



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **120587** (13) **C2**  
(51) МПК (2019.01)**A61K 31/573** (2006.01)**A61K 31/335** (2006.01)**A61K 9/10** (2006.01)**A61P 37/00**МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ  
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА  
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2015 07124</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Хайраткар Джоші Несліма (IN),</b> <b>Кулкарні Абхай (IN),</b> <b>Вал Дінеш Прадіп (IN),</b> <b>Бхослі Вікрам Мансінгх (IN),</b> <b>Агарвал Піюш (IN),</b> <b>Кеохейн Патрік (GB),</b> <b>Тантрі Судіш К. (US),</b> <b>О Чед (US)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>03.10.2014</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ГЛЕНМАРК СПЕШІАЛТІ С.А.,</b> Avenue Léopold-Robert 37, 2300 La Chaux- de-Fonds, Switzerland (CH)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>10.01.2020</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Кістерський Тимофій Арсенійович,</b> <b>реєстр. №457</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>3174MUM2013</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 2004/097474 A1, 20.05.2004 WO 2009/003199 A1, 31.12.2008
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>04.10.2013</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>IN</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>24.06.2016, Бюл.№ 12</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.01.2020, Бюл.№ 1</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>РСТ/IB2014/065035,</b> <b>03.10.2014</b>	

**(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЧНОГО РИНИТУ З ВИКОРИСТАННЯМ КОМБІНАЦІЇ МОМЕТАЗОНУ ТА ОЛОПАТАДИНУ****(57) Реферат:**

Винахід належить до галузі медицини та стосується способу лікування алергічного риніту в людини, що потребує зазначеного лікування, який включає назальне введення зазначеній людині ефективної кількості фармацевтичної композиції з фіксованою дозою, що містить мометазону фуруат і олопатадину гідрохлорид, при цьому (i) композицію вводять назально у вигляді 2-х впорскувань у кожную ніздрю зазначеної людини два рази на день, і (ii) кожне впорскування містить 25 мкг мометазону фуруату та 665 мкг олопатадину гідрохлориду.

UA 120587 C2



Дана патентна заявка просить пріоритет згідно з попередньою заявкою на патент Індії № 3174/MUM/2013, поданою 4 жовтня 2013 року, повний зміст якої включено в дану заявку за допомогою посилання.

#### ОБЛАСТЬ ТЕХНІКИ

Дана патентна заявка відноситься до способу лікування алергічного риніту в суб'єкта (переважно людини) шляхом введення комбінації мометазону або його солі та олопатадину або його солі.

#### РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Алергічний риніт є медичним терміном, що відноситься до запалення та подразнення слизової оболонки носа. Алергічний риніт, як правило, виникає, коли алерген, такий як пилок, пил або лупа тварин (частинки відшарованої шкіри та волосся), вдихається суб'єктом із чутливою імунною системою. Алергічний риніт може викликати додаткові симптоми, такі як ринорея (рясні виділення з носа), чхання, свербіж в носі, закладеність носа та обструкція, кашель, головний біль, втомлення та нездужання. Симптоми можуть варіювати за тяжкістю між людьми.

Для лікування алергічного риніту доступні багато способів лікування, такі як, наприклад, антигістамінні препарати (наприклад, цетиризин і лоратадин), стероїди (наприклад, триамцінолон), протинабрякові засоби й антагоністи рецепторів лейкотриєну (наприклад, монтелукаст). Зазначені засоби лікування, як правило, вводять перорально або назально.

Олопатадину гідрохлорид – антигістамінний засіб, який хімічно описується як (Z)-11-[3-(диметиламіно)пропіліден]-6,11-дигідродибенз[b, e]оксепін-2-оцтової кислоти гідрохлорид та описаний у патентах США № 4871865 і 4923892. У США він є комерційно доступним у вигляді назального спрею PATANASE<sup>®</sup>, який містить 0,6 % мас./об. олопатадину (у вигляді основи) у нестерильному водному розчині. Олопатадину гідрохлорид показаний для полегшення симптомів сезонного алергічного риніту (САР) у дорослих та дітей 6 років і старше.

Мометазону фуруат являє собою глюкокортикостероїд, що застосовується місцево для зменшення запалення шкіри або дихальних шляхів. У США мометазону фуруату моногідрат є комерційно доступним у вигляді назального спрею NASONEX<sup>®</sup>, показаного для (i) лікування назальних симптомів алергічного риніту в пацієнтів  $\geq 2$  років, (ii) лікування закладеності носа, пов'язаної з сезонним алергічним ринітом у пацієнтів  $\geq 2$  років, (iii) профілактики сезонного алергічного риніту в пацієнтів  $\geq 12$  років та (iv) лікування назальних поліпів у пацієнтів  $\geq 18$  років. Він доступний у вигляді дози 50 мкг у розпорошуючому дозуючому пристрої з ручним насосом, що містить водну суспензію мометазону фуруату моногідрату, еквівалентного 0,05 % мас./мас. мометазону фуруату (розрахований на безводній основі).

У міжнародній публікації № WO 2011/141929 описаний водний розчин назального спрею, що містить флутиказон та олопатадин.

У патенті США № 6127353 описана фармацевтична композиція мометазону фуруату моногідрату.

У патентах США № 7977376 і 8399508 описана лікарська форма олопатадину гідрохлориду 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 описане застосування мометазону фуруату для лікування захворювань дихальних шляхів і легенів.

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

Залишається необхідність у зручних для застосування та ефективних способах лікування алергічного риніту.

#### КОРОТКИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Даний винахід відноситься до комбінації мометазону або його солі та олопатадину або його солі з фіксованою дозою та її застосування для лікування риніту в суб'єкта, що потребує вказаного лікування. Автори винаходу несподівано виявили, що мометазону фуруат й олопатадину гідрохлорид виявляють синергічну дію при лікуванні алергічного риніту та є більш ефективними й забезпечують краще терапевтичне значення, ніж лікування тільки одним яким-небудь активним інгредієнтом.

Згідно з варіантом реалізації, даний винахід відноситься до способу лікування алергічного риніту в суб'єкта (наприклад, людини), що потребує вказаного лікування, який включає назальне введення зазначеному суб'єкту ефективної кількості фармацевтичної композиції з фіксованою дозою, що містить мометазон або його сіль й олопатадин або його сіль. Переважно композицію

вводять назально у вигляді 1 або 2 впорскувань у кожную ніздрю зазначеного суб'єкта щонайменше один раз на день. Кожне впорскування бажано містить мометазон або його сіль й олопатадин або його сіль у масовому відношенні від приблизно 1:5 до приблизно 1:60, наприклад, у масовому відношенні від приблизно 1:12 до приблизно 1:53, від приблизно 1:13,3 до приблизно 1:50 або від приблизно 1:18 до приблизно 1:40 (у розрахунку на еквівалентну масу вільної основи олопатадину). Відповідно до одного варіанта реалізації винаходу, фармацевтична композиція з фіксованою дозою являє собою суспензію, при цьому мометазон або його сіль присутня у вигляді частинок, і олопатадин або його сіль присутня в розчиненому вигляді.

Інший варіант реалізації відноситься до способу лікування алергічного риніту в суб'єкта (наприклад, людини), що потребує вказаного лікування, який включає назальне введення зазначеному суб'єкту ефективної кількості фармацевтичної композиції з фіксованою дозою, що містить мометазону фуруату моногідрат й олопатадину гідрохлорид. Відповідно до одного переважного варіанта реалізації винаходу, композицію вводять назально у вигляді 1 або 2 впорскувань у кожную ніздрю зазначеного суб'єкта щонайменше один раз на день. Кожне впорскування фармацевтичної композиції може містити олопатадину гідрохлорид, еквівалентний приблизно 300 мкг, приблизно 450 мкг, приблизно 600 мкг, приблизно 750 мкг або приблизно 900 мкг олопатадину, і приблизно 12,5 мкг, приблизно 25 мкг, приблизно 37,5 мкг, приблизно 50 мкг або приблизно 62,5 мкг мометазону фуруату. Відповідно до одного варіанта реалізації, кожне впорскування містить олопатадину гідрохлорид, еквівалентний приблизно 600 мкг олопатадину, і приблизно 25 мкг мометазону фуруату. Згідно з іншим варіантом реалізації, кожне впорскування містить олопатадину гідрохлорид, еквівалентний приблизно 600 мкг олопатадину, і приблизно 50 мкг мометазону фуруату.

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

У контексті даного винаходу назальні та/або неназальні симптоми, пов'язані з алергічним ринітом, включають, наприклад, чхання, свербіж в носі, ринорею (нежить або рясні виділення з носа), закладеність носа, кашель, очний прурит, надлишкове сльозовиділення, головний біль, втомлення та нездужання.

Інший варіант реалізації даного винаходу відноситься до способу лікування алергічного риніту в суб'єкта (наприклад, людини), що потребує вказаного лікування, який включає назальне введення зазначеному суб'єкту ефективної кількості фармацевтичної композиції з фіксованою дозою, що містить мометазон або його сіль й олопатадин або його сіль у масовому відношенні від приблизно 1:5 до приблизно 1:60 або від приблизно 1:12 до приблизно 1:53, при цьому (i) композицію вводять назально у вигляді 1 або 2 впорскувань у кожную ніздрю один або два рази на день, і (ii) кожне впорскування містить олопатадину гідрохлорид, еквівалентний приблизно 600 мкг олопатадину, і від приблизно 25 мкг до приблизно 50 мкг мометазону фуруату. Відповідно до одного варіанта реалізації, композицію вводять протягом приблизно 1 тижня. Відповідно до іншого аспекту варіанта реалізації, композицію вводять протягом приблизно 2 тижнів.

Ще один варіант реалізації винаходу відноситься до способу лікування алергічного риніту в суб'єкта, який являє собою людину, що потребує вказаного лікування, який включає назальне введення зазначеній людині фармацевтичної композиції з фіксованою дозою, що містить мометазон або його сіль й олопатадин або його сіль, при цьому (i) композицію вводять назально у вигляді 1 або 2 впорскувань у кожную ніздрю один або два рази на день протягом щонайменше 1 або 2 тижнів, і (ii) кожне впорскування містить олопатадину гідрохлорид, еквівалентний приблизно 600 мкг олопатадину, і від приблизно 25 мкг до приблизно 50 мкг мометазону фуруату. Відповідно до одного варіанта реалізації винаходу, сумарний показник тяжкості назальних симптомів (TNSS) у зазначеного суб'єкта, який являє собою людину, через 1 або 2 тижні лікування знижується щонайменше на 40 %, переважно щонайменше на 50 % у порівнянні з вихідним рівнем. Згідно з іншим варіантом реалізації винаходу, сумарний показник тяжкості очних симптомів (TOSS) у зазначеного суб'єкта, який являє собою людину, через 1 або 2 тижні лікування знижується щонайменше на 30 %, переважно щонайменше на 40 % у порівнянні з вихідним рівнем.

Відповідно до одного варіанта реалізації, суб'єкт страждає персистуючим алергічним ринітом та одержує лікування протягом 4 або 6 тижнів.

