

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091744** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2021.01.15

(22) Дата подачи заявки
2019.02.22

(51) Int. Cl. *A61K 47/36* (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 31/335 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)

(54) **ЛЕЧЕНИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА У СУБЪЕКТОВ ДЕТСКОЙ ВОЗРАСТНОЙ КАТЕГОРИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ КОМБИНАЦИИ МОМЕТАЗОНА И ОЛОПАТАДИНА**

(31) 15/903,597

(32) 2018.02.23

(33) US

(86) PCT/IB2019/051465

(87) WO 2019/162902 2019.08.29

(71) Заявитель:

ГЛЕНМАРК СПЕШИАЛТИ С.А. (CH)

(72) Изобретатель:

Каираткар-Джоши Неелима,
Кулкарни Абхай, Вале Динеш Прадип,
Бхосале Викрам М., Агарвал Пиюш
(IN), Кеохейн Патрик (GB), Тантри
Судиш К., О Чед (US)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Способ лечения аллергического ринита у субъекта детской возрастной категории, нуждающегося в этом, включающий назальное введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции с фиксированной дозой, содержащей мометазон или его соль и олопатадин или его соль.

A1

202091744

202091744

A1

ЛЕЧЕНИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА У СУБЪЕКТОВ ДЕТСКОЙ ВОЗРАСТНОЙ КАТЕГОРИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ КОМБИНАЦИИ МОМЕТАЗОНА И ОЛОПАТАДИНА

Данная заявка на патент является выделенной заявкой на патент США № 15/903597, поданной 23 февраля 2018 г., которая полностью включена в данный документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Данная заявка на патент относится к способу лечения аллергического ринита у субъекта детской возрастной категории путем введения комбинации мометазона или его соли и олопатадина или его соли.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Аллергический ринит является медицинским термином, относящимся к воспалению и раздражению слизистой оболочки носа. Аллергический ринит, как правило, возникает, когда аллерген, такой как пыльца, пыль или перхоть животных (частицы отшелушившейся кожи и волос), вдыхается субъектом с сенсibilизированной иммунной системой. Аллергический ринит может вызывать дополнительные симптомы, такие как ринорея (обильные выделения из носа), чихание, зуд в носу, заложенность носа и обструкция, кашель, головная боль, усталость и недомогание. Симптомы могут различаться по степени тяжести у разных индивидуумов.

Для лечения аллергического ринита доступно множество вариантов лечения, таких как, например, антигистаминные препараты (например, цетиризина и лоратадина), стероиды (например, триамцинолона), деконгестанты и антагонисты лейкотриеновых рецепторов (например, монтелукаст). Эти средства для лечения, как правило, применяют перорально или назально, и некоторые из них связаны с неприятным вкусом и запахом (например, назальный спрей Dymista[®], который представляет собой комбинацию азеластина и флутиказон пропионата).

Олопатадин гидрохлорид, антигистаминное средство, которое химически описывается как (Z)-11-[3-(диметиламино)пропилиден]-6,11-дигидродибенз[b, e]оксепин-2-уксусной кислоты гидрохлорид, и описан в патентах США № 4871865 и 4923892. В США он является коммерчески доступным в виде назального спрея PATANASE[®], который содержит 0,6% мас./об. олопатадина (основание) в нестерильном водном растворе. Он показан для облегчения симптомов сезонного аллергического ринита (САР) у взрослых и детей от 6 лет и старше. В отделении изучения воздействия факторов окружающей среды было обнаружено, что действие PATANASE[®] начинается через 30 минут после введения дозы (см. этикетку, одобренную USFDA для патаназы)

Мометазон фуруат представляет собой глюкокортикостероид, применяемый местно для уменьшения воспаления кожи или дыхательных путей. Мометазон фуруат моногидрат коммерчески доступен в Соединенных Штатах как NASONEX[®], назальный спрей, предназначенный для (i) лечения назальных симптомов аллергического ринита у пациентов в возрасте ≥ 2 лет, (ii) лечения заложенности носа, связанной

с сезонным аллергическим ринитом у пациентов в возрасте ≥ 2 лет, (iii) профилактики сезонного аллергического ринита у пациентов в возрасте ≥ 12 лет и (iv) лечения носовых полипов у пациентов в возрасте ≥ 18 лет. Он доступен в виде 50 мкг в дозированном распыляющем устройстве с ручным насосом, содержащем водную суспензию мометазон фуруат моногидрата, эквивалентную 0,05% мас./мас. мометазон фуруата (в пересчете на безводную основу).

В международной публикации WO 2011/141929 описан водный назальный аэрозольный раствор, содержащий флутиказон и олопатадин.

В патенте США № 6127353 описана фармацевтическая композиция мометазон фуруат моногидрата.

В патентах США №№ 7977376 и 8399508 описан состав олопатадина для местного применения

В международной публикации № WO 2011/008923 описана схема применения назального спрея, содержащего олопатадин, у детей.

В международной публикации № WO 1995/020393 описано применение мометазон фуруата для лечения заболеваний дыхательных путей и легких.

В международной публикации № WO 2010/025236 описана комбинация назального стероида и назального антигистаминного средства для лечения вирусных инфекций верхних дыхательных путей, инфекций верхних дыхательных путей и простуды.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данное изобретение относится к комбинации с фиксированной дозой мометазона или его соли и олопатадина или его соли, и ее применению для лечения ринита у субъекта детской возрастной категории, нуждающегося в этом. Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что мометазон фуруат и олопатадин гидрохлорид действуют синергетически при лечении аллергического ринита, и комбинация более эффективна и обеспечивает лучшую терапевтическую ценность для субъектов детской возрастной категории, чем лечение только одним из активных ингредиентов. Комбинация с фиксированной дозой мометазон фуруата и олопатадин гидрохлорида, вводимая в виде одного впрыскивания два раза в сутки, причем каждое впрыскивание содержит 25 мкг мометазон фуруата и 665 мкг олопатадин гидрохлорида, приводит к значительному улучшению качества жизни субъектов детской возрастной категории, включая значительное уменьшение симптомов аллергического ринита.

Авторы изобретения также неожиданно обнаружили, что назальное введение фармацевтической композиции мометазона или его соли (например, мометазон фуруата) и олопатадина или его соли (например, олопатадин гидрохлорида) обеспечивает более быстрое начало действия в плане облегчения симптомов, связанных с аллергическим ринитом, например, сезонным аллергическим ринитом или круглогодичным аллергическим ринитом, по сравнению с монотерапией олопатадин гидрохлоридом или монотерапией мометазон фуруатом. В частности, фармацевтическая композиция обеспечивает более быстрое облегчение

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. В одном из вариантов осуществления данное изобретение относится к способу лечения аллергического ринита у субъекта-человека детской возрастной категории, нуждающегося в этом, включающему назальное введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции с фиксированной дозой, содержащей мометазон или его соль и олопатадин или его соль. Предпочтительно композицию вводят назально в виде 1 впрыскивания в каждую ноздрю субъекта два раза в сутки. Каждое впрыскивание предпочтительно содержит мометазон 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 (в пересчете на эквивалентную массу свободного основания олопатадина). В одном варианте осуществления каждое впрыскивание содержит около 665 мкг олопатадин гидрохлорида и около 25 мкг мометазон фууроата. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция с фиксированной дозой представляет собой суспензию, в которой мометазон или его соль присутствует в форме частиц, а олопатадин или его соль присутствует в растворенной форме.

В другом варианте осуществления данное изобретение относится к способу лечения аллергического ринита у субъекта-человека детской возрастной категории, нуждающегося в этом, включающему назальное введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции с фиксированной дозой, содержащей мометазон фууроат моногидрат и олопатадин гидрохлорид. В одном предпочтительном варианте осуществления композицию вводят назально в виде 1 впрыскивания в каждую ноздрю субъекта два раза в сутки. Каждое впрыскивание фармацевтической композиции может содержать олопатадин гидрохлорид, эквивалентный около 300 мкг, около 450 мкг, около 600 мкг, около 750 мкг или около 900 мкг олопатадина и около 12,5 мкг, около 25 мкг, около 37,5 мкг, около 50 мкг, или около 62,5 мкг мометазон фууроата. В одном варианте осуществления каждое впрыскивание содержит олопатадин гидрохлорид, эквивалентный около 600 мкг олопатадина, и около 25 мкг мометазон фууроата.

Аллергический ринит в контексте данного изобретения включает, но не ограничивается ими, воспаление и раздражение слизистой оболочки носа и связанные с этим назальные и/или неназальные симптомы. Он включает, например, персистирующий аллергический ринит, круглогодичный аллергический ринит, сезонный аллергический ринит, хронический ринит, медикаментозный ринит, вазомоторный ринит, инфекционный ринит, вегетативный ринит, гормональный ринит, лекарственный ринит, атрофический ринит и вкусовой ринит. Предпочтительно, аллергический ринит выбран из круглогодичного аллергического ринита, персистирующего аллергического ринита, сезонного аллергического ринита и связанных с ним назальных и/или неназальных симптомов.

В контексте данного изобретения симптомы, связанные с ринитом, включают ринорею, заложенность носа, зуд в носу, чихание, зуд/жжение в глазах, слезотечение/слезящиеся глаза, покраснение глаз, зуд в ушах или небе, кашель, зуд глаз, избыточное слезотечение, головную боль, утомляемость и недомогание.

В другом варианте осуществления данное изобретение относится к способу лечения аллергического

ринита у субъекта-человека детской возрастной категории, нуждающегося в этом, причем способ включает назальное введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции с фиксированной дозой, содержащей мометазон или его соль и олопатадин или его соль в массовом соотношении от около 1:5 до около 1:60 или от около 1:12 до около 1:53, причем (i) композицию вводят назально в виде 1 впрыскивания в каждую ноздрю два раза в сутки, и (ii) каждое впрыскивание содержит олопатадин гидрохлорид, эквивалентный около 600 мкг олопатадина и около 25 мкг мометазон фууроата. В одном варианте осуществления композицию вводят в течение около 1 недели. В другом аспекте осуществления композицию вводят в течение около 2 недель.

В одном варианте осуществления оценка по шкале общей тяжести симптомов ринита (TNSS) у субъекта-человека снижается на по меньшей мере 40%, предпочтительно на по меньшей мере 50% от момента включения в исследование после 1 или 2 недель лечения. В другом варианте осуществления оценка по шкале общих глазных симптомов (TOSS) у человека-субъекта снижается на по меньшей мере 30%, предпочтительно на по меньшей мере 40% от момента включения в исследование после 1 или 2 недель лечения. В одном из аспектов изобретения оценка по шкале общей тяжести симптомов ринита (TNSS) и по шкале общих глазных симптомов (TOSS) могут быть определены как мгновенные, или как ретроспективные, или как и те, и другие.

Еще один вариант осуществления представляет собой способ лечения симптомов, связанных с аллергическим ринитом, у субъекта-человека детской возрастной категории, нуждающегося в этом, включающий назальное введение два раза в сутки в виде одного впрыскивания в каждую ноздрю фармацевтической композиции с фиксированной дозой, содержащей мометазон или его соль (например, мометазон фууроат) и олопатадин или его соль (например, олопатадин гидрохлорид). Каждое впрыскивание может содержать мометазон 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 пересчете на эквивалентную массу свободного основания олопатадина) (например, каждое впрыскивание содержит около 12,5 мкг, около 25 мкг, около 37,5 мкг, около 50 мкг или около 62,5 мкг мометазона или его соли (например, около 50 мкг мометазон фууроата) и олопатадин гидрохлорид, эквивалентный около 300 мкг, около 450 мкг, около 600 мкг, около 750 мкг или около 900 мкг олопатадина (например, около 665 мкг олопатадин гидрохлорида)). В одном варианте осуществления каждое впрыскивание содержит около 665 мкг олопатадин гидрохлорида и около 25 мкг мометазон фууроата. Введение может обеспечить облегчение одного или более симптомов аллергического ринита (таких как назальные симптомы или глазные симптомы) быстрее (например, начало действия менее чем через 30 минут, например, в течение около 15 минут, например, в течение 10 минут), чем назальное введение мометазона или его соли, или олопатадина или его соли в монотерапии. В другом варианте осуществления введение может обеспечить облегчение одного или более симптомов аллергического ринита (таких как назальные симптомы) у субъекта, подвергнутого воздействию в камере воздействия факторов окружающей среды (ЕЕС) (таких как пыльца амброзии в концентрации 3500 ± 500 частиц/м³ в течение 6 часов) быстрее (например, начало действия менее чем 15 минут, например, в течение около 10 минут), чем назальное введение мометазона или его соли, или олопатадина или его соли в монотерапии.

Еще один вариант осуществления представляет собой способ обеспечения более быстрого начала облегчения симптомов, связанных с аллергическим ринитом, у субъекта-человека детской возрастной

категории, нуждающегося в этом, включающий назальное введение два раза в сутки в виде одного впрыскивания в каждую ноздрю фармацевтической композиции с фиксированной дозой, содержащей мометазон или его соль (например, мометазон фуруат) и олопатадин или его соль (например, олопатадин гидрохлорид). Этот способ может обеспечить более быстрое облегчение одного или более симптомов по сравнению с введением только мометазона или его соли, или только олопатадина или его соли. Каждое впрыскивание может содержать мометазон 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 пересчете на эквивалентную массу свободного основания олопатадина) (например, каждое впрыскивание содержит около 12,5 мкг, около 25 мкг, около 37,5 мкг, около 50 мкг или около 62,5 мкг мометазона или его соли (например, около 50 мкг мометазон фуруата) и олопатадин гидрохлорид, эквивалентный около 300 мкг, около 450 мкг, около 600 мкг, около 750 мкг или около 900 мкг олопатадина (например, около 665 мкг олопатадин гидрохлорида)). В одном варианте осуществления каждое впрыскивание содержит около 665 мкг олопатадин гидрохлорида и около 25 мкг мометазон фуруата. Введение может обеспечить облегчение 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 субъекта, подвергнутого воздействию в камере воздействия факторов окружающей среды (ЕЕС) (таких как пыльца амброзии в концентрации 3500 ± 500 частиц/м³ в течение 6 часов) менее чем 15 минут, например, в течение около 10 минут.

Субъект-человек детской возрастной категории может предварительно получить лечение только мометазоном или его солью, или только олопатадином или его солью. Для таких субъектов-людей описанные в данном документе способы могут включать этап прекращения лечения с помощью монотерапии мометазоном или его солью, или олопатадином или его солью до начала назального введения фармацевтической композиции с фиксированной дозой мометазона или его соли и олопатадина или его соли.

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

В одном предпочтительном варианте осуществления способ включает назальное введение субъекту-человеку два раза в сутки в виде одного впрыскивания в каждую ноздрю фармацевтической композиции с фиксированной дозой, содержащей 25 мкг мометазон фуруата и 665 мкг олопатадин гидрохлорида.

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

Еще один вариант осуществления представляет собой способ лечения субъекта-человека детской возрастной категории, страдающего от аллергического ринита, включающий этап введения субъекту фармацевтической композиции для назального введения два раза в сутки в виде одного впрыскивания в

каждую ноздрю, причем (i) фармацевтическая композиция обеспечивает начало действия в течение 15 минут для лечения аллергического ринита и (ii) каждое впрыскивание фармацевтической композиции содержит около 25 мкг мометазон фууроата и около 665 мкг олопатадин гидрохлорида.

Еще одним вариантом осуществления является способ лечения субъекта-человека детской возрастной категории, страдающего от аллергического ринита, включающий следующие этапы:

(a) назначение субъекту-человеку детской возрастной категории фармацевтической композиции с фиксированной дозой для назального введения два раза в сутки в виде одного впрыскивания в каждую ноздрю, причем фармацевтическая композиция с фиксированной дозой содержит мометазон или его соль (такую как мометазон фууроат) и олопатадин или его соль (такую как олопатадин гидрохлорид), и каждое впрыскивание содержит мометазон 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) (в пересчете на эквивалентную массу свободного основания олопатадина) (например, каждое впрыскивание содержит около 12,5 мкг, около 25 мкг, около 37,5 мкг, около 50 мкг или около 62,5 мкг мометазона или его соли (например, около 50 мкг мометазон фууроата) и олопатадин гидрохлорид, эквивалентный около 300 мкг, около 450 мкг, около 600 мкг, около 750 мкг или около 900 мкг олопатадина (например, около 665 мкг олопатадин гидрохлорида)) (предпочтительно каждое впрыскивание содержит около 665 мкг олопатадин гидрохлорида и около 25 мкг мометазон фууроата),

при этом назначение выполняется в соответствии с (i) маркетингом фармацевтической композиции 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 или его соли (например, 25 мкг мометазон фууроата), или олопатадина или его соли (например, 665 мкг олопатадин гидрохлорида) в монотерапии, (B) обеспечивающей облегчение одного или более симптомов аллергического ринита в течение 15 минут (или 30 минут), и (ii) диагнозом субъекта-человека, страдающего от аллергического ринита, или (C) обеспечивающей более быстрого начала действия (например, в течение 15 минут, например, в течение около 10 минут) для облегчения одного или более симптомов (например, назальных симптомов) аллергического ринита у субъектов, подвергшихся воздействию в камере воздействия факторов окружающей среды (ЕЕС) (например, пылью амброзии с концентрацией 3500 ± 500 частиц/м³ в течение 6 часов), чем назальное введение мометазона или его соли, или олопатадина или его соли в монотерапии. (D) обеспечивающей облегчение одного или более симптомов аллергического ринита (например, назальных симптомов) у субъектов, подвергшихся воздействию в камере воздействия факторов окружающей среды (ЕЕС) (например, пылью амброзии с концентрацией 3500 ± 500 частиц/м³ в течение 6 часов) в течение 15 минут, например, в течение около 10 минут; и

(b) введение назначенной фармацевтической композиции субъекту. В одном предпочтительном варианте осуществления каждое впрыскивание фармацевтической композиции с фиксированной дозой обеспечивает 25 мкг мометазон фууроата и 665 мкг олопатадин гидрохлорида.

Еще один вариант осуществления представляет собой способ лечения субъекта-человека детской возрастной категории, страдающего от аллергического ринита, (например, сезонного аллергического ринита

или круглогодичного аллергического ринита), включающий этап введения субъекту назначенной фармацевтической композиции с фиксированной дозой для назального введения два раза в сутки в виде одного впрыскивания в каждую ноздрю, причем фармацевтическая композиция с фиксированной дозой содержит мометазон или его соль (например, мометазон фуруат) и олопатадин или его соль (например, олопатадин гидрохлорид), и каждое впрыскивание содержит мометазон или его соль и олопатадин или его соль в массовом соотношении от около 1:5 до около 1:60 (например, 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) (в перерасчете на эквивалентную массу свободного основания олопатадина) (например, каждое впрыскивание содержит около 12,5 мкг, около 25 мкг, около 37,5 мкг, около 50 мкг или около 62,5 мкг мометазона или его соли (например, около 50 мкг мометазон фуруата) и олопатадин гидрохлорид, эквивалентный около 300 мкг, около 450 мкг, около 600 мкг, около 750 мкг или около 900 мкг олопатадина (например, около 665 мкг олопатадин гидрохлорида)). В одном варианте осуществления каждое впрыскивание содержит около 665 мкг олопатадин гидрохлорида и около 25 мкг мометазон фуруата. Фармацевтическую композицию назначают в соответствии с (а) маркетингом фармацевтической композиции как (А) 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 симптомов (например, назальных симптомов) аллергического ринита, чем назальное введение мометазона или его соли (например, 50 мкг мометазон фуруата) или олопатадина или его соли (например, 665 мкг олопатадин гидрохлорида) в монотерапии, или (В), обеспечивающей облегчение одного или более симптомов аллергического ринита в течение 15 минут (или 30 минут) и (b) диагнозом субъекта, страдающего от аллергического ринита. В одном предпочтительном варианте осуществления каждое впрыскивание фармацевтической композиции с фиксированной дозой обеспечивает 25 мкг мометазон фуруата и 665 мкг олопатадин гидрохлорида.

