

Ця заявка на патент є виділеною заявкою на патент США № 15/903597, поданою 23 лютого 2018 р., яка повністю включена в цей документ за допомогою посилання.

Галузь техніки

Ця заявка на патент стосується способу лікування алергічного риніту у суб'єкта дитячої вікової категорії шляхом введення комбінації мометазону або його солі та олопатадину або його солі.

Рівень техніки

Алергічний риніт є медичним терміном, який стосується запалення і подразнення слизової оболонки носа. Алергічний риніт, як правило, виникає, коли алерген, як-от пилок, пил або лупа тварин (частинки відшарованої шкіри і волосся), вдихається суб'єктом з сенсibilізованою імунною системою. Алергічний риніт може викликати додаткові симптоми, як-от ринорея (рясні виділення з носа), чхання, свербіж у носі, закладеність носа і обструкція, кашель, головний біль, втома і нездужання. Симптоми можуть відрізнятися за ступенем тяжкості у різних індивідуумів.

Для лікування алергічного риніту доступна безліч варіантів лікування, як-от, наприклад, антигістамінні препарати (наприклад, цетиризин та лоратадин), стероїди (наприклад, триамцинолон), деконгестанти та антагоністи лейкотрієнових рецепторів (наприклад, монтелукаст). Ці засоби для лікування, як правило, застосовують перорально або назально, і деякі з них пов'язані з неприємним смаком і запахом (наприклад, назальний спрей Dymista®, який являє собою комбінацію азеластану та флутиказон пропіонату).

Олопатадину гідрохлорид, антигістамінний засіб, який хімічно описується як (Z)-11-[3-(диметиламіно)пропіліден]-6,11-дигідродибенз[b, e]оксепін-2-оцтової кислоти гідрохлорид, і описаний в патентах США № 4871865 і 4923892. У США він є комерційно доступним у вигляді назального спрею PATANASE®, який містить 0,6 % мас./об. олопатадину (основа) в нестерильному водному розчині. Він показаний для полегшення симптомів сезонного алергічного риніту (САР) у дорослих і дітей від 6 років і старше. У відділенні вивчення впливу факторів навколишнього середовища було виявлено, що дія PATANASE® починається за 30 хвилин після введення дози (див. етикетку, схвалену USFDA для патанази).

Мометазон фуруат являє собою глюкокортикостероїд, який застосовується місцево для зменшення запалення шкіри або дихальних шляхів. Мометазон фуруат моногідрат комерційно доступний у Сполучених Штатах як NASONEX®, назальний спрей, призначений для (i) лікування назальних симптомів алергічного риніту у пацієнтів у віці ≥ 2 років, (ii) лікування закладеності носа, пов'язаної із сезонним алергічним ринітом у пацієнтів у віці ≥ 2 років, (iii) профілактики сезонного алергічного риніту у пацієнтів у віці ≥ 12 років і (iv) лікування носових поліпів у пацієнтів у віці ≥ 18 років. Він доступний у вигляді 50 мкг у дозованому пристрої для розпорошення з ручним насосом, що містить водну суспензію мометазон фуруат моногідрату, еквівалентну 0,05 % мас./мас. мометазон фуруату (в перерахунку на безводну основу).

У міжнародній публікації WO 2011/141929 описаний водний назальний аерозольний розчин, що містить флутиказон і олопатадин.

У патенті США № 6127353 описана фармацевтична композиція мометазон фуруат моногідрату.

У патентах США №№ 7977376 і 8399508 описана композиція олопатадину для місцевого застосування.

У міжнародній публікації № WO 2011/008923 описана схема застосування назального спрею, що містить олопатадин, у дітей.

У міжнародній публікації № WO 1995/020393 описано застосування мометазон фуруату для лікування захворювань дихальних шляхів і легень.

У міжнародній публікації № WO 2010/025236 описана комбінація назального стероїду і назального антигістамінного засобу для лікування вірусних інфекцій верхніх дихальних шляхів, інфекцій верхніх дихальних шляхів і застуди.

Суть винаходу

Винахід стосується комбінації з фіксованою дозою мометазону або його солі та олопатадину або його солі, та її застосування для лікування риніту у суб'єкта дитячої вікової категорії, який потребує цього. Автори винаходу несподівано виявили, що мометазон фуруат і олопатадин гідрохлорид діють синергетично при лікуванні алергічного риніту, і їх комбінація більш ефективна та забезпечує кращу терапевтичну цінність для суб'єктів дитячої вікової категорії, ніж лікування тільки одним із активних інгредієнтів. Комбінація з фіксованою дозою мометазон фуруату та олопатадин гідрохлориду, що вводиться у вигляді одного впорскування два рази на добу, причому кожне впорскування містить 25 мкг мометазон фуруату та 665 мкг олопатадин гідрохлориду, призводить до значного поліпшення якості життя суб'єктів дитячої вікової категорії, включно зі значним зменшенням симптомів алергічного риніту.

Автори винаходу також несподівано виявили, що назальне введення фармацевтичної композиції мометазону або його солі (наприклад, мометазон фуруату) і олопатадину або його солі (наприклад, олопатадин гідрохлориду) забезпечує більш швидкий початок дії в плані полегшення симптомів, пов'язаних з алергічним ринітом, наприклад, сезонним алергічним ринітом або цілорічним алергічним

ринітом, у порівнянні з монотерапією олопатадин гідрохлоридом або монотерапією мометазон фууроатом. Зокрема, фармацевтична композиція забезпечує більш швидке полегшення назальних симптомів, як-от закладеність носа, ринорея, свербіж і чхання. Фармацевтична композиція може також забезпечувати більш швидкий початок дії щодо очних симптомів, як-от окулярний свербіж, слъозотеча/очі, що слъозяться та почервоніння очей. Початок дії може наступити протягом менше ніж 30 хвилин, наприклад, протягом близько 15 хвилин, наприклад, протягом близько 10 хвилин. В одному з варіантів здійснення цей винахід стосується способу лікування алергічного риніту у суб'єкта-людини дитячої вікової категорії, який потребує цього, що включає назальне введення суб'єкту ефективної кількості фармацевтичної композиції з фіксованою дозою, що містить мометазон або його сіль і олопатадин або його сіль. Переважно композицію вводять назально у вигляді 1 впорскування в кожную ніздрю суб'єкта два рази на добу. Кожне впорскування переважно містить мометазон або його сіль і олопатадин або його сіль в масовому співвідношенні від близько 1:5 до близько 1:60, наприклад, в масовому співвідношенні від близько 1:12 до близько 1:53, від близько 1:13,3 до близько 1:50 або від близько 1:18 до близько 1:40 (з розрахунку на еквівалентну масу вільної основи олопатадину). В одному варіанті здійснення кожне впорскування містить близько 665 мкг олопатадин гідрохлориду та близько 25 мкг мометазон фууроату. В одному варіанті здійснення фармацевтична композиція з фіксованою дозою являє собою суспензію, в якій мометазон або його сіль присутні у формі частинок, а олопатадин або його сіль присутні в розчиненій формі.

В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується способу лікування алергічного риніту у суб'єкта-людини дитячої вікової категорії, який потребує цього, що включає назальне введення суб'єкту ефективної кількості фармацевтичної композиції з фіксованою дозою, що містить мометазон фууроат моногідрат і олопатадин гідрохлорид. В одному переважному варіанті здійснення композицію вводять назально у вигляді 1 впорскування в кожную ніздрю суб'єкта два рази на добу. Кожне впорскування фармацевтичної композиції може містити олопатадин гідрохлорид, еквівалентний близько 300 мкг, близько 450 мкг, близько 600 мкг, близько 750 мкг або близько 900 мкг олопатадину та близько 12,5 мкг, близько 25 мкг, близько 37,5 мкг, близько 50 мкг, або близько 62,5 мкг мометазон фууроату. В одному варіанті здійснення кожне впорскування містить олопатадин гідрохлорид, еквівалентний близько 600 мкг олопатадину, та близько 25 мкг мометазон фууроату.

Алергічний риніт у контексті цього винаходу включає, але не обмежується ними, запалення і подразнення слизової оболонки носа та пов'язані з цим назальні та/або неназальні симптоми. Він включає персистуючий алергічний риніт, цілорічний алергічний риніт, сезонний алергічний риніт, хронічний риніт, медикаментозний риніт, вазомоторний риніт, інфекційний риніт, вегетативний риніт, гормональний риніт, лікарський риніт, атрофічний риніт та смаковий риніт. Переважно, алергічний риніт вибраний з цілорічного алергічного риніту, персистуючого алергічного риніту, сезонного алергічного риніту та пов'язаних з ним назальних та/або неназальних симптомів.

У контексті цього винаходу симптоми, пов'язані з ринітом, включають ринорею, закладеність носа, свербіж у носі, чхання, свербіж/печіння в очах, слъозотеча/очі, що слъозяться, почервоніння очей, свербіж у вухах або піднебінні, кашель, свербіж очей, надмірна слъозотеча, головний біль, стомлюваність та нездужання.

В іншому варіанті здійснення цей винахід стосується способу лікування алергічного риніту у суб'єкта-людини дитячої вікової категорії, який потребує цього, причому спосіб включає назальне введення суб'єкту ефективної кількості фармацевтичної композиції з фіксованою дозою, що містить мометазон або його сіль і олопатадин або його сіль в масовому співвідношенні від близько 1:5 до близько 1:60 або від близько 1:12 до близько 1:53, причому (i) композицію вводять назально у вигляді 1 впорскування в кожную ніздрю два рази на добу, і (ii) кожне впорскування містить олопатадин гідрохлорид, еквівалентний близько 600 мкг олопатадину і близько 25 мкг мометазон фууроату. В одному варіанті здійснення композицію вводять протягом близько 1 тижня. В іншому аспекті здійснення композицію вводять протягом близько 2 тижнів.

В одному варіанті здійснення оцінка за шкалою загальної тяжкості симптомів риніту (TNSS) у суб'єкта-людини знижується на щонайменше 40 %, переважно на щонайменше 50 % від моменту включення в дослідження після 1 або 2 тижнів лікування. В іншому варіанті здійснення оцінка за шкалою загальних очних симптомів (TOSS) у людини-суб'єкта знижується на щонайменше 30 %, переважно на щонайменше 40 % від моменту включення в дослідження після 1 або 2 тижнів лікування. В одному з аспектів винаходу оцінки за шкалою загальної тяжкості симптомів риніту (TNSS) і за шкалою загальних очних симптомів (TOSS) можуть бути визначені як миттєві, або як ретроспективні, або як й ті, й інші.

Ще один варіант здійснення являє собою спосіб лікування симптомів, пов'язаних з алергічним ринітом, у суб'єкта-людини дитячої вікової категорії, який потребує цього, що включає назальне введення два рази на добу у вигляді одного впорскування в кожную ніздрю фармацевтичної композиції з фіксованою дозою, що містить мометазон або його сіль (наприклад, мометазон фууроат) і олопатадин або його сіль (наприклад, олопатадин гідрохлорид). Кожне впорскування може містити мометазон або його сіль, і олопатадин або його сіль в масовому співвідношенні від близько 1:5 до

близько 1:60 (наприклад, масове співвідношення від близько 1:12 до близько 1:53, від близько 1:13,3 до близько 1:50 або від близько 1:18 до близько 1:40) (в розрахунку на еквівалентну масу вільної основи олопатадину) (наприклад, кожне впорскування містить близько 12,5 мкг, близько 25 мкг, близько 37,5 мкг, близько 50 мкг або близько 62,5 мкг мометазону або його солі (наприклад, близько 50 мкг мометазон фууроату) і олопатадин гідрохлорид, еквівалентний близько 300 мкг, близько 450 мкг, близько 600 мкг, близько 750 мкг або близько 900 мкг олопатадину (наприклад, близько 665 мкг олопатадин гідрохлориду)). В одному варіанті здійснення кожне впорскування містить близько 665 мкг олопатадин гідрохлориду та близько 25 мкг мометазон фууроату. Введення може забезпечити полегшення одного або більше симптомів алергічного риніту (як-от назальні симптоми або очні симптоми) швидше (наприклад, початок дії менше ніж за 30 хвилин, наприклад, протягом близько 15 хвилин, наприклад, протягом 10 хвилин), ніж назальне введення мометазону або його солі, або олопатадину або його солі в монотерапії. В іншому варіанті здійснення введення може забезпечити полегшення одного або більше симптомів алергічного риніту (як-от назальні симптоми) у суб'єкта, який піддався впливу в камері впливу факторів навколишнього середовища (ЕЕС) (як-от пилок амброзії в концентрації 3500 ± 500 частинок/м³ протягом 6 годин) швидше (наприклад, початок дії менше ніж 15 хвилин, наприклад, протягом близько 10 хвилин), ніж назальне введення мометазону або його солі, або олопатадину або його солі в монотерапії.

Ще один варіант здійснення являє собою спосіб забезпечення більш швидкого початку полегшення симптомів, пов'язаних з алергічним ринітом, у суб'єкта-людини дитячої вікової категорії, який потребує цього, що включає назальне введення два рази на добу у вигляді одного впорскування в кожен ніздрю фармацевтичної композиції з фіксованою дозою, що містить мометазон або його сіль (наприклад, мометазон фууроат) і олопатадин або його сіль (наприклад, олопатадин гідрохлорид). Цей спосіб може забезпечити більш швидке полегшення одного або більше симптомів у порівнянні з введенням тільки мометазону або його солі, або тільки олопатадину або його солі. Кожне впорскування може містити мометазон або його сіль, і олопатадин або його сіль в масовому співвідношенні від близько 1:5 до близько 1:60 (наприклад, масове співвідношення від близько 1:12 до близько 1:53, від близько 1:13,3 до близько 1:50 або від близько 1:18 до близько 1:40) (в розрахунку на еквівалентну масу вільної основи олопатадину) (наприклад, кожне впорскування містить близько 12,5 мкг, близько 25 мкг, близько 37,5 мкг, близько 50 мкг або близько 62,5 мкг мометазону або його солі (наприклад, близько 50 мкг мометазон фууроату) і олопатадин гідрохлорид, еквівалентний близько 300 мкг, близько 450 мкг, близько 600 мкг, близько 750 мкг або близько 900 мкг олопатадину (наприклад, близько 665 мкг олопатадин гідрохлориду)). В одному варіанті здійснення кожне впорскування містить близько 665 мкг олопатадин гідрохлориду та близько 25 мкг мометазон фууроату. Введення може забезпечити полегшення від одного або більше симптомів протягом 30 хвилин, наприклад, протягом 15 хвилин або 10 хвилин. В іншому варіанті здійснення винаходу введення може забезпечити полегшення одного або більше симптомів алергічного риніту (як-от назальні симптоми) у суб'єкта, підданого впливу в камері впливу факторів навколишнього середовища (ЕЕС) (як-от пилок амброзії в концентрації 3500 ± 500 частинок/м³ протягом 6 годин) менше ніж 15 хвилин, наприклад, протягом близько 10 хвилин.

Суб'єкт-людина дитячої вікової категорії може попередньо отримати лікування тільки мометазоном або його сіллю, або тільки олопатадином або його сіллю. Для таких суб'єктів-людей описані в цьому документі способи можуть включати етап припинення лікування за допомогою монотерапії мометазоном або його сіллю, або олопатадином або його сіллю до початку назального введення фармацевтичної композиції з фіксованою дозою мометазону або його солі та олопатадину або його солі.

В одному варіанті здійснення способи в цьому документі забезпечують більш швидкий початок дії для полегшення назальних симптомів у суб'єкта. В іншому варіанті здійснення винаходу способи в цьому документі забезпечують більш швидкий початок дії для полегшення очних симптомів у пацієнта.

В одному переважному варіанті здійснення спосіб включає назальне введення суб'єкту-людині два рази на добу у вигляді одного впорскування в кожен ніздрю фармацевтичної композиції з фіксованою дозою, що містить 25 мкг мометазон фууроату та 665 мкг олопатадин гідрохлориду.

В одному варіанті здійснення фармацевтична композиція забезпечує більш швидкий початок дії для полегшення назальних симптомів у пацієнта. У ще одному варіанті здійснення фармацевтична композиція забезпечує більш швидкий початок дії для полегшення очних симптомів у пацієнта.

Ще один варіант здійснення являє собою спосіб лікування суб'єкта-людини дитячої вікової категорії, який страждає на алергічний риніт, що включає етап введення суб'єкту фармацевтичної композиції для назального введення два рази на добу у вигляді одного впорскування в кожен ніздрю, причому (i) фармацевтична композиція забезпечує початок дії протягом 15 хвилин для лікування алергічного риніту та (ii) кожне впорскування фармацевтичної композиції містить близько 25 мкг мометазон фууроату і близько 665 мкг олопатадин гідрохлориду.

Ще одним варіантом здійснення є спосіб лікування суб'єкта-людини дитячої вікової категорії, який страждає на алергічний риніт, що включає такі етапи:

(а) призначення суб'єкту-людині дитячої вікової категорії фармацевтичної композиції з фіксованою дозою для назального введення два рази на добу у вигляді одного впорскування в кожен ніздрю, причому фармацевтична композиція з фіксованою дозою містить мометазон або його сіль (наприклад, мометазон фуруат) і олопатадин або його сіль (наприклад, олопатадин гідрохлорид), і кожне впорскування містить мометазон або його сіль та олопатадин або його сіль в масовому співвідношенні від близько 1:5 до близько 1:60 (наприклад, у масовому співвідношенні від близько 1:12 до близько 1:53, від близько 1:13,3 до близько 1:50 або від близько 1:18 до близько 1:40) (в розрахунку на еквівалентну масу вільної основи олопатадину) (наприклад, кожне впорскування містить близько 12,5 мкг, близько 25 мкг, близько 37,5 мкг, близько 50 мкг або близько 62,5 мкг мометазону або його солі (наприклад, близько 50 мкг мометазон фуруату) і олопатадин гідрохлорид, еквівалентно близько 300 мкг, близько 450 мкг, близько 600 мкг, близько 750 мкг або близько 900 мкг олопатадину (наприклад, близько 665 мкг олопатадин гідрохлориду)) (переважно кожне впорскування містить близько 665 мкг олопатадин гідрохлориду та близько 25 мкг мометазон фуруату),

при цьому призначення виконується відповідно до (і) маркетингу фармацевтичної композиції як (А) такої, що забезпечує більш швидкий початок дії (наприклад, початок дії протягом менше 30 хвилин, наприклад, протягом 15 хвилин, наприклад, протягом 10 хвилин) для полегшення одного або більше симптомів (наприклад, назальних симптомів) алергічного риніту, ніж назальне введення мометазону або його солі (наприклад, 25 мкг мометазон фуруату) або олопатадину або його солі (наприклад, 665 мкг олопатадину гідрохлориду) в монотерапії, (В) такої, що забезпечує полегшення одного або більше симптомів алергічного риніту протягом 15 хвилин (або 30 хвилин), та (іі) діагнозу суб'єкта-людини, який страждає на алергічний риніт, або (С) такої, що забезпечує більш швидкий початок дії (наприклад, протягом 15 хвилин, наприклад, протягом близько 10 хвилин) для полегшення одного або більше симптомів (наприклад, назальних симптомів) алергічного риніту у суб'єктів, які зазнали впливу в камері впливу факторів навколишнього середовища (ЕЕС) (наприклад, пилок амброзії з концентрацією 3500 ± 500 часток/м³ протягом 6 годин), ніж назальне введення мометазону або його солі, або олопатадину або його солі в монотерапії. (D) такої, що забезпечує полегшення одного або більше симптомів алергічного риніту (наприклад, назальних симптомів) у суб'єктів, які зазнали впливу в камері впливу факторів навколишнього середовища (ЕЕС) (наприклад, пилок амброзії з концентрацією 3500 ± 500 часток/м³ протягом 6 годин) протягом 15 хвилин, наприклад, протягом близько 10 хвилин; і

(b) введення призначеної фармацевтичної композиції суб'єкту. В одному переважному варіанті здійснення кожне впорскування фармацевтичної композиції з фіксованою дозою забезпечує 25 мкг мометазон фуруату та 665 мкг олопатадин гідрохлориду.

Ще один варіант здійснення являє собою спосіб лікування суб'єкта-людини дитячої вікової категорії, який страждає на алергічний риніт (наприклад, на сезонний алергічний риніт, цілорічний алергічний риніт), що включає етап введення суб'єкту призначеної фармацевтичної композиції з фіксованою дозою для назального введення два рази на добу у вигляді одного впорскування у кожен ніздрю, причому фармацевтична композиція з фіксованою дозою містить мометазон або його сіль, (наприклад, мометазон фуруат) і олопатадин або його сіль (наприклад, олопатадин гідрохлорид), і кожне впорскування містить мометазон або його сіль, і олопатадин або його сіль в масовому співвідношенні від близько 1:5 до близько 1:60 (наприклад, масове співвідношення від близько 1:12 до близько 1:53, від близько 1:13,3 до близько 1:50 або від близько 1:18 до близько 1:40) (в розрахунку на еквівалентну масу вільної основи олопатадину) (наприклад, кожне впорскування містить близько 12,5 мкг, близько 25 мкг, близько 37,5 мкг, близько 50 мкг або близько 62,5 мкг мометазону або його солі (наприклад, близько 50 мкг мометазон фуруату) і олопатадин гідрохлорид, еквівалентний близько 300 мкг, близько 450 мкг, близько 600 мкг, близько 750 мкг або близько 900 мкг олопатадину (наприклад, близько 665 мкг олопатадин гідрохлориду)). В одному варіанті здійснення кожне впорскування містить близько 665 мкг олопатадин гідрохлориду та близько 25 мкг мометазон фуруату. Фармацевтична композиція призначається відповідно до (а) маркетингу фармацевтичної композиції як (А) така, що забезпечує більш швидкий початок дії (наприклад, початок дії протягом менше 30 хвилин, наприклад, протягом 15 хвилин, наприклад, протягом 10 хвилин) для полегшення симптомів (наприклад, назальних симптомів) алергічного риніту, ніж назальне введення мометазону або його солі (наприклад, 50 мкг мометазон фуруату) або олопатадину або його солі (наприклад, 665 мкг олопатадин гідрохлориду) в монотерапії, (В) така, що забезпечує полегшення одного або більше симптомів алергічного риніту протягом 15 хвилин (або 30 хвилин), і (b) діагнозу пацієнта, який страждає на алергічний риніт. В одному переважному варіанті здійснення кожне впорскування фармацевтичної композиції з фіксованою дозою забезпечує 25 мкг мометазон фуруату та 665 мкг олопатадин гідрохлориду.

В одному варіанті здійснення згідно з будь-яким із способів, описаних у цьому документі, алергічний риніт вибраний з цілорічного алергічного риніту, персистуючого алергічного риніту, сезонного алергічного риніту та пов'язаних з ними назальних та/або неназальних симптомів. В одному переважному варіанті здійснення згідно з будь-яким із способів, описаних у цьому документі,

алергічний риніт являє собою сезонний алергічний риніт. В іншому кращому варіанті здійснення згідно з будь-яким із способів, описаних у цьому документі, алергічний риніт являє собою цілорічний алергічний риніт.

В одному варіанті здійснення суб'єкт страждає на персистуючий алергічний риніт і лікується протягом 4 або 6 тижнів.

В іншому варіанті здійснення у суб'єкта проявляється позитивна ін'єкційна шкірна проба на алерген. Альтернативно, у суб'єкта можуть бути позитивні аналізи крові, які вказують на алергію.

У ще одному варіанті здійснення спосіб не викликає значних пов'язаних з лікуванням небажаних явищ у суб'єкта після 1 або 2 тижнів лікування.