Згідно з іншим варіантом реалізації, у суб'єкта спостерігається позитивна ін'єкційна шкірна проба на алерген. Альтернативно, у суб'єкта також може спостерігатися позитивний аналіз крові на алергію.

Згідно з ще одним варіантом реалізації, спосіб включає відсутність у зазначеного суб'єкта через 1 або 2 тижні лікування значних побічних ефектів, пов'язаних із лікуванням.

Інший варіант реалізації відноситься до способу лікування сезонного алергічного риніту та/або назальних симптомів, пов'язаних із сезонним алергічним ринітом, у суб'єкта (наприклад, людини), що потребує вказаного лікування, який включає назальне введення зазначеному суб'єкту синергічної комбінації, що містить мометазону фуруат й олопатадину гідрохлорид, при цьому комбінація представлена у вигляді фармацевтичної композиції, що містить мометазону фуруат й олопатадину гідрохлорид у масовому відношенні від приблизно 1:5 до приблизно 1:60 або від приблизно 1:13,3 до приблизно 1:53,2 (у розрахунку на еквівалентну масу вільної основи олопатадину).

Згідно з додатковими варіантами реалізації, способи лікування алергічного риніту в суб'єкта (наприклад, людини), описані в даній заявці, включають назальне введення зазначеному суб'єкту фармацевтичної композиції з фіксованою дозою, що містить мометазон або його сіль й олопатадин або його сіль, відповідно до однієї з наступних схем:

- a) композицію вводять назально у вигляді 1 впорскування в кожную ніздрю один раз на день протягом періоду, що становить щонайменше 1 тиждень;
- b) композицію вводять назально у вигляді 2 впорскувань у кожную ніздрю один раз на день протягом періоду, що становить щонайменше 1 тиждень;
- c) композицію вводять назально у вигляді 1 впорскування в кожную ніздрю два рази на день протягом періоду, що становить щонайменше 1 тиждень;
- d) композицію вводять назально у вигляді 2 впорскувань у кожную ніздрю два рази на день протягом періоду, що становить щонайменше 1 тиждень;
- e) композицію вводять назально у вигляді 1 впорскування в кожную ніздрю один раз на день протягом періоду, що становить 2 тижні;
- f) композицію вводять назально у вигляді 2 впорскувань у кожную ніздрю один раз на день протягом періоду, що становить 2 тижні;
- g) композицію вводять назально у вигляді 1 впорскування в кожную ніздрю два рази на день протягом періоду, що становить 2 тижні; або
- h) композицію вводять назально у вигляді 2 впорскувань у кожную ніздрю два рази на день протягом періоду, що становить 2 тижні.

Згідно з аспектом винаходу, композицію вводять у вигляді 1 або 2 впорскувань у кожную ніздрю зазначеного суб'єкта (наприклад, людини) щонайменше один раз на день протягом періоду, що становить 1 тиждень або 2 тижні. Згідно з іншим аспектом варіанта реалізації, кожне впорскування композиції містить олопатадину гідрохлорид, еквівалентний приблизно 600 мкг олопатадину, і від приблизно 25 мкг до приблизно 50 мкг мометазону фуруату. Переважно кожне впорскування композиції містить приблизно 665 мкг олопатадину гідрохлориду (що еквівалентно приблизно 600 мкг олопатадину) і приблизно 25 мкг або приблизно 50 мкг мометазону фуруату. Згідно з ще одним аспектом варіанта реалізації, сумарний показник тяжкості назальних симптомів (TNSS) у зазначеного суб'єкта, який являє собою людину, через 1 або 2 тижні лікування знижується щонайменше на 40 % або щонайменше на 50 % у порівнянні з вихідним рівнем. Згідно з іншим аспектом варіанта реалізації винаходу, сумарний показник тяжкості очних симптомів (TOSS) у людини через 1 або 2 тижні лікування знижується щонайменше на 30 % або щонайменше на 40 % у порівнянні з вихідним рівнем. Згідно з ще одним аспектом варіанта реалізації, у зазначеної людини через 1 або 2 тижні лікування не спостерігається значних побічних ефектів, пов'язаних із лікуванням. Згідно з ще одним аспектом варіанта реалізації, суб'єкт, який являє собою людину, являє собою пацієнта, в якого спостерігається позитивна ін'єкційна шкірна проба на алерген.

Інший варіант реалізації винаходу відноситься до застосування мометазону або його солі та олопатадину або його солі в масовому відношенні від приблизно 1:5 до приблизно 1:60 або від приблизно 1:12 до приблизно 1:53 для виготовлення фармацевтичної композиції з фіксованою дозою для лікування алергічного риніту в суб'єкта (наприклад, людини), що потребує вказаного лікування. Переважно, композицію вводять назально у вигляді 1 або 2 впорскувань у кожную ніздрю зазначеного суб'єкта один або два рази на день. Відповідно до одного аспекту, фармацевтична композиція з фіксованою дозою являє собою суспензію, в якій мометазон або його сіль присутня у вигляді частинок, і олопатадин або його сіль присутня у розчиненому

вигляді. Згідно з іншим аспектом варіанта реалізації винаходу, композицію вводять протягом періоду, що становить приблизно 1 або 2 тижні. Сумарний показник тяжкості назальних симптомів (TNSS) у суб'єкта, який являє собою людину, через 1 або 2 тижні лікування переважно знижується щонайменше на 40 % або щонайменше на 50 % у порівнянні з вихідним рівнем. Сумарний показник тяжкості очних симптомів (TOSS) у суб'єкта, який являє собою людину, через 1 або 2 тижні лікування переважно знижується щонайменше на 30 % або щонайменше на 40 % у порівнянні з вихідним рівнем. Згідно з ще одним аспектом варіанта реалізації, у зазначеного суб'єкта, який являє собою людину, через 1 або 2 тижні лікування не спостерігається значних побічних ефектів, пов'язаних із лікуванням. Згідно з ще одним аспектом варіанта реалізації винаходу, суб'єкт, який являє собою людину, являє собою пацієнта, в якого спостерігається позитивна ін'єкційна шкірна проба на алерген.