В одном варианте осуществления в соответствии с любым из способов, описанных в данном документе, аллергический ринит выбран из круглогодичного аллергического ринита, персистирующего аллергического ринита, сезонного аллергического ринита и связанных с ними назальных и/или неназальных симптомов. В одном предпочтительном варианте осуществления в соответствии с любым из способов, описанных в данном документе, аллергический ринит представляет собой сезонный аллергический ринит. В другом предпочтительном варианте осуществления в соответствии с любым из способов, описанных в данном документе, аллергический ринит представляет собой круглогодичный аллергический ринит.

В одном варианте осуществления субъект страдает от персистирующего аллергического ринита и лечится в течение 4 или 6 недель.

В другом варианте осуществления у субъекта проявляется положительная инъекционная кожная проба на аллерген. Альтернативно, у субъекта могут быть положительные анализы крови, указывающие на аллергию.

В еще одном варианте осуществления способ не вызывает значительных связанных с лечением нежелательных явлений у субъекта после 1 или 2 недель лечения.

В другом варианте осуществления данное изобретение относится к способу лечения сезонного аллергического ринита и/или назальных симптомов, связанных с сезонным аллергическим ринитом, у

субъекта детской возрастной категории, нуждающегося в этом, включающему назальное введение субъекту комбинации (например, синергетической комбинации), содержащей мометазон фуроат и олопатадин гидрохлорид, причем комбинация находится в форме фармацевтической композиции, содержащей мометазон фуроат и олопатадин гидрохлорид в массовом соотношении от около 1:5 до около 1:60 или от около 1:13,3 до около 1:53,2 (в пересчете на эквивалентную массу свободного основания олопатадина). В одном варианте осуществления данное изобретение относится к способу лечения аллергического ринита у человека, нуждающегося в этом, включающему назальное введение человеку эффективного количества фармацевтической композиции с фиксированной дозой, содержащей мометазон или его соль и олопатадин или его соль, причем (i) композицию вводят назально в виде 1 впрыскивания в каждую ноздрю человека два раза в сутки, и (ii) каждое впрыскивание содержит мометазон или его соль и олопатадин или его соль в массовом соотношении от около 1:5 до около 1:60 или от около 1:13,3 до около 1:53,2 (в пересчете на эквивалентную массу свободного основания олопатадина). В одном варианте осуществления каждое впрыскивание содержит около 665 мкг олопатадин гидрохлорида и около 25 мкг мометазон фуроата. Способ может обеспечить уменьшение по меньшей мере одного связанного с лечением нежелательного явления (например, носового кровотечения и сонливости) по сравнению с применением мометазона или олопатадина в монотерапии. Например, способ может обеспечить эффективное лечение сезонного аллергического ринита и/или назальных симптомов, связанных с сезонным аллергическим ринитом, у субъекта с уменьшением частоты случаев сонливости и носовых кровотечений. В другом варианте осуществления способ может обеспечить эффективное лечение сезонного аллергического ринита и/или назальных симптомов, связанных с сезонным аллергическим ринитом, у субъекта без значительной сонливости и/или индуцирования носовых кровотечений.

В другом варианте осуществления данное изобретение относится к способу лечения круглогодичного аллергического ринита и/или назальных симптомов, связанных с круглогодичным аллергическим ринитом, у субъекта детской возрастной категории, нуждающегося в этом, включающему назальное введение субъекту комбинации (например, синергетической комбинации), содержащей мометазон фуроат и олопатадин гидрохлорид, причем комбинация находится в форме фармацевтической композиции, содержащей мометазон фуроат и олопатадин гидрохлорид в массовом соотношении от около 1:5 до около 1:60 или от около 1:13,3 до около 1:53,2 (в пересчете на эквивалентную массу свободного основания олопатадина). В одном варианте осуществления каждое впрыскивание содержит около 665 мкг олопатадин гидрохлорида и около 25 мкг мометазон фуроата.

В одном аспекте данного варианта осуществления каждое впрыскивание содержит около 25 мкг мометазон фуроата и олопатадин гидрохлорид, эквивалентный около 600 мкг олопатадина. В одном аспекте данного варианта осуществления фармацевтическая композиция представляет собой суспензию, содержащую мометазон или его соль в форме частиц и олопатадин или его соль в растворе. В одном аспекте данного варианта осуществления композицию вводят в течение по меньшей мере 1 недели в виде 1 впрыскивания в каждую ноздрю два раза в сутки. В еще одном аспекте данного варианта осуществления аллергический ринит выбран из круглогодичного аллергического ринита, персистирующего аллергического ринита, сезонного аллергического ринита и связанных с ними назальных и/или неназальных симптомов. В предпочтительном аспекте аллергический ринит представляет собой сезонный аллергический ринит и/или связанные с ним назальные симптомы. В еще одном аспекте данного варианта осуществления (i) оценка по шкале общей

тяжести симптомов ринита (TNSS) у человека снижается на по меньшей мере 50% от момента включения в исследование после 2 недель лечения, и/или (ii) оценка по шкале общих глазных симптомов (TOSS) у человека снижается на по меньшей мере 40% от момента включения в исследование после 2 недель лечения, и/или (iii) у человека не наблюдается значительных связанных с лечением нежелательных явлений после 2 недель лечения. В одном из аспектов указанного варианта осуществления у человека проявляется положительная инъекционная кожная проба на аллерген. В одном варианте осуществления связанные с лечением нежелательные явления включают сонливость или носовое кровотечение или их комбинацию.

Фармацевтическую композицию с фиксированной дозой, содержащую мометазон или его соль и олопатадин или его соль, можно вводить назально субъекту-человеку детской возрастной категории в виде 1 впрыскивания в каждую ноздрю два раза в сутки в течение периода по меньшей мере 1 недели или 2 недель.

В другом варианте осуществления любого из описанных в данном документе способов субъект представляет собой субъекта детской возрастной категории (например, в возрасте от ≥ 2 до < 12 лет, например, в возрасте от ≥ 6 до < 12 лет или в возрасте от ≥ 6 месяцев до < 6 лет) и фармацевтическую композицию с фиксированной дозой вводят назально в виде 1 впрыскивания в каждую ноздрю два раза в сутки. В одном варианте осуществления каждое впрыскивание фармацевтической композиции с фиксированной дозой содержит 665 мкг олопатадин гидрохлорида и 25 мкг мометазон фууроата (например, с составом из примера 9). В еще одном варианте осуществления композицию вводят назально в течение по меньшей мере 1 недели, например, в течение по меньшей мере 2 недель, в течение по меньшей мере 4 недель, в течение по меньшей мере 8 недель или в течение по меньшей мере 12 недель. В одном варианте осуществления возраст субъекта составляет от 2 до 11 лет. В другом варианте осуществления возраст субъекта составляет от 6 до 11 лет. В еще одном варианте осуществления возраст субъекта составляет от 2 до 5 лет.

Еще один вариант осуществления представляет собой способ лечения симптомов, связанных с аллергическим ринитом, у субъекта-человека детской возрастной категории, нуждающегося в этом, (например, в возрасте от ≥ 2 до < 12 лет, например, в возрасте от ≥ 6 до < 12 лет или в возрасте от ≥ 6 месяцев до < 6 лет), включающий назальное введение два раза в сутки разовой дозы фармацевтической композиции, содержащей мометазон фууроат и олопатадин гидрохлорид, причем разовая доза композиции обеспечивает около 1330 мкг олопатадин гидрохлорида и около 50 мкг мометазон фууроата. В одном предпочтительном варианте осуществления одна доза включает одно впрыскивание в каждую ноздрю фармацевтической композиции, причем каждое впрыскивание обеспечивает 665 мкг олопатадин гидрохлорида и 25 мкг мометазон фууроата (например, с составом из примера 9). Аллергический ринит может представлять собой, например, сезонный аллергический ринит или круглогодичный аллергический ринит. В одном варианте осуществления возраст субъекта составляет от 2 до 11 лет. В другом варианте осуществления возраст субъекта составляет от 6 до 11 лет. В еще одном варианте осуществления возраст субъекта составляет от 2 до 5 лет.

Еще один вариант осуществления представляет собой способ лечения симптомов, связанных с аллергическим ринитом, у субъекта-человека детской возрастной категории, нуждающегося в этом, (например, в возрасте от ≥ 2 до < 12 лет, например, в возрасте от ≥ 6 до < 12 лет или в возрасте от ≥ 6 месяцев до < 6 лет) включает назальное введение два раза в сутки в виде одного впрыскивания в каждую ноздрю

фармацевтической композиции с фиксированной дозой, содержащей мометазон фуроат и олопатадин гидрохлорид, причем каждое впрыскивание обеспечивает 665 мкг олопатадин гидрохлорида и 25 мкг мометазон фуроата (например, с составом из примера 9). Аллергический ринит может представлять собой, например, сезонный аллергический ринит или круглогодичный аллергический ринит. В одном варианте осуществления возраст субъекта составляет от 2 до 11 лет. В другом варианте осуществления возраст субъекта составляет от 6 до 11 лет. В еще одном варианте осуществления возраст субъекта составляет от 2 до 5 лет.

В другом варианте осуществления данное изобретение относится к способу лечения сезонного аллергического ринита и/или назальных симптомов, связанных с сезонным аллергическим ринитом, у человека детской возрастной категории, нуждающегося в этом, включающему назальное введение человеку комбинации (например, синергетической комбинации), содержащей мометазон фуроат и олопатадин гидрохлорид, причем комбинация находится в форме фармацевтической композиции, содержащей мометазон фуроат в форме частиц и олопатадин гидрохлорид в растворе в массовом соотношении от около 1:13,3 до около 1:53,2 (в пересчете на эквивалентную массу свободного основания олопатадина), и при этом композицию вводят в виде 1 впрыскивания в каждую ноздрю человека два раза в сутки в течение по меньшей мере 1 недели, причем способ обеспечивает уменьшение по меньшей мере одного связанного с лечением нежелательного явления.

В одном аспекте данного осуществления композицию вводят два раза в сутки в течение 2 недель. В другом аспекте данного варианта осуществления каждое впрыскивание содержит около 25 мкг мометазон фуроата и около 665 мкг олопатадин гидрохлорида. В еще одном аспекте данного варианта осуществления (i) оценка по шкале общей тяжести симптомов ринита (TNSS) у человека снижается на по меньшей мере 50% от момента включения в исследование после 2 недель лечения, и/или (ii) оценка по шкале общих глазных симптомов (TOSS) у человека снижается на по меньшей мере 40% от момента включения в исследование после 2 недель лечения, и/или (iii) у человека не наблюдается значительных связанных с лечением нежелательных явлений после 2 недель лечения. В одном из аспектов указанного варианта осуществления у человека проявляется положительная инъекционная кожная проба на аллерген. Предпочтительно, связанные с лечением нежелательные явления включают сонливость, или носовое кровотечение, или их комбинацию.

В одном из аспектов изобретения фармацевтическую композицию с фиксированной дозой можно вводить в течение около 1 недели, 2 недель, 4 недель, 6 недель или 8 недель. Предпочтительно фармацевтическую композицию с фиксированной дозой вводят в виде 1 впрыскивания в каждую ноздрю субъекта-человека детской возрастной категории два раза в сутки в течение 1 недели или 2 недель. В другом аспекте осуществления каждое впрыскивание композиции содержит олопатадин гидрохлорид, эквивалентный около 600 мкг олопатадина и около 25 мкг мометазон фуроата. Предпочтительно каждое впрыскивание композиции содержит около 665 мкг олопатадин гидрохлорида (эквивалентно около 600 мкг олопатадина) и около 25 мкг мометазон фуроата. В еще одном аспекте композиция не имеет неприятного запаха и вкуса. В еще одном аспекте осуществления оценка по шкале общей тяжести симптомов ринита (TNSS) у субъекта-человека снижается на по меньшей мере 40% или по меньшей мере 50% от момента включения в исследование после 1 или 2 недель лечения. В еще одном аспекте осуществления оценка по шкале общих глазных симптомов (TOSS) у человека снижается на по меньшей мере 30% или по меньшей мере

40% от момента включения в исследование после 1 или 2 недель лечения. В еще одном аспекте осуществления указанный способ обеспечивает снижение одного или более связанных с лечением нежелательных явлений. Предпочтительно, связанные с лечением нежелательные явления включают сонливость, или носовое кровотечение, или их комбинацию. В еще одном аспекте осуществления субъект-человек представляет собой пациента, у которого проявляется положительная инъекционная кожная проба на аллерген.

В одном аспекте данного изобретение относится к применению мометазона или его соли и олопатадина или его соли в массовом соотношении от около 1:5 до около 1:60 или от около 1:12 до около 1:53 в производстве фармацевтической композиции с фиксированной дозой согласно изобретению для лечения аллергического ринита у субъекта-человека детской возрастной категории, нуждающегося в этом. В одном аспекте фармацевтическая композиция с фиксированной дозой представляет собой суспензию, в которой мометазон или его соль присутствует в форме частиц (например, со средним размером частиц от около 1 до около 20 мкм или от около 1 до около 15 мкм) и олопатадин или его соль присутствует в растворенной форме. В еще одном аспекте композиция не имеет неприятного запаха и вкуса.

В отдельном варианте осуществления данное изобретение относится к способу уменьшения симптомов, связанных с ринитом, у субъекта-человека детской возрастной категории, нуждающегося в этом, причем способ включает назальное введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции с фиксированной дозой, содержащей мометазон или его соль и олопатадин или его соль в массовом соотношении от около 1:5 до около 1:60 или от около 1:12 до около 1:53 в течение около 1 или 2 недель.

В еще одном варианте осуществления данное изобретение относится к способу уменьшения симптомов, связанных с аллергическим ринитом, у человека детской возрастной категории, нуждающегося в этом, включающему назальное введение человеку эффективного количества фармацевтической композиции с фиксированной дозой, содержащей мометазон или его соль и олопатадин или его соль, причем (i) композицию вводят назально в виде 1 впрыскивания в каждую ноздрю человека два раза в сутки, и (ii) каждое впрыскивание содержит мометазон или его соль и олопатадин или его соль в массовом соотношении от около 1:5 до около 1:60 или от около 1:12 до 1:53 в течение около 1 или 2 недель (в пересчете на эквивалентную массу свободного основания олопатадина) и при этом композицию вводят в виде 1 впрыскивания в каждую ноздрю человека два раза в сутки в течение по меньшей мере 1 недели, при этом способ обеспечивает снижение по меньшей мере одного нежелательного явления. В одном аспекте данного варианта осуществления каждое впрыскивание содержит около 25 мкг мометазон фууроата и олопатадин гидрохлорид, эквивалентный около 600 мкг олопатадина. В одном аспекте данного варианта осуществления фармацевтическая композиция представляет собой суспензию, содержащую мометазон или его соль в форме частиц и олопатадин или его соль в растворе. В одном аспекте данного варианта осуществления композицию вводят в течение по меньшей мере 1 недели в виде 1 впрыскивания в каждую ноздрю два раза в сутки. В еще одном аспекте данного варианта осуществления аллергический ринит выбран из круглогодичного аллергического ринита, персистирующего аллергического ринита, сезонного аллергического ринита и связанных с ними назальных и/или неназальных симптомов. В предпочтительном аспекте аллергический ринит представляет собой сезонный аллергический ринит и/или связанные с ним назальные симптомы. В еще одном аспекте данного варианта осуществления (i) оценка по шкале общей тяжести симптомов ринита (TNSS)

у человека снижается на по меньшей мере 50% от момента включения в исследование после 2 недель лечения, и/или (ii) оценка по шкале общих глазных симптомов (TOSS) у человека снижается на по меньшей мере 40% от момента включения в исследование после 2 недель лечения, и/или (iii) у человека не наблюдается значительных связанных с лечением нежелательных явлений после 2 недель лечения. В одном из аспектов указанного варианта осуществления у человека проявляется положительная инъекционная кожная проба на аллерген. В одном аспекте указанного варианта осуществления симптомы включают ринорею, заложенность носа, зуд в носу, чихание, зуд/жжение в глазах, слезотечение/слезящиеся глаза, покраснение глаз, зуд в ушах или небе, кашель, зуд глаз, избыточное слезотечение, головную боль, усталость и недомогание. В еще одном аспекте осуществления связанные с лечением нежелательные явления включают сонливость или носовое кровотечение, или их комбинацию.

Другой вариант осуществления относится к способу уменьшения количества эозинофилов в назальном лаваже субъекта путем назального введения эффективного количества фармацевтической композиции с фиксированной дозой, содержащей мометазон или его соль и олопатадин или его соль в массовом соотношении от около 1:5 до около 1:60 (в пересчете на эквивалентную массу свободного основания олопатадина), при этом способ обеспечивает большее снижение количества эозинофилов, чем то, которое обеспечивается мометазоном или его солью или олопатадином или его солью при применении в виде монотерапии. Количество эозинофилов можно определить любым известным способом, например, с помощью гемоцитометра.

Еще один вариант осуществления относится к способу уменьшения общего количества клеток в назальном лаваже путем назального введения эффективного количества фармацевтической композиции с фиксированной дозой, содержащей мометазон или его соль и олопатадин или его соль в массовом соотношении от около 1:5 до около 1:60 (в пересчете на эквивалентную массу свободного основания олопатадина), при этом способ обеспечивает большее снижение общего количества клеток, чем то, которое обеспечивается мометазоном или его солью, или олопатадином или его солью при применении в виде монотерапии.

В другом аспекте данное изобретение относится к стабильной водной фармацевтической композиции с фиксированной дозой для назального введения человеку детской возрастной категории. Композиция содержит мометазон или его соль и олопатадин или его соль. Фармацевтическая композиция может содержаться в контейнере, подходящем для назального введения. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержится во флаконе для спрея (таком как распылитель). Флакон для спрея может включать контейнер для хранения фармацевтической композиции и насос для интраназального распыления фармацевтической композиции. В одном варианте осуществления контейнер способен хранить 30, 56, 60, 120 или 240 доз. Например, контейнер, вмещающий 120 доз, может обеспечить запас фармацевтической композиции на 1 месяц (1 впрыскивание в каждую ноздрю два раза в сутки (4 впрыскивания в сутки) в течение 30 суток). Контейнер, вмещающий 28 доз, может обеспечить запас фармацевтической композиции на 1 неделю (1 впрыскивание в каждую ноздрю два раза в сутки (4 впрыскивания в сутки) в течение 7 суток). В одном варианте осуществления контейнер может быть рассчитан для хранения 4-5 мл (например, 4,5 мл или 28 доз), 9-10 мл фармацевтической композиции (например, 9 мл или 60 доз) или 18-19 мл (например, 18 мл или 120 доз) фармацевтической композиции.