В іншому варіанті здійснення цей винахід стосується способу лікування сезонного алергічного риніту та/або назальних симптомів, пов'язаних з сезонним алергічним ринітом, у суб'єкта дитячої вікової категорії, який потребує цього, що включає назальне введення суб'єкту комбінації (наприклад, синергетичної комбінації), що містить мометазон фуруат і олопатадин гідрохлорид, причому комбінація знаходиться в формі фармацевтичної композиції, що містить мометазон фуруат і олопатадин гідрохлорид у масовому співвідношенні від близько 1:5 до близько 1:60 або від близько 1:13,3 до близько 1:53,2 (в перерахунку на еквівалентну масу вільної основи олопатадину). В одному варіанті здійснення цей винахід стосується способу лікування алергічного риніту у людини, яка цього потребує, що включає назальне введення людині ефективної кількості фармацевтичної композиції з фіксованою дозою, що містить мометазон або його сіль і олопатадин або його сіль, причому (i) композицію вводять назально в вигляді 1 впорскування в кожную ніздрю людини два рази на добу, і (ii) кожне впорскування містить мометазон або його сіль і олопатадин або його сіль в масовому співвідношенні від близько 1:5 до близько 1:60 або від близько 1:13,3 до близько 1:53,2 (в перерахунку на еквівалентну масу вільної основи олопатадину). В одному варіанті здійснення кожне впорскування містить близько 665 мкг олопатадин гідрохлориду та близько 25 мкг мометазон фуруату. Спосіб може забезпечити зменшення щонайменше одного пов'язаного з лікуванням небажаного явища (наприклад, носової кровотечі та сонливості) в порівнянні із застосуванням мометазону або олопатадину в монотерапії. Наприклад, спосіб може забезпечити ефективне лікування сезонного алергічного риніту та/або назальних симптомів, пов'язаних з сезонним алергічним ринітом, у суб'єкта зі зменшенням частоти випадків сонливості та носових кровотеч. В іншому варіанті здійснення спосіб може забезпечити ефективне лікування сезонного алергічного риніту та/або назальних симптомів, пов'язаних з сезонним алергічним ринітом, у суб'єкта без значної сонливості та/або індукування носових кровотеч.

В іншому варіанті здійснення цей винахід стосується способу лікування цілорічного алергічного риніту та/або назальних симптомів, пов'язаних із цілорічним алергічним ринітом, у суб'єкта дитячої вікової категорії, який потребує цього, що включає назальне введення суб'єкту комбінації (наприклад, синергетичної комбінації), що містить мометазон фуруат і олопатадин гідрохлорид, причому комбінація знаходиться в формі фармацевтичної композиції, що містить мометазон фуруат і олопатадин гідрохлорид у масовому співвідношенні від близько 1:5 до близько 1:60 або від близько 1:13,3 до близько 1:53,2 (в перерахунку на еквівалентну масу вільної основи олопатадину). В одному варіанті здійснення кожне впорскування містить близько 665 мкг олопатадин гідрохлориду та близько 25 мкг мометазон фуруату.

В одному аспекті цього варіанту здійснення кожне впорскування містить близько 25 мкг мометазон фуруату та олопатадин гідрохлорид, еквівалентний близько 600 мкг олопатадину. В одному аспекті цього варіанту здійснення фармацевтична композиція являє собою суспензію, яка містить мометазон або його сіль в формі частинок і олопатадин або його сіль в розчині. В одному аспекті цього варіанту здійснення композицію вводять протягом щонайменше 1 тижня у вигляді 1 впорскування в кожную ніздрю два рази на добу. У ще одному аспекті цього варіанту здійснення алергічний риніт вибраний з цілорічного алергічного риніту, персистуючого алергічного риніту, сезонного алергічного риніту та пов'язаних з ними назальних та/або неназальних симптомів. У переважному аспекті алергічний риніт являє собою сезонний алергічний риніт та/або пов'язані з ним назальні симптоми. У ще одному аспекті цього варіанту здійснення (i) оцінка за шкалою загальної тяжкості симптомів риніту (TNSS) у людини знижується на щонайменше 50 % від моменту включення в дослідження після 2 тижнів лікування, та/або (ii) оцінка за шкалою загальних очних симптомів (TOSS) у людини знижується на щонайменше 40 % від моменту включення в дослідження після 2 тижнів лікування, та/або (iii) у людини не спостерігається значних пов'язаних з лікуванням небажаних явищ після 2 тижнів лікування. В одному з аспектів зазначеного варіанту здійснення у людини проявляється позитивна ін'єкційна шкірна проба на алерген. В одному варіанті здійснення пов'язані з лікуванням побічні ефекти включають сонливість або носову кровотечу або їх комбінацію.

Фармацевтичну композицію з фіксованою дозою, що містить мометазон або його сіль і олопатадин або його сіль, можна вводити назально суб'єкту-людині дитячої вікової категорії у вигляді 1 впорскування в кожную ніздрю два рази на добу протягом періоду щонайменше 1 тижня або 2 тижнів.

В іншому варіанті здійснення будь-якого з описаних в цьому документі способів суб'єкт являє

собою суб'єкта дитячої вікової категорії (наприклад, у віці від ≥ 2 до <12 років, наприклад, у віці від ≥ 6 до <12 років або у віці від ≥ 6 місяців до <6 років) і фармацевтичну композицію з фіксованою дозою вводять назально у вигляді 1 впорскування в кожную ніздрю два рази на добу. В одному варіанті здійснення кожне впорскування фармацевтичної композиції з фіксованою дозою містить 665 мкг олопатадин гідрохлориду та 25 мкг мометазон фууроату (наприклад, з композицією з прикладу 9). У ще одному варіанті здійснення композицію вводять назально протягом щонайменше 1 тижня, наприклад, протягом щонайменше 2 тижнів, протягом щонайменше 4 тижнів, протягом щонайменше 8 тижнів або протягом щонайменше 12 тижнів. В одному варіанті здійснення вік суб'єкта становить від 2 до 11 років. В іншому варіанті здійснення вік суб'єкта становить від 6 до 11 років. У ще одному варіанті здійснення вік суб'єкта становить від 2 до 5 років.

Ще один варіант здійснення являє собою спосіб лікування симптомів, пов'язаних з алергічним ринітом, у суб'єкта-людини дитячої вікової категорії, який потребує цього, (наприклад, у віці від ≥ 2 до <12 років, наприклад, у віці від ≥ 6 до <12 років або у віці від ≥ 6 місяців до <6 років), що включає назальне введення два рази на добу разової дози фармацевтичної композиції, що містить мометазон фууроат і олопатадин гідрохлорид, причому разова доза композиції забезпечує близько 1330 мкг олопатадин гідрохлориду та близько 50 мкг мометазон фууроату. В одному переважному варіанті здійснення одна доза включає одне впорскування в кожную ніздрю фармацевтичної композиції, причому кожне впорскування забезпечує 665 мкг олопатадин гідрохлориду та 25 мкг мометазон фууроату (наприклад, з композицією з прикладу 9). Алергічний риніт може являти собою, наприклад, сезонний алергічний риніт або цілорічний алергічний риніт. В одному варіанті здійснення вік суб'єкта становить від 2 до 11 років. В іншому варіанті здійснення вік суб'єкта становить від 6 до 11 років. У ще одному варіанті здійснення вік суб'єкта становить від 2 до 5 років.

Ще один варіант здійснення являє собою спосіб лікування симптомів, пов'язаних з алергічним ринітом, у суб'єкта-людини дитячої вікової категорії, який потребує цього, (наприклад, у віці від ≥ 2 до <12 років, наприклад, у віці від ≥ 6 до <12 років або у віці від ≥ 6 місяців до <6 років) включає назальне введення два рази на добу у вигляді одного впорскування в кожную ніздрю фармацевтичної композиції з фіксованою дозою, що містить мометазон фууроат і олопатадин гідрохлорид, причому кожне впорскування забезпечує 665 мкг олопатадин гідрохлориду та 25 мкг мометазон фууроату (наприклад, з композицією з прикладу 9). Алергічний риніт може являти собою, наприклад, сезонний алергічний риніт або цілорічний алергічний риніт. В одному варіанті здійснення вік суб'єкта становить від 2 до 11 років. В іншому варіанті здійснення вік суб'єкта становить від 6 до 11 років. У ще одному варіанті здійснення вік суб'єкта становить від 2 до 5 років.

В іншому варіанті здійснення цей винахід стосується способу лікування сезонного алергічного риніту та/або назальних симптомів, пов'язаних з сезонним алергічним ринітом, у людини дитячої вікової категорії, яка потребує цього, що включає назальне введення людині комбінації (наприклад, синергетичної комбінації), що містить мометазон фууроат і олопатадин гідрохлорид, при чому комбінація знаходиться в формі фармацевтичної композиції, що містить мометазон фууроат в формі частинок і олопатадин гідрохлорид у розчині в масовому співвідношенні від близько 1:13,3 до близько 1:53,2 (в перерахунку на еквівалентну масу вільної основи олопатадину), і при цьому композицію вводять у вигляді 1 впорскування в кожную ніздрю людини два рази на добу протягом щонайменше 1 тижня, причому спосіб забезпечує зменшення щонайменше одного пов'язаного з лікуванням небажаного явища.

В одному аспекті цього здійснення композицію вводять два рази на добу протягом 2 тижнів. В іншому аспекті цього варіанту здійснення кожне впорскування містить близько 25 мкг мометазон фууроату і близько 665 мкг олопатадин гідрохлориду. У ще одному аспекті цього варіанту здійснення (i) оцінка за шкалою загальної тяжкості симптомів риніту (TNSS) у людини знижується на щонайменше 50 % від моменту включення в дослідження після 2 тижнів лікування, та/або (ii) оцінка за шкалою загальних очних симптомів (TOSS) у людини знижується на щонайменше 40 % від моменту включення в дослідження після 2 тижнів лікування, та/або (iii) у людини не спостерігається значних пов'язаних з лікуванням небажаних явищ після 2 тижнів лікування. В одному з аспектів зазначеного варіанту здійснення у людини проявляється позитивна ін'єкційна шкірна проба на алерген. Переважно, пов'язані з лікуванням побічні ефекти включають сонливість, або носову кровотечу, або їх комбінацію.

В одному з аспектів винаходу фармацевтичну композицію з фіксованою дозою можна вводити протягом приблизно 1 тижня, 2 тижнів, 4 тижнів, 6 тижнів або 8 тижнів. Переважно фармацевтичну композицію з фіксованою дозою вводять у вигляді 1 впорскування в кожную ніздрю суб'єкта-людини дитячої вікової категорії два рази на добу протягом 1 тижня або 2 тижнів. В іншому аспекті здійснення кожне впорскування композиції містить олопатадин гідрохлорид, еквівалентний близько 600 мкг олопатадину і близько 25 мкг мометазон фууроату. Переважно кожне впорскування композиції містить близько 665 мкг олопатадин гідрохлориду (еквівалентно близько 600 мкг олопатадину) і близько 25 мкг мометазон фууроату. У ще одному аспекті композиція не має неприємного запаху і смаку. У ще одному аспекті здійснення оцінка за шкалою загальної тяжкості симптомів риніту (TNSS) у суб'єкта-людини знижується на щонайменше 40 % або щонайменше 50 % від моменту включення в

дослідження після 1 або 2 тижнів лікування. У ще одному аспекті здійснення оцінка за шкалою загальних очних симптомів (TOSS) у людини знижується на щонайменше 30 % або щонайменше 40 % від моменту включення в дослідження після 1 або 2 тижнів лікування. У ще одному аспекті здійснення зазначений спосіб забезпечує зниження одного або більше пов'язаних з лікуванням небажаних явищ. Переважно, пов'язані з лікуванням побічні ефекти включають сонливість, або носову кровотечу, або їх комбінацію. У ще одному аспекті здійснення суб'єкт-людина являє собою пацієнта, у якого виявляється позитивна ін'єкційна шкірна проба на алерген.

В одному аспекті цього винахід стосується застосування мометазону або його солі та олопатадину або його солі у масовому співвідношенні від близько 1:5 до близько 1:60 або від близько 1:12 до близько 1:53 у виробництві фармацевтичної композиції з фіксованою дозою згідно винаходу для лікування алергічного риніту у суб'єкта-людини дитячої вікової категорії, який потребує в цього. В одному аспекті фармацевтична композиція з фіксованою дозою являє собою суспензію, в якій мометазон або його сіль присутній у формі частинок (наприклад, із середнім розміром частинок від близько 1 до близько 20 мкм або від близько 1 до близько 15 мкм) і олопатадин або його сіль присутній у розчиненій формі. У ще одному аспекті композиція не має неприємного запаху і смаку.

В окремому варіанті здійснення цей винахід стосується способу зменшення симптомів, пов'язаних з ринітом, у суб'єкта-людини дитячої вікової категорії, який потребує цього, причому спосіб включає назальне введення суб'єкту ефективної кількості фармацевтичної композиції з фіксованою дозою, що містить мометазон або його сіль і олопатадин або його сіль в масовому співвідношенні від близько 1:5 до близько 1:60 або від близько 1:12 до близько 1:53 протягом близько 1 або 2 тижнів.

У ще одному варіанті здійснення цей винахід стосується способу зменшення симптомів, пов'язаних з алергічним ринітом, у людини дитячої вікової категорії, який потребує цього, що включає назальне введення людині ефективної кількості фармацевтичної композиції з фіксованою дозою, що містить мометазон або його сіль і олопатадин або його сіль, причому (i) композицію вводять назально у вигляді 1 впорскування в кожну ніздрю людини два рази на добу, і (ii) кожне впорскування містить мометазон або його сіль і олопатадин або його сіль в масовому співвідношенні від близько 1:5 до близько 1:60 або від близько 1:12 до 1:53 протягом близько 1 або 2 тижнів (в перерахунку на еквівалентну масу вільної основи олопатадину) і при цьому композицію вводять у вигляді 1 впорскування в кожну ніздрю людини два рази на добу протягом щонайменше 1 тижня, при цьому спосіб забезпечує зниження щонайменше одного небажаного явища. В одному аспекті цього варіанту здійснення кожне впорскування містить близько 25 мкг мометазон фуорату та олопатадин гідрохлорид, еквівалентний близько 600 мкг олопатадину. В одному аспекті цього варіанту здійснення фармацевтична композиція являє собою суспензію, яка містить мометазон або його сіль в формі частинок і олопатадин або його сіль в розчині. В одному аспекті цього варіанту здійснення композицію вводять протягом щонайменше 1 тижня у вигляді 1 впорскування в кожну ніздрю два рази на добу. У ще одному аспекті цього варіанту здійснення алергічний риніт вибраний з цілорічного алергічного риніту, персистуючого алергічного риніту, сезонного алергічного риніту та пов'язаних з ними назальних та/або неназальних симптомів. У переважному аспекті алергічний риніт являє собою сезонний алергічний риніт та/або пов'язані з ним назальні симптоми. У ще одному аспекті цього варіанту здійснення (i) оцінка за шкалою загальної тяжкості симптомів риніту (TNSS) у людини знижується на щонайменше 50 % від моменту включення в дослідження після 2 тижнів лікування, та/або (ii) оцінка за шкалою загальних очних симптомів (TOSS) у людини знижується на щонайменше 40 % від моменту включення в дослідження після 2 тижнів лікування, та/або (iii) у людини не спостерігається значних пов'язаних з лікуванням небажаних явищ після 2 тижнів лікування. В одному з аспектів зазначеного варіанту здійснення у людини проявляється позитивна ін'єкційна шкірна проба на алерген. В одному аспекті зазначеного варіанту здійснення симптоми включають ринорею, закладеність носа, свербіж у носі, чхання, свербіж/печіння в очах, слюзотеча/очі, що слюзяться, почервоніння очей, свербіж у вухах або піднебінні, кашель, свербіж очей, надмірна слюзотеча, головний біль, втома і нездужання. У ще одному аспекті здійснення пов'язані з лікуванням побічні ефекти включають сонливість або носову кровотечу, або їх комбінацію.

Інший варіант здійснення стосується способу зменшення кількості еозинофілів у назальному лаважі суб'єкта шляхом назального введення ефективної кількості фармацевтичної композиції з фіксованою дозою, що містить мометазон або його сіль і олопатадин або його сіль у масовому співвідношенні від близько 1:5 до близько 1:60 (в перерахунку на еквівалентну масу вільної основи олопатадину), при цьому спосіб забезпечує більше зниження кількості еозинофілів, ніж те, що забезпечується мометазоном або його сіллю або олопатадином або його сіллю при застосуванні у вигляді монотерапії. Кількість еозинофілів можна визначити будь-яким відомим способом, наприклад, за допомогою гемоцитометра.

Ще один варіант здійснення стосується способу зменшення загальної кількості клітин у назальному лаважі шляхом назального введення ефективної кількості фармацевтичної композиції з фіксованою дозою, що містить мометазон або його сіль і олопатадин або його сіль у масовому співвідношенні від близько 1:5 до близько 1:60 (в перерахунку на еквівалентну масу вільної основи

олопатадину), при цьому спосіб забезпечує більше зниження загальної кількості клітин, ніж те, що забезпечується мометазоном або його сіллю, або олопатадином або його сіллю при застосуванні у вигляді монотерапії.

В іншому аспекті цей винахід стосується стабільної водної фармацевтичної композиції з фіксованою дозою для назального введення людині дитячої вікової категорії. Композиція містить мометазон або його сіль і олопатадин або його сіль. Фармацевтична композиція може міститися в контейнері, який підходить для назального введення. В одному варіанті здійснення фармацевтична композиція міститься у флаконі для спрею (як-от пристрій для розпорошення). Флакон для спрею може включати контейнер для зберігання фармацевтичної композиції та насос для інтраназального розпорошення фармацевтичної композиції. В одному варіанті здійснення контейнер може зберігати 30, 56, 60, 120 або 240 доз. Наприклад, контейнер, що вміщає 120 доз, може забезпечити запас фармацевтичної композиції на 1 місяць (1 впорскування в кожную ніздрю два рази на добу (4 впорскування на добу) протягом 30 діб). Контейнер, що вміщає 28 доз, може забезпечити запас фармацевтичної композиції на 1 тиждень (1 впорскування в кожную ніздрю два рази на добу (4 впорскування на добу) протягом 7 діб). В одному варіанті здійснення контейнер може бути розрахований для зберігання 4 - 5 мл (наприклад, 4,5 мл або 28 доз), 9 - 10 мл фармацевтичної композиції (наприклад, 9 мл або 60 доз) або 18 - 19 мл (наприклад, 18 мл або 120 доз) фармацевтичної композиції.

Один варіант здійснення являє собою стабільну водну фармацевтичну композицію з фіксованою дозою (наприклад, яка міститься в контейнері) для назального введення людині дитячої вікової категорії, причому композиція містить від близько 0,001 % мас./мас. до близько 0,075 % мас./мас. мометазону або його солі та від близько 0,5 % мас./мас. до близько 0,8 % мас./мас. олопатадину або його солі. Фармацевтична композиція може бути у формі розчину або суспензії, але переважно композиція знаходиться у формі суспензії (більш переважно, однофазної суспензії), в якій мометазон або його сіль присутній в формі частинок, а олопатадин або його сіль присутній у розчиненому вигляді. В одному аспекті мометазон або його сіль і олопатадин або його сіль присутні в масовому співвідношенні від близько 1:3 до близько 1:106, або від близько 1:5 до близько 1:53, або переважно від близько 1:5 до близько до 1:36.

Композиція переважно також містить гідроколоїд. В одному варіанті здійснення композиція являє собою суспензію та містить гідроколоїд у достатній кількості для запобігання або інгібування розділення фаз (тобто розділення частинок і розчину) після 3 або 6 місяців зберігання при температурі 25 ± 2 °C і відносній вологості (RH) 60 % $\pm$ 5 %, або при температурі 40 ± 2 °C і RH 75 % $\pm$ 5 %. В одному варіанті здійснення водна фармацевтична композиція являє собою однофазну суспензію, яка залишається однофазною суспензією навіть після 3 або 6 місяців зберігання при температурі 25 ± 2 °C і RH 60 % $\pm$ 5 %, або при температурі 40 ± 2 °C і RH 75 % $\pm$ 5 %.

Інший варіант здійснення являє собою стабільну водну фармацевтичну композицію з фіксованою дозою (наприклад, яка міститься в контейнері) для назального введення суб'єкту-людині дитячої вікової категорії, причому композиція містить від близько 0,001 % мас./мас. до близько 0,075 % мас./мас. мометазону фуруоату моногідрату та від близько 0,5 % мас./мас. до близько 0,8 % мас./мас. олопатадину гідрохлориду.

Ще один варіант здійснення являє собою стабільну водну суспензійну фармацевтичну композицію з фіксованою дозою (наприклад, яка міститься в контейнері) для назального введення людині, причому композиція містить від близько 0,025 % мас./мас. до близько 0,05 % мас./мас. мометазону або його солі, від близько 0,6 % мас./мас. до близько 0,7 % мас./мас. олопатадину або його солі та гідроколоїд.

Ще один варіант здійснення являє собою стабільну водну суспензійну фармацевтичну композицію з фіксованою дозою (наприклад, яка міститься в контейнері) для назального введення людині дитячої вікової категорії, причому композиція містить від близько 0,025 % мас./мас. до близько 0,05 % мас./мас. мометазону або його солі, від близько 0,6 % мас./мас. до близько 0,7 % мас./мас. олопатадину або його солі та гідроколоїд, який включає натрій-карбоксиметилцелюлозу та ксантанову камедь. Гідроколоїд може бути присутнім у концентрації щонайменше близько 0,1 % мас./мас. композиції.

Один варіант здійснення являє собою стабільну водну суспензійну фармацевтичну композицію з фіксованою дозою (наприклад, яка міститься в контейнері) для назального введення людині дитячої вікової категорії, що містить від близько 0,025 % мас./мас. до близько 0,05 % мас./мас. мометазону фуруоату, від близько 0,6 % мас./мас. до близько 0,7 % мас./мас. олопатадину гідрохлориду та гідроколоїд, причому гідроколоїд являє собою ксантанову камедь. Ксантанова камедь може бути присутньою в концентрації щонайменше близько 0,1 % мас./мас. або переважно від близько 0,1 % мас./мас. до близько 3 % мас./мас. композиції.

Один варіант здійснення являє собою стабільну водну суспензійну фармацевтичну композицію з фіксованою дозою (наприклад, яка міститься в контейнері) для назального введення людині дитячої вікової категорії, що містить від близько 0,025 % мас./мас. до близько 0,05 % мас./мас. мометазону

фуруату, від близько 0,6 % мас./мас. до близько 0,7 % мас./мас. олопатадину гідрохлориду та гідроколоїд, причому гідроколоїд містить натрій-карбоксиметилцелюлозу. Натрій-карбоксиметилцелюлоза може бути присутньою в концентрації щонайменше близько 0,1 % мас./мас. або переважно від близько 0,1 % мас./мас. до близько 3 % мас./мас. композиції.

Ще один варіант здійснення являє собою стабільну водну фармацевтичну композицію з фіксованою дозою в формі суспензії (наприклад, яка міститься в контейнері) для назального введення людині, що містить мометазон або його фармацевтично прийнятну сіль, олопатадин або його фармацевтично прийнятну сіль, гідроколоїд у концентрації щонайменше близько 0,1 % мас./мас. і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

Придатні фармацевтично прийнятні допоміжні речовини включають, але не обмежуються ними, хелатуючі агенти, консерванти, буфери, поверхнево-активні речовини, ізотонічні агенти, агенти, що маскують смак, антиоксиданти, зволожувачі, агенти, що регулюють pH, та їх суміші.

В одному варіанті здійснення фармацевтична композиція має pH від близько 3,3 до близько 4,1, або від близько 3,5 до близько 3,9, або від близько 3,5 до близько 3,7. Автори винаходу виявили, що олопатадин гідрохлорид кристалізується з комбінованої водної суспензії з фіксованою дозою при pH від 5 до 5,5. Проте, олопатадин гідрохлорид залишається розчинним у водній суспензії при pH від близько 3,3 до близько 4,1.

Водна фармацевтична композиція переважно, по суті, не містить кристалів олопатадин гідрохлориду. В одному варіанті здійснення водна фармацевтична композиція містить менше 2 %, менше 1 %, менше 0,5 %, менше 0,2 % або менше 0,1 % кристалічного олопатадин гідрохлориду, виходячи з 100 % загальної маси олопатадин гідрохлориду в композиції. В іншому варіанті здійснення водна фармацевтична композиція, по суті, не містить кристалів олопатадин гідрохлориду після 3 або 6 місяців зберігання при $25 \pm 2^\circ\text{C}$ і RH 60 % $\pm$ 5 % або при $40 \pm 2^\circ\text{C}$ і RH 75 % $\pm$ 5 % відносної вологості. У ще одному варіанті здійснення водна фармацевтична композиція містить менше 2 %, менше 1 %, менше 0,5 %, менше 0,2 % або менше 0,1 % кристалічного олопатадин гідрохлориду в перерахунку на 100 % загальної маси олопатадин гідрохлориду в композиції після 3 або 6 місяців зберігання при $25 \pm 2^\circ\text{C}$ і RH 60 % $\pm$ 5 % або при $40 \pm 2^\circ\text{C}$ і RH 75 % $\pm$ 5 %.