Інший варіант реалізації винаходу відноситься до фармацевтичної композиції з фіксованою дозою, що містить мометазон або його сіль й олопатадин або його сіль у масовому відношенні від приблизно 1:5 до приблизно 1:60, яка застосовується для лікування алергічного риніту в суб'єкта (наприклад, людини), що потребує вказаного лікування, при цьому зазначену композицію вводять назально у вигляді 1 або 2 впорскувань у кожен ніздрю зазначеного суб'єкта щонайменше один раз на день. Відповідно до одного аспекту фармацевтична композиція з фіксованою дозою являє собою суспензію, при цьому мометазон або його сіль присутня у вигляді частинок (наприклад, що мають середній розмір від приблизно 1 до приблизно 20 мкм або від приблизно 1 до приблизно 15 мкм), і олопатадин або його сіль присутня у розчиненому вигляді.

Композицію можна вводити протягом періоду, що становить приблизно 1 тиждень, 2 тижні, 4 тижні, 6 тижнів або 8 тижнів. Сумарний показник тяжкості назальних симптомів (TNSS) у зазначеного суб'єкта, який являє собою людину, через 1 або 2 тижні лікування переважно знижується щонайменше на 40 % або щонайменше на 50 % у порівнянні з вихідним рівнем. Сумарний показник тяжкості очних симптомів (TOSS) у зазначеного суб'єкта, який являє собою людину, через 1 або 2 тижні лікування переважно знижується щонайменше на 30 % або щонайменше на 40 % у порівнянні з вихідним рівнем. Згідно з іншим аспектом варіанта реалізації винаходу, у зазначеного суб'єкта, який являє собою людину, через 1 або 2 тижні лікування не спостерігають значних побічних ефектів, пов'язаних із лікуванням. Згідно з іншим аспектом варіанта реалізації винаходу, суб'єкт, який являє собою людину, являє собою пацієнта, в якого спостерігається позитивна ін'єкційна шкірна проба на алерген.

#### КОРОТКИЙ ОПИС КРЕСЛЕНЬ

Фігура 1 являє собою гістограму, що показує ефект контролю з використанням фізіологічного розчину, овальбумінового контролю, олопатадину гідрохлориду (еквівалентного 50 мкг основи олопатадину), мометазону фуруату (10 мкг) і комбінації мометазону фуруату (10 мкг) й олопатадину гідрохлориду (еквівалентного 50 мкг основи олопатадину) на відповідь у морських свинок, що проявляється чханням, як описано у Прикладі 1.

Фігура 2 являє собою гістограму, що показує ефект контролю з використанням фізіологічного розчину, овальбумінового контролю, олопатадину гідрохлориду (еквівалентного 50 мкг основи олопатадину), мометазону фуруату (10 мкг) і комбінації мометазону фуруату (10 мкг) й олопатадину гідрохлориду (еквівалентного 50 мкг основи олопатадину) на загальну кількість клітин у назальному змиві морських свинок, як описано у Прикладі 1.

Фігура 3 являє собою гістограму, що показує ефект контролю з використанням фізіологічного розчину, овальбумінового контролю, олопатадину гідрохлориду (еквівалентного 50 мкг основи олопатадину), мометазону фуруату (10 мкг) і комбінації мометазону фуруату (10 мкг) й олопатадину гідрохлориду (еквівалентного 50 мкг основи олопатадину) на кількість еозинофілів у назальному змиві морських свинок, як описано у Прикладі 1.

Фігура 4 являє собою гістограму, що показує ефект контролю з використанням фізіологічного розчину, овальбумінового контролю, олопатадину гідрохлориду (еквівалентного 120 мкг основи олопатадину), мометазону фуруату (10 мкг) і комбінації мометазону фуруату (10 мкг) й олопатадину гідрохлориду (еквівалентного 120 мкг основи олопатадину) на кількість еозинофілів у назальному змиві морських свинок, як описано у Прикладі 2.

Фігура 5 являє собою гістограму, що показує ефект контролю з використанням фізіологічного розчину, овальбумінового контролю, олопатадину гідрохлориду (еквівалентного 120 мкг основи олопатадину), мометазону фуруату (10 мкг) і комбінації мометазону фуруату (10 мкг) й олопатадину гідрохлориду (еквівалентного 120 мкг основи олопатадину) на загальну кількість клітин у назальному змиві морських свинок, як описано у Прикладі 2.

Фігура 6 являє собою гістограму, що показує ефект контролю з використанням фізіологічного розчину, овальбумінового контролю, олопатадину гідрохлориду (еквівалентного

120 мкг основи олопатадину), мометазону фууроату (10 мкг) і комбінації мометазону фууроату (10 мкг) і олопатадину гідрохлориду (еквівалентного 120 мкг основи олопатадину) на відповідь, що проявляється чханням, у морських свинок, як описано у Прикладі 2.

#### ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

##### 5 Визначення

Далі слідують визначення термінів, що використовуються у даній заявці. У випадку невідповідності між визначенням, наведеним у даній заявці, і визначенням, наведеним раніше у попередній заявці, згідно з якою проситься пріоритет у даній заявці, визначення, наведене в даній заявці, має переважну силу.

