лунки, причем канавка проходит поперек продольной оси контейнера, в результате чего внутренняя часть дна лунки, в центре, является нижней точкой внутренней части дна контейнера.

3. Устройство и композиция по п. 2, в котором открытый дистальный конец погружной трубки проходит к верхней части канавки.

4. Устройство и композиция по п. 2, в котором размер канавки, которая дополнительно углубляет внутреннюю часть дна лунки, не влияет на наружную часть дна лунки, так как размер находится в пределах толщины стенки дна лунки.

5. Устройство и композиция по п. 1, в котором по меньшей мере лунка внутренней части дна контейнера дополнительно содержит канавку, при этом канавка дополнительно углубляет внутреннюю часть дна лунки в размере, который превышает толщину стенки дна лунки, в результате чего требуется модификация наружной части дна по меньшей мере лунки, при этом вспомогательное утолщение с находящейся в нем канавкой выступает из по меньшей мере наружной части дна лунки, причем вспомогательное утолщение также проходит поперек продольной оси контейнера.

6. Устройство и композиция по п. 5, в котором открытый дистальный конец погружной трубки проходит внутрь канавки или располагается в верхней части канавки.

7. Устройство и композиция по п. 1, причем фармацевтическая композиция содержит не более 1% общего количества примесей при хранении в течение до 12 месяцев.

8. Устройство и композиция по п. 1, причем дозирующее устройство дозирует около 100 мкл композиции при каждом нажатии, при этом одно нажатие дозирует около 665 мкг олопатадина и около 25 мкг или около 50 мкг мометазона.

9. Устройство и композиция по п. 1, в котором головка дозатором определена снаружи по меньшей мере торцевой стенкой и боковой стенкой, причем торцевая стенка содержит распылительное отверстие; при этом дозирующее устройство дополнительно содержит колпачок, прикрепленный с возможностью отсоединения к головке дозатором для покрытия по меньшей мере распылительного отверстия, при всем этом колпачок содержит уплотнительную втулку, проходящую от внутренней поверхности колпачка, который сообщается герметично с периметром боковой стенки головки дозатора.

10. Устройство и композиция по п. 9, в котором внутренний диаметр дистального конца уплотнительной втулки является меньшим, чем наружный диаметр боковой стенки головки дозатора в точке соединения уплотнительной втулки с боковой стенкой для создания герметичности, когда колпачок находится в закрытом положении, в результате чего дистальный конец уплотнительной втулки деформируется в радиальном направлении.

11. Устройство и композиция по п. 1, причем композиция, когда подается из дозирующего устройства к пациенту, страдающему аллергическим ринитом, обеспечивает ослабление симптомов аллергического ринита.

12. Устройство и композиция по п. 1, причем композиция содержит около 0,025% по массе мометазона фуроата, около 0,665% по массе олопатадина гидрохлорида, около 0,5% по массе натрий-карбоксиметилцеллюлозы, около 1,2% по массе смеси микрокристаллической целлюлозы и натрий-карбоксиметилцеллюлозы, около 0,02% по массе бензалкония хлорида, около 0,4% по массе хлорида натрия, около 0,01% по массе динатрия эдетата, около 0,94% по массе гептагидрата фосфата натрия и (9) около 0,01% по массе полисорбата 80.

13. Дозирующее устройство и фармацевтическая композиция для назального введения человеку, содержащее:

контейнер;

головку дозатора для выдачи фармацевтической композиции из контейнера, при этом головка дозатора содержит по меньшей мере насос, канал подачи и распылительное отверстие, причем головка дозатора определена снаружи по меньшей мере торцевой стенкой и боковой стенкой и при всем этом торцевая стенка содержит распылительное отверстие;

колпачок, прикрепленный с возможностью отсоединения к головке дозатора для покрытия по меньшей мере распылительного отверстия, при этом колпачок содержит уплотнительную втулку, проходящую от внутренней поверхности колпачка, который сообщается герметично с периметром боковой стенки головки дозатора; и

водную фармацевтическую композицию однофазной суспензии в контейнере, при этом композиция содержит:

от около 0,001% по массе до около 0,075% по массе мометазона, его сложного эфира или его соли в форме частиц;

от около 0,5% по массе до около 0,8% по массе олопатадина или его соли в растворенной форме; и

гидроколлоидную систему в количестве, достаточном для ингибирования разделения фаз в течение по меньшей мере 24 часов при хранении при 25 ± 2 °C и относительной влажности 60 ± 5%.

14. Устройство и композиция по п. 13, в котором уплотнительная втулка проходит от верхней части внутренней стенки колпачка.

15. Устройство и композиция по п. 14, в котором внутренний диаметр дистального конца уплотнительной втулки является меньшим, чем наружный диаметр боковой стенки головки дозатора в точке соединения уплотнительной втулки с боковой стенкой для создания герметичности, когда колпачок находится в закрытом положении, в результате чего дистальный конец уплотнительной втулки деформируется в радиальном направлении.

16. Устройство и композиция по п. 14, в котором уплотнительная втулка имеет толщину стенки, которая уменьшается по мере того, как уплотнительная втулка проходит в сторону от верхней части внутренней стенки колпачка.

17. Устройство и композиция по п. 13, в котором колпачок содержит на его внутренней поверхности один или более выступающих язычков, которые защелкиваются на боковой стенке головки дозатора для того, чтобы надежно удерживать колпачок на головке дозатора в закрытом положении.