Осмоляльність фармацевтичної композиції може знаходитися в діапазоні від близько 200 мОсм/кг до близько 400 мОсм/кг або від близько 250 мОсм/кг до близько 350 мОсм/кг.

В'язкість фармацевтичної композиції може знаходитися в діапазоні від близько 10 сП до близько 200 сП або переважно від близько 20 сП до близько 150 сП. В одному варіанті здійснення композиція має в'язкість від близько 60 до близько 150 сП, наприклад, від близько 90 до близько 150 сП, або від близько 100 до близько 150 сП. В іншому варіанті здійснення композиція має в'язкість від близько 20 до близько 60 сП.

У ще одному аспекті фармацевтична композиція знаходиться у формі суспензії та містить мометазон фуруат у частинках, які мають середній розмір у діапазоні від близько 1 мкм до близько 20 мкм, або переважно від близько 1 мкм до близько 15 мкм. В одному аспекті суспензійна фармацевтична композиція згідно з цим винаходом має середній розмір частинок менше 15 мкм при визначенні методом мікроскопії.

У ще одному аспекті фармацевтична композиція при назальному введенні (наприклад, у вигляді назального спрею) дози, еквівалентної 200 мкг мометазону або його солі людині, призводить до (а) площі під фармакокінетичною кривою ($AUC_{0-\infty}$) для мометазону або його солі від близько 50 пг·ч/мл до близько 140 пг·ч/мл, переважно від близько 68 пг·ч/мл до близько 124 пг·ч/мл, (b) $C_{\max}$ для мометазону або його солі від близько 6,5 пг/мл до близько 16 пг/мл, переважно від близько 8,6 пг/мл до близько 12,9 пг/мл, (c) $T_{\max}$ для мометазону або його солі від близько 15 хвилин до близько 120 хвилин, або (d) будь-якої комбінації будь-якого з перерахованого вище.

У ще одному аспекті фармацевтична композиція при назальному введенні (наприклад, у вигляді назального спрею) дози, еквівалентної 2400 мкг олопатадину або його солі людині, призводить до (а) $AUC_{0-\infty}$ для олопатадину або його солі, від близько 42,5 нг·ч/мл до близько 116,5 нг·ч/мл, переважно від близько 56,7 нг·ч/мл до близько 99,8 нг·год./мл, (b) $C_{\max}$ для олопатадину або його солі від близько 10,3 нг/мл до близько 24,1 нг/мл, переважно від близько 13,8 нг/мл до близько 20,7 нг/мл, (c) $T_{\max}$ від близько 15 хвилин до близько 120 хвилин або (d) будь-якої комбінації будь-якого з перерахованого вище.

У ще одному аспекті фармацевтична композиція при назальному введенні (наприклад, у вигляді назального спрею) дози, еквівалентної 100 мкг мометазону або його солі (наприклад, мометазон фуруату), людині вперше, призводить до (а) площі під фармакокінетичною кривою ($AUC_{\text{тау}}$) мометазону або його солі від близько 12 пг·ч/мл до близько 73 пг·ч/мл, переважно від близько 20 пг·ч/мл до близько 36 пг·ч/мл, (b) $C_{\max}$ для мометазону або його солі від близько 3 пг/мл до близько 13 пг/мл, переважно від близько 5 пг/мл до близько 9 пг/мл, (c) $T_{\max}$ для мометазону або його солі від близько 15 хвилин до близько 120 хвилин, або (d) будь-якої комбінації будь-якого з перерахованого вище. У ще одному аспекті фармацевтична композиція, при назальному введенні (наприклад, у вигляді назального спрею) дози, еквівалентної 100 мкг мометазону або його солі (наприклад,

мометазон фуруату), людині в рівноважному стані (наприклад, за 8 діб після введення 100 мкг мометазону або його солі два рази на добу) призводить до (а) площі під фармакокінетичною кривою (AUC)_{тау} для мометазону або його солі від близько 26 пг·ч/мл до близько 124 пг·ч/мл, переважно від близько 40 пг·ч/мл до близько 80 пг·ч/мл, (б) C_{max} для мометазону або його солі від близько 4 до близько 16 пг/мл, переважно від близько 8 пг/мл до близько 12 пг/мл, (с) T_{max} мометазону або його солі від близько 15 хвилин до близько 120 хвилин, або (д) будь-якої комбінації будь-якого з перерахованого вище.

У ще одному аспекті фармацевтична композиція при доставці у вигляді назального спрею має характеристики спрею, які включають форму розпорошення, що має найдовшу вісь близько 15 - 75 мм, найкоротшу вісь близько 10 - 65 мм і еліптичність близько 1 - 2.

Інший варіант здійснення являє собою стабільну фармацевтичну композицію з фіксованою дозою в формі суспензії (наприклад, яка міститься в контейнері) для назального введення людині дитячої вікової категорії, що містить мометазон фуруат моногідрат, олопатадин гідрохлорид і гідроколоїд, який включає ксантанову камедь у концентрації близько 0,3 % мас./мас. композиції, причому композиція має рН від близько 3,5 до близько 3,9.

Ще один варіант здійснення являє собою стабільну фармацевтичну композицію з фіксованою дозою в формі суспензії (наприклад, яка міститься в контейнері) для назального введення людині дитячої вікової категорії, що містить мометазон фуруат моногідрат, олопатадин гідрохлорид і гідроколоїд, який містить натрій-карбоксиметилцелюлозу в концентрації близько 0,5 % мас./мас. композиції, причому композиція має рН від близько 3,5 до близько 3,9.

У подальшому варіанті здійснення стабільна водна фармацевтична композиція з фіксованою дозою міститься в пристрої для розпорошення, і при доставці спрею з композиції в ніс людини виходить форма розпорошення, що має найбільшу вісь 15-75 мм, найкоротшу вісь 10-65 мм, і еліптичність 1-2.

Один варіант здійснення являє собою стабільну водну фармацевтичну композицію з фіксованою дозою, що містить мометазон фуруат моногідрат, олопатадин гідрохлорид і, необов'язково, гідроколоїд, що міститься в пристрої для розпорошення, причому кожне впорскування водної фармацевтичної композиції забезпечує (i) мометазон фуруат моногідрат, еквівалентний близько 50 мкг мометазон фуруату, і (ii) олопатадин гідрохлорид, еквівалентний близько 600 мкг олопатадину.

Ще один варіант здійснення являє собою стабільну водну фармацевтичну композицію з фіксованою дозою, що містить мометазон фуруат моногідрат, олопатадин гідрохлорид і, необов'язково, гідроколоїд, що міститься в пристрої для розпорошення, причому кожне впорскування водної фармацевтичної композиції забезпечує (i) мометазон фуруат моногідрат, еквівалентний близько 25 мкг мометазон фуруату, і (ii) олопатадину гідрохлорид, еквівалентний близько 600 мкг олопатадину.

В одному варіанті здійснення цей винахід стосується стабільної водної суспензійної фармацевтичної композиції з фіксованою дозою (наприклад, яка міститься в контейнері) для назального введення людині дитячої вікової категорії, причому композиція містить (1) близько 0,025 % мас./мас. мометазон фуруат моногідрату, (2) близько 0,665 % мас./мас. олопатадин гідрохлориду, (3) гідроколоїд, вибраний з близько 0,3 % мас./мас. ксантанової камеді та близько 0,5 % мас./мас. натрій-карбоксиметилцелюлози, (4) близько 0,02 % мас./мас. бензалконію хлориду, (5) близько 0,4 % мас./мас. хлориду натрію, (6) близько 0,01 % мас./мас. динатрію едетату, (7) близько 0,94 % мас./мас. гептагідрату фосфату натрію та (8) близько 0,01 % мас./мас. полісорбату 80.

Інший варіант здійснення являє собою стабільну водну суспензійну фармацевтичну композицію з фіксованою дозою (наприклад, яка міститься в контейнері) для назального введення людині дитячої вікової категорії, причому композиція містить (1) близько 0,050 % мас./мас. мометазон фуруат моногідрату, (2) близько 0,665 % мас./мас. олопатадин гідрохлориду, (3) гідроколоїд, вибраний з близько 0,3 % мас./мас. ксантанової камеді та близько 0,5 % мас./мас. натрій-карбоксиметилцелюлози, (4) близько 0,02 % мас./мас. бензалконію хлориду, (5) близько 0,4 % мас./мас. хлориду натрію, (6) близько 0,01 % мас./мас. динатрію едетату, (7) близько 0,94 % мас./мас. гептагідрату фосфату натрію і (8) близько 0,01 % мас./мас. полісорбату 80.

Ще один варіант здійснення являє собою стабільну водну суспензійну фармацевтичну композицію з фіксованою дозою (наприклад, яка міститься в контейнері) для назального введення людині дитячої вікової категорії, причому композиція містить (1) близько 0,025 % мас./мас. мометазон фуруат моногідрату, (2) близько 0,665 % мас./мас. олопатадин гідрохлориду, (3) гідроколоїд, вибраний з близько 0,3 % мас./мас. ксантанової камеді та близько 0,5 % мас./мас. натрій-карбоксиметилцелюлози, (4) від близько 1 % мас./мас. до близько 1,2 % мас./мас. суміші мікрокристалічної целюлози і натрій-карбоксиметилцелюлози, (5) близько 0,02 % мас./мас. бензалконію хлориду, (6) близько 0,4 % мас./мас. хлориду натрію, (7) близько 0,01 % мас./мас. динатрію едетату, (8) близько 0,94 % мас./мас. гептагідрату фосфату натрію і (9) близько 0,01 % мас./мас. полісорбату 80. Ще один варіант здійснення являє собою стабільну водну суспензійну фармацевтичну композицію з фіксованою дозою (наприклад, яка міститься в контейнері) для назального введення людині дитячої вікової категорії,

причому композиція містить (1) близько 0,050 % мас./мас, мометазон фууроат моногідрату, (2) близько 0,665 % мас./мас. олопатадин гідрохлориду, (3) гідроколоїд, вибраний з близько 0,3 % мас./мас. ксантанової камеді та близько 0,5 % мас./мас. натрій-карбоксиметилцелюлози, (4) від близько 1 % мас./мас. до близько 1,2 % мас./мас. суміші мікрокристалічної целюлози і натрій-карбоксиметилцелюлози, (5) близько 0,02 % мас./мас, бензалконію хлориду, (6) близько 0,4 % мас./мас, хлориду натрію, (7) близько 0,01 % мас./мас. динатрію едетату, (8) близько 0,94 % мас./мас. гептагідрату фосфату натрію і (9) близько 0,01 % мас./мас, полісорбату 80.

Ще один варіант здійснення являє собою стабільну суспензію, яка підходить для назального введення людині дитячої вікової категорії, що містить (а) водний розчинник, (b) частки мометазон фууроату, суспендовані в розчиннику, причому частки мають середній розмір від близько 1 до близько 20 мкм, (с) олопатадин гідрохлорид, розчинений у розчиннику, і (d) гідроколоїд, при цьому суспензія має в'язкість в діапазоні від близько 20 сП до близько 150 сП. В одному переважному варіанті здійснення суспензія має рН близько 3,5-3,9 і осмоляльність в діапазоні від близько 250 мОсм/кг до близько 350 мОсм/кг. В одному варіанті здійснення винаходу суспензія додатково містить хелатуючий агент, консервант, буфер, поверхнево-активну речовину, ізотонічний агент і, необов'язково, агент, який регулює рН.

Переважно суспензії згідно з цим винаходом мають тільки одну фазу (тобто вони переважно являють собою однофазну суспензію).

У додатковому варіанті здійснення цей винахід стосується стабільної водної фармацевтичної композиції з фіксованою дозою (наприклад, яка міститься в контейнері) для назального введення, що містить від близько 0,025 % мас./мас. до близько 0,05 % мас./мас, мометазону або його солі та від близько 0,5 % мас./мас. до близько 0,8 % мас./мас, олопатадину або його солі для лікування риніту у людини, яка потребує цього.

Будь-яка з вищезгаданих фармацевтичних композицій, що містять мометазон або його сіль і олопатадин або його сіль, може використовуватися в вищезазначених способах, як-от спосіб лікування алергічного риніту.

В іншому варіанті здійснення цей винахід стосується набору, який містить стабільну водну фармацевтичну композицію з фіксованою дозою, яка міститься в контейнері, для назального введення і листок-вкладиш, що містить інструкції із застосування фармацевтичної композиції.

Детальний опис сутності винаходи

Визначення

Використовувані в цьому документі терміни визначені наступним чином. Якщо визначення, викладене в цій заявці, і визначення, викладене раніше в попередній заявці, за якою ці заявки витребовують пріоритет, суперечать один одному, визначення в цій заявці має переважну силу.

Термін "початок дії" являє собою момент, коли пацієнти можуть розумно очікувати значного зниження симптомів їх алергічного риніту (наприклад, значуще зниження ретроспективної оцінки за шкалою загальних симптомів риніту (rTNSS), миттєвої оцінки за шкалою загальних симптомів риніту (iTNSS) або ретроспективної оцінки за шкалою загальних очних симптомів (rTOSS)). За статистикою, це перша часова точка після початку лікування, коли лікарський засіб демонструє зміну більшу, ніж лікування плацебо від моменту включення в дослідження в первинній кінцевій точці ефективності. Ця статистично значуща різниця між лікарським засобом і плацебо підтримується протягом деякого періоду (наприклад, протягом 4 годин), починаючи з цього моменту. Див, "Guidance for Industry, Allergic Rhinitis: Clinical Development Programs for Drug Products", Міністерство охорони здоров'я і соціальних служб США, Управління з контролю за продуктами і ліками, Центр з оцінки та дослідження лікарських засобів (CDER), квітень 2000 р.

Термін "більш швидкий початок дії" стосується в одному варіанті здійснення статистично значущого швидшого зменшення одного або більше параметрів, пов'язаних з лікуванням алергічного риніту у суб'єкта, як-от статистично значуще більш швидке зниження ретроспективної оцінки за шкалою загальних симптомів риніту (rTNSS), миттєвої оцінки за шкалою загальних симптомів риніту (iTNSS) або ретроспективної оцінки за шкалою загальних очних симптомів (rTOSS) у суб'єкта.

Термін "реклама" стосується сповіщення, інформування та/або повідомлення одного або більше осіб про інформацію (наприклад, про ефективність або час початку дії лікарського препарату для лікування або зменшення симптомів), наприклад, засобами масової інформації, зокрема, але не обмежуючись цим, газетна, журнальна і інтернет-реклама, рекламні ролики та рекламні щити. У контексті цього документу термін "реклама" також включає заяву в маркуванні для лікарського препарату про те, що лікарський препарат може лікувати або зменшувати симптоми.

Термін "маркетинг" стосується акту або процесу продажу продукту, зокрема, але не обмежуючись цим, будь-якої пропозиції про продаж, або продаж продукту, а також реклами.

Термін "ефективна кількість" або "терапевтично ефективна кількість" означає кількість активного інгредієнта, яка при введенні суб'єкту для лікування алергічного риніту дає передбачуваний терапевтичний ефект у суб'єкта. У контексті цього документу термін "активний інгредієнт" (який використовується взаємозамінно з "активним", або "активною фармацевтичною субстанцією", або

"лікарським засобом") включає мометазон або його сіль і олопатадин або його сіль.

Під термінами "сіль" або "фармацевтичні прийнятні сіль" маються на увазі ті солі та естери, які з медичної точки зору підходять для застосування в контакт з тканинами людей і нижчих тварин без прояву зайвої токсичності, подразнення, алергічних реакцій і відповідають раціональному співвідношенню користь/ризик, а також є ефективними для їх передбачуваного застосування. Типові солі, отримані за допомогою додавання кислоти, включають, але не обмежуються ними, гідрохлорид, гідробромід, сульфат, бісульфат, ацетат, оксалат, валерат, олеат, пальмітат, стеарат, лаурат, борат, бензоат, лактат, фосфат, тозилат, мезилат, цитрат, малеат, фумарат, фуорат, сукцинат, тартрат, аскорбат, глюкогептонат, лактобіонат і солі лаурилсульфату. Типові солі лужних або лужноземельних металів включають, але не обмежуються ними, солі натрію, кальцію, калію і магнію. Переважно сіль мометазону являє собою мометазон фуорат (наприклад, мометазон фуорат моногідрат), а сіль олопатадину являє собою олопатадин гідрохлорид.

У контексті цього документа термін "мометазон і його сіль" також включає гідрати мометазону та його солей, як-от моногідрат, наприклад, мометазон фуорат моногідрат.

Усі посилання на масу або масове співвідношення, включно з "олопатадин або його сіль" або "олопатадин або його солі", засновані на еквівалентній масі вільної основи олопатадину, якщо не вказано інше.

У контексті цього документа термін "процес лікування" або "лікування" також охоплює профілактику, пом'якшення, запобігання, поліпшення або пригнічення розладу.

У контексті цього документа термін "синергетичний" або "синергізм" стосується комбінації, яка проявляє ефект більший, ніж можна було б очікувати від суми ефектів окремих компонентів комбінації в монотерапії. Термін "синергетичний" або "синергізм" щодо комбінації мометазону або його солі з олопатадином або його сіллю, яка застосовується при лікуванні алергічного риніту (наприклад, у формі фармацевтичної композиції, комбінованого продукту або набору згідно винаходу) стосується ефективності лікування алергічного риніту, яка вище, ніж можна було б очікувати, виходячи з суми їх індивідуальних ефектів. Переваги синергетичних комбінацій згідно з цим винаходом включають, але не обмежуються ними, демонстрацію підвищеної ефективності в порівнянні з кожним з інгредієнтів при застосуванні окремо, зниження необхідної дози одного або більше активних інгредієнтів з комбінації, зменшення небажаних ефектів однієї або більше активних сполук з комбінації та/або підвищення переносимості одного або більше активних інгредієнтів для суб'єкта, який потребує лікування алергічного риніту.

Під терміном "фармацевтично прийнятні допоміжні речовини" мається на увазі будь-який із компонентів фармацевтичної композиції, який відрізняється від активних речовин, і які схвалені регулюючими органами або зазвичай вважаються безпечними для застосування в медичних або ветеринарних цілях.

Якщо не вказано інше, "суб'єкт", "суб'єкт дитячої вікової категорії", "людина дитячої вікової категорії" або "суб'єкт-людина дитячої вікової категорії" стосується суб'єкта-людини у віці до сімнадцяти (17) років. В одному варіанті здійснення суб'єкт являє собою немовля (у віці від одного місяця до двох років). В іншому варіанті здійснення суб'єкт являє собою дитину (віком від двох до дванадцяти років). У ще одному варіанті здійснення суб'єкт являє собою підлітка (у віці від дванадцяти до шістнадцяти років). У ще одному варіанті здійснення суб'єкт являє собою суб'єкта у віці від двох років до менше ніж дванадцяти років. У ще одному варіанті здійснення суб'єкт являє собою суб'єкта у віці від шести років до менше ніж дванадцяти років. У ще одному варіанті здійснення суб'єкт являє собою суб'єкта у віці до шістнадцяти років.

У контексті цього документа термін "алергічний риніт" стосується алергічного та/або запального захворювання слизової оболонки носа та включає, крім іншого, запалення і подразнення слизової оболонки носа, а також пов'язані з цим назальні та/або неназальні симптоми. Як правило, алергічний риніт включає персистуючий алергічний риніт, цілорічний алергічний риніт, сезонний алергічний риніт, хронічний риніт, медикаментозний риніт, вазомоторний риніт, інфекційний риніт, вегетативний риніт, гормональний риніт, лікарський риніт, атрофічний риніт та смаковий риніт. Переважно, алергічний риніт включає цілорічний алергічний риніт, персистуючий алергічний риніт, сезонний алергічний риніт і пов'язані з ним назальні та/або неназальні симптоми. Більш переважно, алергічний риніт включає сезонний алергічний риніт і пов'язані з ним назальні та/або неназальні симптоми.

У контексті цього винаходу назальні та/або неназальні симптоми, пов'язані з алергічним ринітом, включають, наприклад, чхання, носовий свербіж, ринорею (нежить або рясні виділення з носа), закладеність носа, кашель, свербіж очей, надмірну слизотечу, головний біль, стомлюваність і нездужання.

Способи лікування

Винахід стосується застосування комбінації фіксованої дози мометазону або його солі та олопатадину або його солі для лікування алергічного риніту у суб'єкта дитячої вікової категорії, який потребує в цього. Автори винаходу несподівано виявили, що мометазон фуорат і олопатадин гідрохлорид діють синергетично при лікуванні алергічного риніту, та їх комбінація більш ефективна і

забезпечує кращу терапевтичну цінність, ніж лікування тільки одним із активних інгредієнтів.

В одному з варіантів здійснення цей винахід стосується способу лікування алергічного риніту у суб'єкта дитячої вікової категорії, який потребує цього, що включає назальне введення суб'єкту ефективної кількості фармацевтичної композиції з фіксованою дозою, що містить мометазон або його сіль і олопатадин або його сіль. Переважно композицію вводять назально у вигляді 1 впорскування в кожную ніздрю суб'єкта два рази на добу. Кожне впорскування може містити мометазон або його сіль і олопатадин або його сіль в масовому співвідношенні від близько 1:5 до близько 1:60, від близько 1:10 до близько 1:55 або від близько 1:12 до близько 1:53 або від близько 1:13,3 до близько 1:50. Переважно масове співвідношення мометазону або його солі до олопатадину або його солі знаходиться в діапазоні від близько 1:18 до близько 1:40 або від близько 1:24 до близько 1:26,6. У варіанті здійснення фармацевтична композиція з фіксованою дозою являє собою суспензію, в якій мометазон або його сіль присутній у формі частинок, а олопатадин або його сіль присутній у розчиненій формі.

Інший варіант здійснення спосіб лікування алергічного риніту у суб'єкта дитячої вікової категорії, який потребує цього, що включає назальні введення суб'єкту ефективної кількості фармацевтичної композиції з фіксованою дозою, що містить мометазон фуруат моногідрат і олопатадин гідрохлорид. Композицію можна вводити назально у вигляді 1 впорскування в кожную ніздрю суб'єкта два рази на добу. Кожне впорскування фармацевтичної композиції може містити олопатадин гідрохлорид, еквівалентний близько 300 мкг, близько 450 мкг, близько 600 мкг, близько 750 мкг або близько 900 мкг олопатадину та близько 12,5 мкг, близько 25 мкг, близько 37,5 мкг, близько 50 мкг, або близько 62,5 мкг мометазон фуруату. В одному варіанті здійснення кожне впорскування містить олопатадин гідрохлорид, еквівалентний близько 600 мкг олопатадину, та близько 25 мкг мометазон фуруату. В іншому варіанті здійснення кожне впорскування містить олопатадин гідрохлорид, еквівалентний близько 600 мкг олопатадину, і близько 50 мкг мометазон фуруату. Переважно кожне впорскування містить близько 665 мкг олопатадин гідрохлориду (еквівалентно близько 600 мкг олопатадину) і близько 25 мкг мометазон фуруату.

Алергічний риніт у контексті цього винаходу включає, але не обмежується ними, запалення і подразнення слизової оболонки носа та пов'язані з цим назальні та/або неназальні симптоми. Він включає персистуючий алергічний риніт, цілорічний алергічний риніт, сезонний алергічний риніт, хронічний риніт, медикаментозний риніт, вазомоторний риніт, інфекційний риніт, вегетативний риніт, гормональний риніт, лікарський риніт, атрофічний риніт та смаковий риніт. Переважно, алергічний риніт вибраний з цілорічного алергічного риніту, персистуючого алергічного риніту, сезонного алергічного риніту та пов'язаних з ним назальних та/або неназальних симптомів.

У контексті цього винаходу симптоми, пов'язані з ринітом, включають ринорею, закладеність носа, свербіж у носі, чхання, свербіж/печіння в очах, сльозотеча/очі, що сльозяться, почервоніння очей, свербіж у вухах або піднебінні, кашель, свербіж очей, надмірна сльозотеча, головний біль, стомлюваність та нездужання.