10 Термін "ефективна кількість" або "терапевтично ефективна кількість" означає кількість активного інгредієнта, яка при введенні суб'єкту для лікування алергічного риніту забезпечує передбачуваний терапевтичний сприятливий ефект у суб'єкта. Термін "активний інгредієнт" (використовуваний взаємозаміно з терміном "активний" або "активна речовина" або « лікарський засіб») при використанні в даній заявці включає мометазон або його сіль й олопатадин або його сіль.

15 Термін "сіль" або "фармацевтично прийнятна сіль" означає такі солі, які за результатами ретельної медичної перевірки підходять для застосування в контакт з тканинами людини та нижчих тварин і не викликають надмірної токсичності, подразнення та алергічних реакцій, відповідно до сприятливого співвідношення користь/ризик, і є ефективними при їхньому передбачуваному застосуванні. Приклади солей приєднання кислот включають, але не обмежуються зазначеними, наступні солі: гідрохлорид, гідробромід, сульфат, бісульфат, ацетат, оксалат, валерат, олеат, пальмітат, стеарат, лаурат, борат, бензоат, лактат, фосфат, тозилат, мезилат, цитрат, малеат, фумарат, фууроат, сукцинат, тартрат, аскорбат, глюкогептонат, лактобонат і лаурилсульфат. Приклади солей лужних або лужноземельних металів включають, але не обмежуються зазначеними, солі натрію, кальцію, калію та магнію. Переважно сіль мометазону являє собою мометазону фууроат (наприклад, мометазону фууроату моногідрат), і сіль олопатадину являє собою олопатадину гідрохлорид.

При використанні в даній заявці, термін "мометазон та його сіль" також включає гідрати мометазону та його солей, такі як моногідрат, наприклад, мометазону фууроату моногідрат.

30 Усі посилання на масу або масове співвідношення, включаючи посилання у відношенні олопатадину або його солі або олопатадину або його солей, наведені у розрахунку на еквівалентну масу вільної основи олопатадину, якщо інше спеціально не зазначене.

Термін "лікувати" або "лікування" при використанні в даній заявці також включає профілактику, ослаблення, запобігання, полегшення або придушення розладу.

35 Термін "синергічний" або "синергічна дія" при використанні в даній заявці відноситься до комбінації, що забезпечує ефект, який перевищує ефект, очікуваний від суми ефектів окремих компонентів зазначеної комбінації. Термін "синергічний" або "синергічна дія" відносно комбінації мометазону або його солі з олопатадином або його солі, яка використовується для лікування алергічного риніту (наприклад, у вигляді фармацевтичної композиції, комбінованого продукту або набору відповідно до винаходу), відноситься до ефективності лікування алергічного риніту, що перевищує ефективність, очікувану від суми ефектів її окремих компонентів. Переваги синергічних комбінацій відповідно до даного винаходу включають, але не обмежуються зазначеними, підвищену ефективність у порівнянні з кожним із інгредієнтів при їхньому використанні окремо, зниження необхідної дози одного або більш активних інгредієнтів комбінації, зниження побічних ефектів одного або більш активних сполук комбінації та/або поліпшення перенесення одного або більш активних інгредієнтів у суб'єкта, що потребує лікування алергічного риніту.

50 Термін "фармацевтично прийнятні наповнювачі" означає будь-який з компонентів фармацевтичної композиції, відмінний від активних агентів, і який схвалений органами контролю або вважається в цілому безпечним для застосування у людини або тварин.

Термін "суб'єкт" включає ссавців типу людини та інших тварин, таких як свійські тварини (наприклад, домашні тварини, включаючи кішок і собак) та не домашні тварини (наприклад, дикі тварини). Переважно суб'єкт являє собою людину. Пацієнт, який являє собою людину, може бути будь-якого віку. Відповідно до одного варіанта реалізації, вік суб'єкта, який являє собою людину, становить щонайменше 2 роки, щонайменше 12 років або щонайменше 18 років. Згідно з іншим варіантом реалізації винаходу, вік суб'єкта, який являє собою людину, становить від 18 до 65 років.

60 Термін "алергічний риніт" при використанні в даній заявці відноситься до алергічного та/або запального захворювання слизової оболонки носа та включає, але не обмежується зазначеними, запалення та подразнення слизової оболонки носа та пов'язані з ними 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, викликаний лікарським засобом риніт, атрофічний риніт і смаковий риніт. Переважно алергічний риніт включає цілорічний алергічний риніт, персистуючий алергічний риніт, сезонний алергічний риніт і пов'язані з ними 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 даного винаходу назальні та/або неназальні симптоми, пов'язані з алергічним ринітом, включають, наприклад, чхання, свербіж в носі, ринорею (нежить або рясні виділення з носа), закладеність носа, кашель, очний прурит, надлишкове сльозовиділення, головний біль, втомлення та нездужання.

#### Способи лікування

Даний винахід відноситься до застосування комбінації мометазону або його солі та олопатадину або його солі з фіксованою дозою для лікування алергічного риніту в суб'єкта, що потребує зазначеного лікування. Автори винаходу несподівано виявили, що мометазону фуруат й олопатадину гідрохлорид виявляють синергічну дію при лікуванні алергічного риніту, та їх комбінація є більш ефективною й забезпечує краще терапевтичне значення у порівнянні з лікуванням тільки яким-небудь одним активним інгредієнтом.