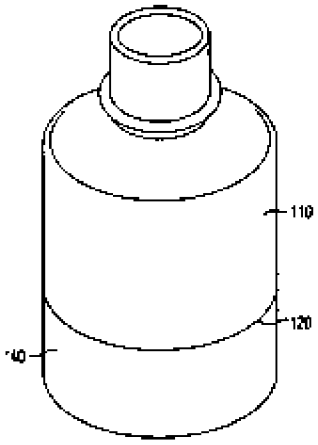
18. Устройство и композиция по п. 13, причем фармацевтическая композиция имеет pH около 3,3-4,1 и осмоляльность в диапазоне от около 200 мОсм/кг до около 400 мОсм/кг.

19. Устройство и композиция по п. 13, причем дозирующее устройство дозирует около 100 мкл композиции при каждом нажатии, при этом одно нажатие дозирует около 665 мкг олопатадина гидрохлорида и около 25 мкг или около 50 мкг мометазона фуроата.

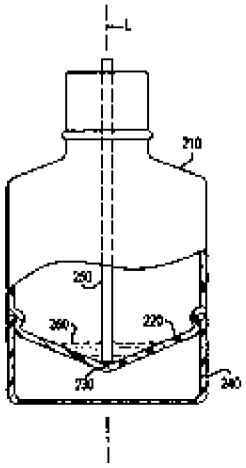
20. Устройство и композиция по п. 13, в котором контейнер имеет внутреннюю часть дна конической формы, при этом внутренняя часть дна имеет наклон вниз от боковой стенки контейнера в направлении центра, причем центр расположен вдоль продольной оси контейнера, кроме этого внутренняя часть дна содержит дополнительную углубленную под углом лунку, расположенную по центру вокруг продольной оси, при этом центр является нижней точкой внутренней части дна контейнера, при всем этом дозирующее устройство дополнительно содержит погружную трубку, проходящую вдоль продольной оси контейнера, причем погружная трубка имеет проксимальный конец, сообщающийся с головкой дозатора, и открытый дистальный конец, проходящий внутрь лунки.

21. Устройство и композиция по п. 20, в котором по меньшей мере лунка внутренней части дна контейнера дополнительно содержит канавку, при этом канавка дополнительно углубляет внутреннюю часть дна лунки, причем канавка проходит поперек продольной оси контейнера, в результате чего внутренняя часть дна лунки, в центре, является нижней точкой внутренней части дна контейнера.

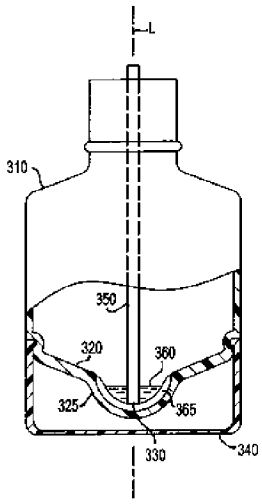
22. Устройство и композиция по п. 21, в котором открытый дистальный конец погружной трубки проходит к верхней части канавки.



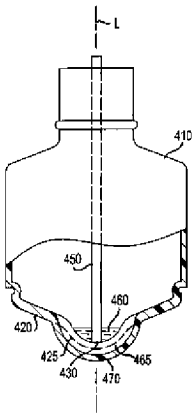
Фиг. 1



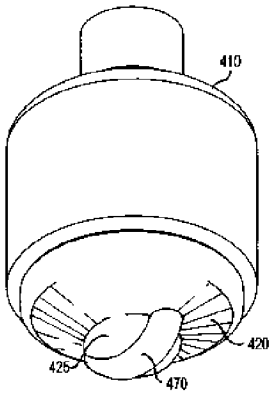
Фиг. 2



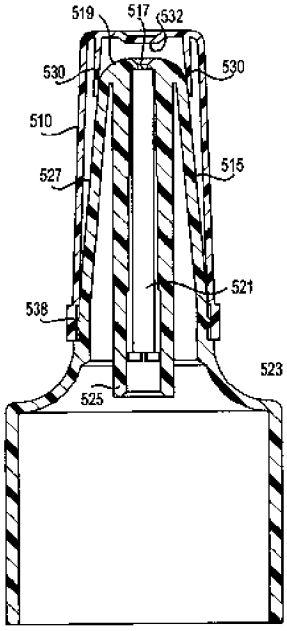
Фиг. 3



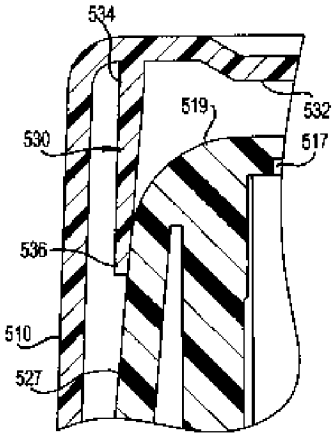
Фиг. 4A



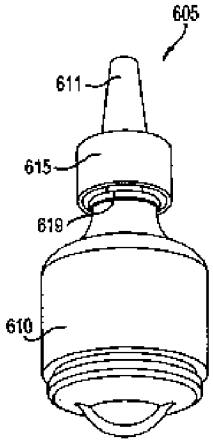
Фиг. 4 B



Фиг. 5A



Фиг. 5B



Фиг. 6