В іншому варіанті здійснення цей винахід стосується способу лікування алергічного риніту у суб'єкта-людини дитячої вікової категорії, який потребує цього, що включає назальне введення людині фармацевтичної композиції з фіксованою дозою, що містить мометазон або його сіль і олопатадин або його сіль в масовому співвідношенні від близько 1:5 до близько 1:60, або від близько 1:12 до близько 1:53, або від близько 1:13,3 до близько 1:50, або від близько 1:18 до близько 1:40, при цьому композицію вводять назально у вигляді 1 впорскування в кожную ніздрю два рази на добу. Кожне впорскування може містити олопатадин гідрохлорид, еквівалентний близько 600 мкг олопатадину і близько 25 мкг мометазон фуруату. В аспекті здійснення композицію вводять протягом приблизно 1 тижня. В іншому аспекті здійснення композицію вводять протягом близько 2 тижнів.

В одному варіанті здійснення оцінка за шкалою загальної тяжкості симптомів риніту (TNSS) у суб'єкта-людини знижується на щонайменше 40 %, переважно на щонайменше 50 % від моменту включення в дослідження після 1 або 2 тижнів лікування. В іншому варіанті здійснення оцінка за шкалою загальних очних симптомів (TOSS) у людини-суб'єкта знижується на щонайменше 30 %, переважно на щонайменше 40 % від моменту включення в дослідження після 1 або 2 тижнів лікування. В одному з аспектів винаходу оцінки за шкалою загальної тяжкості симптомів риніту (TNSS) і за шкалою загальних очних симптомів (TOSS) можуть бути визначені як миттєві, або як ретроспективні, або як й ті, й інші.

У контексті цього винаходу оцінка за шкалою загальної тяжкості симптомів риніту (TNSS) включає суму оцінок закладеності носа, ринореї, свербіння та чхання від моменту включення в дослідження до кінця лікування (наприклад, 1 або 2 тижні). Подальша оцінка за шкалою загальних очних симптомів (TOSS) включає свербіж очей, сльозотечу/очі, що сльозяться, і почервоніння очей від моменту включення в дослідження до кінця лікування.

В одному варіанті здійснення суб'єкт страждає на персистуючий алергічний риніт і лікується протягом 4 або 6 тижнів.

В іншому варіанті здійснення у суб'єкта проявляється позитивна ін'єкційна шкірна проба на

алерген. Альтернативно, у суб'єкта можуть бути позитивні аналізи крові, які вказують на алергію.

У ще одному варіанті здійснення спосіб не викликає значних пов'язаних з лікуванням небажаних явищ у суб'єкта після 1 або 2 тижнів лікування.

В іншому варіанті здійснення цей винахід стосується способу лікування сезонного алергічного риніту та/або назальних симптомів, пов'язаних із сезонним алергічним ринітом, у суб'єкта дитячої вікової категорії, який потребує цього, що включає назальне введення суб'єкту синергетичної комбінації, що містить мометазон фуруат і олопатадин гідрохлорид, причому комбінація знаходиться в формі фармацевтичної композиції, що містить мометазон фуруат і олопатадин гідрохлорид у масовому співвідношенні від близько 1:5 до близько 1:60 або від близько 1:13,3 до близько 1:53,2 (в перерахунку на еквівалентну масу вільної основи олопатадину).

В одному варіанті здійснення цей винахід стосується способу лікування алергічного риніту у людини, яка цього потребує, що включає назальне введення людині дитячої вікової категорії ефективної кількості фармацевтичної композиції з фіксованою дозою, що містить мометазон або його сіль і олопатадин або його сіль, причому (i) композицію вводять назально у вигляді 1 впорскування в кожну ніздрю людини два рази на добу, і (ii) кожне впорскування містить мометазон або його сіль і олопатадин або його сіль у масовому співвідношенні від близько 1:5 до близько 1:60 або від близько 1:13,3 до близько 1:53,2 (в перерахунку на еквівалентну масу вільної основи олопатадину). В одному варіанті здійснення кожне впорскування містить близько 665 мкг олопатадин гідрохлориду та близько 25 мкг мометазон фуруату. Спосіб може забезпечити зменшення щонайменше одного пов'язаного з лікуванням небажаного явища (наприклад, носової кровотечі та сонливості) в порівнянні з використанням мометазону або олопатадину окремо. Наприклад, спосіб може забезпечити ефективне лікування сезонного алергічного риніту та/або назальних симптомів, пов'язаних з сезонним алергічним ринітом, у суб'єкта зі зменшенням частоти випадків сонливості та носових кровотеч. В іншому варіанті здійснення спосіб може забезпечити ефективне лікування сезонного алергічного риніту та/або назальних симптомів, пов'язаних з сезонним алергічним ринітом, у суб'єкта без значної сонливості та/або індукування носових кровотеч.

В іншому варіанті здійснення цей винахід стосується способу лікування цілорічного алергічного риніту та/або назальних симптомів, пов'язаних із цілорічним алергічним ринітом, у суб'єкта дитячої вікової категорії, який потребує цього, що включає назальне введення суб'єкту комбінації (наприклад, синергетичної комбінації), що містить мометазон фуруат і олопатадин гідрохлорид, причому комбінація знаходиться в формі фармацевтичної композиції, що містить мометазон фуруат і олопатадин гідрохлорид у масовому співвідношенні від близько 1:5 до близько 1:60 або від близько 1:13,3 до близько 1:53,2 (в перерахунку на еквівалентну масу вільної основи олопатадину). В одному варіанті здійснення кожне впорскування фармацевтичної композиції забезпечує близько 665 мкг гідрохлорид олопатадину та близько 25 мкг мометазон фуруату.

В одному аспекті цього варіанту здійснення кожне впорскування містить близько 25 мкг мометазон фуруату та олопатадин гідрохлорид, еквівалентний близько 600 мкг олопатадину. В одному аспекті цього варіанту здійснення фармацевтична композиція являє собою суспензію, яка містить мометазон або його сіль в формі частинок і олопатадин або його сіль в розчині. В одному аспекті цього варіанту здійснення композицію вводять протягом щонайменше 1 тижня у вигляді 1 впорскування в кожну ніздрю два рази на добу. У ще одному аспекті цього варіанту здійснення алергічний риніт вибраний з цілорічного алергічного риніту, персистуючого алергічного риніту, сезонного алергічного риніту та пов'язаних з ними назальних та/або неназальних симптомів. У переважному аспекті алергічний риніт являє собою сезонний алергійний риніт та/або пов'язані з ним назальні симптоми. У ще одному аспекті цього варіанту здійснення (i) оцінка за шкалою загальної тяжкості симптомів риніту (TNSS) у людини знижується на щонайменше 50 % від моменту включення в дослідження після 2 тижнів лікування, та/або (ii) оцінка за шкалою загальних очних симптомів (TOSS) у людини знижується на щонайменше 40 % від моменту включення в дослідження після 2 тижнів лікування, та/або (iii) у людини не спостерігається значних пов'язаних з лікуванням небажаних явищ після 2 тижнів лікування. В одному з аспектів зазначеного варіанту здійснення у людини проявляється позитивна ін'єкційна шкірна проба на алерген. В одному з аспектів зазначеного варіанту здійснення пов'язані з лікуванням побічні ефекти включають сонливість або носову кровотечу або їх комбінацію.

Інший варіант здійснення являє собою спосіб лікування алергічного риніту у суб'єкта дитячої вікової категорії, при якому у людини проявляється позитивна ін'єкційна шкірна проба на алерген. Ін'єкційна шкірна проба може бути проведена шляхом уколу шкіри голкою або шпилькою, яка містить невелику кількість алергену амброзії. В одному варіанті перед введенням комбінації олопатадину і мометазону, як описано в цьому документі, на суб'єкті проводили ін'єкційну шкірну пробу, в результаті якої діаметр алергічної папули був на щонайменше 3 мм більше, ніж у негативного контролю, як-от фізіологічний розчин.

Способи лікування, описані в цьому документі, можна застосовувати відносно суб'єкта дитячої вікової категорії без прояву у суб'єкта будь-яких значних пов'язаних з лікуванням небажаних явищ, наприклад, після 1 або 2 тижнів лікування.

У контексті цього винаходу пов'язані з лікуванням побічні ефекти можуть включати, але не обмежуються ними, хвороби очей (наприклад, кон'юнктивіт), шлунково-кишкові розлади (наприклад, здуття живота, діарею, диспепсію, дисфагію та виразку шлунка, гемороїдальні кровотечі, гіперхлоргідрію, нудоту і блювоту, та зубний біль), загальні розлади (наприклад, втому, місцевий набряк, периферичний набряк, біль і гіпертермію), інфекції та паразитарні захворювання (наприклад, герпес ротової порожнини та інфекцію верхніх дихальних шляхів), травми, отруєння та ускладнення, викликані проведенням дослідних процедур, порушення з боку скелетно-м'язової та сполучної тканини (наприклад, артралгію), розлади нервової системи (наприклад, порушення уваги, запаморочення, дисгевзію, сонливість і головний біль), порушення з боку репродуктивної системи і молочних залоз (наприклад, дисменорею), порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння (наприклад, епістаксис, сухість у горлі, задишку, носову кровотечу, закладеність носа, дискомфорт у носі, кровотечу з дихальних шляхів, ринорею, подразнення горла та синдром кашлю верхніх дихальних шляхів), порушення з боку шкіри і підшкірних тканин (наприклад, висип і кропив'янку).

В іншому варіанті здійснення цей винахід стосується способу лікування сезонного алергічного риніту та/або назальних симптомів, пов'язаних із сезонним алергічним ринітом, у суб'єкта дитячої вікової категорії, який потребує цього, що включає назальне введення суб'єкту синергетичної комбінації, що містить мометазон фуруат і олопатадин гідрохлорид, причому комбінація знаходиться в формі фармацевтичної композиції, що містить мометазон фуруат і олопатадин гідрохлорид у масовому співвідношенні від близько 1:5 до близько 1:60 або від близько 1:13,3 до близько 1:53,2 (в перерахунку на еквівалентну масу вільної основи олопатадину). В одному варіанті здійснення кожне впорскування фармацевтичної композиції забезпечує близько 665 мкг гідрохлорид олопатадину та близько 25 мкг мометазон фуруату.

а) Фармацевтичну композицію з фіксованою дозою, що містить мометазон або його сіль і олопатадин або його сіль, можна вводити назально суб'єкту дитячої вікової категорії у вигляді 1 впорскування в кожную ніздрю два рази на добу протягом періоду щонайменше 1 тижня або 2 тижнів.

В іншому варіанті здійснення цей винахід стосується способу лікування сезонного алергічного риніту та/або назальних симптомів, пов'язаних з сезонним алергічним ринітом, у людини дитячої вікової категорії, яка потребує цього, що включає назальне введення людині синергетичної комбінації, що містить мометазон фуруат і олопатадин гідрохлорид, при чому комбінація знаходиться в формі фармацевтичної композиції, що містить мометазон фуруат в формі частинок і олопатадин гідрохлорид у розчині в масовому співвідношенні від близько 1:13,3 до близько 1:53,2 (в перерахунку на еквівалентну масу вільної основи олопатадину), і при цьому композицію вводять у вигляді 1 впорскування в кожную ніздрю людини два рази на добу протягом щонайменше 1 тижня, причому спосіб забезпечує зменшення щонайменше одного небажаного явища. В одному аспекті цього здійснення композицію вводять два рази на добу протягом 2 тижнів. В іншому аспекті цього варіанту здійснення кожне впорскування містить близько 25 мкг мометазон фуруату і близько 665 мкг олопатадин гідрохлориду. У ще одному аспекті цього варіанту здійснення (i) оцінка за шкалою загальної тяжкості симптомів риніту (TNSS) у людини знижується на щонайменше 50 % від моменту включення в дослідження після 2 тижнів лікування, та/або (ii) оцінка за шкалою загальних очних симптомів (TOSS) у людини знижується на щонайменше 40 % від моменту включення в дослідження після 2 тижнів лікування, та/або (iii) у людини не спостерігається значних пов'язаних з лікуванням небажаних явищ після 2 тижнів лікування. В одному з аспектів зазначеного варіанту здійснення у людини проявляється позитивна ін'єкційна шкірна проба на алерген. Переважно, пов'язані з лікуванням побічні ефекти включають сонливість, або носову кровотечу, або їх комбінацію.

В одному з аспектів винаходу фармацевтичну композицію з фіксованою дозою можна вводити протягом приблизно 1 тижня, 2 тижнів, 4 тижнів, 6 тижнів або 8 тижнів. Переважно фармацевтичну композицію з фіксованою дозою вводять у вигляді 1 впорскування в кожную ніздрю суб'єкта-людини дитячої вікової категорії два рази на добу протягом від 1 тижня до 2 тижнів. В іншому аспекті здійснення кожне впорскування композиції містить олопатадин гідрохлорид, еквівалентний близько 600 мкг олопатадину і близько 25 мкг мометазон фуруату. Переважно кожне впорскування композиції містить близько 665 мкг олопатадин гідрохлориду (еквівалентно близько 600 мкг олопатадину) і близько 25 мкг мометазон фуруату. У ще одному аспекті композиція не має неприємного запаху і смаку. У ще одному аспекті здійснення оцінка за шкалою загальної тяжкості симптомів риніту (TNSS) у суб'єкта-людини знижується на щонайменше 40 % або щонайменше 50 % від моменту включення в дослідження після 1 або 2 тижнів лікування. У ще одному аспекті здійснення оцінка за шкалою загальних очних симптомів (TOSS) у людини знижується на щонайменше 30 % або щонайменше 40 % від моменту включення в дослідження після 1 або 2 тижнів лікування. У ще одному аспекті здійснення зазначений спосіб забезпечує зниження пов'язаних з лікуванням небажаних явищ. Переважно, пов'язані з лікуванням побічні ефекти включають сонливість, або носову кровотечу, або їх комбінацію. У ще одному аспекті здійснення суб'єкт-людина являє собою пацієнта, у якого виявляється позитивна ін'єкційна шкірна проба на алерген.

В одному аспекті цього винахід стосується застосування мометазону або його солі та олопатадину

або його солі в масовому співвідношенні від близько 1:5 до близько 1:60 або від близько 1:12 до близько 1:53 у виробництві фармацевтичної композиції з фіксованою дозою згідно винаходу для лікування алергічного риніту у суб'єкта дитячої вікової категорії, який потребує в цього. В одному аспекті фармацевтична композиція з фіксованою дозою являє собою суспензію, в якій мометазон або його сіль присутній у формі частинок (наприклад, із середнім розміром частинок від близько 1 до близько 20 мкм або від близько 1 до близько 15 мкм) і олопатадин або його сіль присутній у розчиненій формі. У ще одному аспекті композиція не має неприємного запаху і смаку. В одному варіанті здійснення кожне впорскування фармацевтичної композиції забезпечує близько 665 мкг гідрохлорид олопатадину та близько 25 мкг мометазон фуруату.

В окремому варіанті здійснення цей винахід стосується способу зменшення симптомів, пов'язаних з ринітом, у суб'єкта дитячої вікової категорії, який потребує цього, причому цей спосіб включає назальне введення суб'єкту ефективної кількості фармацевтичної композиції з фіксованою дозою, що містить мометазон або його сіль і олопатадин або його сіль в масовому співвідношенні від близько 1:5 до близько 1:60 або від близько 1:12 до близько 1:53 протягом близько 1 або 2 тижнів.

У ще одному варіанті здійснення цей винахід стосується способу зменшення симптомів, пов'язаних з алергічним ринітом, у людини дитячої вікової категорії, яка потребує цього, що включає назальне введення людині ефективної кількості фармацевтичної композиції з фіксованою дозою, що містить мометазон або його сіль і олопатадин або його сіль, причому (i) композицію вводять назально у вигляді 1 впорскування в кожную ніздрю людини два рази на добу, і (ii) кожне впорскування містить мометазон або його сіль і олопатадин або його сіль у масовому співвідношенні від близько 1:5 до близько 1:60 або від близько 1:12 до близько 1:53 протягом близько 1 або 2 тижнів, (у перерахунку на еквівалентну масу вільної основи олопатадину) і при цьому композицію вводять у вигляді 1 впорскування в кожную ніздрю людини два рази на добу протягом щонайменше 1 тижня, причому спосіб забезпечує зменшення щонайменше одного небажаного явища. В одному аспекті цього варіанту здійснення кожне впорскування містить близько 25 мкг мометазон фуруату та олопатадин гідрохлорид, еквівалентний близько 600 мкг олопатадину. В одному аспекті цього варіанту здійснення фармацевтична композиція являє собою суспензію, яка містить мометазон або його сіль в формі частинок і олопатадин або його сіль в розчині. В одному аспекті цього варіанту здійснення композицію вводять протягом щонайменше 1 тижня у вигляді 1 впорскування в кожную ніздрю два рази на добу. У ще одному аспекті цього варіанту здійснення алергічний риніт вибраний з цілорічного алергічного риніту, переметуючого алергічного риніту, сезонного алергічного риніту та пов'язаних з ними назальних та/або неназальних симптомів. У переважному аспекті алергічний риніт являє собою сезонний алергійний риніт та/або пов'язані з ним назальні симптоми. У ще одному аспекті цього варіанту здійснення (i) оцінка за шкалою загальної тяжкості симптомів риніту (TNSS) у людини знижується на щонайменше 50 % від моменту включення в дослідження після 2 тижнів лікування, та/або (ii) оцінка за шкалою загальних очних симптомів (TOSS) у людини знижується на щонайменше 40 % від моменту включення в дослідження після 2 тижнів лікування, та/або (iii) у людини не спостерігається значних пов'язаних з лікуванням небажаних явищ після 2 тижнів лікування. В одному з аспектів зазначеного варіанту здійснення у людини проявляється позитивна ін'єкційна шкірна проба на алерген. В одному аспекті зазначеного варіанту здійснення симптоми включають ринорею, закладеність носа, свербіж у носі, чхання, свербіж/печіння в очах, слъозотеча/очі, що слъозяться, почервоніння очей, свербіж у вухах або піднебінні, кашель, свербіж очей, надмірна слъозотеча, головний біль, втома і нездужання. У ще одному аспекті здійснення пов'язані з лікуванням побічні ефекти включають сонливість або носову кровотечу, або їх комбінацію.

Введення фармацевтичної композиції може забезпечити полегшення одного або більше симптомів алергічного риніту (як-от назальні симптоми або очні симптоми) у суб'єкта дитячої вікової категорії швидше (наприклад, початок дії менше ніж через 30 хвилин, наприклад, протягом близько 15 хвилин, наприклад, протягом 10 хвилин), ніж назальне введення мометазону або його солі, або олопатадину або його солі в монотерапії. В іншому варіанті здійснення введення може забезпечити полегшення одного або більше симптомів алергічного риніту (як-от назальні симптоми) у суб'єкта, який піддався впливу в камері впливу факторів навколишнього середовища (ЕЕС) (як-от пилок амброзії в концентрації 3500 ± 500 частинок/м³ протягом 6 годин) швидше (наприклад, початок дії менше ніж 15 хвилин, наприклад, протягом близько 10 хвилин), ніж назальне введення мометазону або його солі, або олопатадину або його солі в монотерапії.

Ще один варіант здійснення являє собою спосіб забезпечення більш швидкого початку полегшення симптомів, пов'язаних з алергічним ринітом, у суб'єкта-людини дитячої вікової категорії, який потребує цього, що включає назальне введення два рази на добу у вигляді одного впорскування в кожную ніздрю фармацевтичної композиції з фіксованою дозою, що містить мометазон або його сіль (наприклад, мометазон фуруат) і олопатадин або його сіль (наприклад, олопатадин гідрохлорид). Цей спосіб може забезпечити більш швидке полегшення одного або більше симптомів у порівнянні з введенням тільки мометазону або його солі, або тільки олопатадину або його солі. Кожне впорскування може містити мометазон або його сіль, і олопатадин або його сіль в масовому

співвідношенні від близько 1:5 до близько 1:60 (наприклад, масове співвідношення від близько 1:12 до близько 1:53, від близько 1:13,3 до близько 1:50 або від близько 1:18 до близько 1:40) (в розрахунку на еквівалентну масу вільної основи олопатадину) (наприклад, кожне вприскування містить близько 12,5 мкг, близько 25 мкг, близько 37,5 мкг, близько 50 мкг або близько 62,5 мкг мометазону або його солі (наприклад, близько 50 мкг мометазон фууроату) і олопатадин гідрохлорид, еквівалентний близько 300 мкг, близько 450 мкг, близько 600 мкг, близько 750 мкг або близько 900 мкг олопатадину (наприклад, близько 665 мкг олопатадин гідрохлориду)). В одному варіанті здійснення кожне вприскування фармацевтичної композиції забезпечує близько 665 мкг гідрохлорид олопатадину та близько 25 мкг мометазон фууроату. Введення може забезпечити зменшення від одного або більше симптомів протягом 30 хвилин, наприклад, протягом 15 хвилин або протягом 10 хвилин. В іншому варіанті здійснення винаходу введення може забезпечити полегшення одного або більше симптомів алергічного риніту (як-от назальні симптоми) у суб'єкта, який піддався впливу в камері впливу факторів навколишнього середовища (ЕЕС) (як-от пилок амброзії в концентрації 3500 ± 500 частинок/м³ протягом 6 годин) менше ніж 15 хвилин, наприклад, протягом близько 10 хвилин.

Ще один варіант здійснення являє собою спосіб лікування суб'єкта-людини дитячої вікової категорії, який страждає на алергічний риніт, що включає етап введення суб'єкту фармацевтичної композиції для назального введення два рази на добу у вигляді одного вприскування в кожную ніздрю, причому (i) фармацевтична композиція забезпечує початок дії протягом 15 хвилин для лікування алергічного риніту та (ii) кожне вприскування фармацевтичної композиції містить близько 25 мкг мометазон фууроату і близько 665 мкг олопатадин гідрохлориду.

Ще одним варіантом здійснення є спосіб лікування суб'єкта-людини дитячої вікової категорії, який страждає на алергічний риніт, що включає такі етапи:

(а) призначення суб'єкту дитячої вікової категорії фармацевтичної композиції з фіксованою дозою для назального введення два рази на добу у вигляді одного вприскування в кожную ніздрю, причому фармацевтична композиція з фіксованою дозою містить мометазон або його сіль (наприклад, мометазон фууроат) і олопатадин або його сіль (наприклад, олопатадин гідрохлорид), і кожне вприскування містить мометазон або його сіль та олопатадин або його сіль в масовому співвідношенні від близько 1:5 до близько 1:60 (наприклад, у масовому співвідношенні від близько 1:12 до близько 1:53, від близько 1:13,3 до близько 1:50 або від близько 1:18 до близько 1:40) (в розрахунку на еквівалентну масу вільної основи олопатадину) (наприклад, кожне вприскування містить близько 12,5 мкг, близько 25 мкг, близько 37,5 мкг, близько 50 мкг або близько 62,5 мкг мометазону або його солі (наприклад, близько 50 мкг мометазон фууроату) і олопатадин гідрохлорид, еквівалентно близько 300 мкг, близько 450 мкг, близько 600 мкг, близько 750 мкг або близько 900 мкг олопатадину (наприклад, близько 665 мкг олопатадин гідрохлориду)),

при цьому призначення виконується відповідно до (i) маркетингу фармацевтичної композиції як (А) такої, що забезпечує більш швидкий початок дії (наприклад, початок дії протягом менше 30 хвилин, наприклад, протягом 15 хвилин, наприклад, протягом 10 хвилин) для полегшення одного або більше симптомів (наприклад, назальних симптомів) алергічного риніту, ніж назальне введення мометазону або його солі (наприклад, 25 мкг мометазон фууроату) або олопатадину або його солі (наприклад, 665 мкг олопатадину гідрохлориду) в монотерапії, (В) такої, що забезпечує полегшення одного або більше симптомів алергічного риніту протягом 15 хвилин (або 30 хвилин), та (ii) діагнозу суб'єкта-людини, який страждає на алергічний риніт, або (С) такої, що забезпечує більш швидкий початок дії (наприклад, протягом 15 хвилин, наприклад, протягом близько 10 хвилин) для полегшення одного або більше симптомів (наприклад, назальних симптомів) алергічного риніту у суб'єктів, які зазнали впливу в камері впливу факторів навколишнього середовища (ЕЕС) (наприклад, пилом амброзії з концентрацією 3500 ± 500 часток/м³ протягом 6 годин), ніж назальне введення мометазону або його солі, або олопатадину або його солі в монотерапії. (D) такої, що забезпечує полегшення одного або більше симптомів алергічного риніту (наприклад, назальних симптомів) у суб'єктів, які зазнали впливу в камері впливу факторів навколишнього середовища (ЕЕС) (наприклад, пилом амброзії з концентрацією 3500 ± 500 часток/м³ протягом 6 годин) протягом 15 хвилин, наприклад, протягом близько 10 хвилин; і

(b) введення призначеної фармацевтичної композиції суб'єкту. В одному переважному варіанті здійснення кожне вприскування фармацевтичної композиції з фіксованою дозою забезпечує 25 мкг мометазон фууроату та 665 мкг олопатадин гідрохлориду.