Згідно з варіантом реалізації даний винахід відноситься до способу лікування алергічного риніту в суб'єкта (наприклад, людини), що потребує вказаного лікування, який включає назальне введення зазначеному суб'єкту ефективної кількості фармацевтичної композиції з фіксованою дозою, що містить мометазон або його сіль й олопатадин або його сіль. Переважно композицію вводять назально у вигляді 1 або 2 впорскувань у кожную ніздрю зазначеного суб'єкта щонайменше один раз на день. Кожне впорскування може містити мометазон або його сіль й олопатадин або його сіль у масовому відношенні від приблизно 1:5 до приблизно 1:60, від приблизно 1:10 до приблизно 1:55 або від приблизно 1:12 до приблизно 1:53 або від приблизно 1:13,3 до приблизно 1:50. Переважно масове відношення мометазону або його солі до олопатадину або його солі варіює від приблизно 1:18 до приблизно 1:40 або від приблизно 1:24 до приблизно 1:26,6. Згідно з варіантом реалізації, фармацевтична композиція з фіксованою дозою являє собою суспензію, в якій мометазон або його сіль присутня у вигляді частинок, і олопатадин або його сіль присутня у розчиненому вигляді.

Інший варіант реалізації винаходу відноситься до способу лікування алергічного риніту в суб'єкта (наприклад, людини), що потребує вказаного лікування, який включає назальне введення зазначеному суб'єкту ефективної кількості фармацевтичної композиції з фіксованою дозою, що містить мометазону фуруату моногідрат й олопатадину гідрохлорид. Композицію можна вводити назально у вигляді 1 або 2 впорскувань у кожную ніздрю зазначеного суб'єкта щонайменше один раз на день. Кожне впорскування фармацевтичної композиції може містити олопатадину гідрохлорид, еквівалентний приблизно 300 мкг, приблизно 450 мкг, приблизно 600 мкг, приблизно 750 мкг або приблизно 900 мкг олопатадину, і приблизно 12,5 мкг, приблизно 25 мкг, приблизно 37,5 мкг, приблизно 50 мкг або приблизно 62,5 мкг мометазону фуруату. Відповідно до одного варіанта реалізації, кожне впорскування містить олопатадину гідрохлорид, еквівалентний приблизно 600 мкг олопатадину, і приблизно 25 мкг мометазону фуруату. Згідно з іншим варіантом реалізації винаходу, кожне впорскування містить олопатадину гідрохлорид, еквівалентний приблизно 600 мкг олопатадину, і приблизно 50 мкг мометазону фуруату. Переважно кожне впорскування містить приблизно 665 мкг олопатадину гідрохлориду (що еквівалентно приблизно 600 мкг олопатадину) і приблизно 25 мкг або приблизно 50 мкг мометазону фуруату.

Інший варіант реалізації відноситься до способу лікування алергічного риніту в суб'єкта, що потребує зазначеного лікування, який включає назальне введення людині фармацевтичної композиції з фіксованою дозою, що містить мометазон або його сіль й олопатадин або його сіль у масовому відношенні від приблизно 1:5 до приблизно 1:60 або від приблизно 1:12 до приблизно 1:53 або від приблизно 1:13,3 до приблизно 1:50 або від приблизно 1:18 до приблизно 1:40, при цьому зазначену композицію вводять назально у вигляді 1 або 2 впорскувань у кожную ніздрю один або два рази на день. Кожне впорскування може містити олопатадину гідрохлорид, еквівалентний приблизно 600 мкг олопатадину, і від приблизно 25 мкг до приблизно 50 мкг мометазону фуруату. Відповідно до одного аспекту варіанта реалізації, композицію вводять протягом приблизно 1 тижня. Згідно з іншим аспектом варіанта реалізації, композицію вводять протягом приблизно 2 тижнів.

Ще один варіант реалізації винаходу відноситься до способу лікування алергічного риніту в суб'єкта (наприклад, людини), що потребує вказаного лікування, який включає назальне



введення зазначеному суб'єкту фармацевтичної композиції з фіксованою дозою, що містить мометазон або його сіль й олопатадин або його сіль, при цьому зазначену композицію вводять назально у вигляді 1 або 2 впорскувань у кожну ніздрю один або два рази на день протягом щонайменше 1 або 2 тижнів. Кожне впорскування може містити олопатадину гідрохлорид, еквівалентний приблизно 600 мкг олопатадину, і від приблизно 25 мкг до приблизно 50 мкг мометазону фууроату. Відповідно до одного варіанта реалізації, сумарний показник тяжкості назальних симптомів (TNSS) у зазначеного суб'єкта через 1 або 2 тижні лікування знижується щонайменше на 40 % або переважно щонайменше на 50 % у порівнянні з вихідним рівнем. Згідно з іншим аспектом варіанта реалізації, сумарний показник тяжкості очних симптомів (TOSS) у зазначеного суб'єкта через 1 або 2 тижні лікування знижується щонайменше на 30 % або переважно щонайменше на 40 % у порівнянні з вихідним рівнем.

У контексті даного винаходу, оцінка за шкалою загальної тяжкості назальних симптомів (TNSS) включає суму балів для закладеності носа, ринореї, свербіж і чихання на момент закінчення лікування (наприклад, через 1 або 2 тижні) у порівнянні з вихідним рівнем. Додаткова оцінка за шкалою загальної тяжкості очних симптомів (TOSS) включає свербіж в очах, підвищене сльозотворення/сльозоточивість очей та почервоніння очей на момент закінчення лікування у порівнянні з вихідним рівнем.

Інший варіант реалізації являє собою спосіб лікування алергічного риніту в суб'єкта, при цьому в зазначеного суб'єкта спостерігається позитивна ін'єкційна шкірна проба на алерген. Ін'єкційну шкірну пробу можна поставити шляхом проколу шкіри голкою або шпилькою, що містить невелику кількість полінозного алергену. Відповідно до одного варіанта реалізації, зазначеному суб'єкту до введення комбінації олопатадину та мометазону, описаного в даній заявці, проводять ін'єкційну шкірну пробу, яка призводить до утворення папули діаметром щонайменше на 3 мм більше у порівнянні з негативним контролем, таким як фізіологічний розчин.