Один вариант осуществления представляет собой стабильную водную фармацевтическую композицию с фиксированной дозой (например, содержащуюся в контейнере) для назального введения

человеку детской возрастной категории, причем композиция содержит от около 0,001% мас./мас. до около 0,075% мас./мас. мометазона или его соли и от около 0,5% мас./мас. до около 0,8% мас./мас. олопатадина или его соли. Фармацевтическая композиция может быть в форме раствора или суспензии, но предпочтительно композиция находится в форме суспензии (более предпочтительно, однофазной суспензии), в которой мометазон или его соль присутствует в форме частиц, а олопатадин или его соль присутствует в растворенном виде. В одном аспекте мометазон или его соль и олопатадин или его соль присутствуют в 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 композиция представляет собой суспензию и содержит гидроколлоид в достаточном количестве для предотвращения или ингибирования разделения фаз (то есть разделения частиц и раствора) после 3 или 6 месяцев хранения при температуре 25 ± 2 °C и относительной влажности (RH) $60\% \pm 5\%$, или при температуре 40 ± 2 °C и RH $75\% \pm 5\%$. В одном варианте осуществления водная фармацевтическая композиция представляет собой однофазную суспензию, которая остается однофазной суспензией даже после 3 или 6 месяцев хранения при температуре 25 ± 2 °C и RH $60\% \pm 5\%$, или при температуре 40 ± 2 °C и RH $75\% \pm 5\%$.

Другой вариант осуществления представляет собой стабильную водную фармацевтическую композицию с фиксированной дозой (например, содержащуюся в контейнере) для назального введения субъекту-человеку детской возрастной категории, причем композиция содержит от около 0,001% мас./мас. до около 0,075% мас./мас. мометазон фуруат моногидрата и от около 0,5% мас./мас. до около 0,8% мас./мас. олопатадин гидрохлорида.

Еще один вариант осуществления представляет собой стабильную водную суспензионную фармацевтическую композицию с фиксированной дозой (например, содержащуюся в контейнере) для назального введения человеку, причем композиция содержит от около 0,025% мас./мас. до около 0,05% мас./мас. мометазона или его соли, от около 0,6% мас./мас. до около 0,7% мас./мас. олопатадина или его соли и гидроколлоид.

Еще один вариант осуществления представляет собой стабильную водную суспензионную фармацевтическую композицию с фиксированной дозой (например, содержащуюся в контейнере) для назального введения человеку детской возрастной категории, причем композиция содержит от около 0,025% мас./мас. до около 0,05% мас./мас. мометазона или его соли, от около 0,6% мас./мас. до около 0,7% мас./мас. олопатадина или его соли и гидроколлоид, который включает натрий-карбоксиметилцеллюлозу и ксантановую камедь. Гидроколлоид может присутствовать в концентрации по меньшей мере около 0,1% мас./мас. композиции.

Один вариант осуществления представляет собой стабильную водную суспензионную фармацевтическую композицию с фиксированной дозой (например, содержащуюся в контейнере) для назального введения человеку детской возрастной категории, содержащую от около 0,025% мас./мас. до около 0,05% мас./мас. мометазон фуруата, от около 0,6% мас./мас. до около 0,7% мас./мас. олопатадин гидрохлорида и гидроколлоид, причем гидроколлоид представляет собой ксантановую камедь. Ксантановая камедь может присутствовать в концентрации по меньшей мере около 0,1% мас./мас. или предпочтительно от около 0,1% мас./мас. до около 3% мас./мас. композиции.

Один вариант осуществления представляет собой стабильную водную суспензионную фармацевтическую композицию с фиксированной дозой (например, содержащуюся в контейнере) для

назального введения человеку детской возрастной категории, содержащую от около 0,025% мас./мас. до около 0,05% мас./мас. мометазон фууроата, от около 0,6% мас./мас. до около 0,7% мас./мас. олопатадин гидрохлорида и гидроколлоид, причем гидроколлоид содержит натрий-карбоксиметилцеллюлозу. Натрий-карбоксиметилцеллюлоза может присутствовать в концентрации по меньшей мере около 0,1% мас./мас. или предпочтительно от около 0,1% мас./мас. до около 3% мас./мас. композиции.

Еще один вариант осуществления представляет собой стабильную водную фармацевтическую композицию с фиксированной дозой в форме суспензии (например, содержащуюся в контейнере) для назального введения человеку, содержащую мометазон или его фармацевтически приемлемую соль, олопатадин или его фармацевтически приемлемую соль, гидроколлоид в концентрации по меньшей мере около 0,1% мас./мас. и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества включают, но не ограничиваются ими, хелатирующие агенты, консерванты, буферы, поверхностно-активные вещества, изотонические агенты, агенты, маскирующие вкус, антиоксиданты, увлажнители, агенты, регулирующие pH, и их смеси.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция имеет pH от около 3,3 до около 4,1, или от около 3,5 до около 3,9, или от около 3,5 до около 3,7. Авторы изобретения обнаружили, что олопатадин гидрохлорид кристаллизуется из комбинированной водной суспензии с фиксированной дозой при pH от 5 до 5,5. Тем не менее, олопатадин 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 олопатадин гидрохлорида. В одном варианте осуществления водная фармацевтическая композиция содержит менее 2%, менее 1%, менее 0,5%, менее 0,2% или менее 0,1% кристаллического олопатадин гидрохлорида, исходя из 100% общей массы олопатадин гидрохлорида в композиции. В другом варианте осуществления водная фармацевтическая композиция, по существу, не содержит кристаллов олопатадин гидрохлорида после 3 или 6 месяцев хранения при 25 ± 2 °C и RH $60\% \pm 5\%$ или при 40 ± 2 °C и RH $75\% \pm 5\%$ относительной влажности. В еще одном варианте осуществления водная фармацевтическая композиция содержит менее 2%, менее 1%, менее 0,5%, менее 0,2% или менее 0,1% кристаллического олопатадин гидрохлорида в пересчете на 100% общей массы олопатадин гидрохлорида в композиции после 3 или 6 месяцев хранения при 25 ± 2 °C и RH $60\% \pm 5\%$ или при 40 ± 2 °C и RH $75\% \pm 5\%$.

Осмоляльность фармацевтической 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 фармацевтической композиции может находиться в диапазоне от около 10 сП до около 200 сП или предпочтительно от около 20 сП до около 150 сП. В одном варианте осуществления композиция имеет вязкость от около 60 до около 150 сП, например, от около 90 до около 150 сП, или от около 100 до около 150 сП. В другом варианте осуществления композиция имеет вязкость от около 20 до около 60 сП.

В еще одном аспекте фармацевтическая композиция находится в форме суспензии и содержит мометазон фууроат в частицах, имеющих средний размер в диапазоне от около 1 мкм до около 20 мкм, или предпочтительно от около 1 мкм до около 15 мкм. В одном аспекте суспензионная фармацевтическая композиция согласно данному изобретению имеет средний размер частиц менее 15 мкм при определении методом микроскопии.

В еще одном аспекте фармацевтическая композиция, при назальном введении (например, в виде

назального спрея) дозы, эквивалентной 200 мкг мометазона или его соли человеку, приводит к (а) площади под фармакокинетической кривой $(AUC)_{0-\infty}$ для мометазона или его соли от около 50 пг•ч/мл до около 140 пг•ч/мл, предпочтительно от около 68 пг•ч/мл до около 124 пг•ч/мл, (b) C_{\max} для мометазона или его соли от около 6,5 пг/мл до около 16 пг/мл, предпочтительно от около 8,6 пг/мл до около 12,9 пг/мл, (c) T_{\max} для мометазона или его соли от около 15 минут до около 120 минут, или (d) любой комбинации любого из вышеперечисленного. В еще одном аспекте фармацевтическая композиция, при назальном введении (например, в виде назального спрея) дозы, эквивалентной 2400 мкг олопатадина или его соли человеку, приводит к (а) $AUC_{0-\infty}$ для олопатадина или его соли, от около 42,5 нг•ч/мл до около 116,5 нг•ч/мл, предпочтительно от около 56,7 нг•ч/мл до около 99,8 нг•ч/мл, (b) C_{\max} для олопатадина или его соли от около 10,3 нг/мл до около 24,1 нг/мл, предпочтительно от около 13,8 нг/мл до около 20,7 нг/мл, (c) T_{\max} от около 15 минут до около 120 минут или (d) любой комбинации любого из вышеперечисленного.

В еще одном аспекте фармацевтическая композиция, при назальном введении (например, в виде назального спрея) дозы, эквивалентной 100 мкг мометазона или его соли (например, мометазон фууроата), человеку впервые, приводит к (а) площади под фармакокинетической кривой $(AUC)_{\text{тау}}$ мометазона или его соли от около 12 пг•ч/мл до около 73 пг•ч/мл, предпочтительно от около 20 пг•ч/мл до около 36 пг•ч/мл, (b) C_{\max} для мометазона или его соли от около 3 пг/мл до около 13 пг/мл, предпочтительно от около 5 пг/мл до около 9 пг/мл, (c) T_{\max} для мометазона или его соли от около 15 минут до около 120 минут, или (d) любой комбинации любого из вышеперечисленного. В еще одном аспекте фармацевтическая композиция, при назальном введении (например, в виде назального спрея) дозы, эквивалентной 100 мкг мометазона или его соли (например, мометазон фууроата), человеку в равновесном состоянии (например, через 8 суток после введения 100 мкг мометазона или его соли два раза в сутки) приводит к (а) площади под фармакокинетической кривой $(AUC)_{\text{тау}}$ для мометазона или его соли от около 26 пг•ч/мл до около 124 пг•ч/мл, предпочтительно от около 40 пг•ч/мл до около 80 пг•ч/мл, (b) C_{\max} для мометазона или его соли от около 4 до около 16 пг/мл, предпочтительно от около 8 пг/мл до около 12 пг/мл, (c) T_{\max} мометазона или его соли от около 15 минут до около 120 минут, или (d) любой комбинации любого из вышеперечисленного.

В еще одном аспекте фармацевтическая композиция, при доставке в виде назального спрея, имеет характеристики спрея, включающие форму распыления, имеющую самую длинную ось около 15-75 мм, самую короткую ось около 10-65 мм и эллиптичность около 1-2.

Другой вариант осуществления представляет собой стабильную фармацевтическую композицию с фиксированной дозой в форме суспензии (например, содержащуюся в контейнере) для назального введения человеку детской возрастной категории, содержащую мометазон фууроат моногидрат, олопатадин гидрохлорид и гидроколлоид, который включает ксантановую камедь в концентрации около 0,3% мас./мас. композиции, причем композиция имеет рН от около 3,5 до около 3,9.

Еще один вариант осуществления представляет собой стабильную фармацевтическую композицию с фиксированной дозой в форме суспензии (например, содержащуюся в контейнере) для назального введения человеку детской возрастной категории, содержащую мометазон фууроат моногидрат, олопатадин гидрохлорид и гидроколлоид, который содержит натрий-карбоксиметилцеллюлозу в концентрации около 0,5% мас./мас. композиции, причем композиция имеет рН от около 3,5 до около 3,9.

В следующем варианте осуществления стабильная водная фармацевтическая композиция с фиксированной дозой содержится в распылителе, и при доставке спрея из композиции в нос человека получается форма распыла, имеющая наибольшую ось 15-75 мм, самую короткую ось 10-65 мм, и

эллиптичность 1-2.

Один вариант осуществления представляет собой стабильную водную фармацевтическую композицию с фиксированной дозой, содержащей мометазон фуруоат моногидрат, олопатадин гидрохлорид и, необязательно, гидроколлоид, содержащийся в распылителе, причем каждое впрыскивания водной фармацевтической композиции обеспечивает (i) мометазон фуруоат моногидрат, эквивалентный около 50 мкг мометазон фуруоата, и (ii) олопатадин гидрохлорид, эквивалентный около 600 мкг олопатадина.

Еще один вариант осуществления представляет собой стабильную водную фармацевтическую композицию с фиксированной дозой, содержащей мометазон фуруоат моногидрат, олопатадин гидрохлорид и, необязательно, гидроколлоид, содержащийся в распылителе, причем каждое впрыскивания водной фармацевтической композиции обеспечивает (i) мометазон фуруоат моногидрат, эквивалентный около 25 мкг мометазон фуруоата, и (ii) олопатадин гидрохлорид, эквивалентный около 600 мкг олопатадина.

В одном варианте осуществления данное изобретение относится к стабильной водной суспензионной фармацевтической композиции с фиксированной дозой (например, содержащейся в контейнере) для назального введения человеку детской возрастной категории, причем композиция содержит (1) около 0,025% мас./мас. мометазон фуруоат моногидрата, (2) около 0,665% мас./мас. олопатадин гидрохлорида, (3) гидроколлоид, выбранный из около 0,3% мас./мас. ксантановой камеди и около 0,5% мас./мас. натрий-карбоксиметилцеллюлозы, (4) около 0,02% мас./мас. бензалкония хлорида, (5) около 0,4% мас./мас. хлорида натрия, (6) около 0,01% мас./мас. динатрия эдетата, (7) около 0,94% мас./мас. гептагидрата фосфата натрия и (8) около 0,01% мас./мас. полисорбата 80.

Другой вариант осуществления представляет собой стабильную водную суспензионную фармацевтическую композицию с фиксированной дозой (например, содержащуюся в контейнере) для назального введения человеку детской возрастной категории, причем композиция содержит (1) около 0,050% мас./мас. мометазон фуруоат моногидрата, (2) около 0,665% мас./мас. олопатадин гидрохлорида, (3) гидроколлоид, выбранный из около 0,3% мас./мас. ксантановой камеди и около 0,5% мас./мас. натрий-карбоксиметилцеллюлозы, (4) около 0,02% мас./мас. бензалкония хлорида, (5) около 0,4% мас./мас. хлорида натрия, (6) около 0,01% мас./мас. динатрия эдетата, (7) около 0,94% мас./мас. гептагидрата фосфата натрия и (8) около 0,01% мас./мас. полисорбата 80.

Еще один вариант осуществления представляет собой стабильную водную суспензионную фармацевтическую композицию с фиксированной дозой (например, содержащуюся в контейнере) для назального введения человеку детской возрастной категории, причем композиция содержит (1) около 0,025% мас./мас. мометазон фуруоат моногидрата, (2) около 0,665% мас./мас. олопатадин гидрохлорида, (3) гидроколлоид, выбранный из около 0,3% мас./мас. ксантановой камеди и около 0,5% мас./мас. натрий-карбоксиметилцеллюлозы, (4) от около 1% масс./масс. до около 1,2% мас./мас. смеси микрокристаллической целлюлозы и натрий-карбоксиметилцеллюлозы, (5) около 0,02% мас./мас. бензалкония хлорида, (6) около 0,4% мас./мас. хлорида натрия, (7) около 0,01% мас./мас. динатрия эдетата, (8) около 0,94% мас./мас. гептагидрата фосфата натрия и (9) около 0,01% мас./мас. полисорбата 80.

Еще один вариант осуществления представляет собой стабильную водную суспензионную фармацевтическую композицию с фиксированной дозой (например, содержащуюся в контейнере) для назального введения человеку детской возрастной категории, причем композиция содержит (1) около 0,050 % мас./мас. мометазон фуруоат моногидрата, (2) около 0,665% мас./мас. олопатадин гидрохлорида, (3) гидроколлоид, выбранный из около 0,3% мас./мас. ксантановой камеди и около 0,5% мас./мас. натрий-

карбоксиметилцеллюлозы, (4) от около 1% масс./масс. до около 1,2% мас./мас. смеси микрокристаллической целлюлозы и натрий-карбоксиметилцеллюлозы, (5) около 0,02% мас./мас. бензалкония хлорида, (6) около 0,4% мас./мас. хлорида натрия, (7) около 0,01% мас./мас. динатрия эдетата, (8) около 0,94% мас./мас. гептагидрата фосфата натрия и (9) около 0,01% мас./мас. полисорбата 80.

Еще один вариант осуществления представляет собой стабильную суспензию, подходящую для назального введения человеку детской возрастной категории, содержащую (а) водный растворитель, (б) частицы мометазон фууроата, суспендированные в растворителе, причем частицы имеют средний размер от около 1 до около 20 мкм, (с) олопатадин гидрохлорид, растворенный в растворителе, и (d) гидроколлоид, при этом суспензия имеет вязкость в диапазоне от около 20 сП до около 150 сП. В одном предпочтительном варианте осуществления суспензия имеет рН 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, изотонический агент и, необязательно, агент, регулирующий рН.

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

В дополнительном варианте осуществления данное изобретение относится к стабильной водной фармацевтической композиции с фиксированной дозой (например, содержащейся в контейнере) для назального введения, содержащей от около 0,025% мас./мас. до около 0,05% мас./мас. мометазона или его соли и от около 0,5% мас./мас. до около 0,8% мас./мас. олопатадина или его соли для лечения ринита у человека, нуждающегося в этом.

Любая из вышеупомянутых фармацевтических композиций, содержащих мометазон или его соль и олопатадин (или его соль, может использоваться в вышеупомянутых способах, таких как способ лечения аллергического ринита.

В другом варианте осуществления данное изобретение относится к набору, содержащему стабильную водную фармацевтическую композицию с фиксированной дозой, содержащуюся в контейнере, для назального введения и листок-вкладыш, содержащий инструкции по применению фармацевтической композиции.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

Используемые в данном документе термины определены следующим образом. Если определение, изложенное в данной заявке, и определение, изложенное ранее в предварительной заявке, по которой данные заявки испрашивают приоритет, противоречат друг другу, определение в данной заявке имеет преимущественную силу.

Термин «начало действия» представляет собой 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 лекарственное средство 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 к статистически значимому более быстрому уменьшению одного или более параметров, связанных с лечением аллергического ринита у субъекта, 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) у субъекта.

Термин «реклама» относится к уведомлению, информированию и/или извещению одного или более лиц об информации (например, об 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. В контексте данного документа 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 продаже продукта, а также рекламу.

Термин «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» обозначает количество активного ингредиента, которое при введении субъекту для лечения аллергического ринита дает предполагаемый терапевтический эффект у субъекта. В контексте данного документа термин «активный ингредиент» (используемый взаимозаменяемо с «активным», или «активной фармацевтической субстанцией», или «лекарственным средством») включает мометазон или его соль и олопатадин или его соль.

Под терминами «соль» или «фармацевтически приемлемая соль» подразумеваются те соли и сложные эфиры, 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 применения. Типовые соли, полученные посредством добавления кислоты, включают, но не ограничиваются ими, гидрохлорид, гидробромид, сульфат, бисульфат, ацетат, оксалат, валерат, олеат, пальмитат, стеарат, лаурат, борат, бензоат, лактат, фосфат, тозилат, мезилат, цитрат, малеат, fumarат, фуорат, сукцинат, тартрат, аскорбат, глюкогептонат, лактобионат и соли лаурилсульфата. Типовые соли щелочных или щелочноземельных металлов включают, но не ограничиваются ими, соли натрия, кальция, калия и магния. Предпочтительно соль мометазона представляет собой мометазон фуорат (например, мометазон фуорат моногидрат), а соль олопатадина представляет собой олопатадин гидрохлорид.

В контексте данного документа термин «мометазон и его соль» также включает гидраты мометазона

и его солей, такие как моногидрат, например, мометазон фуроат моногидрат.

Все ссылки на массу или массовое соотношение, включая «олопатадин или его соль» или «олопатадин или его соли», основаны на эквивалентной массе свободного основания олопатадина, если не указано иное.

В контексте данного документа термин «процесс лечения» или «лечение» также охватывает профилактику, смягчение, предотвращение, улучшение или подавление расстройства.