Ще один варіант здійснення являє собою спосіб лікування суб'єкта-людини дитячої вікової категорії, який страждає на алергічний риніт (наприклад, на сезонний алергічний риніт, цілорічний алергічний риніт), що включає етап введення суб'єкту призначеної фармацевтичної композиції з фіксованою дозою для назального введення два рази на добу у вигляді одного вприскування у кожную ніздрю, причому фармацевтична композиція з фіксованою дозою містить мометазон або його сіль, (наприклад, мометазон фууроат) і олопатадин або його сіль (наприклад, олопатадин гідрохлорид), і кожне вприскування містить мометазон або його сіль, і олопатадин або його сіль в масовому співвідношенні від близько 1:5 до близько 1:60 (наприклад, масове співвідношення від близько 1:12 до

близько 1:53, від близько 1:13,3 до близько 1:50 або від близько 1:18 до близько 1:40) (в розрахунку на еквівалентну масу вільної основи олопатадину) (наприклад, кожне впорскування містить близько 12,5 мкг, близько 25 мкг, близько 37,5 мкг, близько 50 мкг або близько 62,5 мкг мометазону або його солі (наприклад, близько 50 мкг мометазон фууроату) і олопатадин гідрохлорид, еквівалентний близько 300 мкг, близько 450 мкг, близько 600 мкг, близько 750 мкг або близько 900 мкг олопатадину (наприклад, близько 665 мкг олопатадин гідрохлориду)). Фармацевтична композиція призначається відповідно до (а) маркетингу фармацевтичної композиції як (А) така, що забезпечує більш швидкий початок дії (наприклад, початок дії протягом менше 30 хвилин, наприклад, протягом 15 хвилин, наприклад, протягом 10 хвилин) для полегшення симптомів (наприклад, назальних симптомів) алергічного риніту, ніж назальне введення мометазону або його солі (наприклад, 50 мкг мометазон фууроату) або олопатадину або його солі (наприклад, 665 мкг олопатадин гідрохлориду) в монотерапії, (В) така, що забезпечує полегшення одного або більше симптомів алергічного риніту протягом 15 хвилин (або 30 хвилин), і (b) діагнозу пацієнта, який страждає на алергічний риніт. В одному переважному варіанті здійснення кожне впорскування фармацевтичної композиції з фіксованою дозою забезпечує 25 мкг мометазон фууроату та 665 мкг олопатадин гідрохлориду.

Інший варіант здійснення стосується способу зменшення кількості еозинофілів у назальному лаважі суб'єкта дитячої вікової категорії шляхом назального введення ефективної кількості фармацевтичної композиції з фіксованою дозою, що містить мометазон або його сіль і олопатадин або його сіль у масовому співвідношенні від близько 1:5 до близько 1:60 (в перерахунку на еквівалентну масу вільної основи олопатадину), при цьому спосіб забезпечує більше зниження кількості еозинофілів, ніж те, що забезпечується мометазоном або його сіллю або олопатадином або його сіллю при застосуванні у вигляді монотерапії. Кількість еозинофілів можна визначити будь-яким відомим способом, наприклад, за допомогою гемоцитометра. В одному варіанті здійснення спосіб включає назальне введення в вигляді одного впорскування фармацевтичної композиції в кожную ніздрю два рази на добу, причому кожне впорскування містить 25 мкг мометазон фууроату та 665 мкг олопатадин гідрохлориду.

Ще один варіант здійснення стосується способу зменшення загальної кількості клітин в назальному лаважі шляхом назального введення суб'єкту дитячої вікової категорії ефективної кількості фармацевтичної композиції з фіксованою дозою, що містить мометазон або його сіль і олопатадин або його сіль у масовому співвідношенні від близько 1:5 до близько 1:60 (в перерахунку на еквівалентну масу вільної основи олопатадину), при цьому спосіб забезпечує більше зниження загальної кількості клітин, ніж те, що забезпечується мометазоном або його сіллю, або олопатадином або його сіллю при застосуванні у вигляді монотерапії. В одному варіанті здійснення спосіб включає назальне введення в вигляді одного впорскування фармацевтичної композиції в кожную ніздрю два рази на добу, причому кожне впорскування містить 25 мкг мометазон фууроату та 665 мкг олопатадин гідрохлориду.

У контексті цього винаходу кількість еозинофілів і загальну кількість клітин можна виміряти за допомогою різних інструментів, як-от гемоцитометр. Реакцію на чхання можна визначити за допомогою таких інструментів, як плетизмографія всього тіла (Buxco Research Systems, Вілмінгтон, Північна Кароліна, США).

У контексті цього винаходу фармацевтична композиція з фіксованою дозою, яка містить мометазон або його сіль, олопатадин або його сіль, переважно поставляється в формі назального спрею з однією або більше фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами (наприклад, хелатуючими агентами, консервантами, буфером, поверхнево-активними речовинами, фізіологічним агентом, агентами, які маскують смак, суспендуєчими агентами, зволожувачами, антиоксидантами та розчинниками) в контейнері й наборі, що містить інструкції з його застосування та введення. Фармацевтична композиція може, наприклад, мати будь-яку з композицій, описаних у міжнародній заявці на патент № РСТ/ІВ2014/064251, поданій 4 вересня 2014 р., заявці на патент США № 14/483837, поданій 11 вересня 2014 р., заявці на патент США № 14/662128, поданій 18 березня 2015 р., заявці на патент США № 15/183534, поданій 15 червня 2016 р., і заявці на патент США № 15/210692, поданій 14 липня 2016 р., кожна з яких включена в цей документ за допомогою посилання в повному обсязі.

Фармацевтичну композицію можна вводити назально за допомогою пристрою для назального спрею (наприклад, пристрою, здатного доставляти аерозоль у ніздрі суб'єкта для місцевого впливу на слизову оболонку носа).

Фармацевтичні композиції

Фармацевтична композиція може містити ефективну кількість мометазону або його солі та олопатадину або його солі. Ефективна кількість мометазону або його солі може знаходитися в діапазоні від близько 0,01 мг до близько 10 мг, або переважно від близько 0,02 мг до близько 5 мг. Ефективна кількість олопатадину або його солі у фармацевтичній композиції може знаходитися в діапазоні від близько 0,05 мг до близько 20 мг, або переважно від близько 0,1 мг до близько 15 мг.

Для щоденного введення через ніс ефективна кількість мометазону або його солі у

фармацевтичній композиції може знаходитися в діапазоні від близько 10 мкг до близько 500 мкг, або переважно від близько 20 мкг до близько 400 мкг, а для олопатадину або його солі може знаходитися в діапазоні від близько 50 мкг до близько 7000 мкг, або переважно від близько 100 мкг до близько 5400 мкг.

У контексті цього документу термін "середній розмір частинок" (або використовуваний як синонім термін "середнє значення розміру частинок") стосується розподілу частинок, де близько 50 % об. усіх виміряних частинок мають розмір менший, ніж задане середнє значення розміру частинок, і близько 50 % об. усіх виміряних частинок мають розмір частинок, що перевищує задане середнє значення розміру частинок. Це може бути визначено терміном " D_{50} " або " $d_{(0,5)}$ " - Середній розмір частинок може бути визначений з використанням різних технологій, як-от мікроскопія, лазерна дифракція, фотонна кореляційна спектроскопія (PCS) і метод Култера.

Термін " $C_{\max}$ " означає максимальну концентрацію лікарського засобу (наприклад, мометазону або олопатадину) в плазмі крові.

Термін " $T_{\max}$ " означає час, при якому досягається пікова (максимальна) концентрація лікарського засобу в плазмі крові.

Термін " $AUC_{0-\infty}$ " являє собою середню площу під кривою "концентрація в плазмі - час", екстрапольовану на нескінченність. Вона розраховується як середнє арифметичне площі під кривою залежності концентрація-час від моменту часу 0, екстрапольованого до нескінченності.

Термін " $AUC_{\text{тау}}$ " являє собою площу під кривою залежності концентрації лікарського засобу в плазмі, сироватці або крові від часу, досягнутої цієї дози протягом одного інтервалу між введеннями препарату в рівноважному стані. Площа під кривою вимірюється протягом часу тау в рівноважному стані, де тау являє собою інтервал між введеннями препарату.

Термін "гідроколоїд" стосується колоїдної системи, в якій гідрофільні колоїдні частинки (наприклад, гідрофільні полімери) диспергуються у воді. Гідроколоїдна система може існувати в гелевому стані або в зольному (рідкому) стані. У суспензійних композиціях гідроколоїди діють як загущуючі, стабілізуючі та суспендуєчі агенти. Необмежуючі приклади гідроколоїдів включають ксантанову камедь, гуміарабік, гуарову камедь, камедь бобів ріжкового дерева, альгінат, крохмаль, агар-агар, каррагінан, желатин, суміш мікрокристалічної целюлози (МКЦ) і натрій-карбоксиметилцелюлози (натрій-КМЦ) (наприклад, Avicel RC591® (доступний від FMC Biopolymer, Філадельфія, Пенсильванія), суміш МКЦ і натрій-КМЦ з вмістом натрію МКЦ 8,3-13,8 %) та похідні целюлози (наприклад, натрій-карбоксиметилцелюлозу). Переважно гідроколоїд містить ксантанову камедь або натрій-карбоксиметилцелюлозу.

Деякі варіанти здійснення цього винаходу забезпечують композиції, що містять натрій-карбоксиметилцелюлозу. У деяких варіантах здійснення композиції містять від близько 0,08 до близько 2 % натрій-карбоксиметилцелюлозу. У деяких варіантах здійснення композиції містять від близько 0,1 % мас/мас, до близько 1,5 % мас/мас, натрій-карбоксиметилцелюлози. У деяких варіантах здійснення композиції містять від близько 0,12 % мас/мас, до близько 1 % мас/мас, натрій-карбоксиметилцелюлози. У деяких варіантах здійснення композиції містять від близько 0,15 % мас/мас, до близько 0,75 % мас./мас. натрій-карбоксиметилцелюлози. У деяких варіантах здійснення композиції містять близько 0,083 % мас/мас, натрій-карбоксиметилцелюлози. У деяких варіантах здійснення композиції містять 0,0830 % мас./мас. натрій-карбоксиметилцелюлози. У деяких варіантах здійснення композиції містять близько 0,1 % мас./мас. натрій-карбоксиметилцелюлози. У деяких варіантах здійснення композиції містять 0,0996 % мас./мас. натрій-карбоксиметилцелюлози. У деяких варіантах здійснення композиції містять близько 0,7 % мас./мас. натрій-карбоксиметилцелюлози. У деяких варіантах здійснення композиції містять 0,6656 % мас./мас. натрій-карбоксиметилцелюлози.

Термін "контейнер" стосується однодозового контейнеру або багатодозового контейнеру. Придатні однодозові контейнери або багатодозові контейнери включають, але не обмежуються ними, скло, алюміній, поліпропілен або поліетилен високої щільності, наприклад, поліетиленові контейнери високої щільності, виготовлені з використанням технології виготовлення "видування-фасування-запаювання". В одному варіанті здійснення контейнер являє собою пристрій для розпорошення, який доставляє фармацевтичну композицію в формі дрібнодисперсного туману. Пристрій для розпорошення, як правило, містить контейнер, який містить фармацевтичну композицію, насос, герметично закритий (наприклад, герметично зв'язаний) з контейнером, знімний привід, який приймає верхню частину насоса, і знімну кришку, з'єднану з контейнером і приводом.

Ще один варіант здійснення являє собою стабільну фармацевтичну композицію з фіксованою дозою в формі суспензії (наприклад, яка міститься в контейнері) для назального введення людині дитячої вікової категорії, що містить мометазон фураат моногідрат, олопатадин гідрохлорид і гідроколоїд, який містить натрій-карбоксиметилцелюлозу в концентрації близько 0,5 % мас/мас, композиції, причому композиція має рН від близько 3,5 до близько 3,9.

У подальшому варіанті здійснення стабільна водна фармацевтична композиція з фіксованою дозою міститься в пристрої для розпорошення, і при доставці спрею з композиції в ніс людини виходить форма розпорошення, що має найбільшу вісь 15-75 мм, найкоротшу вісь 10-65 мм, і

еліптичність 1-2.

Один варіант здійснення являє собою стабільну водну фармацевтичну композицію з фіксованою дозою, що містить мометазон фуруат моногідрат, олопатадин гідрохлорид і, необов'язково, гідроколоїд, що міститься в пристрої для розпорошення, причому кожне впорскування водної фармацевтичної композиції забезпечує (i) мометазон фуруат моногідрат, еквівалентний близько 50 мкг мометазон фуруату, і (ii) олопатадин гідрохлорид, еквівалентний близько 600 мкг олопатадину.

Ще один варіант здійснення являє собою стабільну водну фармацевтичну композицію з фіксованою дозою, що містить мометазон фуруат моногідрат, олопатадин гідрохлорид і, необов'язково, гідроколоїд, що міститься в пристрої для розпорошення, причому кожне впорскування водної фармацевтичної композиції забезпечує (i) мометазон фуруат моногідрат, еквівалентний близько 25 мкг мометазон фуруату, і (ii) олопатадину гідрохлорид, еквівалентний близько 600 мкг олопатадину.

В одному варіанті здійснення цей винахід стосується стабільної водної суспензійної фармацевтичної композиції з фіксованою дозою (наприклад, яка міститься в контейнері) для назального введення людині дитячої вікової категорії, причому композиція містить (1) близько 0,025 % мас./мас, мометазон фуруат моногідрату, (2) близько 0,665 % мас./мас. олопатадин гідрохлориду, (3) гідроколоїд, вибраний з близько 0,3 % мас./мас. ксантанової камеді та близько 0,5 % мас./мас. натрій-карбоксиметилцелюлози, (4) близько 0,02 % мас./мас, бензалконію хлориду, (5) близько 0,4 % мас./мас, хлориду натрію, (6) близько 0,01 % мас./мас, динатрію едетату, (7) близько 0,94 % мас./мас, гептагідрату фосфату натрію та (8) близько 0,01 % мас./мас, полісорбату 80.

Інший варіант здійснення являє собою стабільну водну суспензійну фармацевтичну композицію з фіксованою дозою (наприклад, яка міститься в контейнері) для назального введення людині дитячої вікової категорії, причому композиція містить (1) близько 0,050 % мас./мас, мометазон фуруат моногідрату, (2) близько 0,665 % мас./мас, олопатадин гідрохлориду, (3) гідроколоїд, вибраний з близько 0,3 % мас./мас, ксантанової камеді та близько 0,5 % мас./мас. натрій-карбоксиметилцелюлози, (4) близько 0,02 % мас./мас. бензалконію хлориду, (5) близько 0,4 % мас./мас. хлориду натрію, (6) близько 0,01 % мас./мас, динатрію едетату, (7) близько 0,94 % мас./мас, гептагідрату фосфату натрію і (8) близько 0,01 % мас./мас, полісорбату 80.

Ще один варіант здійснення являє собою стабільну водну суспензійну фармацевтичну композицію з фіксованою дозою (наприклад, яка міститься в контейнері) для назального введення людині дитячої вікової категорії, причому композиція містить (1) близько 0,025 % мас./мас, мометазон фуруат моногідрату, (2) близько 0,665 % мас./мас, олопатадин гідрохлориду, (3) гідроколоїд, вибраний з близько 0,3 % мас./мас, ксантанової камеді та близько 0,5 % мас./мас, натрій-карбоксиметилцелюлози, (4) від близько 1 % мас./мас, до близько 1,2 % мас./мас. суміші мікрокристалічної целюлози і натрій-карбоксиметилцелюлози, (5) близько 0,02 % мас./мас. бензалконію хлориду, (6) близько 0,4 % мас./мас. хлориду натрію, (7) близько 0,01 % мас./мас, динатрію едетату, (8) близько 0,94 % мас./мас, гептагідрату фосфату натрію і (9) близько 0,01 % мас./мас, полісорбату 80. Ще один варіант здійснення являє собою стабільну водну суспензійну фармацевтичну композицію з фіксованою дозою (наприклад, яка міститься в контейнері) для назального введення людині дитячої вікової категорії, причому композиція містить (1) близько 0,050 % мас./мас, мометазон фуруат моногідрату, (2) близько 0,665 % мас./мас. олопатадин гідрохлориду, (3) гідроколоїд, вибраний з близько 0,3 % мас./мас. ксантанової камеді та близько 0,5 % мас./мас. натрій-карбоксиметилцелюлози, (4) від близько 1 % мас./мас. до близько 1,2 % мас./мас. суміші мікрокристалічної целюлози і натрій-карбоксиметилцелюлози, (5) близько 0,02 % мас./мас, бензалконію хлориду, (6) близько 0,4 % мас./мас, хлориду натрію, (7) близько 0,01 % мас./мас. динатрію едетату, (8) близько 0,94 % мас./мас. гептагідрату фосфату натрію і (9) близько 0,01 % мас./мас, полісорбату 80.

Ще один варіант здійснення являє собою стабільну суспензію, яка підходить для назального введення людині дитячої вікової категорії, що містить (a) водний розчинник, (b) частки мометазон фуруату, суспендовані в розчиннику, причому частки мають середній розмір від близько 1 до близько 20 мкм, (c) олопатадин гідрохлорид, розчинений у розчиннику, і (d) гідроколоїд, при цьому суспензія має в'язкість в діапазоні від близько 20 сП до близько 150 сП. В одному переважному варіанті здійснення суспензія має рН близько 3,5-3,9 і осмоляльність в діапазоні від близько 250 мОсм/кг до близько 350 мОсм/кг. В одному варіанті здійснення винаходу суспензія додатково містить хелатуючий агент, консервант, буфер, поверхнево-активну речовину, ізотонічний агент і, необов'язково, агент, який регулює рН.

Переважно суспензії згідно з цим винаходом мають тільки одну фазу (тобто вони переважно являють собою однофазну суспензію).

У додатковому варіанті здійснення цей винахід стосується стабільної водної фармацевтичної композиції з фіксованою дозою (наприклад, яка міститься в контейнері) для назального введення, що містить від близько 0,025 % мас./мас. до близько 0,05 % мас./мас, мометазону або його солі та від близько 0,5 % мас./мас. до близько 0,8 % мас./мас, олопатадину або його солі для лікування риніту у людини, яка потребує цього.

Будь-яка з вищезгаданих фармацевтичних композицій, що містять мометазон або його сіль і олопатадин або його сіль, може використовуватися в вищезазначених способах, як-от спосіб лікування алергічного риніту.

В іншому варіанті здійснення цей винахід стосується набору, який містить стабільну водну фармацевтичну композицію з фіксованою дозою, яка міститься в контейнері, для назального введення і листок-вкладиш, що містить інструкції із застосування фармацевтичної композиції.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС СУТНОСТІ ВИНАХОДИ Визначення

Використовувані в цьому документі терміни визначені наступним чином. Якщо визначення, викладене в цій заявці, і визначення, викладене раніше в попередній заявці, за якою ці заявки витребовують пріоритет, суперечать один одному, визначення в цій заявці має переважну силу.

Термін "початок дії" являє собою момент, коли пацієнти можуть розумно очікувати значного зниження симптомів їх алергічного риніту (наприклад, значуще зниження ретроспективної оцінки за шкалою загальних симптомів риніту (rTNSS), миттєвої оцінки за шкалою загальних симптомів риніту (iTNSS) або ретроспективної оцінки за шкалою загальних очних симптомів (rTOSS)). За статистикою, це перша часова точка після початку лікування, коли лікарський засіб демонструє зміну більшу, ніж лікування плацебо від моменту включення в дослідження в первинній кінцевій точці ефективності. Ця статистично значуща різниця між лікарським засобом і плацебо підтримується протягом деякого періоду (наприклад, протягом 4 годин), починаючи з цього моменту. Див, "Guidance for Industry, Allergic Rhinitis: Clinical Development Programs for Drug Products", Міністерство охорони здоров'я і соціальних служб США, Управління з контролю за продуктами і ліками, Центр з оцінки та дослідження лікарських засобів (CDER), квітень 2000 р.

Термін "більш швидкий початок дії" стосується в одному варіанті здійснення статистично значущого швидшого зменшення одного або більше параметрів, пов'язаних з лікуванням алергічного риніту у суб'єкта, як-от статистично значуще більш швидке зниження ретроспективної оцінки за шкалою загальних симптомів риніту (rTNSS), миттєвої оцінки за шкалою загальних симптомів риніту (iTNSS) або ретроспективної оцінки за шкалою загальних очних симптомів (rTOSS) у суб'єкта.

Термін "реклама" стосується сповіщення, інформування та/або повідомлення одного або більше осіб про інформацію (наприклад, про ефективність або час початку дії лікарського препарату для лікування або зменшення симптомів), наприклад, засобами масової інформації, зокрема, але не обмежуючись цим, газетна, журнальна і інтернет-реклама, рекламні ролики та рекламні щити. У контексті цього документу термін "реклама" також включає заяву в маркуванні для лікарського препарату про те, що лікарський препарат може лікувати або зменшувати симптоми.

Термін "маркетинг" стосується акту або процесу продажу продукту, зокрема, але не обмежуючись цим, будь-якої пропозиції про продаж, або продаж продукту, а також реклами.

Термін "ефективна кількість" або "терапевтично ефективна кількість" означає кількість активного інгредієнта, яка при введенні суб'єкту для лікування алергічного риніту дає передбачуваний терапевтичний ефект у суб'єкта. У контексті цього документу термін "активний інгредієнт" (який використовується взаємозамінно з "активним", або "активною фармацевтичною субстанцією", або "лікарським засобом") включає мометазон або його сіль і олопатадин або його сіль.

Під термінами "сіль" або "фармацевтичні прийнятна сіль" маються на увазі ті солі та естери, які з медичної точки зору підходять для застосування в контакт з тканинами людей і нижчих тварин без прояву зайвої токсичності, подразнення, алергічних реакцій і відповідають раціональному співвідношенню користь/ризик, а також є ефективними для їх передбачуваного застосування. Типові солі, отримані за допомогою додавання кислоти, включають, але не обмежуються ними, гідрохлорид, гідробромід, сульфат, бісульфат, ацетат, оксалат, валерат, олеат, пальмітат, стеарат, лаурат, борат, бензоат, лактат, фосфат, тозилат, мезилат, цитрат, малеат, фумарат, фуорат, сукцинат, тартрат, аскорбат, глюкогептонат, лактобіонат і солі лаурилсульфату. Типові солі лужних або лужноземельних металів включають, але не обмежуються ними, солі натрію, кальцію, калію і магнію. Переважно сіль мометазону являє собою мометазон фуорат (наприклад, мометазон фуорат моногідрат), а сіль олопатадину являє собою олопатадин гідрохлорид.

У контексті цього документу термін "мометазон і його сіль" також включає гідрати мометазону та його солей, як-от моногідрат, наприклад, мометазон фуорат моногідрат.

Усі посилання на масу або масове співвідношення, включно з "олопатадин або його сіль" або "олопатадин або його солі", засновані на еквівалентній масі вільної основи олопатадину, якщо не вказано інше.

У контексті цього документа термін "процес лікування" або "лікування" також охоплює профілактику, пом'якшення, запобігання, поліпшення або пригнічення розладу.

У контексті цього документа термін "синергетичний" або "синергізм" стосується комбінації, яка проявляє ефект більший, ніж можна було б очікувати від суми ефектів окремих компонентів комбінації в монотерапії. Термін "синергетичний" або "синергізм" щодо комбінації мометазону або його солі з олопатадином або його сіллю, яка застосовується при лікуванні алергічного риніту (наприклад, у формі фармацевтичної композиції, комбінованого продукту або набору згідно винаходу) стосується

ефективності лікування алергічного риніту, яка вище, ніж можна було б очікувати, виходячи з суми їх індивідуальних ефектів. Переваги синергетичних комбінацій згідно з цим винаходом включають, але не обмежуються ними, демонстрацію підвищеної ефективності в порівнянні з кожним з інгредієнтів при застосуванні окремо, зниження необхідної дози одного або більше активних інгредієнтів з комбінації, зменшення небажаних ефектів однієї або більше активних сполук з комбінації та/або підвищення переносимості одного або більше активних інгредієнтів для суб'єкта, який потребує лікування алергічного риніту.