Способи лікування, описані в даній заявці, можна застосовувати в суб'єктів, при цьому суб'єкти, в яких, наприклад, через 1 або 2 тижні лікування спостерігаються які-небудь значні побічні ефекти, пов'язані з лікуванням, відсутні.

Пов'язані з лікуванням побічні ефекти в контексті даного винаходу можуть включати, але не обмежуються зазначеними, порушення з боку очей (наприклад, кон'юнктивіт), порушення з боку шлунково-кишкового тракту (наприклад, здуття живота, діарею, диспепсію, дисфагію та виразку шлунку, гемороїдальну кровотечу, гіперхлоргідрію, нудоту та блювоту і зубний біль), загальні розлади (наприклад, втомлюваність, місцеву припухлість, периферичний набряк, біль та лихоманку), інфекції та інфекстації (наприклад, ротовий герпес та інфекцію верхніх дихальних шляхів), травми, отруєння та ускладнення, викликані проведенням процедур згідно з дослідженням, порушення з боку скелетної мускулатури та сполучної тканини (наприклад, артралгію), порушення з боку нервової системи (наприклад, порушення уваги, запаморочення, дисгевзію та головний біль), порушення з боку репродуктивної системи та молочної залози (наприклад, дисменорею), порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння (наприклад, пересохле горло, ускладнене дихання, носова кровотеча, закладеність носа, дискомфорт у носі, кровотеча в дихальних шляхах, ринорею, подразнення глотки та кашлевий синдром верхніх дихальних шляхів), порушення з боку шкіри та підшкірної тканини (наприклад, сип і кропивниця).

Інший варіант реалізації відноситься до способу лікування сезонного алергічного риніту та/або назальних симптомів, пов'язаних із сезонним алергічним ринітом, у суб'єкта (наприклад, людини), що потребує вказаного лікування, який включає назальне введення зазначеному суб'єкту синергічної комбінації, що містить мометазону фууроат й олопатадину гідрохлорид, при цьому комбінація представлена у вигляді фармацевтичної композиції, що містить мометазону фууроат й олопатадину гідрохлорид у масовому відношенні від приблизно 1:5 до приблизно 1:60 або від приблизно 1:13,3 до приблизно 1:53,2 (у розрахунку на еквівалентну масу вільної основи олопатадину).

Синергічні ефекти комбінації мометазону фууроату та олопатадину гідрохлориду можна оцінити різними способами. Один спосіб оцінки ефективності агента для лікування алергічного риніту являє собою модель викликаного овальбуміном риніту в морських свинків. У таких моделях ефект лікування досліджують на тваринах, яким проводять сенсibilізацію та стимуляцію овальбуміном із наступним докладним аналізом їх відповіді, що проявляється чханням, за допомогою плетизмографії всього тіла та підрахунку загального числа еозинофілів у зразку змиви з носа.

Фармацевтичну композицію з фіксованою дозою, що містить мометазон або його сіль й олопатадин або його сіль, можна вводити зазначеному суб'єкту відповідно до однієї з наступних схем:

- а) композицію вводять назально у вигляді 1 впорскування в кожную ніздрю один раз на день протягом періоду, що становить щонайменше 1 тиждень;
- б) композицію вводять назально у вигляді 2 впорскувань у кожную ніздрю один раз на день протягом періоду, що становить щонайменше 1 тиждень;
- в) композицію вводять назально у вигляді 1 впорскування в кожную ніздрю два рази на день протягом періоду, що становить щонайменше 1 тиждень;
- г) композицію вводять назально у вигляді 2 впорскувань у кожную ніздрю два рази на день протягом періоду, що становить щонайменше 1 тиждень;
- д) композицію вводять назально у вигляді 1 впорскування в кожную ніздрю один раз на день протягом періоду, що становить 2 тижні;
- е) композицію вводять назально у вигляді 2 впорскувань у кожную ніздрю один раз на день протягом періоду, що становить 2 тижні;
- ж) композицію вводять назально у вигляді 1 впорскування в кожную ніздрю два рази на день протягом періоду, що становить 2 тижні; або
- з) композицію вводять назально у вигляді 2 впорскувань у кожную ніздрю два рази на день протягом періоду, що становить 2 тижні.

Згідно з аспектом винаходу, композицію вводять у вигляді 1 або 2 впорскувань у кожную ніздрю зазначеного суб'єкта щонайменше один раз на день протягом періоду, що становить 1 тиждень або 2 тижні. Згідно з іншим аспектом варіанта реалізації винаходу, кожне впорскування композиції містить олопатадину гідрохлорид, еквівалентний приблизно 600 мкг олопатадину, і від приблизно 25 мкг до приблизно 50 мкг мометазону фууроат. Переважно кожне впорскування композиції містить приблизно 665 мкг олопатадину гідрохлориду (що еквівалентно приблизно 600 мкг олопатадину) і приблизно 25 мкг або приблизно 50 мкг мометазону фууроату.

Згідно з ще одним аспектом варіанта реалізації, сумарний показник тяжкості назальних симптомів (TNSS) у зазначеного суб'єкта через 1 або 2 тижні лікування знижується щонайменше на 40 % або щонайменше на 50 % у порівнянні з вихідним рівнем. Згідно з ще одним аспектом варіанта реалізації винаходу, сумарний показник тяжкості очних симптомів (TOSS) у зазначеного суб'єкта через 1 або 2 тижні лікування знижується щонайменше на 30 % або щонайменше 40 % у порівнянні з вихідним рівнем. Згідно з ще одним аспектом варіанта реалізації винаходу, у зазначеного суб'єкта через 1 або 2 тижні лікування не спостерігається значних побічних ефектів, пов'язаних із лікуванням. Згідно з ще одним аспектом варіанта реалізації винаходу, зазначений суб'єкт являє собою пацієнта, в якого спостерігається позитивна ін'єкційна шкірна проба на алерген.