В контексте данного документа термин «синергетический» или «синергизм» относится к комбинации, проявляющей эффект, больший, чем можно было бы ожидать от суммы эффектов отдельных компонентов комбинации в монотерапии. Термин «синергетический» или «синергизм» в отношении комбинации мометазона или его соли с олопатадином или его солью, которая применяется при лечении аллергического ринита (например, в форме фармацевтической композиции, комбинированного продукта или набора согласно изобретению) относится к эффективности лечения аллергического ринита, которая выше, чем можно было бы ожидать, исходя из суммы их индивидуальных эффектов. Преимущества синергетических комбинаций согласно данному изобретению включают, но не ограничиваются ими, демонстрацию повышенной эффективности по сравнению с каждым из ингредиентов при применении по отдельности, снижение необходимой дозы одного или более активных ингредиентов из комбинации, уменьшение нежелательных эффектов одного или более активных соединений из комбинации и/или повышение переносимости одного или более активных ингредиентов для субъекта, нуждающегося в лечении аллергического ринита.

Под термином «фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества» подразумевается любой из компонентов фармацевтической композиции, отличный от активных веществ, и которые одобрены регулирующими органами или обычно считаются безопасными для применения в медицинских или ветеринарных целях.

Если не указано иное, «субъект», «субъект детской возрастной категории», «человек детской возрастной категории» или «субъект-человек детской возрастной категории» относится к субъекту-человеку в возрасте до семнадцати (17) лет. В одном варианте осуществления субъект представляет собой младенца (в возрасте от одного месяца до двух лет). В другом варианте осуществления субъект представляет собой ребенка (в возрасте от двух до двенадцати лет). В еще одном варианте осуществления субъект представляет собой подростка (в возрасте от двенадцати до шестнадцати лет). В еще одном варианте осуществления субъект представляет собой субъекта в возрасте от двух лет до менее чем двенадцати лет. В еще одном варианте осуществления субъект представляет собой субъекта в возрасте от шести лет до менее чем двенадцати лет. В еще одном варианте осуществления субъект представляет собой субъекта в возрасте до шестнадцати лет.

В контексте данного документа термин «аллергический ринит» относится к аллергическому и/или воспалительному заболеванию слизистой оболочки носа и включает, помимо прочего, воспаление и раздражение слизистой оболочки носа, а также связанные с этим назальные и/или неназальные симптомы. Как правило, аллергический ринит включает персистирующий аллергический ринит, круглогодичный

аллергический ринит, сезонный аллергический ринит, хронический ринит, медикаментозный ринит, вазомоторный ринит, инфекционный ринит, вегетативный ринит, гормональный ринит, лекарственный ринит, атрофический ринит и вкусовой ринит. Предпочтительно, аллергический ринит включает круглогодичный аллергический ринит, персистирующий аллергический ринит, сезонный аллергический ринит и связанные с ним назальные и/или неназальные симптомы. Более предпочтительно, аллергический ринит включает сезонный аллергический ринит и связанные с ним назальные и/или неназальные симптомы.

В контексте данного изобретения назальные и/или неназальные симптомы, связанные с аллергическим ринитом, включают, например, чихание, носовой зуд, ринорею (насморк или обильные выделения из носа), заложенность носа, кашель, зуд глаз, избыточное слезотечение, головную боль, утомляемость и недомогание.

Способы лечения

Данное изобретение относится к применению комбинации фиксированной дозы мометазона или его соли и олопатадина или его соли для лечения аллергического ринита у субъекта детской возрастной категории, нуждающегося в этом. Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что мометазон фураат и олопатадин гидрохлорид действуют синергетически при лечении аллергического ринита, и их комбинация более эффективна и обеспечивает лучшую терапевтическую ценность, чем лечение только одним из активных ингредиентов.

В одном из вариантов осуществления данное изобретение относится к способу лечения аллергического ринита у субъекта детской возрастной категории, нуждающегося в этом, включающему назальное введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции с фиксированной дозой, содержащей мометазон или его соль и олопатадин или его соль. Предпочтительно композицию вводят назально в виде 1 впрыскивания в каждую ноздрю субъекта два раза в сутки. Каждое впрыскивание может содержать мометазон или его соль и олопатадин или его соль в массовом соотношении от около 1:5 до около 1:60, от около 1:10 до около 1:55 или от около 1:12 до около 1:53 или от около 1:13,3 до около 1:50. Предпочтительно массовое соотношение мометазона или его соли к олопатадину или его соли находится в диапазоне от около 1:18 до около 1:40 или от около 1:24 до около 1:26,6. В варианте осуществления фармацевтическая композиция с фиксированной дозой представляет собой суспензию, в которой мометазон или его соль присутствует в форме частиц, а олопатадин или его соль присутствует в растворенной форме.

Другой вариант осуществления относится к способу лечения аллергического ринита у субъекта детской возрастной категории, нуждающегося в этом, включающему назальное введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции с фиксированной дозой, содержащей мометазон фураат моногидрат и олопатадин гидрохлорид. Композицию можно вводить назально в виде 1 впрыскивания в каждую ноздрю субъекта два раза в сутки. Каждое впрыскивание фармацевтической композиции может содержать олопатадин гидрохлорид, эквивалентный около 300 мкг, около 450 мкг, около 600 мкг, около 750 мкг или около 900 мкг олопатадина и около 12,5 мкг, около 25 мкг, около 37,5 мкг, около 50 мкг, или около 62,5 мкг мометазон фураата. В одном варианте осуществления каждое впрыскивание содержит олопатадин

гидрохлорид, эквивалентный около 600 мкг олопатадина, и около 25 мкг мометазон фууроата. В другом варианте осуществления каждое впрыскивание содержит олопатадин гидрохлорид, эквивалентный около 600 мкг олопатадина, и около 50 мкг мометазон фууроата. Предпочтительно каждое впрыскивание содержит около 665 мкг олопатадин гидрохлорида (эквивалентно около 600 мкг олопатадина) и около 25 мкг мометазон фууроата.

Аллергический ринит в контексте данного изобретения включает, но не ограничивается ими, воспаление и раздражение слизистой оболочки носа и связанные с этим назальные и/или неназальные симптомы. Он включает, например, персистирующий аллергический ринит, круглогодичный аллергический ринит, сезонный аллергический ринит, хронический ринит, медикаментозный ринит, вазомоторный ринит, инфекционный ринит, вегетативный ринит, гормональный ринит, лекарственный ринит, атрофический ринит и вкусовой ринит. Предпочтительно, аллергический ринит выбран из круглогодичного аллергического ринита, персистирующего аллергического ринита, сезонного аллергического ринита и связанных с ним назальных и/или неназальных симптомов.

В контексте данного изобретения симптомы, связанные с ринитом, включают ринорею, заложенность носа, зуд в носу, чихание, зуд/жжение в глазах, слезотечение/слезящиеся глаза, покраснение глаз, зуд в ушах или небе, кашель, зуд глаз, избыточное слезотечение, головную боль, утомляемость и недомогание.

В другом варианте осуществления данное изобретение относится к способу лечения аллергического ринита у субъекта-человека детской возрастной категории, нуждающегося в этом, включающему назальное введение человеку фармацевтической композиции с фиксированной дозой, содержащей мометазон или его соль и олопатадин или его соль в массовом соотношении от около 1:5 до около 1:60, или от около 1:12 до около 1:53, или от около 1:13,3 до около 1:50, или от около 1:18 до около 1:40, при этом композицию вводят назально в виде 1 впрыскивания в каждую ноздрю два раза в сутки. Каждое впрыскивание может содержать олопатадин гидрохлорид, эквивалентный около 600 мкг олопатадина и около 25 мкг мометазон фууроата. В аспекте осуществления композицию вводят в течение около 1 недели. В другом аспекте осуществления композицию вводят в течение около 2 недель.

В одном варианте осуществления оценка по шкале общей тяжести симптомов ринита (TNSS) у субъекта-человека снижается на по меньшей мере 40%, предпочтительно на по меньшей мере 50% от момента включения в исследование после 1 или 2 недель лечения. В другом варианте осуществления оценка по шкале общих глазных симптомов (TOSS) у человека-субъекта снижается на по меньшей мере 30%, предпочтительно на по меньшей мере 40% от момента включения в исследование после 1 или 2 недель лечения. В одном из аспектов изобретения оценка по шкале общей тяжести симптомов ринита (TNSS) и по шкале общих глазных симптомов (TOSS) могут быть определены как мгновенные, или как ретроспективные, или как и те, и другие.

В контексте данного изобретения оценки по шкале общей тяжести симптомов ринита (TNSS) включает сумму оценок заложенности носа, ринореи, зуда и чихания от момента включения в исследование до конца лечения (например, 1 или 2 недели). Дальнейшая оценка по шкале общих глазных симптомов (TOSS) включает зуд глаз, слезотечение/слезящиеся глаза и покраснение глаз от момента включения в исследование до конца лечения.

В одном варианте осуществления субъект страдает от персистирующего аллергического ринита и лечится в течение 4 или 6 недель.

В другом варианте осуществления у субъекта проявляется положительная инъекционная кожная проба на аллерген. Альтернативно, у субъекта могут быть положительные анализы крови, указывающие на аллергию.

В еще одном варианте осуществления способ не вызывает значительных связанных с лечением нежелательных явлений у субъекта после 1 или 2 недель лечения.

В другом варианте осуществления данное изобретение относится к способу лечения сезонного аллергического ринита и/или назальных симптомов, связанных с сезонным аллергическим ринитом, у субъекта детской возрастной категории, нуждающегося в этом, включающему назальное введение субъекту синергетической комбинации, содержащей мометазон фуроат и олопатадин гидрохлорид, причем комбинация находится в форме фармацевтической композиции, содержащей мометазон фуроат и олопатадин гидрохлорид в массовом соотношении от около 1:5 до около 1:60 или от около 1:13,3 до около 1:53,2 (в пересчете на эквивалентную массу свободного основания олопатадина).

В одном варианте осуществления данное изобретение относится к способу лечения аллергического ринита у человека, нуждающегося в этом, включающему назальное введение человеку детской возрастной категории эффективного количества фармацевтической композиции с фиксированной дозой, содержащей мометазон или его соль и олопатадин или его соль, причем (i) композицию вводят назально в виде 1 впрыскивания в каждую ноздрю человека два раза в сутки, и (ii) каждое впрыскивание содержит мометазон или его соль и олопатадин или его соль в массовом соотношении от около 1:5 до около 1:60 или от около 1:13,3 до около 1:53,2 (в пересчете на эквивалентную массу свободного основания олопатадина). В одном варианте осуществления каждое впрыскивание содержит около 665 мкг олопатадин гидрохлорида и около 25 мкг мометазон фуроата. Способ может обеспечить уменьшение по меньшей мере одного связанного с лечением нежелательного явления (например, носового кровотечения и сонливости) по сравнению с использованием мометазона или олопатадина по отдельности. Например, способ может обеспечить эффективное лечение сезонного аллергического ринита и/или назальных симптомов, связанных с сезонным аллергическим ринитом, у субъекта с уменьшением частоты случаев сонливости и носовых кровотечений. В другом варианте осуществления способ может обеспечить эффективное лечение сезонного аллергического ринита и/или назальных симптомов, связанных с сезонным аллергическим ринитом, у субъекта без значительной сонливости и/или индуцирования носовых кровотечений.

В другом варианте осуществления данное изобретение относится к способу лечения круглогодичного аллергического ринита и/или назальных симптомов, связанных с круглогодичным аллергическим ринитом, у субъекта детской возрастной категории, нуждающегося в этом, включающему назальное введение субъекту комбинации (например, синергетической комбинации), содержащей мометазон фуроат и олопатадин гидрохлорид, причем комбинация находится в форме фармацевтической композиции, содержащей мометазон фуроат и олопатадин гидрохлорид в массовом соотношении от около 1:5 до около 1:60 или от около 1:13,3 до около 1:53,2 (в пересчете на эквивалентную массу свободного основания олопатадина). В одном варианте осуществления каждое впрыскивание фармацевтической композиции обеспечивает около 665 мкг

гидрохлорид олопатадина и около 25 мкг мометазон фууроата.

В одном аспекте данного варианта осуществления каждое впрыскивание содержит около 25 мкг мометазон фууроата и олопатадин гидрохлорид, эквивалентный около 600 мкг олопатадина. В одном аспекте данного варианта осуществления фармацевтическая композиция представляет собой суспензию, содержащую мометазон или его соль в форме частиц и олопатадин или его соль в растворе. В одном аспекте данного варианта осуществления композицию вводят в течение по меньшей мере 1 недели в виде 1 впрыскивания в каждую ноздрю два раза в сутки. В еще одном аспекте данного варианта осуществления аллергический ринит выбран из круглогодичного аллергического ринита, персистирующего аллергического ринита, сезонного аллергического ринита и связанных с ними назальных и/или неназальных симптомов. В предпочтительном аспекте аллергический ринит представляет собой сезонный аллергический ринит и/или связанные с ним назальные симптомы. В еще одном аспекте данного варианта осуществления (i) оценка по шкале общей тяжести симптомов ринита (TNSS) у человека снижается на по меньшей мере 50% от момента включения в исследование после 2 недель лечения, и/или (ii) оценка по шкале общих глазных симптомов (TOSS) у человека снижается на по меньшей мере 40% от момента включения в исследование после 2 недель лечения, и/или (iii) у человека не наблюдается значительных связанных с лечением нежелательных явлений после 2 недель лечения. В одном из аспектов указанного варианта осуществления у человека проявляется положительная инъекционная кожная проба на аллерген. В одном из аспектов указанного варианта осуществления связанные с лечением нежелательные явления включают сонливость или носовое кровотечение или их комбинацию.

Другой вариант осуществления представляет собой способ лечения аллергического ринита у субъекта детской возрастной категории, при котором у человека проявляется положительная инъекционная кожная проба на аллерген. Инъекционная кожная проба может быть проведена путем укола кожи иглой или булавкой, содержащей небольшое количество аллергена амброзии. В одном варианте перед введением комбинации олопатадина и мометазона, как описано в данном документе, на субъекте проводили инъекционную кожную пробу, в результате которой диаметр аллергической папулы был на по меньшей мере 3 мм больше, чем у отрицательного контроля, такого как физиологический раствор.

Способы лечения, описанные в данном документе, можно применять по отношению к субъекту детской возрастной категории без проявления у субъекта каких-либо значительных связанных с лечением нежелательных явлений, связанных с лечением, например, после 1 или 2 недель лечения.

В контексте данного изобретения связанные с лечением нежелательные явления могут включать, но не ограничиваются ими, болезни глаз (например, конъюнктивит), желудочно-кишечные расстройства (например, вздутие живота, диарею, диспепсию, дисфагию и язву желудка, геморроидальное кровотечение, гиперхлоргидрию, тошноту и рвоту, и зубную боль), общие расстройства (например, усталость, местный отек, периферический отек, боль и гипертермию), инфекции и паразитарные заболевания (например, герпес ротовой полости и инфекцию верхних дыхательных путей), травмы, отравления и осложнения, вызванные проведением исследовательских процедур, нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани (например, артралгию), расстройства нервной системы (например, нарушение внимания, головокружение, дисгевзию, сонливость и головную боль), нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез (например, дисменорею), нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной

клетки и средостения (например, эпистаксис, сухость в горле, одышку, носовое кровотечение, заложенность носа, дискомфорт в носу, кровотечение из дыхательных путей, ринорею, раздражение горла и синдром кашля верхних дыхательных путей), нарушения со стороны кожи и подкожных тканей (например, сыпь и крапивницу).

В другом варианте осуществления данное изобретение относится к способу лечения сезонного аллергического ринита и/или назальных симптомов, связанных с сезонным аллергическим ринитом, у субъекта детской возрастной категории, нуждающегося в этом, включающему назальное введение субъекту синергетической комбинации, содержащей мометазон фуруат и олопатадин гидрохлорид, причем комбинация находится в форме фармацевтической композиции, содержащей мометазон фуруат и олопатадин гидрохлорид в массовом соотношении от около 1:5 до около 1:60 или от около 1:13,3 до около 1:53,2 (в пересчете на эквивалентную массу свободного основания олопатадина). В одном варианте осуществления каждое впрыскивание фармацевтической композиции обеспечивает около 665 мкг гидрохлорид олопатадина и около 25 мкг мометазон фуруата.

а) Фармацевтическую композицию с фиксированной дозой, содержащую мометазон или его соль и олопатадин или его соль, можно вводить назально субъекту детской возрастной категории в виде 1 впрыскивания в каждую ноздрю два раза в сутки в течение периода по меньшей мере 1 недели или 2 недель.

В другом варианте осуществления данное изобретение относится к способу лечения сезонного аллергического ринита и/или назальных симптомов, связанных с сезонным аллергическим ринитом, у человека детской возрастной категории, нуждающегося в этом, включающему назальное введение человеку синергетической комбинации, содержащей мометазон фуруат и олопатадин гидрохлорид, причем комбинация находится в форме фармацевтической композиции, содержащей мометазон фуруат в форме частиц и олопатадин гидрохлорид в растворе в массовом соотношении от около 1:13,3 до около 1:53,2 (в пересчете на эквивалентную массу свободного основания олопатадина), и при этом композицию вводят в виде 1 впрыскивания в каждую ноздрю человека два раза в сутки в течение по меньшей мере 1 недели, причем способ обеспечивает уменьшение по меньшей мере одного нежелательного явления. В одном аспекте данного осуществления композицию вводят два раза в сутки в течение 2 недель. В другом аспекте данного варианта осуществления каждое впрыскивание содержит около 25 мкг мометазон фуруата и около 665 мкг олопатадин гидрохлорида. В еще одном аспекте данного варианта осуществления (i) оценка по шкале общей тяжести симптомов ринита (TNSS) у человека снижается на по меньшей мере 50% от момента включения в исследование после 2 недель лечения, и/или (ii) оценка по шкале общих глазных симптомов (TOSS) у человека снижается на по меньшей мере 40% от момента включения в исследование после 2 недель лечения, и/или (iii) у человека не наблюдается значительных связанных с лечением нежелательных явлений после 2 недель лечения. В одном из аспектов указанного варианта осуществления у человека проявляется положительная инъекционная кожная проба на аллерген. Предпочтительно, связанные с лечением нежелательные явления включают сонливость, или носовое кровотечение, или их комбинацию.

В одном из аспектов изобретения фармацевтическую композицию с фиксированной дозой можно вводить в течение около 1 недели, 2 недель, 4 недель, 6 недель или 8 недель. Предпочтительно фармацевтическую композицию с фиксированной дозой вводят в виде 1 впрыскивания в каждую ноздрю

субъекта детской возрастной категории два раза в сутки в течение от 1 недели до 2 недель. В другом аспекте осуществления каждое впрыскивание композиции содержит олопатадин гидрохлорид, эквивалентный около 600 мкг олопатадина и около 25 мкг мометазон фуurato. Предпочтительно каждое впрыскивание композиции содержит около 665 мкг олопатадин гидрохлорида (эквивалентно около 600 мкг олопатадина) и около 25 мкг мометазон фуurato. В еще одном аспекте композиция не имеет неприятного запаха и вкуса. В еще одном аспекте осуществления оценка по шкале общей тяжести симптомов ринита (TNSS) у субъекта-человека снижается на по меньшей мере 40% или по меньшей мере 50% от момента включения в исследование после 1 или 2 недель лечения. В еще одном аспекте осуществления оценка по шкале общих глазных симптомов (TOSS) у человека снижается на по меньшей мере 30% или по меньшей мере 40% от момента включения в исследование после 1 или 2 недель лечения. В еще одном аспекте осуществления указанный способ обеспечивает снижение связанных с лечением нежелательных явлений. Предпочтительно, связанные с лечением нежелательные явления включают сонливость, или носовое кровотечение, или их комбинацию. В еще одном аспекте осуществления субъект-человек представляет собой пациента, у которого проявляется положительная инъекционная кожная проба на аллерген.