Під терміном "фармацевтично прийнятні допоміжні речовини" мається на увазі будь-який із компонентів фармацевтичної композиції, який відрізняється від активних речовин, і які схвалені регулюючими органами або зазвичай вважаються безпечними для застосування в медичних або ветеринарних цілях.

Якщо не вказано інше, "суб'єкт", "суб'єкт дитячої вікової категорії", "людина дитячої вікової категорії" або "суб'єкт-людина дитячої вікової категорії" стосується суб'єкта-людини у віці до сімнадцяти (17) років. В одному варіанті здійснення суб'єкт являє собою немовля (у віці від одного місяця до двох років). В іншому варіанті здійснення суб'єкт являє собою дитину (віком від двох до дванадцяти років). У ще одному варіанті здійснення суб'єкт являє собою підлітка (у віці від дванадцяти до шістнадцяти років). У ще одному варіанті здійснення суб'єкт являє собою суб'єкта у віці від двох років до менше ніж дванадцяти років. У ще одному варіанті здійснення суб'єкт являє собою суб'єкта у віці від шести років до менше ніж дванадцяти років. У ще одному варіанті здійснення суб'єкт являє собою суб'єкта у віці до шістнадцяти років.

У контексті цього документу термін "алергічний риніт" стосується алергічного та/або запального захворювання слизової оболонки носа та включає, крім іншого, запалення і подразнення слизової оболонки носа, а також пов'язані з цим назальні та/або неназальні симптоми. Як правило, алергічний риніт включає персистуючий алергічний риніт, цілорічний алергічний риніт, сезонний алергічний риніт, хронічний риніт, медикаментозний риніт, вазомоторний риніт, інфекційний риніт, вегетативний риніт, гормональний риніт, лікарський риніт, атрофічний риніт та смаковий риніт. Переважно, алергічний риніт включає цілорічний алергічний риніт, персистуючий алергічний риніт, сезонний алергічний риніт і пов'язані з ним назальні та/або неназальні симптоми. Більш переважно, алергічний риніт включає сезонний алергічний риніт і пов'язані з ним назальні та/або неназальні симптоми.

У контексті цього винаходу назальні та/або неназальні симптоми, пов'язані з алергічним ринітом, включають, наприклад, чхання, носовий свербіж, ринорею (нежить або рясні виділення з носа), закладеність носа, кашель, свербіж очей, надмірну сльозотечу, головний біль, стомлюваність і нездужання.

Способи лікування

Винахід стосується застосування комбінації фіксованої дози мометазону або його солі та олопатадину або його солі для лікування алергічного риніту у суб'єкта дитячої вікової категорії, який потребує в цього. Автори винаходу несподівано виявили, що мометазон фуруат і олопатадин гідрохлорид діють синергетично при лікуванні алергічного риніту, та їх комбінація більш ефективна і забезпечує кращу терапевтичну цінність, ніж лікування тільки одним із активних інгредієнтів.

В одному з варіантів здійснення цей винахід стосується способу лікування алергічного риніту у суб'єкта дитячої вікової категорії, який потребує цього, що включає назальне введення суб'єкту ефективної кількості фармацевтичної композиції з фіксованою дозою, що містить мометазон або його сіль і олопатадин або його сіль. Переважно композицію вводять назально у вигляді 1 впорскування в кожную ніздрю суб'єкта два рази на добу. Кожне впорскування може містити мометазон або його сіль і олопатадин або його сіль в масовому співвідношенні від близько 1:5 до близько 1:60, від близько 1:10 до близько 1:55 або від близько 1:12 до близько 1:53 або від близько 1:13,3 до близько 1:50. Переважно масове співвідношення мометазону або його солі до олопатадину або його солі знаходиться в діапазоні від близько 1:18 до близько 1:40 або від близько 1:24 до близько 1:26,6. У варіанті здійснення фармацевтична композиція з фіксованою дозою являє собою суспензію, в якій мометазон або його сіль присутній у формі частинок, а олопатадин або його сіль присутній у розчиненій формі.

Інший варіант здійснення спосіб лікування алергічного риніту у суб'єкта дитячої вікової категорії, який потребує цього, що включає назальні введення суб'єкту ефективної кількості фармацевтичної композиції з фіксованою дозою, що містить мометазон фуруат моногідрат і олопатадин гідрохлорид. Композицію можна вводити назально у вигляді 1 впорскування в кожную ніздрю суб'єкта два рази на добу. Кожне впорскування фармацевтичної композиції може містити олопатадин гідрохлорид, еквівалентний близько 300 мкг, близько 450 мкг, близько 600 мкг, близько 750 мкг або близько 900 мкг олопатадину та близько 12,5 мкг, близько 25 мкг, близько 37,5 мкг, близько 50 мкг, або близько 62,5 мкг мометазон фуруату. В одному варіанті здійснення кожне впорскування містить олопатадин гідрохлорид, еквівалентний близько 600 мкг олопатадину, та близько 25 мкг мометазон фуруату. В іншому варіанті здійснення кожне впорскування містить олопатадин гідрохлорид, еквівалентний близько 600 мкг олопатадину, і близько 50 мкг мометазон фуруату. Переважно кожне впорскування

містить близько 665 мкг олопатадин гідрохлориду (еквівалентно близько 600 мкг олопатадину) і близько 25 мкг мометазон фууроату.

Алергічний риніт у контексті цього винаходу включає, але не обмежується ними, запалення і подразнення слизової оболонки носа та пов'язані з цим назальні та/або неназальні симптоми. Він включає персистуючий алергічний риніт, цілорічний алергічний риніт, сезонний алергічний риніт, хронічний риніт, медикаментозний риніт, вазомоторний риніт, інфекційний риніт, вегетативний риніт, гормональний риніт, лікарський риніт, атрофічний риніт та смаковий риніт. Переважно, алергічний риніт вибраний з цілорічного алергічного риніту, персистуючого алергічного риніту, сезонного алергічного риніту та пов'язаних з ним назальних та/або неназальних симптомів.

У контексті цього винаходу симптоми, пов'язані з ринітом, включають ринорею, закладеність носа, свербіж у носі, чхання, свербіж/печіння в очах, сльозотеча/очі, що сльозяться, почервоніння очей, свербіж у вухах або піднебінні, кашель, свербіж очей, надмірна сльозотеча, головний біль, стомлюваність та нездужання.

В іншому варіанті здійснення цей винахід стосується способу лікування алергічного риніту у суб'єкта-людини дитячої вікової категорії, який потребує цього, що включає назальне введення людині фармацевтичної композиції з фіксованою дозою, що містить мометазон або його сіль і олопатадин або його сіль в масовому співвідношенні від близько 1:5 до близько 1:60, або від близько 1:12 до близько 1:53, або від близько 1:13,3 до близько 1:50, або від близько 1:18 до близько 1:40, при цьому композицію вводять назально у вигляді 1 впорскування в кожен ніздрю два рази на добу. Кожне впорскування може містити олопатадин гідрохлорид, еквівалентний близько 600 мкг олопатадину і близько 25 мкг мометазон фууроату. В аспекті здійснення композицію вводять протягом приблизно 1 тижня. В іншому аспекті здійснення композицію вводять протягом близько 2 тижнів.

В одному варіанті здійснення оцінка за шкалою загальної тяжкості симптомів риніту (TNSS) у суб'єкта-людини знижується на щонайменше 40 %, переважно на щонайменше 50 % від моменту включення в дослідження після 1 або 2 тижнів лікування. В іншому варіанті здійснення оцінка за шкалою загальних очних симптомів (TOSS) у людини-суб'єкта знижується на щонайменше 30 %, переважно на щонайменше 40 % від моменту включення в дослідження після 1 або 2 тижнів лікування. В одному з аспектів винаходу оцінки за шкалою загальної тяжкості симптомів риніту (TNSS) і за шкалою загальних очних симптомів (TOSS) можуть бути визначені як миттєві, або як ретроспективні, або як й ті, й інші.

У контексті цього винаходу оцінка за шкалою загальної тяжкості симптомів риніту (TNSS) включає суму оцінок закладеності носа, ринореї, свербіння та чхання від моменту включення в дослідження до кінця лікування (наприклад, 1 або 2 тижні). Подальша оцінка за шкалою загальних очних симптомів (TOSS) включає свербіж очей, сльозотечу/очі, що сльозяться, і почервоніння очей від моменту включення в дослідження до кінця лікування.

В одному варіанті здійснення суб'єкт страждає на персистуючий алергічний риніт і лікується протягом 4 або 6 тижнів.

В іншому варіанті здійснення у суб'єкта проявляється позитивна ін'єкційна шкірна проба на алерген. Альтернативно, у суб'єкта можуть бути позитивні аналізи крові, які вказують на алергію.

У ще одному варіанті здійснення спосіб не викликає значних пов'язаних з лікуванням небажаних явищ у суб'єкта після 1 або 2 тижнів лікування.

В іншому варіанті здійснення цей винахід стосується способу лікування сезонного алергічного риніту та/або назальних симптомів, пов'язаних із сезонним алергічним ринітом, у суб'єкта дитячої вікової категорії, який потребує цього, що включає назальне введення суб'єкту синергетичної комбінації, що містить мометазон фууроат і олопатадин гідрохлорид, причому комбінація знаходиться в формі фармацевтичної композиції, що містить мометазон фууроат і олопатадин гідрохлорид у масовому співвідношенні від близько 1:5 до близько 1:60 або від близько 1:13,3 до близько 1:53,2 (в перерахунку на еквівалентну масу вільної основи олопатадину).

В одному варіанті здійснення цей винахід стосується способу лікування алергічного риніту у людини, яка цього потребує, що включає назальне введення людині дитячої вікової категорії ефективної кількості фармацевтичної композиції з фіксованою дозою, що містить мометазон або його сіль і олопатадин або його сіль, причому (i) композицію вводять назально у вигляді 1 впорскування в кожен ніздрю людини два рази на добу, і (ii) кожне впорскування містить мометазон або його сіль і олопатадин або його сіль у масовому співвідношенні від близько 1:5 до близько 1:60 або від близько 1:13,3 до близько 1:53,2 (в перерахунку на еквівалентну масу вільної основи олопатадину). В одному варіанті здійснення кожне впорскування містить близько 665 мкг олопатадин гідрохлориду та близько 25 мкг мометазон фууроату. Спосіб може забезпечити зменшення щонайменше одного пов'язаного з лікуванням небажаного явища (наприклад, носової кровотечі та сонливості) в порівнянні з використанням мометазону або олопатадину окремо. Наприклад, спосіб може забезпечити ефективне лікування сезонного алергічного риніту та/або назальних симптомів, пов'язаних з сезонним алергічним ринітом, у суб'єкта зі зменшенням частоти випадків сонливості та носових кровотеч. В іншому варіанті здійснення спосіб може забезпечити ефективне лікування сезонного алергічного риніту та/або

назальних симптомів, пов'язаних з сезонним алергічним ринітом, у суб'єкта без значної сонливості та/або індукування носових кровотеч.

В іншому варіанті здійснення цей винахід стосується способу лікування цілорічного алергічного риніту та/або назальних симптомів, пов'язаних із цілорічним алергічним ринітом, у суб'єкта дитячої вікової категорії, який потребує цього, що включає назальне введення суб'єкту комбінації (наприклад, синергетичної комбінації), що містить мометазон фуруат і олопатадин гідрохлорид, причому комбінація знаходиться в формі фармацевтичної композиції, що містить мометазон фуруат і олопатадин гідрохлорид у масовому співвідношенні від близько 1:5 до близько 1:60 або від близько 1:13,3 до близько 1:53,2 (в перерахунку на еквівалентну масу вільної основи олопатадину). В одному варіанті здійснення кожне впорскування фармацевтичної композиції забезпечує близько 665 мкг гідрохлорид олопатадину та близько 25 мкг мометазон фуруату.

В одному аспекті цього варіанту здійснення кожне впорскування містить близько 25 мкг мометазон фуруату та олопатадин гідрохлорид, еквівалентний близько 600 мкг олопатадину. В одному аспекті цього варіанту здійснення фармацевтична композиція являє собою суспензію, яка містить мометазон або його сіль в формі частинок і олопатадин або його сіль в розчині. В одному аспекті цього варіанту здійснення композицію вводять протягом щонайменше 1 тижня у вигляді 1 впорскування в кожную ніздрю два рази на добу. У ще одному аспекті цього варіанту здійснення алергічний риніт вибраний з цілорічного алергічного риніту, персистуючого алергічного риніту, сезонного алергічного риніту та пов'язаних з ними назальних та/або неназальних симптомів. У переважному аспекті алергічний риніт являє собою сезонний алергійний риніт та/або пов'язані з ним назальні симптоми. У ще одному аспекті цього варіанту здійснення (i) оцінка за шкалою загальної тяжкості симптомів риніту (TNSS) у людини знижується на щонайменше 50 % від моменту включення в дослідження після 2 тижнів лікування, та/або (ii) оцінка за шкалою загальних очних симптомів (TOSS) у людини знижується на щонайменше 40 % від моменту включення в дослідження після 2 тижнів лікування, та/або (iii) у людини не спостерігається значних пов'язаних з лікуванням небажаних явищ після 2 тижнів лікування. В одному з аспектів зазначеного варіанту здійснення у людини проявляється позитивна ін'єкційна шкірна проба на алерген. В одному з аспектів зазначеного варіанту здійснення пов'язані з лікуванням побічні ефекти включають сонливість або носову кровотечу або їх комбінацію.

Інший варіант здійснення являє собою спосіб лікування алергічного риніту у суб'єкта дитячої вікової категорії, при якому у людини проявляється позитивна ін'єкційна шкірна проба на алерген. Ін'єкційна шкірна проба може бути проведена шляхом уколу шкіри голкою або шпилькою, яка містить невелику кількість алергену амброзії. В одному варіанті перед введенням комбінації олопатадину і мометазону, як описано в цьому документі, на суб'єкті проводили ін'єкційну шкірну пробу, в результаті якої діаметр алергічної папули був на щонайменше 3 мм більше, ніж у негативного контролю, як-от фізіологічний розчин.

Способи лікування, описані в цьому документі, можна застосовувати відносно суб'єкта дитячої вікової категорії без прояву у суб'єкта будь-яких значних пов'язаних з лікуванням небажаних явищ, наприклад, після 1 або 2 тижнів лікування.

У контексті цього винаходу пов'язані з лікуванням побічні ефекти можуть включати, але не обмежуються ними, хвороби очей (наприклад, кон'юнктивіт), шлунково-кишкові розлади (наприклад, здуття живота, діарею, диспепсію, дисфагію та виразку шлунка, гемороїдальні кровотечі, гіперхлоргідрію, нудоту і блювоту, та зубний біль), загальні розлади (наприклад, втому, місцевий набряк, периферичний набряк, біль і гіпертермію), інфекції та паразитарні захворювання (наприклад, герпес ротової порожнини та інфекцію верхніх дихальних шляхів), травми, отруєння та ускладнення, викликані проведенням дослідних процедур, порушення з боку скелетно-м'язової та сполучної тканини (наприклад, артралгію), розлади нервової системи (наприклад, порушення уваги, запаморочення, дисгевзію, сонливість і головний біль), порушення з боку репродуктивної системи і молочних залоз (наприклад, дисменорею), порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння (наприклад, епістаксис, сухість у горлі, задишку, носову кровотечу, закладеність носа, дискомфорт у носі, кровотечу з дихальних шляхів, ринорею, подразнення горла та синдром кашлю верхніх дихальних шляхів), порушення з боку шкіри і підшкірних тканин (наприклад, висип і кропив'янку).

В іншому варіанті здійснення цей винахід стосується способу лікування сезонного алергічного риніту та/або назальних симптомів, пов'язаних із сезонним алергічним ринітом, у суб'єкта дитячої вікової категорії, який потребує цього, що включає назальне введення суб'єкту синергетичної комбінації, що містить мометазон фуруат і олопатадин гідрохлорид, причому комбінація знаходиться в формі фармацевтичної композиції, що містить мометазон фуруат і олопатадин гідрохлорид у масовому співвідношенні від близько 1:5 до близько 1:60 або від близько 1:13,3 до близько 1:53,2 (в перерахунку на еквівалентну масу вільної основи олопатадину). В одному варіанті здійснення кожне впорскування фармацевтичної композиції забезпечує близько 665 мкг гідрохлорид олопатадину та близько 25 мкг мометазон фуруату.

а) Фармацевтичну композицію з фіксованою дозою, що містить мометазон або його сіль і олопатадин або його сіль, можна вводити назально суб'єкту дитячої вікової категорії у вигляді 1

впорскування в кожную ніздрю два рази на добу протягом періоду щонайменше 1 тижня або 2 тижнів.

В іншому варіанті здійснення цей винахід стосується способу лікування сезонного алергічного риніту та/або назальних симптомів, пов'язаних з сезонним алергічним ринітом, у людини дитячої вікової категорії, яка потребує цього, що включає назальне введення людині синергетичної комбінації, що містить мометазон фуруат і олопатадин гідрохлорид, при чому комбінація знаходиться в формі фармацевтичної композиції, що містить мометазон фуруат в формі частинок і олопатадин гідрохлорид у розчині в масовому співвідношенні від близько 1:13,3 до близько 1:53,2 (в перерахунку на еквівалентну масу вільної основи олопатадину), і при цьому композицію вводять у вигляді 1 впорскування в кожную ніздрю людини два рази на добу протягом щонайменше 1 тижня, причому спосіб забезпечує зменшення щонайменше одного небажаного явища. В одному аспекті цього здійснення композицію вводять два рази на добу протягом 2 тижнів. В іншому аспекті цього варіанту здійснення кожне впорскування містить близько 25 мкг мометазон фуруату і близько 665 мкг олопатадин гідрохлориду. У ще одному аспекті цього варіанту здійснення (i) оцінка за шкалою загальної тяжкості симптомів риніту (TNSS) у людини знижується на щонайменше 50 % від моменту включення в дослідження після 2 тижнів лікування, та/або (ii) оцінка за шкалою загальних очних симптомів (TOSS) у людини знижується на щонайменше 40 % від моменту включення в дослідження після 2 тижнів лікування, та/або (iii) у людини не спостерігається значних пов'язаних з лікуванням небажаних явищ після 2 тижнів лікування. В одному з аспектів зазначеного варіанту здійснення у людини проявляється позитивна ін'єкційна шкірна проба на алерген. Переважно, пов'язані з лікуванням побічні ефекти включають сонливість, або носову кровотечу, або їх комбінацію.

В одному з аспектів винаходу фармацевтичну композицію з фіксованою дозою можна вводити протягом приблизно 1 тижня, 2 тижнів, 4 тижнів, 6 тижнів або 8 тижнів. Переважно фармацевтичну композицію з фіксованою дозою вводять у вигляді 1 впорскування в кожную ніздрю суб'єкта-людини дитячої вікової категорії два рази на добу протягом від 1 тижня до 2 тижнів. В іншому аспекті здійснення кожне впорскування композиції містить олопатадин гідрохлорид, еквівалентний близько 600 мкг олопатадину і близько 25 мкг мометазон фуруату. Переважно кожне впорскування композиції містить близько 665 мкг олопатадин гідрохлориду (еквівалентно близько 600 мкг олопатадину) і близько 25 мкг мометазон фуруату. У ще одному аспекті композиція не має неприємного запаху і смаку. У ще одному аспекті здійснення оцінка за шкалою загальної тяжкості симптомів риніту (TNSS) у суб'єкта-людини знижується на щонайменше 40 % або щонайменше 50 % від моменту включення в дослідження після 1 або 2 тижнів лікування. У ще одному аспекті здійснення оцінка за шкалою загальних очних симптомів (TOSS) у людини знижується на щонайменше 30 % або щонайменше 40 % від моменту включення в дослідження після 1 або 2 тижнів лікування. У ще одному аспекті здійснення зазначений спосіб забезпечує зниження пов'язаних з лікуванням небажаних явищ. Переважно, пов'язані з лікуванням побічні ефекти включають сонливість, або носову кровотечу, або їх комбінацію. У ще одному аспекті здійснення суб'єкт-людина являє собою пацієнта, у якого виявляється позитивна ін'єкційна шкірна проба на алерген.

В одному аспекті цього винахід стосується застосування мометазону або його солі та олопатадину або його солі в масовому співвідношенні від близько 1:5 до близько 1:60 або від близько 1:12 до близько 1:53 у виробництві фармацевтичної композиції з фіксованою дозою згідно винаходу для лікування алергічного риніту у суб'єкта дитячої вікової категорії, який потребує в цього. В одному аспекті фармацевтична композиція з фіксованою дозою являє собою суспензію, в якій мометазон або його сіль присутній у формі частинок (наприклад, із середнім розміром частинок від близько 1 до близько 20 мкм або від близько 1 до близько 15 мкм) і олопатадин або його сіль присутній у розчиненій формі. У ще одному аспекті композиція не має неприємного запаху і смаку. В одному варіанті здійснення кожне впорскування фармацевтичної композиції забезпечує близько 665 мкг гідрохлорид олопатадину та близько 25 мкг мометазон фуруату.

В окремому варіанті здійснення цей винахід стосується способу зменшення симптомів, пов'язаних з ринітом, у суб'єкта дитячої вікової категорії, який потребує цього, причому цей спосіб включає назальне введення суб'єкту ефективної кількості фармацевтичної композиції з фіксованою дозою, що містить мометазон або його сіль і олопатадин або його сіль в масовому співвідношенні від близько 1:5 до близько 1:60 або від близько 1:12 до близько 1:53 протягом близько 1 або 2 тижнів.

У ще одному варіанті здійснення цей винахід стосується способу зменшення симптомів, пов'язаних з алергічним ринітом, у людини дитячої вікової категорії, яка потребує цього, що включає назальне введення людині ефективної кількості фармацевтичної композиції з фіксованою дозою, що містить мометазон або його сіль і олопатадин або його сіль, причому (i) композицію вводять назально у вигляді 1 впорскування в кожную ніздрю людини два рази на добу, і (ii) кожне впорскування містить мометазон або його сіль і олопатадин або його сіль у масовому співвідношенні від близько 1:5 до близько 1:60 або від близько 1:12 до близько 1:53 протягом близько 1 або 2 тижнів, (у перерахунку на еквівалентну масу вільної основи олопатадину) і при цьому композицію вводять у вигляді 1 впорскування в кожную ніздрю людини два рази на добу протягом щонайменше 1 тижня, причому спосіб забезпечує зменшення щонайменше одного небажаного явища. В одному аспекті цього

варіанту здійснення кожне впорскування містить близько 25 мкг мометазон фууроату та олопатадин гідрохлорид, еквівалентний близько 600 мкг олопатадину. В одному аспекті цього варіанту здійснення фармацевтична композиція являє собою суспензію, яка містить мометазон або його сіль в формі частинок і олопатадин або його сіль в розчині. В одному аспекті цього варіанту здійснення композицію вводять протягом щонайменше 1 тижня у вигляді 1 впорскування в кожную ніздрю два рази на добу. У ще одному аспекті цього варіанту здійснення алергічний риніт вибраний з цілорічного алергічного риніту, переметуючого алергічного риніту, сезонного алергічного риніту та пов'язаних з ними назальних та/або неназальних симптомів. У переважному аспекті алергічний риніт являє собою сезонний алергічний риніт та/або пов'язані з ним назальні симптоми. У ще одному аспекті цього варіанту здійснення (i) оцінка за шкалою загальної тяжкості симптомів риніту (TNSS) у людини знижується на щонайменше 50 % від моменту включення в дослідження після 2 тижнів лікування, та/або (ii) оцінка за шкалою загальних очних симптомів (TOSS) у людини знижується на щонайменше 40 % від моменту включення в дослідження після 2 тижнів лікування, та/або (iii) у людини не спостерігається значних пов'язаних з лікуванням небажаних явищ після 2 тижнів лікування. В одному з аспектів зазначеного варіанту здійснення у людини проявляється позитивна ін'єкційна шкірна проба на алерген. В одному аспекті зазначеного варіанту здійснення симптоми включають ринорею, закладеність носа, свербіж у носі, чхання, свербіж/печіння в очах, слезотеча/очі, що слезяться, почервоніння очей, свербіж у вухах або піднебінні, кашель, свербіж очей, надмірна слезотеча, головний біль, втома і нездужання. У ще одному аспекті здійснення пов'язані з лікуванням побічні ефекти включають сонливість або носову кровотечу, або їх комбінацію.