В одном аспекте данное изобретение относится к применению мометазона или его соли и олопатадина или его соли в массовом соотношении от около 1:5 до около 1:60 или от около 1:12 до около 1:53 в производстве фармацевтической композиции с фиксированной дозой согласно изобретению для лечения аллергического ринита у субъекта детской возрастной категории, нуждающегося в этом. В одном аспекте фармацевтическая композиция с фиксированной дозой представляет собой суспензию, в которой мометазон или его соль присутствует в форме частиц (например, со средним размером частиц от около 1 до около 20 мкм или от около 1 до около 15 мкм) и олопатадин или его соль присутствует в растворенной форме. В еще одном аспекте композиция не имеет неприятного запаха и вкуса. В одном варианте осуществления каждое впрыскивание фармацевтической композиции обеспечивает около 665 мкг гидрохлорид олопатадина и около 25 мкг мометазон фуurato.

В отдельном варианте осуществления данное изобретение относится к способу уменьшения симптомов, связанных с ринитом, у субъекта детской возрастной категории, нуждающегося в этом, причем этот способ включает назальное введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции с фиксированной дозой, содержащей мометазон или его соль и олопатадин или его соль в массовом соотношении от около 1:5 до около 1:60 или от около 1:12 до около 1:53 в течение около 1 или 2 недель.

В еще одном варианте осуществления данное изобретение относится к способу уменьшения симптомов, связанных с аллергическим ринитом, у человека детской возрастной категории, нуждающегося в этом, включающему назальное введение человеку эффективного количества фармацевтической композиции с фиксированной дозой, содержащей мометазон или его соль и олопатадин или его соль, причем (i) композицию вводят назально в виде 1 впрыскивания в каждую ноздрю человека два раза в сутки, и (ii) каждое впрыскивание содержит мометазон или его соль и олопатадин или его соль в массовом соотношении от около 1:5 до около 1:60 или от около 1:12 до около 1:53 в течение около 1 или 2 недель. (в пересчете на эквивалентную массу свободного основания олопатадина) и при этом композицию вводят в виде 1 впрыскивания в каждую ноздрю человека два раза в сутки в течение по меньшей мере 1 недели, причем способ обеспечивает уменьшение по меньшей мере одного нежелательного явления. В одном аспекте данного

варианта осуществления каждое впрыскивание содержит около 25 мкг мометазон фууроата и олопатадин гидрохлорид, эквивалентный около 600 мкг олопатадина. В одном аспекте данного варианта осуществления фармацевтическая композиция представляет собой суспензию, содержащую мометазон или его соль в форме частиц и олопатадин или его соль в растворе. В одном аспекте данного варианта осуществления композицию вводят в течение по меньшей мере 1 недели в виде 1 впрыскивания в каждую ноздрю два раза в сутки. В еще одном аспекте данного варианта осуществления аллергический ринит выбран из круглогодичного аллергического ринита, персистирующего аллергического ринита, сезонного аллергического ринита и связанных с ними назальных и/или неназальных симптомов. В предпочтительном аспекте аллергический ринит представляет собой сезонный аллергический ринит и/или связанные с ним назальные симптомы. В еще одном аспекте данного варианта осуществления (i) оценка по шкале общей тяжести симптомов ринита (TNSS) у человека снижается на по меньшей мере 50% от момента включения в исследование после 2 недель лечения, и/или (ii) оценка по шкале общих глазных симптомов (TOSS) у человека снижается на по меньшей мере 40% от момента включения в исследование после 2 недель лечения, и/или (iii) у человека не наблюдается значительных связанных с лечением нежелательных явлений после 2 недель лечения. В одном из аспектов указанного варианта осуществления у человека проявляется положительная инъекционная кожная проба на аллерген. В одном аспекте указанного варианта осуществления симптомы включают ринорею, заложенность носа, зуд в носу, чихание, зуд/жжение в глазах, слезотечение/слезящиеся глаза, покраснение глаз, зуд в ушах или небе, кашель, зуд глаз, избыточное слезотечение, головную боль, усталость и недомогание. В еще одном аспекте осуществления связанные с лечением нежелательные явления включают сонливость или носовое кровотечение, или их комбинацию.

Введение фармацевтической композиции может обеспечить облегчение одного или более симптомов аллергического ринита (таких как назальные симптомы или глазные симптомы) у субъекта детской возрастной категории быстрее (например, начало действия менее чем через 30 минут, например, в течение около 15 минут, например, в течение 10 минут), чем назальное введение мометазона или его соли, или олопатадина или его соли в монотерапии. В другом варианте осуществления введение может обеспечить облегчение одного или более симптомов аллергического ринита (таких как назальные симптомы) у субъекта, подвергнутого воздействию в камере воздействия факторов окружающей среды (ЕЕС) (таких как пыльца амброзии в концентрации 3500 ± 500 частиц/ m^3 в течение 6 часов) быстрее (например, начало действия менее чем 15 минут, например, в течение около 10 минут), чем назальное введение мометазона или его соли, или олопатадина или его соли в монотерапии.

Еще один вариант осуществления представляет собой способ обеспечения более быстрого начала облегчения симптомов, связанных с аллергическим ринитом, у субъекта-человека детской возрастной категории, нуждающегося в этом, включающий назальное введение два раза в сутки в виде одного впрыскивания в каждую ноздрю фармацевтической композиции с фиксированной дозой, содержащей мометазон или его соль (например, мометазон фууроат) и олопатадин или его соль (например, олопатадин гидрохлорид). Этот способ может обеспечить более быстрое облегчение одного или более симптомов по сравнению с введением только мометазона или его соли, или только олопатадина или его соли. Каждое впрыскивание может содержать мометазон 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 пересчете на эквивалентную массу свободного основания

олопатадина) (например, каждое впрыскивание содержит около 12,5 мкг, около 25 мкг, около 37,5 мкг, около 50 мкг или около 62,5 мкг мометазона или его соли (например, около 50 мкг мометазон фууроата) и олопатадин гидрохлорид, эквивалентный около 300 мкг, около 450 мкг, около 600 мкг, около 750 мкг или около 900 мкг олопатадина (например, около 665 мкг олопатадин гидрохлорида)). В одном варианте осуществления каждое впрыскивание фармацевтической композиции обеспечивает около 665 мкг гидрохлорид олопатадина и около 25 мкг мометазон фууроата. 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 субъекта, подвергнутого воздействию в камере воздействия факторов окружающей среды (ЕЕС) (таких как пыльца амброзии в концентрации 3500 ± 500 частиц/ m^3 в течение 6 часов) менее чем 15 минут, например, в течение около 10 минут.

Еще один вариант осуществления представляет собой способ лечения субъекта-человека детской возрастной категории, страдающего от аллергического ринита, включающий этап введения субъекту фармацевтической композиции для назального введения два раза в сутки в виде одного впрыскивания в каждую ноздрю, причем (i) фармацевтическая композиция обеспечивает начало действия в течение 15 минут для лечения аллергического ринита и (ii) каждое впрыскивание фармацевтической композиции содержит около 25 мкг мометазон фууроата и около 665 мкг олопатадин гидрохлорида.

Еще одним вариантом осуществления является способ лечения субъекта-человека детской возрастной категории, страдающего от аллергического ринита, включающий следующие этапы:

(а) назначение субъекту детской возрастной категории фармацевтической композиции с фиксированной дозой для назального введения два раза в сутки в виде одного впрыскивания в каждую ноздрю, причем фармацевтическая композиция с фиксированной дозой содержит мометазон или его соль (такую как мометазон фууроат) и олопатадин или его соль (такую как олопатадин гидрохлорид), и каждое впрыскивание содержит мометазон 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) (в пересчете на эквивалентную массу свободного основания олопатадина) (например, каждое впрыскивание содержит около 12,5 мкг, около 25 мкг, около 37,5 мкг, около 50 мкг или около 62,5 мкг мометазона или его соли (например, около 50 мкг мометазон фууроата) и олопатадин гидрохлорид, эквивалентный около 300 мкг, около 450 мкг, около 600 мкг, около 750 мкг или около 900 мкг олопатадина (например, около 665 мкг олопатадин гидрохлорида)),

при этом назначение выполняется в соответствии с (i) маркетингом фармацевтической композиции как (А) 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 или его соли (например, 25 мкг мометазон фууроата), или олопатадина или его соли (например, 665 мкг олопатадин гидрохлорида) в монотерапии, (В) обеспечивающей облегчение одного или более симптомов аллергического ринита в течение 15 минут (или 30 минут), и (ii) диагнозом субъекта-человека, страдающего от аллергического ринита, или (С) обеспечивающей более быстрого начала действия (например, в течение 15

минут, например, в течение около 10 минут) для облегчения одного или более симптомов (например, назальных симптомов) аллергического ринита у субъектов, подвергшихся воздействию в камере воздействия факторов окружающей среды (ЕЕС) (например, пылью амброзии с концентрацией 3500 ± 500 частиц/м³ в течение 6 часов), чем назальное введение мометазона или его соли, или олопатадина или его соли в монотерапии. (D) обеспечивающей облегчение одного или более симптомов аллергического ринита (например, назальных симптомов) у субъектов, подвергшихся воздействию в камере воздействия факторов окружающей среды (ЕЕС) (например, пылью амброзии с концентрацией 3500 ± 500 частиц/м³ в течение 6 часов) в течение 15 минут, например, в течение около 10 минут; и

(b) введение назначенной фармацевтической композиции субъекту. В одном предпочтительном варианте осуществления каждое впрыскивание фармацевтической композиции с фиксированной дозой обеспечивает 25 мкг мометазон фууроата и 665 мкг олопатадин гидрохлорида.

Еще один вариант осуществления представляет собой способ лечения субъекта-человека детской возрастной категории, страдающего от аллергического ринита, (например, сезонного аллергического ринита или круглогодичного аллергического ринита), включающий этап введения субъекту назначенной фармацевтической композиции с фиксированной дозой для назального введения два раза в сутки в виде одного впрыскивания в каждую ноздрю, причем фармацевтическая композиция с фиксированной дозой содержит мометазон или его соль (например, мометазон фууроат) и олопатадин или его соль (например, олопатадин гидрохлорид), и каждое впрыскивание содержит мометазон или его соль и олопатадин или его соль в массовом соотношении от около 1:5 до около 1:60 (например, 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) (в перерасчете на эквивалентную массу свободного основания олопатадина) (например, каждое впрыскивание содержит около 12,5 мкг, около 25 мкг, около 37,5 мкг, около 50 мкг или около 62,5 мкг мометазона или его соли (например, около 50 мкг мометазон фууроата) и олопатадин гидрохлорид, эквивалентный около 300 мкг, около 450 мкг, около 600 мкг, около 750 мкг или около 900 мкг олопатадина (например, около 665 мкг олопатадин гидрохлорида)). Фармацевтическую композицию назначают в соответствии с (а) маркетингом фармацевтической композиции как (А) 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 симптомов (например, назальных симптомов) аллергического ринита, чем назальное введение мометазона или его соли (например, 50 мкг мометазон фууроата) или олопатадина или его соли (например, 665 мкг олопатадин гидрохлорида) в монотерапии, или (В), обеспечивающей облегчение одного или более симптомов аллергического ринита в течение 15 минут (или 30 минут) и (b) диагнозом субъекта, страдающего от аллергического ринита. В одном предпочтительном варианте осуществления каждое впрыскивание фармацевтической композиции с фиксированной дозой обеспечивает 25 мкг мометазон фууроата и 665 мкг олопатадин гидрохлорида.

Другой вариант осуществления относится к способу уменьшения количества эозинофилов в назальном лаваже субъекта детской возрастной категории путем назального введения эффективного количества фармацевтической композиции с фиксированной дозой, содержащей мометазон или его соль и олопатадин или его соль в массовом соотношении от около 1:5 до около 1:60 (в пересчете на эквивалентную массу свободного основания олопатадина), при этом способ обеспечивает большее снижение количества эозинофилов, чем то, которое обеспечивается мометазоном или его солью или олопатадином или его солью

при применении в виде монотерапии. Количество эозинофилов можно определить любым известным способом, например, с помощью гемоцитометра. В одном варианте осуществления способ включает назальное введение в виде одного впрыскивания фармацевтической композиции в каждую ноздрю два раза в сутки, причем каждое впрыскивание содержит 25 мкг мометазон фууроата и 665 мкг олопатадин гидрохлорида.

Еще один вариант осуществления относится к способу уменьшения общего количества клеток в назальном лаваже путем назального введения субъекту детской возрастной категории эффективного количества фармацевтической композиции с фиксированной дозой, содержащей мометазон или его соль и олопатадин или его соль в массовом соотношении от около 1:5 до около 1:60 (в пересчете на эквивалентную массу свободного основания олопатадина), при этом способ обеспечивает большее снижение общего количества клеток, чем то, которое обеспечивается мометазоном или его солью, или олопатадином или его солью при применении в виде монотерапии. В одном варианте осуществления способ включает назальное введение в виде одного впрыскивания фармацевтической композиции в каждую ноздрю два раза в сутки, причем каждое впрыскивание содержит 25 мкг мометазон фууроата и 665 мкг олопатадин гидрохлорида.

В контексте данного изобретения количество эозинофилов и общее количество клеток можно измерить с помощью различных инструментов, таких как гемоцитометр. Реакцию на чихание можно определить с помощью таких инструментов, как плетизмография всего тела (Buxco Research Systems, Уилмингтон, Северная Каролина, США).

В контексте данного изобретения фармацевтическая композиция с фиксированной дозой, содержащая мометазон или его соль, олопатадин или его соль, предпочтительно поставляется в форме назального спрея с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами (например, хелатирующими агентами, консервантами, буфером, поверхностно-активными веществами, изотоническим агентом, агентами, маскирующими вкус, суспендирующими агентами, увлажнителями, антиоксидантами и разбавителями) в контейнере и наборе, содержащем инструкции по его применению и введению. Фармацевтическая композиция может, например, иметь любой из составов, которые описаны в международной заявке на патент № PCT/IB2014/064251, поданной 4 сентября 2014 г., заявке на патент США № 14/483837, поданной 11 сентября 2014 г., в заявке на патент США № 14/662128, поданной 18 марта 2015 г., заявке на патент США № 15/183534, поданной 15 июня 2016 г., и заявке на патент США № 15/210692, поданной 14 июля 2016 г., каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

Фармацевтическую композицию можно вводить назально с помощью устройства для назального спрея (например, устройства, способного доставлять аэрозоль в ноздри субъекта для местного воздействия на слизистую оболочку носа).

Фармацевтические композиции

Фармацевтическая композиция может содержать эффективное количество мометазона или его соли и олопатадина или его соли. Эффективное количество мометазона или его соли может находиться в диапазоне 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 в фармацевтической композиции может находиться в диапазоне от

около 0,05 мг до около 20 мг, или предпочтительно от около 0,1 мг до около 15 мг.

Для ежедневного введения через нос эффективное количество мометазона или его соли в фармацевтической композиции может находиться в диапазоне 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 находиться в диапазоне от около 50 мкг до около 7000 мкг, или предпочтительно от около 100 мкг до около 5400 мкг.

В контексте данного документа 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 « C_{\max} » означает максимальную концентрацию лекарственного средства (например, мометазона или олопатадина) в плазме крови.

Термин « T_{\max} » означает время, при котором достигается пиковая (максимальная) концентрация лекарственного средства в плазме крови.

Термин « $AUC_{0-\infty}$ » представляет собой среднюю площадь под кривой «концентрация в плазме-время», экстраполированную на бесконечность. Она рассчитывается как среднее арифметическое площади под кривой зависимости концентрация - время от момента времени 0, экстраполированного до бесконечности.

Термин « AUC_{τ} » представляет собой площадь под кривой зависимости концентрации лекарственного средства в плазме, сыворотке или крови от времени, достигнутой данной дозой в течение одного интервала между введениями препарата в равновесном состоянии. Площадь под кривой измеряется в течение времени τ в равновесном состоянии, где τ представляет собой интервал между введениями препарата.

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. Неограничивающие примеры гидроколлоидов включают ксантановую камедь, гуммиарабик, гуаровую камедь, камедь бобов рожкового дерева, альгинат, крахмал, агар-агар, каррагинан, желатин, смесь микрокристаллической целлюлозы (МКЦ) и натрий-карбоксиметилцеллюлозы (натрий-КМЦ) (например, Avicel RC591® (доступный от FMC Biopolymer, Филадельфия, Пенсильвания), смесь МКЦ и натрий-КМЦ с содержанием натрия МКЦ 8,3-13,8%) и производные целлюлозы (например, натрий-карбоксиметилцеллюлозу). Предпочтительно гидроколлоид содержит ксантановую камедь или натрий-карбоксиметилцеллюлозу.

Некоторые варианты осуществления данного изобретения обеспечивают композиции, содержащие

натрий-карбоксиметилцеллюлозу. В некоторых вариантах осуществления композиции содержат от около 0,08 до около 2% натрий-карбоксиметилцеллюлозы. В некоторых вариантах осуществления композиции содержат от около 0,1% мас./мас. до около 1,5% мас./мас. натрий-карбоксиметилцеллюлозы. В некоторых вариантах осуществления композиции содержат от около 0,12% мас./мас. до около 1% мас./мас. натрий-карбоксиметилцеллюлозы. В некоторых вариантах осуществления композиции содержат от около 0,15% мас./мас. до около 0,75% мас./мас. натрий-карбоксиметилцеллюлозы. В некоторых вариантах осуществления композиции содержат около 0,083% мас./мас. натрий-карбоксиметилцеллюлозы. В некоторых вариантах осуществления композиции содержат 0,0830% мас./мас. натрий-карбоксиметилцеллюлозы. В некоторых вариантах осуществления композиции содержат около 0,1% мас./мас. натрий-карбоксиметилцеллюлозы. В некоторых вариантах осуществления композиции содержат 0,0996% мас./мас. натрий-карбоксиметилцеллюлозы. В некоторых вариантах осуществления композиции содержат около 0,7% мас./мас. натрий-карбоксиметилцеллюлозы. В некоторых вариантах осуществления композиции содержат 0,6656% мас./мас. натрий-карбоксиметилцеллюлозы.

Термин «контейнер» относится к однодозовому контейнеру или многодозовому контейнеру. Подходящие однодозовые контейнеры или многодозовые контейнеры включают, но не ограничиваются ими, стекло, алюминий, полипропилен или полиэтилен высокой плотности, например, полиэтиленовые контейнеры высокой плотности, изготовленные с использованием технологии изготовления «выдувание-фасовка-запаивание». В одном варианте осуществления контейнер представляет собой распылитель, который доставляет фармацевтическую композицию в форме мелкодисперсного тумана. Распылитель, как правило, содержит контейнер, содержащий фармацевтическую композицию, насос, герметично закрытый (например, герметично связанный) с контейнером, съемный привод, принимающий верхнюю часть насоса, и съемную крышку, соединенную с контейнером и приводом.

Один вариант осуществления представляет собой стабильную водную фармацевтическую композицию с фиксированной дозой (например, содержащуюся в контейнере) для назального введения человеку, причем композиция содержит от около 0,001% мас./мас. до около 0,075% мас./мас. мометазона или его соли и от около 0,5% мас./мас. до около 0,8% мас./мас. олопатадина или его соли.

Фармацевтическая композиция может быть в форме раствора или суспензии, но предпочтительно композиция находится в форме суспензии (более предпочтительно, однофазной суспензии), в которой мометазон или его соль присутствует в форме частиц, а олопатадин или его соль присутствует в растворенном виде. Мометазон или его соль и олопатадин или его соль могут присутствовать в 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. В одном из вариантов массовое соотношение мометазона или его соли и олопатадина или его соли в композиции составляет от около 1:10 до около 1:53 или от около 1:12 до около 1:30.