Введення фармацевтичної композиції може забезпечити полегшення одного або більше симптомів алергічного риніту (як-от назальні симптоми або очні симптоми) у суб'єкта дитячої вікової категорії швидше (наприклад, початок дії менше ніж через 30 хвилин, наприклад, протягом близько 15 хвилин, наприклад, протягом 10 хвилин), ніж назальне введення мометазону або його солі, або олопатадину або його солі в монотерапії. В іншому варіанті здійснення введення може забезпечити полегшення одного або більше симптомів алергічного риніту (як-от назальні симптоми) у суб'єкта, який піддався впливу в камері впливу факторів навколишнього середовища (ЕЕС) (як-от пилок амброзії в концентрації 3500 ± 500 частинок/м³ протягом 6 годин) швидше (наприклад, початок дії менше ніж 15 хвилин, наприклад, протягом близько 10 хвилин), ніж назальне введення мометазону або його солі, або олопатадину або його солі в монотерапії.

Ще один варіант здійснення являє собою спосіб забезпечення більш швидкого початку полегшення симптомів, пов'язаних з алергічним ринітом, у суб'єкта-людини дитячої вікової категорії, який потребує цього, що включає назальне введення два рази на добу у вигляді одного впорскування в кожную ніздрю фармацевтичної композиції з фіксованою дозою, що містить мометазон або його сіль (наприклад, мометазон фууроат) і олопатадин або його сіль (наприклад, олопатадин гідрохлорид). Цей спосіб може забезпечити більш швидке полегшення одного або більше симптомів у порівнянні з введенням тільки мометазону або його солі, або тільки олопатадину або його солі. Кожне вприскування може містити мометазон або його сіль, і олопатадин або його сіль в масовому співвідношенні від близько 1:5 до близько 1:60 (наприклад, масове співвідношення від близько 1:12 до близько 1:53, від близько 1:13,3 до близько 1:50 або від близько 1:18 до близько 1:40) (в розрахунку на еквівалентну масу вільної основи олопатадину) (наприклад, кожне вприскування містить близько 12,5 мкг, близько 25 мкг, близько 37,5 мкг, близько 50 мкг або близько 62,5 мкг мометазону або його солі (наприклад, близько 50 мкг мометазон фууроату) і олопатадин гідрохлорид, еквівалентний близько 300 мкг, близько 450 мкг, близько 600 мкг, близько 750 мкг або близько 900 мкг олопатадину (наприклад, близько 665 мкг олопатадин гідрохлориду)). В одному варіанті здійснення кожне впорскування фармацевтичної композиції забезпечує близько 665 мкг гідрохлорид олопатадину та близько 25 мкг мометазон фууроату. Введення може забезпечити зменшення від одного або більше симптомів протягом 30 хвилин, наприклад, протягом 15 хвилин або протягом 10 хвилин. В іншому варіанті здійснення винаходу введення може забезпечити полегшення одного або більше симптомів алергічного риніту (як-от назальні симптоми) у суб'єкта, який піддався впливу в камері впливу факторів навколишнього середовища (ЕЕС) (як-от пилок амброзії в концентрації 3500 ± 500 частинок/м³ протягом 6 годин) менше ніж 15 хвилин, наприклад, протягом близько 10 хвилин.

Ще один варіант здійснення являє собою спосіб лікування суб'єкта-людини дитячої вікової категорії, який страждає на алергічний риніт, що включає етап введення суб'єкту фармацевтичної композиції для назального введення два рази на добу у вигляді одного впорскування в кожную ніздрю, причому (i) фармацевтична композиція забезпечує початок дії протягом 15 хвилин для лікування алергічного риніту та (ii) кожне впорскування фармацевтичної композиції містить близько 25 мкг мометазон фууроату і близько 665 мкг олопатадин гідрохлориду.

Ще одним варіантом здійснення є спосіб лікування суб'єкта-людини дитячої вікової категорії, який страждає на алергічний риніт, що включає такі етапи:

(а) призначення суб'єкту дитячої вікової категорії фармацевтичної композиції з фіксованою дозою для назального введення два рази на добу у вигляді одного впорскування в кожную ніздрю, причому

фармацевтична композиція з фіксованою дозою містить мометазон або його сіль (наприклад, мометазон фуруат) і олопатадин або його сіль (наприклад, олопатадин гідрохлорид), і кожне впорскування містить мометазон або його сіль та олопатадин або його сіль в масовому співвідношенні від близько 1:5 до близько 1:60 (наприклад, у масовому співвідношенні від близько 1:12 до близько 1:53, від близько 1:13,3 до близько 1:50 або від близько 1:18 до близько 1:40) (в розрахунку на еквівалентну масу вільної основи олопатадину) (наприклад, кожне впорскування містить близько 12,5 мкг, близько 25 мкг, близько 37,5 мкг, близько 50 мкг або близько 62,5 мкг мометазону або його солі (наприклад, близько 50 мкг мометазон фуруату) і олопатадин гідрохлорид, еквівалентно близько 300 мкг, близько 450 мкг, близько 600 мкг, близько 750 мкг або близько 900 мкг олопатадину (наприклад, близько 665 мкг олопатадин гідрохлориду)),

при цьому призначення виконується відповідно до (i) маркетингу фармацевтичної композиції як (A) такої, що забезпечує більш швидкий початок дії (наприклад, початок дії протягом менше 30 хвилин, наприклад, протягом 15 хвилин, наприклад, протягом 10 хвилин) для полегшення одного або більше симптомів (наприклад, назальних симптомів) алергічного риніту, ніж назальне введення мометазону або його солі (наприклад, 25 мкг мометазон фуруату) або олопатадину або його солі (наприклад, 665 мкг олопатадину гідрохлориду) в монотерапії, (B) такої, що забезпечує полегшення одного або більше симптомів алергічного риніту протягом 15 хвилин (або 30 хвилин), та (ii) діагнозу суб'єкта-людини, який страждає на алергічний риніт, або (C) такої, що забезпечує більш швидкий початок дії (наприклад, протягом 15 хвилин, наприклад, протягом близько 10 хвилин) для полегшення одного або більше симптомів (наприклад, назальних симптомів) алергічного риніту у суб'єктів, які зазнали впливу в камері впливу факторів навколишнього середовища (ЕЕС) (наприклад, пилок амброзії з концентрацією 3500 ± 500 часток/м³ протягом 6 годин), ніж назальне введення мометазону або його солі, або олопатадину або його солі в монотерапії. (D) такої, що забезпечує полегшення одного або більше симптомів алергічного риніту (наприклад, назальних симптомів) у суб'єктів, які зазнали впливу в камері впливу факторів навколишнього середовища (ЕЕС) (наприклад, пилок амброзії з концентрацією 3500 ± 500 часток/м³ протягом 6 годин) протягом 15 хвилин, наприклад, протягом близько 10 хвилин; і

(b) введення призначеної фармацевтичної композиції суб'єкту. В одному переважному варіанті здійснення кожне впорскування фармацевтичної композиції з фіксованою дозою забезпечує 25 мкг мометазон фуруату та 665 мкг олопатадин гідрохлориду.

Ще один варіант здійснення являє собою спосіб лікування суб'єкта-людини дитячої вікової категорії, який страждає на алергічний риніт (наприклад, на сезонний алергічний риніт, цілорічний алергічний риніт), що включає етап введення суб'єкту призначеної фармацевтичної композиції з фіксованою дозою для назального введення два рази на добу у вигляді одного впорскування у кожную ніздрю, причому фармацевтична композиція з фіксованою дозою містить мометазон або його сіль, (наприклад, мометазон фуруат) і олопатадин або його сіль (наприклад, олопатадин гідрохлорид), і кожне впорскування містить мометазон або його сіль, і олопатадин або його сіль в масовому співвідношенні від близько 1:5 до близько 1:60 (наприклад, масове співвідношення від близько 1:12 до близько 1:53, від близько 1:13,3 до близько 1:50 або від близько 1:18 до близько 1:40) (в розрахунку на еквівалентну масу вільної основи олопатадину) (наприклад, кожне впорскування містить близько 12,5 мкг, близько 25 мкг, близько 37,5 мкг, близько 50 мкг або близько 62,5 мкг мометазону або його солі (наприклад, близько 50 мкг мометазон фуруату) і олопатадин гідрохлорид, еквівалентний близько 300 мкг, близько 450 мкг, близько 600 мкг, близько 750 мкг або близько 900 мкг олопатадину (наприклад, близько 665 мкг олопатадин гідрохлориду)). Фармацевтична композиція призначається відповідно до (a) маркетингу фармацевтичної композиції як (A) така, що забезпечує більш швидкий початок дії (наприклад, початок дії протягом менше 30 хвилин, наприклад, протягом 15 хвилин, наприклад, протягом 10 хвилин) для полегшення симптомів (наприклад, назальних симптомів) алергічного риніту, ніж назальне введення мометазону або його солі (наприклад, 50 мкг мометазон фуруату) або олопатадину або його солі (наприклад, 665 мкг олопатадин гідрохлориду) в монотерапії, (B) така, що забезпечує полегшення одного або більше симптомів алергічного риніту протягом 15 хвилин (або 30 хвилин), і (b) діагнозу пацієнта, який страждає на алергічний риніт. В одному переважному варіанті здійснення кожне впорскування фармацевтичної композиції з фіксованою дозою забезпечує 25 мкг мометазон фуруату та 665 мкг олопатадин гідрохлориду.

Інший варіант здійснення стосується способу зменшення кількості еозинофілів у назальному лаважі суб'єкта дитячої вікової категорії шляхом назального введення ефективної кількості фармацевтичної композиції з фіксованою дозою, що містить мометазон або його сіль і олопатадин або його сіль у масовому співвідношенні від близько 1:5 до близько 1:60 (в перерахунку на еквівалентну масу вільної основи олопатадину), при цьому спосіб забезпечує більше зниження кількості еозинофілів, ніж те, що забезпечується мометазоном або його сіллю або олопатадином або його сіллю при застосуванні у вигляді монотерапії. Кількість еозинофілів можна визначити будь-яким відомим способом, наприклад, за допомогою гемоцитометра. В одному варіанті здійснення спосіб включає назальне введення в вигляді одного впорскування фармацевтичної композиції в кожную ніздрю

два рази на добу, причому кожне впорскування містить 25 мкг мометазон фууроату та 665 мкг олопатадин гідрохлориду.

Ще один варіант здійснення стосується способу зменшення загальної кількості клітин в назальному лаважі шляхом назального введення суб'єкту дитячої вікової категорії ефективної кількості фармацевтичної композиції з фіксованою дозою, що містить мометазон або його сіль і олопатадин або його сіль у масовому співвідношенні від близько 1:5 до близько 1:60 (в перерахунку на еквівалентну масу вільної основи олопатадину), при цьому спосіб забезпечує більше зниження загальної кількості клітин, ніж те, що забезпечується мометазоном або його сіллю, або олопатадином або його сіллю при застосуванні у вигляді монотерапії. В одному варіанті здійснення спосіб включає назальне введення в вигляді одного впорскування фармацевтичної композиції в кожен ніздрю два рази на добу, причому кожне впорскування містить 25 мкг мометазон фууроату та 665 мкг олопатадин гідрохлориду.

У контексті цього винаходу кількість еозинофілів і загальну кількість клітин можна виміряти за допомогою різних інструментів, як-от гемоцитометр. Реакцію на чхання можна визначити за допомогою таких інструментів, як плетизмографія всього тіла (Buxco Research Systems, Вілмінгтон, Північна Кароліна, США).

У контексті цього винаходу фармацевтична композиція з фіксованою дозою, яка містить мометазон або його сіль, олопатадин або його сіль, переважно поставляється в формі назального спрею з однією або більше фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами (наприклад, хелатуючими агентами, консервантами, буфером, поверхнево-активними речовинами, фізіологічним агентом, агентами, які маскують смак, суспендуючими агентами, зволожувачами, антиоксидантами та розчинниками) в контейнері й наборі, що містить інструкції з його застосування та введення. Фармацевтична композиція може, наприклад, мати будь-яку з композицій, описаних у міжнародній заявці на патент № PCT/IB2014/064251, поданій 4 вересня 2014 р., заявці на патент США № 14/483837, поданій 11 вересня 2014 р., заявці на патент США № 14/662128, поданій 18 березня 2015 р., заявці на патент США № 15/183534, поданій 15 червня 2016 р., і заявці на патент США № 15/210692, поданій 14 липня 2016 р., кожна з яких включена в цей документ за допомогою посилання в повному обсязі.

Фармацевтичну композицію можна вводити назально за допомогою пристрою для назального спрею (наприклад, пристрою, здатного доставляти аерозоль у ніздрі суб'єкта для місцевого впливу на слизову оболонку носа).

Фармацевтичні композиції

Фармацевтична композиція може містити ефективну кількість мометазону або його солі та олопатадину або його солі. Ефективна кількість мометазону або його солі може знаходитися в діапазоні від близько 0,01 мг до близько 10 мг, або переважно від близько 0,02 мг до близько 5 мг. Ефективна кількість олопатадину або його солі у фармацевтичній композиції може знаходитися в діапазоні від близько 0,05 мг до близько 20 мг, або переважно від близько 0,1 мг до близько 15 мг.

Для щоденного введення через ніс ефективна кількість мометазону або його солі у фармацевтичній композиції може знаходитися в діапазоні від близько 10 мкг до близько 500 мкг, або переважно від близько 20 мкг до близько 400 мкг, а для олопатадину або його солі може знаходитися в діапазоні від близько 50 мкг до близько 7000 мкг, або переважно від близько 100 мкг до близько 5400 мкг.

У контексті цього документу термін "середній розмір частинок" (або використовуваний як синонім термін "середнє значення розміру частинок") стосується розподілу частинок, де близько 50 % об. усіх вимірюваних частинок мають розмір менший, ніж задане середнє значення розміру частинок, і близько 50 % об. усіх вимірюваних частинок мають розмір частинок, що перевищує задане середнє значення розміру частинок. Це може бути визначено терміном " D_{50} " або " $d_{(0,5)}$ " - Середній розмір частинок може бути визначений з використанням різних технологій, як-от мікроскопія, лазерна дифракція, фотонна кореляційна спектроскопія (PCS) і метод Култера.

Термін " C_{max} " означає максимальну концентрацію лікарського засобу (наприклад, мометазону або олопатадину) в плазмі крові.

Термін " T_{max} " означає час, при якому досягається пікова (максимальна) концентрація лікарського засобу в плазмі крові.

Термін " $AUC_{0-\infty}$ " являє собою середню площу під кривою "концентрація в плазмі - час", екстрапольовану на нескінченність. Вона розраховується як середнє арифметичне площі під кривою залежності концентрація-час від моменту часу 0, екстрапольованого до нескінченності.

Термін " AUC_{tau} " являє собою площу під кривою залежності концентрації лікарського засобу в плазмі, сироватці або крові від часу, досягнутої цієї дози протягом одного інтервалу між введеннями препарату в рівноважному стані. Площа під кривою вимірюється протягом часу τ в рівноважному стані, де τ являє собою інтервал між введеннями препарату.

Термін "гідроколоїд" стосується колоїдної системи, в якій гідрофільні колоїдні частинки (наприклад, гідрофільні полімери) диспергуються у воді. Гідроколоїдна система може існувати в гелевому стані

або в зольному (рідкому) стані. У суспензійних композиціях гідроколоїди діють як загущуючі, стабілізуючі та суспендуєчі агенти. Необмежуючі приклади гідроколоїдів включають ксантанову камедь, гуміарабік, гуарову камедь, камедь бобів ріжкового дерева, альгінат, крохмаль, агар-агар, каррагінан, желатин, суміш мікрокристалічної целюлози (МКЦ) і натрій-карбоксиметилцелюлози (натрій-КМЦ) (наприклад, Avicel RC591® (доступний від FMC Biopolymer, Філадельфія, Пенсильванія), суміш МКЦ і натрій-КМЦ з вмістом натрію МКЦ 8,3-13,8 %) та похідні целюлози (наприклад, натрій-карбоксиметилцелюлозу). Переважно гідроколоїд містить ксантанову камедь або натрій-карбоксиметилцелюлозу.

Деякі варіанти здійснення цього винаходу забезпечують композиції, що містять натрій-карбоксиметилцелюлозу. У деяких варіантах здійснення композиції містять від близько 0,08 до близько 2 % натрій-карбоксиметилцелюлозу. У деяких варіантах здійснення композиції містять від близько 0,1 % мас/мас, до близько 1,5 % мас/мас, натрій-карбоксиметилцелюлози. У деяких варіантах здійснення композиції містять від близько 0,12 % мас/мас, до близько 1 % мас/мас, натрій-карбоксиметилцелюлози. У деяких варіантах здійснення композиції містять від близько 0,15 % мас/мас, до близько 0,75 % мас./мас. натрій-карбоксиметилцелюлози. У деяких варіантах здійснення композиції містять близько 0,083 % мас/мас, натрій-карбоксиметилцелюлози. У деяких варіантах здійснення композиції містять 0,0830 % мас./мас. натрій-карбоксиметилцелюлози. У деяких варіантах здійснення композиції містять близько 0,1 % мас./мас. натрій-карбоксиметилцелюлози. У деяких варіантах здійснення композиції містять 0,0996 % мас./мас. натрій-карбоксиметилцелюлози. У деяких варіантах здійснення композиції містять близько 0,7 % мас./мас. натрій-карбоксиметилцелюлози. У деяких варіантах здійснення композиції містять 0,6656 % мас./мас. натрій-карбоксиметилцелюлози.

Термін "контейнер" стосується однодозового контейнеру або багатодозового контейнеру. Придатні однодозові контейнери або багатодозові контейнери включають, але не обмежуються ними, скло, алюміній, поліпропілен або поліетилен високої щільності, наприклад, поліетиленові контейнери високої щільності, виготовлені з використанням технології виготовлення "видування-фасування-запаювання". В одному варіанті здійснення контейнер являє собою пристрій для розпорошення, який доставляє фармацевтичну композицію в формі дрібнодисперсного туману. Пристрій для розпорошення, як правило, містить контейнер, який містить фармацевтичну композицію, насос, герметично закритий (наприклад, герметично зв'язаний) з контейнером, знімний привід, який приймає верхню частину насоса, і знімну кришку, з'єднану з контейнером і приводом.

Порівняльні приклади А і В

Суспензійна композиція, яка містить мометазон фуруат і олопатадин гідрохлорид.

Порядковий номер	Інгредієнт	Приклад (% мас./мас.)	
		А	В
1	Мометазон фуруат моногідрат еквівалентний мометазон фуруату	0,050	0,050
2	Олопатадин гідрохлорид	0,665	0,665
3	Avicel RC 591 (мікрокристалічна целюлоза і натрій-карбоксиметил целюлоза)	1,00	1,00
4	Бензалконію хлорид (50 % розчин)	0,040	0,040
5	Натрій-карбоксиметилцелюлоза (Sekol 2000 P)	0,00	0,150
6	Хлорид натрію	0,410	0,410
7	Динатрію едетат	0,010	0,010
8	Гептагідрат двоосновного фосфату натрію	0,940	0,940
9	Полісорбат 80	0,010	0,010
10	Гідроксид натрію	в достатній кількості	в достатній кількості
11	хлористоводнева кислота	в достатній кількості	в достатній кількості
12	Вода для ін'єкцій	в достатній кількості	в достатній кількості
Спостереження			
	рН	3,7	3,7
	Фізичне спостереження при стоянні протягом 24 годин	Спостерігається розділення фаз	Спостерігається розділення фаз

Процедура виготовлення:

Застосовувалася процедура виготовлення, як зазначено в прикладі 1.

Порівняльні приклади С і D

Суспензійна композиція, яка містить мометазон фууроат і олопатадин гідрохлорид.

Порядковий номер	Інгредієнт	Приклад (% мас/мас.)	
		С	D
1	Мометазон фууроат моногідрат еквівалентний мометазон фууроату	0,050	0,050
2	Олопатадин гідрохлорид	0,665	0,665
3	Avisel RC 591 (мікрокристалічна целюлоза і натрій-карбоксиметилцелюлоза)	1,000	1,000
4	Бензалконію хлорид (50 % розчин)	0,040	0,040
5	Xantural 75 (ксантанова камедь)	0,00	0,20
6	Хлорид натрію	0,410	0,410
7	Динатрію едетат	0,010	0,010
8	Гептагідрат двоосновного фосфату натрію	0,940	0,940
9	Полісорбат 80	0,010	0,010
10	Гідроксид натрію	в достатній кількості	в достатній кількості
11	хлористоводнева кислота	в достатній кількості	в достатній кількості
12	Вода для ін'єкцій	в достатній кількості	в достатній кількості
Спостереження			
	pH	3,73	3,70
	Фізичне спостереження при стоянні протягом 24 годин	Спостерігається розділення фаз	Спостерігається розділення фаз

Процедура виготовлення:

Застосовувалася процедура виготовлення, як зазначено в прикладі 3.

Приклад 5

Клінічне дослідження фази III комбінації з фіксованою дозою мометазону і олопатадину в формі назального спрею у пацієнтів дитячої вікової категорії

Це дослідження являє собою подвійне сліпе, рандомізоване, порівняльне з паралельними групами 12-тижневе дослідження для оцінки ефективності, безпеки та переносимості комбінації з фіксованою дозою мометазон фууроату і олопатадин гідрохлориду в формі назального спрею в порівнянні з назальним спреєм-плацебо у пацієнтів дитячої вікової категорії (від 2 років до 12 років) з цілорічним алергічним ринітом (PAR).

Цілі дослідження

Порівняти ефективність мометазон фууроату та олопатадин гідрохлориду в формі назального спрею (вводиться у вигляді 1 впорскування в кожну ніздрю два рази на добу) з назальним спреєм-плацебо для лікування пацієнтів дитячої вікової категорії (віком від 2 до 12 років) з PAR.

Вторинної метою є порівняння безпеки і переносимості назального спрею, що містить мометазон фууроат і олопатадин гідрохлорид, з назальним спреєм-плацебо протягом 12 тижнів лікування в рамках дослідження.

Ключові критерії відбору пацієнтів

- Пацієнти чоловічої статі та невагітні пацієнтки жіночої статі у віці від 2 до 12 років, на дату скринінгового візиту (1-й візит).

- Документально підтверджений клінічний анамнез PAR (≥ 12 місяців для пацієнтів у віці від ≥ 6 до ≥ 12 років, ≥ 6 місяців для пацієнтів у віці від ≥ 2 до < 6 років, що передують скринінгового візиту [1-й візит]) із загостреннями (клінічний прояв активних симптомів). На думку дослідника, PAR мав бути досить серйозним, щоб мати необхідне лікування (як безперервне, так і переривчасте) в минулому і, як очікується, буде потрібно лікування протягом дослідження.

Документально підтверджена позитивна шкірна ін'єкційна проба (діаметр алергічної папули на 3 мм більше, ніж негативна алергічна папула) для щонайменше одного алергену, який, як відомо, викликає PAR. Документування позитивного результату протягом 12 місяців до скринінгового візиту (візит 1) є задовільним. Позитивний тест на алергени для пацієнта, який повинен відповідати історії хвороби PAR. Крім того, очікується, що пацієнт піддасться впливу алергену PAR, на який у нього або неї буде позитивний результат на шкірну ін'єкційну пробу протягом усього дослідження.

12-годинна оцінка rTNSS ≥ 6 (з можливих 12) для оцінки вранці (AM) при скринінговому візиті (1-й

візит).

Дизайн дослідження

У дослідженні буде рандомізовано близько 540 пацієнтів (від ≥ 2 до <12 років) у співвідношенні 2:1 для комбінації з фіксованою дозою мометазон фуруату та олопатадин гідрохлориду в формі назального спрею (360 пацієнтів) у порівнянні з назальним спреєм-плацебо (180 пацієнтів).

Участь пацієнта може тривати від 22 до 27 діб, з 7-10 добами періоду скринінгу/вступного періоду та 14 добами періоду лікування з допустимим відхиленням від графіка для візитів дослідження. Групи лікування представлені в таблиці нижче.

Досліджувані препарати та їх введення

Досліджуваний(і) препарат(и)	Введення
Олопатадин гідрохлорид + мометазон фуруат (665 мкг + 25 мкг) у вигляді назального спрею* [комбінація з фіксованою дозою]	1 впорскування в кожную ніздрю, два рази на добу (BID), вранці та ввечері
Назальний спрей-плацебо	Плацебо - 1 впорскування в кожную ніздрю два рази на добу (BID), вранці та ввечері

* - Кожне впорскування забезпечує 665 мкг олопатадин гідрохлориду та 25 мкг мометазон фуруату.

Первинна кінцева точка:

- Зміни з моменту включення в дослідження середнього значення повідомленої пацієнтами вранці (AM) і ввечері (PM) 12-годинний ретроспективної оцінки за шкалою загальних симптомів риніту (rTNSS) протягом перших 4 тижнів лікування для пацієнтів у віці від ≥ 6 до <12 років.

Вторинна кінцева точка (точки):

- Зміни з моменту включення в дослідження середнього значення повідомленої пацієнтами вранці та ввечері 12-годинної оцінки, яка стосується даного моменту, за шкалою загальних симптомів риніту (iTNS) протягом перших 4 тижнів лікування для пацієнтів у віці від ≥ 6 до <12 років.

- Зміни з моменту включення в дослідження середнього значення повідомленої пацієнтами вранці та ввечері 12-годинної оцінки за шкалою rTNSS протягом перших 4 тижнів лікування для пацієнтів у віці від ≥ 2 до <12 років.

- Зміни з моменту включення в дослідження середнього значення повідомленої пацієнтами вранці та ввечері 12-годинної оцінки за шкалою iTNS протягом перших 4 тижнів лікування для пацієнтів у віці від ≥ 2 до <12 років.

- Зміни з моменту включення в дослідження загальної оцінки за педіатричним опитувальником якості життя хворих з ринокон'юнктивітом (PRQLQ) на 4-му тижні серед груп лікування.

Додаткова кінцева точка (точки): Назальні симптоми:

TNSS - перші 4 тижні, пацієнти у віці від ≥ 6 до <12 років:

- Зміни з моменту включення в дослідження повідомленої пацієнтами оцінки вранці за шкалою rTNSS протягом перших 4 тижнів лікування.

- Зміни з моменту включення в дослідження повідомленої пацієнтами оцінки ввечері за шкалою rTNSS протягом перших 4 тижнів лікування.

- Зміни з моменту включення в дослідження повідомленої пацієнтами оцінки вранці за шкалою iTNS протягом перших 4 тижнів лікування.

- Зміни з моменту включення в дослідження повідомленої пацієнтами оцінки ввечері за шкалою iTNS протягом перших 4 тижнів лікування.

- Зміни з моменту включення в дослідження повідомленої пацієнтами ретроспективної оцінки окремих назальних симптомів протягом перших 4 тижнів періоду лікування (AM, PM і середнє значення AM і PM).

- Зміни з моменту включення в дослідження повідомленої пацієнтами оцінки, яка стосується даного моменту, окремих назальних симптомів протягом перших 4 тижнів періоду лікування (AM, PM і середнє значення AM і PM).

- Зміни з моменту включення в дослідження повідомленої пацієнтами оцінки за шкалами rTNSS і iTNS за кожний день (AM, PM і середнє значення AM і PM).

TNSS - перші 4 тижні, пацієнти у віці від ≥ 2 до <6 років:

- Зміни з моменту включення в дослідження середнього значення повідомленої пацієнтами вранці та ввечері 12-годинної оцінки за шкалою rTNSS протягом перших 4 тижнів лікування для пацієнтів у віці від ≥ 2 до <6 років.

- Зміни з моменту включення в дослідження середнього значення повідомленої пацієнтами вранці та ввечері 12-годинної оцінки за шкалою iTNS протягом перших 4 тижнів лікування для пацієнтів у віці від ≥ 2 до <6 років.

віці від ≥ 2 до < 6 років.

TNSS - перші 4 тижні, пацієнти у віці від ≥ 2 до < 12 років:

- Зміни з моменту включення в дослідження середнього значення повідомленої пацієнтами вранці та ввечері 12-годинної оцінки за шкалою rTNSS протягом перших 4 тижнів лікування для пацієнтів у віці від ≥ 2 до < 12 років.

- Зміни з моменту включення в дослідження середнього значення повідомленої пацієнтами вранці та ввечері 12-годинної оцінки за шкалою iTNSS протягом перших 4 тижнів лікування для пацієнтів у віці від ≥ 2 до < 12 років.

Додаткові підсумкові результати оцінки за шкалою загальних симптомів риніту (TNSS) оцінюватимуться для наступних (наприклад, AM, PM, окремих симптомів):

- 12 тижнів, пацієнти у віці від ≥ 6 до < 12 років.

- 12 тижнів, пацієнти у віці від ≥ 2 до < 6 років.

- 12 тижнів, пацієнти у віці від ≥ 2 до < 12 років. Шкала оцінки лікаря назальних симптомів (PNSS):

- Зміни з моменту включення в дослідження в PNSS і оцінці лікаря окремих назальних симптомів на 4 і 12 тижнях.

Педіатричний опитувальник якості життя хворих з ринокон'юнктивітом (PRQLQ):

- Окремі області значень PRQLQ на 4 і 12 тижнях.

Приклад 6

Клінічне дослідження фази III комбінації з фіксованою дозою мометазону і олопатадину в формі назального спрею у пацієнтів дитячої вікової категорії

Це дослідження являло собою подвійне сліпе, рандомізоване, порівняльне з паралельними групами 14-добове дослідження для оцінки ефективності, безпеки та переносимості комбінації з фіксованою дозою мометазон фуруату та олопатадину гідрохлориду в формі назального спрею в порівнянні з назальним спреєм-плацебо у пацієнтів дитячої вікової категорії (від 6 років до 12 років) з сезонним алергічним ринітом (SAR).

Цілі дослідження

Порівняти ефективність мометазон фуруату та олопатадин гідрохлориду в формі назального спрею (введення у вигляді 1 впорскування на ніздрю два рази на добу) з назальним спреєм-плацебо для лікування пацієнтів дитячої вікової категорії (віком від ≥ 6 до < 12 років) з SAR.

Вторинною метою було порівняння безпеки і переносимості назального спрею, що містить мометазон фуруат і олопатадин гідрохлорид, з назальним спреєм-плацебо протягом періоду дослідження.

Ключові критерії відбору пацієнтів

- Пацієнти чоловічої статі та невагітні пацієнтки жіночої статі у віці від ≥ 6 до < 12 років, на дату скринінгового візиту (1-й візит).

- Документально підтверджений клінічний анамнез SAR (протягом щонайменше 2 років, що передують скринінговому візиту [1-й візит]) із загостреннями (клінічний прояв активних симптомів) протягом періоду дослідження для відповідного сезонного алергену (пилки дерев/трави). SAR мав бути досить серйозним, щоб мати необхідне лікування (як безперервне, так і переривчасте) в минулому і, на думку дослідника, як очікується, буде потрібно лікування на всьому протязі періоду дослідження.

- Показана чутливість до щонайменше 1 сезонному алергену (пилку дерев/трави), який, як відомо, індукує SAR, за допомогою документально підтвердженої шкірної ін'єкційної проби (діаметр алергічної папули щонайменше на 5 мм більше, ніж негативний контроль) до відповідного сезонному алергену. Документування позитивного результату протягом 12 місяців до скринінгового візиту (візит 1) є задовільним. Позитивний алерген пацієнта має відповідати історії хвороби SAR. Крім того, очікується, що пацієнт адекватно піддається впливу алергену SAR, на який у нього або неї буде позитивний результат на шкірну ін'єкційну пробу протягом усього дослідження.

- Значення 12-годинної ретроспективної оцінки за шкалою загальних симптомів риніту (rTNSS) ≥ 6 (з можливих 12) для оцінки вранці (AM) при скринінговому візиті (1-й візит).

Дизайн дослідження

У дослідженні було рандомізовано близько 446 пацієнтів (від ≥ 2 до < 12 років) у співвідношенні 1:1 для комбінації з фіксованою дозою мометазон фуруату та олопатадин гідрохлориду в формі назального спрею (225 пацієнтів) у порівнянні з назальним спреєм-плацебо (225 пацієнтів).

Групи лікування представлені в таблиці нижче.

Досліджувані препарати та їх введення

Досліджуваний(і) препарат(и)	Введення
Олопатадин гідрохлорид + мометазон фуруат (665 мкг + 25 мкг) [комбінація з фіксованою дозою] у вигляді назального спрею*	1 впорскування в кожную ніздрю, два рази на добу (BID), вранці та ввечері

Назальний спрей-плацебо	Плацебо - 1 впорскування в кожную ніздрю два рази на добу (BID), вранці та ввечері
-------------------------	--

* - Кожне впорскування забезпечує 665 мкг олопатадин гідрохлориду та 25 мкг мометазон фуорату.

Тривалість дослідження становила 12 тижнів, включно з від 7 до 10 діб періоду скринінгу/вступного періоду з плацебо, і 12 тижнів періоду лікування з допустимим відхиленням від графіка для візитів дослідження.

Основні критерії оцінки (клінічні кінцеві точки): Первинна кінцева точка

- Зміни з моменту включення в дослідження середнього значення повідомленої пацієнтами вранці та ввечері 12-годинної ретроспективної оцінки за шкалою загальних симптомів риніту (rTNSS) протягом 14-добового періоду лікування.

Вторинна кінцева точка (точки):

- Зміни з моменту включення в дослідження загальної оцінки за педіатричним опитувальником якості життя хворих з ринокон'юнктивітом (PRQLQ) на 15-ту добу (4-й візит) серед груп лікування.

- Зміни з моменту включення в дослідження середнього значення повідомленої пацієнтами вранці та ввечері 12-годинної ретроспективної оцінки за шкалою загальних очних симптомів (rTOSS) протягом 14-добового періоду лікування.

Додаткова кінцева точка (точки) ефективності: Назальні симптоми

- Зміни з моменту включення в дослідження оцінки повідомленої пацієнтами AM rTNSS протягом 14-добового періоду лікування.

- Зміни з моменту включення в дослідження оцінки повідомленої пацієнтами AM iTNSS протягом 14-добового періоду лікування.

- Зміни з моменту включення в дослідження оцінки повідомленої пацієнтами PM rTNSS протягом 14-добового періоду лікування.

- Зміни з моменту включення в дослідження оцінки повідомленої пацієнтами PM iTNSS протягом 14-добового періоду лікування.

- Зміни з моменту включення в дослідження повідомленої пацієнтами ретроспективної оцінки окремих назальних симптомів протягом 14-добового періоду лікування (AM, PM і середнє значення AM і PM).

- Зміни з моменту включення в дослідження повідомленої пацієнтами оцінки, яка стосується даного моменту, окремих назальних симптомів протягом 14-добового періоду лікування (AM, PM і середнє значення AM і PM).

- Зміни з моменту включення в дослідження в середньому значенні за AM і PM повідомленої пацієнтами оцінки за шкалами rTNSS і iTNSS за кожену добу.

- Зміни з моменту включення в дослідження оцінки повідомленої пацієнтами AM rTNSS і iTNSS за кожену добу.

- Зміни з моменту включення в дослідження оцінки повідомленої пацієнтами PM rTNSS і iTNSS за кожену добу.

Очні симптоми:

- Зміни з моменту включення в дослідження середнього значення повідомленої пацієнтами вранці та ввечері миттєвої оцінки за шкалою загальних очних симптомів (iTOSS) протягом 14-добового періоду лікування.

- Зміни з моменту включення в дослідження оцінки повідомленої пацієнтами AM rTOSS протягом 14-добового періоду лікування.

- Зміни з моменту включення в дослідження оцінки повідомленої пацієнтами AM iTOSS протягом 14-добового періоду лікування.

- Зміни з моменту включення в дослідження оцінки повідомленої пацієнтами PM rTOSS протягом 14-добового періоду лікування.

- Зміни з моменту включення в дослідження оцінки повідомленої пацієнтами PM iTOSS протягом 14-добового періоду лікування.

- Зміни з моменту включення в дослідження повідомленої пацієнтами ретроспективної оцінки окремих очних симптомів протягом 14-добового періоду лікування (AM, PM і середнє значення AM і PM).

- Зміни з моменту включення в дослідження повідомленої пацієнтами оцінки окремих очних симптомів, яка стосується даного моменту, протягом 14-добового періоду лікування (AM, PM і середнє значення AM і PM).

- Зміни з моменту включення в дослідження в середньому значенні AM і PM повідомленої пацієнтами rTOSS і iTOSS за кожену добу.

- Зміни з моменту включення в дослідження оцінки повідомленої пацієнтами AM rTOSS і iTOSS за кожну добу.

- Зміни з моменту включення в дослідження оцінки повідомленої пацієнтами PM rTOSS і iTOSS за кожну добу.

Неназальні симптоми оцінювалися аналогічно описаним вище окулярним симптомів (як описано в Плані статистичного аналізу [SAP]).

Шкала оцінки лікаря назальних симптомів (PNSS):

- Зміни з моменту включення в дослідження в PNSS і оцінці лікаря окремих назальних симптомів на 15-ту добу (4-й візит).

Педіатричний опитувальник якості життя хворих з ринокон'юнктивітом (PRQLQ):

- Зміни з моменту включення в дослідження в окремих областях значень PRQLQ на 15-ту добу.

У таблиці нижче надана зведена інформація про основні клінічні кінцеві точки (середнє AM і PM rTNSS) і вторинні клінічні кінцеві точки (середнє значення AM і PM iTNSS, середнє значення AM і PM rTOSS і PRQLQ [оцінка за педіатричним опитувальником якості життя хворих з ринокон'юнктивітом]), що спостерігалися протягом дослідження фази 3. Для порівняння назального спрею з комбінації з фіксованою дозою і назального спрею-плацебо р-значення менше 0,05 вважається статистично значущим.

Зведена інформація про первинні та вторинні клінічні кінцеві точки

	Первинна клінічна кінцева точка	Вторинна клінічна кінцева точка Різниця отриманих методом найменших квадратів середніх значень (95 %		
Група за варіантом лікування	rTNSS (відмінність отриманих методом найменших квадратів середніх значень [р-значення])	iTNSS (відмінність отриманих методом найменших квадратів середніх значень [р-значення])	rTOSS (відмінність отриманих методом найменших квадратів середніх значень [р-значення])	PRQLQ (відмінність отриманих методом найменших квадратів середніх значень [р-значення])
Назальний спрей з комбінації з фіксованою дозою	-0,6 (p=0,001)*	-0,6 (p<0,001)*	-0,2 (p=0,233)	-0,3 (p<0,001)*
Назальний спрей-плацебо				

* вказує на статистичну значущість

iTNSS = миттєва оцінка за шкалою загальних симптомів риніту;

rTNSS = ретроспективна оцінка за шкалою загальних симптомів риніту;

rTOSS = ретроспективна оцінка за шкалою загальних очних симптомів;

PRQLQ = оцінка за педіатричним опитувальником якості життя хворих з ринокон'юнктивітом

У наведеній вище таблиці показано, що назальний спрей з комбінації з фіксованою дозою (1 впорскування в кожну ніздрю) при введенні два рази на добу статистично перевершує назальний спрей-плацебо (p <0,05) для первинної кінцевої точки в зміні середніх значень AM і PM rTNSS від моменту включення в дослідження, і для вторинних кінцевих точок у зміні середніх значень AM і PM iTNSS від моменту включення в дослідження і загальній оцінці PRQLQ.

У наведеній нижче таблиці наведена відмінність отриманих методом найменших квадратів середніх значень для індивідуальної ретроспективної оцінки та миттєвої оцінки за шкалою загальних симптомів риніту та окремих областей значень PRQLQ для групи, яка отримувала комбінацію з фіксованою дозою, і групи, яка отримувала назальний спрей-плацебо.

Зведена інформація за середніми значеннями рефлексивних і миттєвих індивідуальних

AM і PM оцінок за шкалою загальних симптомів риніту і окремих областей значень

PRQLQ протягом 14-добового лікування

Різниця отриманих методом найменших квадратів середніх значень для середніх AM і PM рефлексивних і миттєвих індивідуальних оцінок за шкалою загальних симптомів риніту і окремих областей значень PRQLQ при застосуванні назального спрею з комбінації з фіксованою дозою і назального спрею-плацебо		
	Різниця отриманих методом	Р-значення

	найменших квадратів середніх значень (95 % довірчий інтервал)	
Рефлексивна		
Ринорея	-0,1 (-0,2,0,0)	0,016*
Закладеність носа	-0,1 (-0,2,0,0)	0,048*
Свербіж у носі	-0,2 (-0,3,-0,1)	0,002*
Чхання	-0,2 (-0,3,-0,1)	<0,001*
Миттєва		
Ринорея	-0,1 (-0,2, 0,0)	0,003*
Закладеність носа	-0,1 (-0,2,-0,1)	0,002*
Свербіж у носі	-0,1 (-0,2,0,1)	0,408
Чхання	-0,2 (-0,3,-0,1)	<0,001*
Різниця отриманих методом найменших квадратів середніх значень для окремих областей значень PRQLQ при застосуванні назального спрею з комбінації з фіксованою дозою і назального спрею-плацебо		
Обмеження активності	-0,2 (-0,5, 0,0)	0,043*
Практичні проблеми	-0,3 (-0,4,-0,1)	0,006*
Назальні симптоми	-0,6 (-0,9, -0,4)	<0,001*
Очні симптоми	-0,1 (-0,3,0,1)	0,203
Інші симптоми	-0,2 (-0,4, 0,0)	0,025*

* вказує на статистичну значущість

Як видно з вищенаведеної таблиці, лікування назальним спреєм з комбінації фіксованою дозою продемонструвало значну різницю ($p < 0,05$) у порівнянні з назальню спреєм-плацебо в середніх значеннях AM і PM rTNSS, починаючи з 3-ої по 14-ту добу. Назальний спрей з комбінації з фіксованою дозою продемонстрував значну різницю ($p < 0,05$) у порівнянні з назальним спреєм-плацебо в середніх значеннях AM і PM iTNSS починаючи з 1-ої по 14-ту добу.

Крім того, AM rTNSS, PM rTNSS, AM iTNSS і PM iTNSS аналізувалися в цілому і кожен добу, з 1-ої по 15-ту добу. Назальний спрей з комбінації з фіксованою дозою був статистично краще в порівнянні з назальним спреєм-плацебо зі зміни середнього значення AM rTNSS, середнього значення PM rTNSS, середнього значення AM iTNSS і середнього значення PM iTNSS. Результати також продемонстрували статистично значущу різницю ($p < 0,05$) на користь назального спрею з комбінації з фіксованою дозою, починаючи з 4-ої по 15-ту добу, як для AM rTNSS, так і для PM rTNSS. Результати також були статистично значущими ($p < 0,05$) для AM iTNSS і PM iTNSS на користь назального спрею з комбінації з фіксованою дозою, починаючи з 1-ої по 15-ту добу, за винятком p -значення 0,55 для PM iTNSS на 2-у добу.

У наведеній нижче таблиці наведена відмінність отриманих методом найменших квадратів середніх значень для AM і PM рефлексивних і миттєвих індивідуальних оцінок за шкалою загальних симптомів риніту для групи, яка отримувала комбінацію з фіксованою дозою, і групи, яка отримувала назальний спрей-плацебо.

Зведена інформація за середніми значеннями AM і PM рефлексивних і миттєвих індивідуальних оцінок за шкалою загальних симптомів риніту протягом 14-добового лікування

Різниця отриманих методом найменших квадратів середніх значень для AM і PM рефлексивних і миттєвих індивідуальних оцінок за шкалою загальних симптомів риніту і окремих областей значень PRQLQ при застосуванні назального спрею з комбінації з фіксованою дозою і назального спрею-плацебо		
	Різниця отриманих методом найменших квадратів середніх значень (95 % довірчий інтервал)	P-значення
AM рефлексивна		
Загальна	-0,7 (-1,0, - 0,3)	<0,001*
Ринорея	-0,2 (-0,3, 0,0)	0,006*
Закладеність носа	-0,1 (-0,2,0,0)	0,038*
Свербіж у носі	-0,2 (-0,3,-0,1)	0,003*
Чхання	-0,3 (-0,4, -0,2)	<0,001*
PM рефлексивна		

Загальна	-0,5 (-0,9, -0,2)	0,003*
Ринорея	-0,1 (-0,2,0,0)	0,015*
Закладеність носа	-0,1 (-0,2,0,0)	0,057
Свербіж у носі	-0,2 (-0,3,-0,1)	0,002*
Чхання	-0,2 (-0,3,-0,1)	<0,001*
Миттєва		
АМ миттєва		
Загальна	-0,7 (-1,0,-0,3)	<0,001*
Ринорея	-0,2 (-0,3,-0,1)	0,002*
Закладеність носа	-0,2 (-0,3,-0,1)	<0,001*
Свербіж у носі	-0,1 (-0,2,0,0)	0,014*
Чхання	-0,2 (-0,3,-0,1)	<0,001*
РМ миттєва		
Загальна	-0,7 (-1,1,-0,4)	<0,001*
Ринорея	-0,2 (-0,3,-0,1)	0,002*
Закладеність носа	-0,2 (-0,3,-0,1)	<0,001*
Свербіж у носі	-0,1 (-0,2,0,1)	0,293
Чхання	-0,3 (-0,4, -0,2)	<0,001*

* вказує на статистичну значущість

У таблиці нижче наведені результати за шкалою оцінки лікаря назальних симптомів (PNSS) і оцінки лікаря окремих назальних симптомів (ринорея, закладеність носа, свербіж у носі й чхання).

Зведена інформація за середніми значеннями PNSS і окремих областей значень PNSS протягом 14-добового лікування

Різниця отриманих методом найменших квадратів середніх значень для PNSS і окремих областей значень PNSS для назального спрею з комбінації з фіксованою дозою і назального спрею-плацебо		
	Різниця отриманих методом найменших квадратів середніх значень (95 % довірчий інтервал)	P - значення
Загальна PNSS	-0,9 (-1,5,-0,2)	0,01*
Ринорея	-0,3 (-0,4,-0,1)	<0,001*
Закладеність носа	-0,2 (-0,5, 0,0)	0,022*
Свербіж у носі	-0,3 (-0,4,-0,1)	<0,001*
Чхання	-0,2 (-0,4,-0,1)	<0,001*

* вказує на статистичну значущість

Профіль безпеки назального спрею з комбінації з фіксованими дозами добре переносився і був аналогічним назальному спрею-плацебо у суб'єктів у віці від 6 до <12 років. Із загальної кількості 446 рандомізованих суб'єктів 27 (12,0 %) суб'єктів випробували щонайменше 1 небажане явище в групі назального спрею з комбінації з фіксованою дозою і 23 (10,4 %) суб'єкта випробували не менше 1 небажаного явища в групі назального спрею-плацебо. Про випадки смерті не повідомлялося, і повідомлялося лише про 1 СНЯ в групі плацебо у вигляді назального спрею. Всі небажані явища, крім одного СНЯ, були легкого або середнього ступеню тяжкості. Небажаними явищами, які найбільш часто зустрічалися, пов'язаними з досліджуваним лікуванням (> 1 % суб'єктів в будь-якій групі лікування), були дисгевзія, головний біль, носова кровотеча і відхилення від норми при ЛОР-обстеженні. Не спостерігалось клінічно значущих відмінностей у показниках життєво важливих функцій, фізичних обстеженнях або цільових ЛОР-обстеженнях.

Незважаючи на те, що цей винахід описаний із посиланням на конкретні варіанти здійснення винаходу, слід розуміти, що ці варіанти здійснення винаходу всього лише ілюструють принципи і напрямок практичного застосування цього винаходу. Отже, слід розуміти, що в ілюстративні варіанти здійснення можуть бути внесені численні модифікації.

Усі публікації, патенти і заявки на патент, згадані в цій заявці, включені в цей документ за допомогою посилання в тій самій мірі, як якщо кожна окрема публікація, патент або заявка на патент були конкретно і окремо вказані для включення за допомогою посилання.