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) $60\% \pm 5\%$, или при температуре 40 ± 2 °C и RH $75\% \pm 5\%$. В одном варианте осуществления водная фармацевтическая композиция представляет собой

однофазную суспензию, которая остается однофазной суспензией даже после 3 или 6 месяцев хранения при температуре 25 ± 2 °C и RH $60\% \pm 5\%$, или при температуре 40 ± 2 °C и RH $75\% \pm 5\%$.

Другой вариант осуществления представляет собой водную фармацевтическую композицию, содержащую (а) мометазон или его соль, (b) олопатадин или его соль и (с) фибриллярную сеть, содержащую целлюлозный материал. Фибриллярная сеть может иметь межфибриллярные пространства. В одном варианте осуществления межфибриллярные пространства содержат одну или более частиц мометазона. В некоторых вариантах осуществления мометазон или его соль присутствует в форме частиц, имеющих средний размер частиц менее около 15 мкм. В дополнительных вариантах осуществления частицы мометазона равномерно разнесены или по существу равномерно разнесены внутри фибриллярной сети. Среднее расстояние между соседними частицами мометазона может быть достаточно большим, чтобы обеспечить последовательную доставку фиксированного количества (или эффективного количества) как мометазона (или его соли), так и олопатадина (или его соли), например, для 30, 56, 60, 120 или 240 доз (например, посредством введения назального спрея). В некоторых вариантах осуществления фибриллярная сеть по меньшей мере частично отвечает за способность композиций согласно данному изобретению обеспечивать стабильное дозирование фиксированного количества или эффективного количества активных ингредиентов в целевой участок. В таких композициях олопатадин или его соль могут находиться в растворенной форме.

Термин «стабильная», 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 демонстрирует разделение фаз при визуальном осмотре. Предпочтительно, такая стабильная композиция не демонстрирует разделение фаз в течение по меньшей мере 3 суток или по меньшей мере 5 суток, или по меньшей мере 7 суток. В одном аспекте изобретения «стабильная» композиция согласно данному изобретению 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.

В контексте данного изобретения содержание лекарственного средства и примесей можно определять с помощью различных аналитических методов, таких как ВЭЖХ, ЖХ-МС, ТСХ и т.п.

Было отмечено, что когда изготавливают различные фармацевтические композиции для введения в нос, содержащие мометазон или его соль и олопатадин или его соль, то такие композиции, как правило, демонстрируют 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% мас./мас.) в суспензионную композицию дает физически стабильную композицию (без разделения), которая является подходящей для назального введения.

Другой вариант осуществления представляет собой стабильную водную суспензионную фармацевтическую композицию с фиксированной дозой (например, содержащуюся в контейнере) для назального введения человеку, причем композиция содержит от около 0,025% мас./мас. до около 0,05% мас./мас. мометазона или его соли, от около 0,6% мас./мас. до около 0,7% мас./мас. олопатадина или его соли

и гидроколлоид.

Еще один вариант осуществления представляет собой стабильную водную суспензионную фармацевтическую композицию с фиксированной дозой (например, содержащуюся в контейнере) для назального введения человеку, причем композиция содержит от около 0,025% мас./мас. до около 0,05% мас./мас. мометазона или его соли, от около 0,6% мас./мас. до около 0,7% мас./мас. олопатадина или его соли и гидроколлоид, который включает натрий-карбоксиметилцеллюлозу и ксантановую камедь. Гидроколлоид может присутствовать в концентрации по меньшей мере около 0,1% мас./мас. композиции.

Другой вариант осуществления представляет собой стабильную водную суспензионную фармацевтическую композицию с фиксированной дозой (например, содержащуюся в контейнере) для назального введения человеку, содержащую от около 0,025% мас./мас. до около 0,05% мас./мас. мометазон фууроата, от около 0,6% мас./мас. до около 0,7% мас./мас. олопатадин 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% мас./мас. до около 3% мас./мас. композиции.

Другой вариант осуществления представляет собой стабильную водную суспензионную фармацевтическую композицию с фиксированной дозой (например, содержащуюся в контейнере) для назального введения человеку, содержащую от около 0,025% мас./мас. до около 0,05% мас./мас. мометазон фууроата, от около 0,6% мас./мас. до около 0,7% мас./мас. олопатадин гидрохлорида и гидроколлоид, который содержит натрий-карбоксиметилцеллюлозу. Натрий-карбоксиметилцеллюлоза может присутствовать в концентрации по меньшей мере около 0,1% мас./мас. или предпочтительно от около 0,1% мас./мас. до около 3% мас./мас. композиции.

Еще один вариант осуществления представляет собой стабильную водную фармацевтическую композицию с фиксированной дозой в форме суспензии (например, содержащуюся в контейнере) для назального введения человеку, содержащую мометазон или его фармацевтически приемлемую соль, олопатадин или его фармацевтически приемлемую соль, гидроколлоид (например, в концентрации по меньшей мере около 0,1% мас./мас.) 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 агенты, агенты, маскирующие вкус, антиоксиданты, увлажнители, агенты, регулирующие 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 цвиттерийных 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: полиэтиоксилированные 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-этилморфолина этосульфат, лаурилсульфат натрия или их смеси. Предпочтительными поверхностно-активными веществами являются полиэтиоксилированные производные сорбитана (такие как полисорбат 80). Количество поверхностно-активного вещества может варьировать от около 0,001% мас./мас. до около 1% мас./мас. по отношению к общей массе композиции.

Чтобы улучшить переносимость водной суспензии для назального спрея при применении на слизистую оболочку носа, целесообразно ее составлять изотонической. 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% мас./мас. по отношению к общей массе композиции. Предпочтительно, консервант присутствует в концентрации около 0,02% мас./мас. 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 до около 0,5% мас./мас. 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 гептагидрат двухосновного фосфата натрия) или их комбинации. Суспензия согласно данному изобретению может содержать количество буфера, достаточное для поддержания pH композиции от около 3 до около 6. Предпочтительно количество буфера находится в диапазоне от около 0,005% мас./мас. до около 1% мас./мас. по отношению к общей массе композиции.

Примеры подходящих подсластителей/агентов, маскирующих вкус, которые могут быть использованы в водной суспензии для назального спрея, включают, но не ограничиваются ими, сукралозу, тауматин (например, Talin^(R)), 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 агентов. Особенно предпочтительным агентом, маскирующим вкус, является сукралоза. Количество подсластителя/агента, маскирующего вкус, присутствующего в водной суспензии для назального спрея, может варьировать от около 0,01% мас./мас. до около 1% мас./мас. 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 композиции для назального спрея, может варьировать от около 0,0002% мас./мас. до около 0,5% мас./мас. 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% мас./мас. до около 0,5% мас./мас. по отношению к общей массе композиции.

Подходящие агенты, регулирующие pH, включают, но не ограничиваются ими, гидроксид натрия и хлористоводородную кислоту.

В контексте данного изобретения фармацевтическая стабильная суспензионная композиция с фиксированной дозой 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 олопатадин гидрохлорид кристаллизуется из комбинированной водной суспензии с фиксированной дозой при pH от 5 до 5,5. Тем не менее, олопатадин 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 олопатадин гидрохлорида. В одном варианте осуществления водная фармацевтическая композиция содержит

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

В еще одном аспекте фармацевтическая композиция находится в форме суспензии и содержит мометазон фуруат в частицах, имеющих средний размер в диапазоне от около 1 мкм до около 20 мкм, или предпочтительно от около 1 мкм до около 15 мкм. В одном аспекте суспензионная фармацевтическая композиция согласно данному изобретению имеет средний размер частиц менее 15 мкм при определении методом микроскопии.

В еще одном аспекте фармацевтическая композиция, при назальном введении (например, в виде назального спрея) дозы, эквивалентной 200 мкг мометазона или его соли человеку, приводит к (а) площади под фармакокинетической кривой ($AUC_{0-\infty}$) для мометазона или его соли от около 50 $\mu\text{г}\cdot\text{ч}/\text{мл}$ до около 140 $\mu\text{г}\cdot\text{ч}/\text{мл}$, предпочтительно от около 68 $\mu\text{г}\cdot\text{ч}/\text{мл}$ до около 124 $\mu\text{г}\cdot\text{ч}/\text{мл}$, (b) C_{max} для мометазона или его соли от около 6,5 $\mu\text{г}/\text{мл}$ до около 16 $\mu\text{г}/\text{мл}$, предпочтительно от около 8,6 $\mu\text{г}/\text{мл}$ до около 12,9 $\mu\text{г}/\text{мл}$, (c) T_{max} для мометазона или его соли от около 15 минут до около 120 минут, или (d) любой комбинации любого из вышеперечисленного.

В еще одном аспекте фармацевтическая композиция, при назальном введении (например, в виде назального спрея) дозы, эквивалентной 2400 мкг олопатадина или его соли человеку, приводит к (а) $AUC_{0-\infty}$ для олопатадина или его соли, от около 42,5 $\text{нг}\cdot\text{ч}/\text{мл}$ до около 116,5 $\text{нг}\cdot\text{ч}/\text{мл}$, предпочтительно от около 56,7 $\text{нг}\cdot\text{ч}/\text{мл}$ до около 99,8 $\text{нг}\cdot\text{ч}/\text{мл}$, (b) C_{max} для олопатадина или его соли от около 10,3 $\text{нг}/\text{мл}$ до около 24,1 $\text{нг}/\text{мл}$, предпочтительно от около 13,8 $\text{нг}/\text{мл}$ до около 20,7 $\text{нг}/\text{мл}$, (c) T_{max} от около 15 минут до около 120 минут или (d) любой комбинации любого из вышеперечисленного.

В еще одном аспекте фармацевтическая композиция, при назальном введении (например, в виде назального спрея) дозы, эквивалентной 100 мкг мометазона или его соли (например, мометазон фуруата), человеку впервые, приводит к (а) площади под фармакокинетической кривой ($AUC_{\text{трав}}$) мометазона или его соли от около 12 $\mu\text{г}\cdot\text{ч}/\text{мл}$ до около 73 $\mu\text{г}\cdot\text{ч}/\text{мл}$, предпочтительно от около 20 $\mu\text{г}\cdot\text{ч}/\text{мл}$ до около 36 $\mu\text{г}\cdot\text{ч}/\text{мл}$, (b) C_{max} для мометазона или его соли от около 3 $\mu\text{г}/\text{мл}$ до около 13 $\mu\text{г}/\text{мл}$, предпочтительно от около 5 $\mu\text{г}/\text{мл}$ до около 9 $\mu\text{г}/\text{мл}$, (c) T_{max} для мометазона или его соли от около 15 минут до около 120 минут, или (d) любой комбинации любого из вышеперечисленного. В еще одном аспекте фармацевтическая композиция, при назальном введении (например, в виде назального спрея) дозы, эквивалентной 100 мкг мометазона или его соли (например, мометазон фуруата), человеку в равновесном состоянии (например, через 8 суток после

введения 100 мкг мометазона или его соли два раза в сутки) приводит к (а) площади под фармакокинетической кривой (AUC_{0-24}) для мометазона или его соли от около 26 пг•ч/мл до около 124 пг•ч/мл, предпочтительно от около 40 пг•ч/мл до около 80 пг•ч/мл, (b) C_{max} для мометазона или его соли от около 4 до около 16 пг/мл, предпочтительно от около 8 пг/мл до около 12 пг/мл, (c) T_{max} мометазона или его соли от около 15 минут до около 120 минут, или (d) любой комбинации любого из вышеперечисленного.

В еще одном аспекте фармацевтическая композиция, при доставке в виде назального спрея, имеет форму распыла, имеющую самую длинную ось около 15-75 мм, самую короткую ось около 10-65 мм и эллиптичность около 1-2.

В контексте данного изобретения 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 другом варианте осуществления данное изобретение относится к стабильной водной фармацевтической композиции с фиксированной дозой (например, содержащейся в контейнере) для назального введения человеку, причем композиция содержит от около 0,001% мас./мас. до около 0,075% мас./мас. мометазон фуруат моногидрата и от около 0,5% мас./мас. до около 0,8% мас./мас. олопатадин гидрохлорида.

Другой вариант осуществления представляет собой стабильную фармацевтическую композицию с фиксированной дозой в форме суспензии (например, содержащуюся в контейнере) для назального введения субъекту-человеку детской возрастной категории, содержащую мометазон фуруат моногидрат, олопатадин гидрохлорид и гидроколлоид, который включает ксантановую камедь в концентрации около 0,3% мас./мас. композиции, причем композиция имеет рН от около 3,5 до около 3,9.

Еще один вариант осуществления представляет собой стабильную фармацевтическую композицию с фиксированной дозой в форме суспензии (например, содержащуюся в контейнере) для назального введения субъекту-человеку детской возрастной категории, содержащую мометазон фуруат моногидрат, олопатадин гидрохлорид и гидроколлоид, который содержит натрий-карбоксиметилцеллюлозу в концентрации около 0,5% мас./мас. композиции, причем композиция имеет рН от около 3,5 до около 3,9.

Еще один вариант осуществления представляет собой стабильную водную суспензионную фармацевтическую композицию с фиксированной дозой (например, содержащуюся в контейнере) для назального введения субъекту-человеку детской возрастной категории, причем композиция содержит (1) около 0,025% мас./мас. мометазон фуруат моногидрата, (2) около 0,665% мас./мас. олопатадин гидрохлорида, (3) гидроколлоид, выбранный из около 0,3% мас./мас. ксантановой камеди и около 0,5% мас./мас. натрий-карбоксиметилцеллюлозы, (4) около 0,02% мас./мас. бензалкония хлорида, (5) около 0,4% мас./мас. хлорида натрия, (6) около 0,01% мас./мас. динатрия эдетата, (7) около 0,94% мас./мас. гептагидрата фосфата натрия и (8) около 0,01% мас./мас. полисорбата 80.

Еще один вариант осуществления представляет собой стабильную водную суспензионную

фармацевтическую композицию с фиксированной дозой (например, содержащуюся в контейнере) для назального введения субъекту-человеку детской возрастной категории, причем композиция содержит (1) около 0,050% мас./мас. мометазон фуруат моногидрата, (2) около 0,665% мас./мас. олопатадин гидрохлорида, (3) гидроколлоид, выбранный из около 0,3% мас./мас. ксантановой камеди и около 0,5% мас./мас. натрий-карбоксиметилцеллюлозы, (4) около 0,02% мас./мас. бензалкония хлорида, (5) около 0,4% мас./мас. хлорида натрия, (6) около 0,01% мас./мас. динатрия эдетата, (7) около 0,94% мас./мас. гептагидрата фосфата натрия и (8) около 0,01% мас./мас. полисорбата 80.

Еще один вариант осуществления представляет собой стабильную водную суспензионную фармацевтическую композицию с фиксированной дозой (например, содержащуюся в контейнере) для назального введения субъекту-человеку детской возрастной категории, причем композиция содержит (1) около 0,025% мас./мас. мометазон фуруат моногидрата, (2) около 0,665% мас./мас. олопатадин гидрохлорида, (3) гидроколлоид, выбранный из около 0,3% мас./мас. ксантановой камеди и около 0,5% мас./мас. натрий-карбоксиметилцеллюлозы, (4) от около 1% масс./масс. до около 1,2% мас./мас. смеси микрокристаллической целлюлозы и натрий-карбоксиметилцеллюлозы, (5) около 0,02% мас./мас. бензалкония хлорида, (6) около 0,4% мас./мас. хлорида натрия, (7) около 0,01% мас./мас. динатрия эдетата, (8) около 0,94% мас./мас. гептагидрата фосфата натрия и (9) около 0,01% мас./мас. полисорбата 80.

Еще один вариант осуществления представляет собой стабильную водную суспензионную фармацевтическую композицию с фиксированной дозой (например, содержащуюся в контейнере) для назального введения субъекту-человеку детской возрастной категории, причем композиция содержит (1) около 0,050% мас./мас. мометазон фуруат моногидрата, (2) около 0,665% мас./мас. олопатадин гидрохлорида, (3) гидроколлоид, выбранный из около 0,3% мас./мас. ксантановой камеди и около 0,5% мас./мас. натрий-карбоксиметилцеллюлозы, (4) от около 1% масс./масс. до около 1,2% мас./мас. смеси микрокристаллической целлюлозы и натрий-карбоксиметилцеллюлозы, (5) около 0,02% мас./мас. бензалкония хлорида, (6) около 0,4% мас./мас. хлорида натрия, (7) около 0,01% мас./мас. динатрия эдетата, (8) около 0,94% мас./мас. гептагидрата фосфата натрия и (9) около 0,01% мас./мас. полисорбата 80.

Еще один вариант осуществления представляет собой стабильную суспензию, подходящую для назального введения субъекту-человеку детской возрастной категории, содержащую (а) водный растворитель, (б) частицы мометазон фуруата, суспендированные в растворителе, причем частицы имеют средний размер от около 1 до около 20. мкм, (с) олопатадин гидрохлорид, растворенный в растворителе, и (д) гидроколлоид, при этом суспензия имеет вязкость в диапазоне от около 20 сП до около 150 сП. В одном предпочтительном варианте осуществления суспензия имеет рН 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, изотонический агент и, необязательно, агент, регулирующий рН.

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

В другом варианте осуществления данное изобретение относится к набору, содержащему стабильную водную фармацевтическую композицию с фиксированной дозой согласно данному изобретению,

содержащуюся в контейнере, для назального введения и листок-вкладыш, содержащий инструкции по применению указанной фармацевтической композиции. В одном предпочтительном варианте контейнер является частью распылителя, который имеет привод. Когда привод приводят в действие, композиция доставляется в виде спрея.

В дополнительном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержится в распылителе и имеет, при доставке распыленной композиции в нос человека, форму распыла, имеющую самую длинную ось 15-75 мм, самую короткую ось 10-65 мм, эллиптичность 1-2.

В контексте данного изобретения фармацевтическая композиция при доставке в виде назального спрея с применением распылителя дает конкретную форму распыла и размер капель спрея. 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 обычным механическим приводом с постоянной силой. Полученный спрей из 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.

Один вариант осуществления представляет собой стабильную водную фармацевтическую композицию с фиксированной дозой, содержащей мометазон фуруат моногидрат, олопатадин гидрохлорид и, необязательно, гидроколлоид, содержащийся в распылителе, причем каждое впрыскивание водной фармацевтической композиции обеспечивает (i) мометазон фуруат моногидрат, эквивалентный около 50 мкг мометазон фуруата, и (ii) олопатадин гидрохлорид, эквивалентный около 600 мкг олопатадина.

Еще один вариант осуществления представляет собой стабильную водную фармацевтическую композицию с фиксированной дозой, содержащей мометазон фуруат моногидрат, олопатадин гидрохлорид и, необязательно, гидроколлоид, содержащийся в распылителе, причем каждое впрыскивание водной фармацевтической композиции обеспечивает (i) мометазон фуруат моногидрат, эквивалентный около 25 мкг мометазон фуруата, и (ii) олопатадин гидрохлорид, эквивалентный около 600 мкг олопатадина.

Стабильная водная суспензия мометазона и олопатадина в виде назального спрея может содержать одно или более дополнительных фармацевтических активных веществ выбранных из терапевтической категории, но не ограничиваясь ими, нестероидных противовоспалительных веществ, деконгестантов и любой комбинации любого из вышеперечисленных.

Водную суспензию в виде назального спрея можно вводить в виде капель или любой другой формы, подходящей для местного применения. Композицию также можно вводить с применением назального

тампона или назального турунда.

В предпочтительном варианте осуществления водная суспензия представлена в форме назального спрея, при этом суспензия вводится в однодозовый контейнер или в многодозовый контейнер. Подходящие однодозовые контейнеры или многодозовые контейнеры включают, но не ограничиваются ими, стекло, алюминий, полипропилен или полиэтилен высокой плотности, например, полиэтиленовые контейнеры высокой плотности, изготовленные с использованием технологии изготовления «выдувание-фасовка-запаивание».

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержится во флаконе для спрея (таком как распылитель). Флакон для спрея может включать контейнер для хранения фармацевтической композиции и насос для интраназального распыления фармацевтической композиции. В одном варианте осуществления контейнер способен хранить 30, 56, 60, 120 или 240 доз. Например, контейнер, вмещающий 120 доз, может обеспечить запас фармацевтической композиции на 1 месяц (1 впрыскивание в каждую ноздрю два раза в сутки (4 впрыскивания в сутки) в течение 30 суток). Контейнер, вмещающий 28 доз, может обеспечить запас фармацевтической композиции на 1 неделю (1 впрыскивание в каждую ноздрю два раза в сутки (4 впрыскивания в сутки) в течение 7 суток). В одном варианте осуществления контейнер может быть рассчитан для хранения 4-5 мл (например, 4,5 мл или 28 доз), 9-10 мл фармацевтической композиции (например, 9 мл или 60 доз) или 18-19 мл (например, 18 мл или 120 доз) фармацевтической композиции.

В некоторых дополнительных вариантах осуществления изобретение обеспечивает многодозовую композицию веществ, содержащую: (a) многократную дозировку фармацевтической композиции согласно данному изобретению; и (b) контейнер, содержащий: (i) сжимаемую камеру, удерживающую многократную дозировку композиции и имеющую отверстие, из которого выходит доза, когда сжимаемая камера сжимается; и (ii) съемный закрывающий механизм, прикрепленный к отверстию сжимаемой камеры. В некоторых вариантах осуществления многодозовый контейнер изготовлен из формованного полимера.

В таких вариантах осуществления 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 полимеры включают полиэтилен, в частности полиэтилен средней плотности (MDPE) (или разветвленный полиэтилен) или полиэтилен высокой плотности (HDPE) (или линейный полиэтилен). В одном варианте осуществления многодозовый контейнер изготовлен из полиэтилена высокой плотности (HDPE).

Также можно использовать другие средства для доставки назального спрея, такие как ингаляция посредством дозированного ингалятора (MDI). Несколько типов MDI регулярно используются для ингаляционного введения. Эти типы устройств могут включать активируемые вдохом MDI, спейсер/удерживающие камеры в сочетании с дозированным ингалятором и небулайзеры. В контексте данного документа термин «MDI» относится к ингаляционной системе доставки, включающей, например, баллон, содержащий смесь активного агента и пропеллента, необязательно с одним или более вспомогательными веществами, дозирующую насадку-распылитель, привод и мундштук. Баллон, как правило, заполняют суспензией активного агента, такого как композиция в форме назального спрея, и

пропеллентом, например, одним или более гидрофторалканами [например, 1, 1, 1, 2-тетрафторэтаном (HFA-134a) и 1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-гептафторпропаном (HFA-227)], хлорфторуглеродами и спиртами, такими как этанол, изопропанол, бутанол, пропанол или их смеси. Когда привод нажат, отмеренная доза суспензии распыляется для ингаляции. Частицы, содержащие активный агент, продвигаются к мундштуку, где они затем могут вдыхаться субъектом.

Дополнительный вариант осуществления представляет собой стабильную водную фармацевтическую композицию с фиксированной дозой (например, содержащуюся в контейнере) для назального введения, содержащую от около 0,025% мас./мас. до около 0,05% мас./мас. мометазона или его соли и от около 0,5% мас./мас. до около 0,8% мас./мас. олопатадина или его соли для лечения ринита у человека, нуждающегося в этом.

Следующие ниже примеры предоставлены для того, чтобы дать возможность специалисту в данной области техники применить изобретение на практике, и они являются просто иллюстрацией изобретения, и их не следует рассматривать как ограничивающие объем изобретения.

ПРИМЕРЫ

ПРИМЕРЫ 1 И 2

Суспензионные композиции, содержащие мометазон фуруат, олопатадин гидрохлорид и натрий-карбоксиметилцеллюлозу

Порядковый номер	Ингредиент	Пример 1 (% мас./мас.)	Пример 2 (% мас./мас.)
1	Мометазон фуруат моногидрат эквивалентный мометазон фуруату	0,050	0,025
2	Олопатадин гидрохлорид	0,665	0,665
3	Avicel RC 591 (микрористаллическая целлюлоза и натрий-карбоксиметилцеллюлоза)	1,200	1,200
4	Бензалкония хлорид (50% раствор)	0,040	0,040
5	Натрий-карбоксиметилцеллюлоза (Sekol 2000 P)	0,500	0,500
6	Хлорид натрия	0,410	0,410
7	Динатрия эдетат	0,010	0,010
8	Гептагидрат двухосновного 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
Наблюдения			
	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. Гептагидрат двухосновного фосфата натрия, хлорид натрия, динатрия эдетат и олопатадин растворяли в воде. рН довели 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 мометазон фуруоат 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. рН проверяли и довели 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 HDPE, обжатый насосом и снабженный приводом и колпачком.

Данные исследования стабильности						
Исследование	Исходные показатели		3 месяца		6 месяцев	
	Пример 1	Эксп. 2	Пример 1	Эксп. 2	Пример 1	Эксп. 2
Условие стабильности (25°C ± 2°C & 60% RH ± 5% RH)						
рН	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

Данные исследования стабильности						
Исследование	Исходные показатели		3 месяца		6 месяцев	
	Пример 1	Эксп. 2	Пример 1	Эксп. 2	Пример 1	Эксп. 2
Масса на мл (г/мл)	1,01		1,021	1,024	1,029	1,019
Анализ мометазон фуuratoа (% мас./мас.)	101	102,4	99,1	99,3	98,2	97,2
Анализ олопатадин гидрохлорида (% мас./мас.)	98,2	99,9	97,3	99,1	97,8	97,9
<u>Связанные вещества для мометазон фуuratoа</u>						
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
<u>Связанные вещества для олопатадин гидрохлорида</u>						
Е-изомер олопатадина (%)	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
<u>Форма распыла (на 6 см)</u>						
Основная ось (мм)	52		60	63	59	61
Малая ось (мм)	43	47	49	53	49	51
Эллиптичность	1,2	1,1	1,2	1,2	1,2	1,2
<u>Распределение размеров капель (на 6 см)</u>						
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
Условие стабильности (40°C ± 2°C & 75% RH ± 5% RH)						
pH	3,61		3,68	3,72	3,59	3,68
Осмоляльность (мОсм)	310	308	298	306	305	299
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 мометазон фуuratoа (%)	101	102,4	99,8	100,4	98,3	98,4
Анализ олопатадин гидрохлорида (%)	98,2	99,9	99,3	102,5	98,7	99,7
<u>Связанные вещества для мометазон фуuratoа</u>						
Примесь DMCF (%)	0,02	0,03	0,14	0,20	0,25	0,25
Любая другая примесь (%)	0,04	0,04	0,04	0,03	0,03	0,04

Данные исследования стабильности						
Исследование	Исходные показатели		3 месяца		6 месяцев	
	Пример 1	Эксп. 2	Пример 1	Эксп. 2	Пример 1	Эксп. 2
Общее содержание примесей (%)	0,09		0,25	0,39	0,40	0,46
<u>Связанные вещества для олопатадин гидрохлорида</u>						
Е-изомер олопатадина (%)	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
<u>Форма распыла (на 6 см)</u>						
Основная ось (мм)	52	52	61	58	58	58
Малая ось (мм)	43	47	50	49	48	49
Эллиптичность	1,2	1,1	1,2	1,2	1,2	1,2
<u>Распределение размеров капель (на 6 см)</u>						
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 мометазон фуруат, олопатадин гидрохлорид и ксантановую камедь.

Порядковый номер	Ингредиент	Пример 3 (% мас./мас.)	Пример 4 (% мас./мас.)
1	Мометазон фуруат моногидрат эквивалентный мометазон фуруату	0,050	0,025
2	Олопатадин гидрохлорид	0,665	0,665
3	Avicel RC 591 (микрористаллическая 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	Гептагидрат двухосновного фосфата натрия	0,940	0,940
9	Полисорбат 80	0,010	0,010
10	Гидроксид натрия	в достаточном	в

		количестве	достаточном количестве
11	Хлористоводородная кислота	в достаточном количестве	в достаточном количестве
12	Вода для инъекций	в достаточном количестве	в достаточном количестве
Наблюдения			
	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. Гептагидрат двухосновного фосфата натрия, хлорид натрия, динатрия эдетат и олопатадин растворяли в воде. pH 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 мометазон фуруат 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 HDPE, обжатый насосом и снабженный приводом и колпачком.

Результаты исследования стабильности						
Исследование	Исходные показатели		3 месяца		6 месяцев	
	Пример 3	Эксп. 4	Пример 3	Эксп. 4	Пример 3	Эксп. 4
Условие стабильности (25°C ± 2°C & 60% RH ± 5% RH)						
pH	3,65	3,67	3,78	3,65	3,70	3,62
Осмоляльность (мОсм)	307	312	302	316	308	308

Результаты исследования стабильности						
Исследование	Исходные показатели		3 месяца		6 месяцев	
	Пример 3	Эксп. 4	Пример 3	Эксп. 4	Пример 3	Эксп. 4
Вязкость (сП)	124,2	129,1	127,9	129,9	126,2	126,8
Масса на мл (г/мл)	1,015	1,022	1,02	1,023	1,02	1,019
Анализ мометазон фууроата (%)	99,9	102,8	102,2	99,0	98,7	100,4
Анализ олопатадин гидрохлорида (%)	99,2	100,7	99,7	99,7	99,4	99,6
<u>Связанные вещества для мометазон фууроата</u>						
Примесь DMCF (%)	0,02	0,02	0,04	0,05	0,03	0,05
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
<u>Связанные вещества для олопатадин гидрохлорида</u>						
Е-изомер олопатадина (%)	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
<u>Форма распыла (на 6 см)</u>						
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
<u>Распределение размеров капель (на 6 см)</u>						
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	1,41	1,45
Условие стабильности (40°C ± 2°C & 75% RH ± 5% RH)						
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
Масса на мл (г/мл)	1,015	1,022	1,017	1,027	1,022	1,020
Анализ мометазон фууроата (%)	99,9	102,8	101,7	100,6	99,6	98,9
Анализ олопатадин гидрохлорида (%)	99,2	100,7	99,9	99,4	99,7	99,9
<u>Связанные вещества для мометазон фууроата</u>						
Примесь DMCF (%)	0,02	0,02	0,10	0,12	0,10	0,12

Результаты исследования стабильности						
Исследование	Исходные показатели		3 месяца		6 месяцев	
	Пример 3	Эксп. 4	Пример 3	Эксп. 4	Пример 3	Эксп. 4
Любая другая примесь (%)	0,03	0,03	0,02	0,03	0,05	0,03
Общее содержание примесей (%)	0,11	0,10	0,20	0,22	0,18	0,21
<u>Связанные вещества для олопатадин гидрохлорида</u>						
Е-изомер олопатадина (%)	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	0,41	0,40
<u>Форма распыла (на 6 см)</u>						
Основная ось (мм)	46	46	56	58	54	55
Малая ось (мм)	38	38	45	49	34	43
Эллиптичность	1,2	1,2	1,3	1,2	1,6	1,3
<u>Распределение размеров капель (на 6 см)</u>						
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 А И В

Суспензионная композиция, содержащая мометазон фуруат и олопатадин гидрохлорид.

Порядковый номер	Ингредиент	Пример (% мас./мас.)	
		А	В
1	Мометазон фуруат моногидрат эквивалентный мометазон фуруату	0,050	0,050
2	Олопатадин 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 (Sekol 2000 P)	0,00	0,150
6	Хлорид натрия	0,410	0,410
7	Динатрия эдетат	0,010	0,010
8	Гептагидрат двухосновного 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
Наблюдения			
	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 С И D

Суспензионная композиция, содержащая мометазон фуроат и олопатадин гидрохлорид.

Порядковый номер	Ингредиент	Пример (% мас./мас.)	
		С	D
1	Мометазон фуроат моногидрат эквивалентный мометазон фуроату	0,050	0,050
2	Олопатадин гидрохлорид	0,665	0,665
3	Avicel RC 591 (микрористаллическая 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	Гептагидрат двухосновного фосфата натрия	0,940	0,940
9	Полисорбат 80	0,010	0,010
10	Гидроксид натрия	в	в

		достаточном количестве	достаточно м количестве
11	Хлористоводородная кислота	в достаточном количестве	в достаточно м количестве
12	Вода для инъекций	в достаточном количестве	в достаточно м количестве
Наблюдения			
	рН	3,73	3,70
	Физическое наблюдение при стоянии в течение 24 часов	Наблюдается разделение фаз	Наблюдает ся разделение фаз

Процедура изготовления:

Применялась процедура изготовления, как указано в примере 3.

ПРИМЕР 5

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

Данное исследование представляет собой двойное слепое, рандомизированное, сравнительное с параллельными группами 12-недельное исследование для оценки эффективности, безопасности и переносимости комбинации с фиксированной дозой мометазон фууроата и олопатадин гидрохлорида в форме назального спрея по сравнению с назальным спреем-плацебо у пациентов детской возрастной категории (от 2 лет до 12 лет) с круглогодичным аллергическим ринитом (PAR).

Цели исследования

Сравнить эффективность мометазон фууроата и олопатадин гидрохлорида в форме назального спрея (вводимый в виде 1 впрыскивания в каждую ноздрю два раза в сутки) с назальным спреем-плацебо для лечения пациентов детской возрастной категории (в возрасте от 2 до 12 лет) с PAR.

Вторичной целью является сравнение безопасности и переносимости назального спрея, содержащего мометазон фууроат и олопатадин гидрохлорид, с назальным спреем-плацебо 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 (1-й визит).
- 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 [1-й визит]) 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, потребуются 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 удовлетворительным. Положительный тест на аллергены для пациента, который должен соответствовать истории болезни PAR. Кроме того, ожидается, что пациент подвергнется воздействию аллергена PAR, на который у него или нее будет положительный результат на кожную инъекционную пробу на протяжении всего исследования.
- 12-часовая оценка rTNS ≥ 6 (из возможных 12) для оценки утром (AM) при скрининговом визите (1-й визит).

Дизайн исследования

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

Участие пациента может длиться от 22 до 27 суток, с 7-10 сутками периода скрининга/вводного периода и 14 сутками периода лечения с допустимым отклонением от графика для визитов исследования. Группы лечения представлены в таблице ниже.

Исследуемые препараты и их введение

Исследуемый(е) препарат(ы)	Введение
Олопатадин гидрохлорид + мометазон фууроат (665 мкг + 25 мкг) в виде назального спрея* [комбинация с фиксированной дозой]	1 впрыскивание в каждую ноздрю, два раза в сутки (BID), утром и вечером
Назальный спрей-плацебо	Плацебо – 1 впрыскивание в каждую ноздрю два раза в сутки (BID), утром и вечером

* - Каждое впрыскивание обеспечивает 665 мкг олопатадин гидрохлорида и 25 мкг мометазон фууроата.

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 и вечером 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 и вечером 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 и вечером 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 по шкале rTNSS в течение первых 4 недель лечения.

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

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

- Изменение от момента включения в исследование сообщенной пациентами оценки вечером 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).

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

- Изменение от момента включения в исследование среднего значения сообщенной пациентами утром и вечером 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 и вечером 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 и вечером 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 и вечером 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 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 6

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

Данное исследование представляло собой двойное слепое, рандомизированное, сравнительное с параллельными группами 14-суточное исследование для оценки эффективности, безопасности и переносимости комбинации с фиксированной дозой мометазон фуората и олопатадин гидрохлорида в форме назального спрея по сравнению с назальным спреем-плацебо у пациентов детской возрастной категории (от 6 лет до 12 лет) с сезонным аллергическим ринитом (SAR).

Цели исследования

Сравнить эффективность мометазон фуората и олопатадин гидрохлорида в форме назального спрея (введение в виде 1 впрыскивания на ноздрю два раза в сутки) с назальным спреем-плацебо для лечения пациентов детской возрастной категории (в возрасте от ≥ 6 до < 12 лет) с SAR.

Вторичной целью было сравнение безопасности и переносимости назального спрея, содержащего мометазон фуорат и олопатадин гидрохлорид, с назальным спреем-плацебо 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 (1-й визит).
- Документально подтвержденный клинический анамнез SAR (в течение по меньшей мере 2 лет, предшествующих скрининговому визиту [1-й визит]) с обострениями (клиническое проявление активных симптомов) в течение периода 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, потребует 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 удовлетворительным. Положительный аллерген пациента должен соответствовать истории болезни SAR. Кроме того, ожидается, что пациент адекватно подвергнется воздействию аллергена SAR, на который у него или нее будет положительный результат на кожную инъекционную пробу на протяжении всего исследования.

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

Дизайн исследования

В исследовании было рандомизировано около 446 пациентов (от ≥ 2 до < 12 лет) в соотношении 1:1 для комбинации с фиксированной дозой мометазон фууроата и олопатадин гидрохлорида в форме назального спрея (225 пациентов) по сравнению с назальным спреем-плацебо (225 пациентов).

Группы лечения представлены в таблице ниже.

Исследуемые препараты и их введение

Исследуемый(е) препарат(ы)	Введение
Олопатадин гидрохлорид + мометазон фууроат (665 мкг + 25 мкг) [комбинация с фиксированной дозой] в виде назального спрея*	1 впрыскивание в каждую ноздрю, два раза в сутки (BID), утром и вечером
Назальный спрей-плацебо	Плацебо – 1 впрыскивание в каждую ноздрю два раза в сутки (BID), утром и вечером

* - Каждое впрыскивание обеспечивает 665 мкг олопатадин гидрохлорида и 25 мкг мометазон фууроата.

Продолжительность исследования составляла 12 недель, включая от 7 до 10 суток периода скрининга/вводного периода с плацебо, и 12 недель 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 и вечером 12-часовой ретроспективной оценки по шкале общих симптомов ринита (rTNSS) в течение 14-суточного 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-суточного периода лечения.

- Изменение от момента включения в исследование общей оценки по педиатрическому опроснику качества жизни больных с риноконъюнктивитом (PRQLQ) на 15-е сутки (4-й визит) среди групп лечения.
- Изменение от момента включения в исследование среднего значения сообщенной пациентами утром и вечером 12-часовой ретроспективной оценки по шкале общих глазных симптомов (rTOSS) в течение 14-суточного периода лечения.

Дополнительная конечная точка (точки) эффективности:

Назальные симптомы

- Изменение от момента включения в исследование оценки сообщенной пациентами AM rTNSS в течение 14-суточного периода лечения.
- Изменение от момента включения в исследование оценки сообщенной пациентами AM iTNSS в течение 14-суточного периода лечения.
- Изменение от момента включения в исследование оценки сообщенной пациентами PM rTNSS в течение 14-суточного периода лечения.
- Изменение от момента включения в исследование оценки сообщенной пациентами PM iTNSS в течение 14-суточного периода лечения.
- Изменения от момента включения в исследование в сообщенной пациентами ретроспективной оценке отдельных назальных симптомов в течение 14-суточного 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-суточного 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 каждые сутки.
- Изменение от момента включения в исследование оценки сообщенной пациентами AM rTNSS и iTNSS за каждые сутки.
- Изменение от момента включения в исследование оценки сообщенной пациентами PM rTNSS и iTNSS за каждые сутки.

Глазные симптомы:

- Изменение от момента включения в исследование среднего значения сообщенной пациентами утром и вечером мгновенной оценки по шкале общих глазных симптомов (iTOSS) в течение 14-суточного периода лечения.
- Изменение от момента включения в исследование оценки сообщенной пациентами AM rTOSS в течение 14-суточного периода лечения.
- Изменение от момента включения в исследование оценки сообщенной пациентами AM iTOSS в течение 14-суточного периода лечения.
- Изменение от момента включения в исследование оценки сообщенной пациентами PM rTOSS в течение 14-суточного периода лечения.
- Изменение от момента включения в исследование оценки сообщенной пациентами PM iTOSS в течение 14-суточного периода лечения.
- Изменения от момента включения в исследование в сообщенной пациентами ретроспективной оценке отдельных глазных симптомов в течение 14-суточного 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-суточного 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 каждые сутки.
- Изменение от момента включения в исследование оценки сообщенной пациентами AM rTOSS и iTOSS за каждые сутки.
- Изменение от момента включения в исследование оценки сообщенной пациентами PM rTOSS и iTOSS за каждые сутки.

Неназальные симптомы оценивались 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 PNSS и оценке врача отдельных назальных симптомов на 15-е сутки (4-й визит).

Педиатрический опросник качества жизни больных с риноконъюнктивитом (PRQLQ):

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

В таблице ниже представлена сводная информация об основных клинических конечных точках (среднее AM и PM rTNSS) и вторичных клинических конечных точках (среднее значение AM и PM iTNSS, среднее значение AM и PM rTOSS и PRQLQ [оценка по педиатрическому опроснику качества жизни больных с риноконъюнктивитом]), наблюдавшихся в течение исследования фазы 3. Для сравнения назального спрея из комбинации с фиксированной дозой и назального спрея-плацебо р-значение меньше 0,05 считается статистически значимым.

Сводная информация о первичных и вторичных клинических конечных точек

Группа по варианту лечения	Первичная клиническая конечная точка	Вторичная клиническая конечная точка		
		Различие полученных методом наименьших квадратов средних значений (95%		
	rTNSS (различие полученных методом наименьших квадратов средних значений [р-значение])	iTNSS (различие полученных методом наименьших квадратов средних значений [р-значение])	rTOSS (различие полученных методом наименьших квадратов средних значений [р-значение])	PRQLQ (различие полученных методом наименьших квадратов средних значений [р-значение])
Назальный спрей из комбинации с фиксированной дозой и Назальный спрей-плацебо	- 0,6 (p=0,001)*	-0,6 (p<0,001)*	-0,2 (p=0,233)	-0,3 (p<0,001)*

* указывает на статистическую значимость

iTNSS = мгновенная оценка по шкале общих симптомов ринита;

rTNSS = ретроспективная оценка по шкале общих симптомов ринита;

rTOSS = ретроспективная оценка по шкале общих глазных симптомов;

PRQLQ = оценка по педиатрическому опроснику качества жизни больных с риноконъюнктивитом

В приведенной выше таблице показано, что назальный спрей из комбинации с фиксированной

дозой (1 впрыскивание в каждую ноздрю) при введении два раза в сутки статистически превосходит назальный спрей-плацебо ($p < 0,05$) для первичной конечной точки в изменении средних значений AM и PM rTNSS от момента включения в исследование, и для вторичных конечных точек в изменении средних значений AM и PM iTNSS от момента включения в исследование и общей оценке PRQLQ.

В приведенной ниже таблице показана различие полученных методом наименьших квадратов средних значений для индивидуальной ретроспективной оценки и мгновенной оценки по шкале общих симптомов ринита и отдельных областей значений PRQLQ для группы, получавшей комбинацию с фиксированной дозой, и группы, получавшей назальный спрей-плацебо.

Сводная информация по средним значениям рефлективных и мгновенных индивидуальных AM и PM оценок по шкале общих симптомов ринита и отдельных областей значений PRQLQ в течение 14-суточного лечения

Различие полученных методом наименьших квадратов средних значений для средних AM и PM рефлективных и мгновенных индивидуальных оценок по шкале общих симптомов ринита и отдельных областей значений PRQLQ при применении назального спрея из комбинации с фиксированной дозой и назального спрея-плацебо		
	Различие полученных методом наименьших квадратов средних значений (95% доверительный интервал)	<i>P</i> -значение
Рефлективная		
Ринорея	-0,1 (-0,2, 0,0)	0,016*
Заложенность носа	-0,1 (-0,2, 0,0)	0,048*
Зуд в носу	-0,2 (-0,3, -0,1)	0,002*
Чихание	-0,2 (-0,3, -0,1)	<0,001*
Мгновенная		
Ринорея	-0,1 (-0,2, 0,0)	0,003*
Заложенность носа	-0,1 (-0,2, -0,1)	0,002*
Зуд в носу	-0,1 (-0,2, 0,1)	0,408
Чихание	-0,2 (-0,3, -0,1)	<0,001*
Различие полученных методом наименьших квадратов средних значений для отдельных областей значений PRQLQ при применении назального спрея из комбинации с фиксированной дозой и назального спрея-плацебо		
Ограничения активности	-0,2 (-0,5, 0,0)	0,043*
Практические проблемы	-0,3 (-0,4, -0,1)	0,006*
Назальные симптомы	-0,6 (-0,9, -0,4)	<0,001*
Глазные симптомы	-0,1 (-0,3, 0,1)	0,203
Другие симптомы	-0,2 (-0,4, 0,0)	0,025*

* указывает на статистическую значимость

Как видно из вышеприведенной таблицы, лечение назальным спреем из комбинации с фиксированной дозой продемонстрировало значительную разницу ($p < 0,05$) по сравнению с назальным спреем-плацебо в средних значениях AM и PM rTNSS, начиная с 3-х по 14-е сутки. Назальный спрей из комбинации с фиксированной дозой продемонстрировал значительную разницу ($p < 0,05$) по сравнению с назальным спреем-плацебо в средних значениях AM и PM iTNSS, начиная с 1-х по 14-е сутки.

Кроме того, AM rTNSS, PM rTNSS, AM iTNSS и PM iTNSS анализировались в целом и каждые сутки, с 1-х по 15-е сутки. Назальный спрей из комбинации с фиксированной дозой был статистически лучше по сравнению с назальным спреем-плацебо по изменению среднего значения AM rTNSS, среднего значения PM rTNSS, среднего значения AM iTNSS и среднего значения PM iTNSS. Результаты также продемонстрировали статистически значимую разницу ($p < 0,05$) в пользу назального спрея из комбинации с фиксированной дозой, начиная с 4-х по 15-е сутки, как для AM rTNSS, так и для PM rTNSS. Результаты также были статистически значимыми ($p < 0,05$) для AM iTNSS и PM iTNSS в пользу назального спрея из комбинации с фиксированной дозой, начиная с 1-х по 15-е сутки, за исключением p -значения 0,55 для PM iTNSS на 2-е сутки.

В приведенной ниже таблице показана разница полученных методом наименьших квадратов средних значений для AM и PM рефлексивных и мгновенных индивидуальных оценок по шкале общих симптомов ринита для группы, получавшей комбинацию с фиксированной дозой, и группы, получавшей назальный спрей-плацебо.

Сводная информация по средним значениям AM и PM рефлексивных и мгновенных индивидуальных оценок по шкале общих симптомов ринита в течение 14-суточного лечения

Различие полученных методом наименьших квадратов средних значений для AM и PM рефлексивных и мгновенных индивидуальных оценок по шкале общих симптомов ринита и отдельных областей значений PRQLQ при применении назального спрея из комбинации с фиксированной дозой и назального спрея-плацебо		
	Различие полученных методом наименьших квадратов средних значений (95% доверительный интервал)	<i>P</i> -значение
AM рефлексивная		
Общая	-0,7 (-1,0, -0,3)	<0,001*
Ринорея	-0,2 (-0,3, 0,0)	0,006*
Заложенность носа	-0,1 (-0,2, 0,0)	0,038*
Зуд в носу	-0,2 (-0,3, -0,1)	0,003*
Чихание	-0,3 (-0,4, -0,2)	<0,001*

PM рефлексивная		
Общая	-0,5 (-0,9, -0,2)	0,003*
Ринорея	-0,1 (-0,2, 0,0)	0,015*
Заложенность носа	-0,1 (-0,2, 0,0)	0,057
Зуд в носу	-0,2 (-0,3, -0,1)	0,002*
Чихание	-0,2 (-0,3, -0,1)	<0,001*
Мгновенная		
AM мгновенная		
Общая	-0,7 (-1,0, -0,3)	<0,001*
Ринорея	-0,2 (-0,3, -0,1)	0,002*
Заложенность носа	-0,2 (-0,3, -0,1)	<0,001*
Зуд в носу	-0,1 (-0,2, 0,0)	0,014*
Чихание	-0,2 (-0,3, -0,1)	<0,001*
PM мгновенная		
Общая	-0,7 (-1,1, -0,4)	<0,001*
Ринорея	-0,2 (-0,3, -0,1)	0,002*
Заложенность носа	-0,2 (-0,3, -0,1)	<0,001*
Зуд в носу	-0,1 (-0,2, 0,1)	0,293
Чихание	-0,3 (-0,4, -0,2)	<0,001*

* указывает на статистическую значимость

В таблице ниже приведены результаты по шкале оценки врача назальных симптомов (PNSS) и оценке врача отдельных назальных симптомов (ринорея, заложенность носа, зуд в носу и чихание).

Сводная информация по средним значениям PNSS и отдельных областей значений PNSS а течение 14-суточного лечения

Различие полученных методом наименьших квадратов средних значений для PNSS и отдельных областей значений PNSS для назального спрея из комбинации с фиксированной дозой и назального спрея-плацебо		
	Различие полученных методом наименьших квадратов средних значений (95% доверительный интервал)	P-значение
Общая PNSS	-0,9 (-1,5, -0,2)	0,01*
Ринорея	-0,3 (-0,4, -0,1)	<0,001*
Заложенность носа	-0,2 (-0,5, 0,0)	0,022*
Зуд в носу	-0,3 (-0,4, -0,1)	<0,001*

Чихание	-0,2 (-0,4, -0,1)	<0,001*
---------	-------------------	---------

* указывает на статистическую значимость

Профиль безопасности назального спрея из комбинации с фиксированными дозами хорошо переносился и был аналогичен назальному спрею-плацебо у субъектов в возрасте от 6 до <12 лет. Из общего числа 446 рандомизированных субъектов 27 (12,0%) субъектов испытали по меньшей мере 1 НЯВЛ в группе назального спрея из комбинации с фиксированной дозой и 23 (10,4%) субъекта испытали не менее 1 НЯВЛ в группе назального спрея-плацебо. О случаях смерти не сообщалось, и сообщалось только об 1 СНЯ в группе плацебо в виде назального спрея. Все НЯВЛ, кроме одного СНЯ, были легкой или средней степени тяжести. Наиболее часто встречающимися НЯВЛ, связанными с исследуемым лечением (> 1% субъектов в любой группе лечения), были дисгевзия, головная боль, носовое кровотечение и отклонения от нормы при ЛОР-обследовании. Не наблюдалось клинически значимых различий в показателях жизненно важных функций, физических обследованиях или целевых ЛОР-обследованиях.

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. Следовательно, следует понимать, что в иллюстративные варианты осуществления могут быть внесены многочисленные модификации.

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. Способ лечения симптомов, связанных с аллергическим ринитом, у субъекта-человека детской возрастной категории, нуждающегося в этом, включающий назальное введение два раза в сутки в виде одного впрыскивания в каждую ноздрю фармацевтической композиции с фиксированной дозой, содержащей мометазон фуроат и олопатадин гидрохлорид, причем каждое впрыскивание содержит около 25 мкг мометазон фуроата и около 665 мкг олопатадин гидрохлорида.
2. Способ по п. 1, в котором симптомы выбраны из назальных симптомов и неназальных симптомов.
3. Способ по п. 1, в котором симптомы выбраны из назальных симптомов.
4. Способ по п. 3, в котором назальные симптомы выбраны из заложенности носа, ринореи, зуда и чихания.
5. Способ по любому из пп. 1-4, в котором возраст субъекта-человека детской возрастной категории составляет от 2 до 11 лет.
6. Способ по любому из пп. 1-4, в котором возраст субъекта-человека детской возрастной категории составляет от 2 до 5 лет.
7. Способ по любому из пп. 1-4, в котором возраст субъекта-человека детской возрастной категории составляет от 6 до 11 лет.
8. Способ по любому из пп. 1-7, в котором аллергический ринит выбран из сезонного аллергического ринита, круглогодичного аллергического ринита и персистирующего аллергического ринита.
9. Способ по п. 8, в котором аллергический ринит представляет собой сезонный аллергический ринит.]
10. Способ по п. 8, в котором аллергический ринит представляет собой круглогодичный аллергический ринит.
11. Способ по любому из пп. 1-10, в котором введение фармацевтической композиции обеспечивает облегчение одного или более симптомов аллергического ринита в течение 15 минут после введения.
12. Способ по любому из пп. 1-10, в котором введение фармацевтической композиции обеспечивает облегчение одного или более симптомов аллергического ринита в течение 10 минут после введения.
13. Способ обеспечения более быстрого начала действия для облегчения аллергического ринита у субъекта-человека детской возрастной категории, нуждающегося в этом, включающий назальное введение субъекту два раза в сутки в виде одного впрыскивания в каждую ноздрю фармацевтической композиции с

фиксированной дозой, содержащей мометазон фуроат и олопатадин гидрохлорид, причем (i) каждое впрыскивание содержит около 25 мкг мометазон фуроата и около 665 мкг олопатадин гидрохлорида, и (ii) введение обеспечивает облегчение одного или более симптомов аллергического ринита быстрее, чем назальное введение 25 мкг мометазон фуроата или 665 мкг олопатадин гидрохлорида в монотерапии.

14. Способ лечения субъекта-человека детской возрастной категории, страдающего от аллергического ринита, включающий следующие этапы:

(a) назначение субъекту-человеку детской возрастной категории фармацевтической композиции с фиксированной дозой для назального введения два раза в сутки в виде одного впрыскивания в каждую ноздрю, причем (i) фармацевтическая композиция содержит мометазон фуроат и олопатадин гидрохлорид, и каждое впрыскивание фармацевтической композиции содержит около 25 мкг мометазон фуроата и около 665 мкг олопатадин гидрохлорида, и (ii) назначение, выполняемое в соответствии с (A) маркетингом фармацевтической композиции как обеспечивающей (I) более быстрое начало действия для облегчения одного или более симптомов аллергического ринита, чем назальное введение мометазон фуроата или олопатадин гидрохлорида в монотерапии или (II) начало действия для облегчения одного или более симптомов аллергического ринита в течение 15 минут после введения и (B) диагнозом субъекта, страдающего от аллергического ринита; и

(b) введение назначенной фармацевтической композиции субъекту-человеку детской возрастной категории.

15. Способ по п. 14, в котором симптомы выбраны из назальных симптомов и неназальных симптомов.

16. Способ по п. 14, в котором симптомы выбраны из назальных симптомов.

17. Способ по п. 16, в котором назальные симптомы выбраны из заложенности носа, ринореи, зуда и чихания.

18. Способ по любому из пп. 14-17, в котором возраст субъекта-человека детской возрастной категории составляет от 2 до 11 лет.

19. Способ по любому из пп. 14-17, в котором возраст субъекта-человека детской возрастной категории составляет от 6 до 11 лет.

20. Способ по любому из пп. 14-17, в котором возраст субъекта-человека детской возрастной категории составляет от 2 до 5 лет.

21. Способ по любому из пп. 14-20, в котором аллергический ринит выбран из сезонного аллергического ринита, круглогодичного аллергического ринита и персистирующего аллергического ринита.

22. Способ по п. 21, в котором аллергический ринит представляет собой сезонный аллергический ринит.

23. Способ по п. 21, в котором аллергический ринит представляет собой круглогодичный аллергический ринит.

24. Способ по любому из пп. 14-23, в котором более быстрое начало действия происходит в течение около 15 минут.

25. Способ лечения субъекта-человека детской возрастной категории, страдающего от аллергического ринита, включающий этап введения субъекту назначенной фармацевтической композиции для назального введения два раза в сутки в виде одного впрыскивания в каждую ноздрю, причем

фармацевтическая композиция содержит мометазон фуроат и олопатадин гидрохлорид, и каждое впрыскивание фармацевтической композиции содержит около 25 мкг мометазон фуората и около 665 мкг олопатадин гидрохлорида, и

фармацевтическую композицию вводят субъекту-человеку детской возрастной категории после назначения в соответствии с

(а) маркетингом фармацевтической композиции как обеспечивающей (I) более быстрое начало действия для облегчения симптомов аллергического ринита, чем назальное введение мометазона или его соли, или олопатадина или его соли в монотерапии, или (II) начало действия для облегчения одного или более симптомов аллергического ринита в течение 15 минут после введения, и

(b) диагнозом субъекта-человека детской возрастной категории, страдающего от аллергического ринита.

26. Способ по п. 25, в котором симптомы выбраны из назальных симптомов и неназальных симптомов.

27. Способ по п. 25, в котором симптомы выбраны из назальных симптомов.

28. Способ по п. 27, в котором назальные симптомы выбраны из заложенности носа, ринореи, зуда и чихания.

29. Способ по любому из пп. 25-28, в котором возраст субъекта-человека детской возрастной категории составляет от 2 до 11 лет.

30. Способ по любому из пп. 25-28, в котором возраст субъекта-человека детской возрастной категории составляет от 6 до 11 лет.

31. Способ по любому из пп. 25-28, в котором возраст субъекта-человека детской возрастной категории составляет от 2 до 5 лет.

32. Способ по любому из пп. 25-31, в котором аллергический ринит выбран из сезонного аллергического ринита, круглогодичного аллергического ринита и персистирующего аллергического ринита.

33. Способ по п. 32, в котором аллергический ринит представляет собой сезонный

аллергический ринит.

34. Способ по п. 32, в котором аллергический ринит представляет собой круглогодичный аллергический ринит.

35. Способ лечения субъекта-человека детской возрастной категории, страдающего от аллергического ринита, включающий этап введения субъекту фармацевтической композиции для назального введения два раза в сутки в виде одного впрыскивания в каждую ноздрю, причем (i) фармацевтическая композиция обеспечивает начало действия в течение 15 минут для лечения аллергического ринита и (ii) каждое впрыскивание фармацевтической композиции содержит около 25 мкг мометазон фууроата и около 665 мкг олопатадин гидрохлорида.

36. Способ по п. 35, в котором возраст субъекта-человека детской возрастной категории составляет от 2 до 11 лет.

37. Способ по п. 35, в котором возраст субъекта-человека детской возрастной категории составляет от 6 до 11 лет.

38. Способ по п. 35, в котором возраст субъекта-человека детской возрастной категории составляет от 2 до 5 лет.

39. Способ по любому из пп. 35-38, в котором аллергический ринит выбран из сезонного аллергического ринита, круглогодичного аллергического ринита и персистирующего аллергического ринита.

40. Способ по п. 39, в котором аллергический ринит представляет собой сезонный аллергический ринит.

41. Способ по п. 39, в котором аллергический ринит представляет собой круглогодичный аллергический ринит.