Інший варіант реалізації винаходу відноситься до застосування мометазону або його солі та олопатадину або його солі в масовому відношенні від приблизно 1:5 до приблизно 1:60 або від приблизно 1:12 до приблизно 1:53 для виготовлення фармацевтичної композиції з фіксованою дозою для лікування алергічного риніту в суб'єкта, що потребує зазначеного лікування, при цьому зазначену композицію вводять назально у вигляді 1 або 2 впорскувань у кожную ніздрю зазначеного суб'єкта один або два рази на день. Відповідно до одного варіанта реалізації винаходу, фармацевтична композиція з фіксованою дозою являє собою суспензію, при цьому мометазон або його сіль присутня у вигляді частинок, і олопатадин або його сіль присутня у розчиненому вигляді.

Згідно з іншим аспектом варіанта реалізації, композицію вводять протягом періоду, що становить приблизно 1 або 2 тижні. Згідно з ще одним аспектом варіанта реалізації винаходу, сумарний показник тяжкості назальних симптомів (TNSS) у зазначеного суб'єкта через 1 або 2 тижні лікування знижується щонайменше на 40 % або щонайменше на 50 % у порівнянні з вихідним рівнем. Згідно з іншим аспектом варіанта реалізації винаходу, сумарний показник тяжкості очних симптомів (TOSS) у зазначеного суб'єкта через 1 або 2 тижні лікування знижується щонайменше на 30 % або щонайменше на 40 % у порівнянні з вихідним рівнем. Згідно з ще одним аспектом варіанта реалізації винаходу, у зазначеного суб'єкта через 1 або 2 тижні лікування не спостерігається значних побічних ефектів, пов'язаних із лікуванням. Згідно з ще одним аспектом варіанта реалізації винаходу, у зазначеного суб'єкта спостерігається позитивна ін'єкційна шкірна проба на алерген.

Інший варіант реалізації відноситься до фармацевтичної композиції з фіксованою дозою, що містить мометазон або його сіль й олопатадин або його сіль у масовому відношенні від приблизно 1:5 до приблизно 1:60 або від приблизно 1:12 до приблизно 1:53, для застосування для лікування алергічного риніту в суб'єкта, що потребує зазначеного лікування, при цьому

зазначену композицію вводять назально у вигляді 1 або 2 впорскувань у кожную ніздрю зазначеного суб'єкта щонайменше один раз на день. Згідно з ще одним аспектом, фармацевтична композиція з фіксованою дозою являє собою суспензію, при цьому мометазон або його сіль присутня у вигляді частинок (наприклад, що мають середній розмір від приблизно 1 до приблизно 20 мкм або від приблизно 1 до приблизно 15 мкм), і олопатадин або його сіль присутня у розчиненому вигляді. Згідно з ще одним аспектом варіанта реалізації винаходу, композицію вводять протягом періоду, що становить приблизно 1 або 2 тижні. Згідно з ще одним варіантом реалізації винаходу, сумарний показник тяжкості симптомів риніту (TNSS) у зазначеного суб'єкта через 1 або 2 тижні лікування знижується щонайменше на 40 % або щонайменше на 50 % у порівнянні з вихідним рівнем. Згідно з ще одним аспектом варіанта реалізації винаходу, сумарний показник тяжкості очних симптомів (TOSS) у зазначеного суб'єкта через 1 або 2 тижні лікування знижується щонайменше на 30 % або щонайменше на 40 % у порівнянні з вихідним рівнем. Згідно з ще одним варіантом реалізації винаходу, у зазначеного суб'єкта через 1 або 2 тижні лікування не спостерігається значних побічних ефектів, пов'язаних із лікуванням. Згідно з ще одним аспектом варіанта реалізації винаходу, суб'єкт являє собою пацієнта, в якого спостерігається позитивна ін'єкційна шкірна проба на алерген.

Композицію можна вводити протягом періоду, що становить приблизно 1 тиждень, 2 тижні, 4 тижні, 6 тижнів або 8 тижнів.

У контексті даного винаходу фармацевтична композиція з фіксованою дозою, що містить мометазон або його сіль, олопатадин або його сіль, переважно представлена у вигляді назального спрею в контейнері з одним або більше фармацевтично прийнятними наповнювачами (наприклад, хелатуючими агентами, консервантами, буфером, поверхнево-активними речовинами, ізотонічним агентом, корегуючими смак агентами, суспендуючими агентами, зволожувачами, антиоксидантами та розріджувачами) і набором, що забезпечує рекомендації із застосування та введення зазначеної композиції. Фармацевтична композиція може, наприклад, бути представлена у вигляді будь-якої з лікарських форм, описаних у міжнародній патентній заявці № PCT/IB2014/064251, поданої 4 вересня 2014 року, або патентній заявці № 14/483837, поданої 11 вересня 2014 року, обидві з яких включені в дану заявку за допомогою посилання.

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

Наступні приклади запропоновані для забезпечення можливості здійснення винаходу на практиці фахівцем у даній області техніки та наведені винятково в якості ілюстрації та не обмежують обсяг даного винаходу.

#### ПРИКЛАДИ

##### ПРИКЛАД 1

Ефект мометазону й олопатадину та їх комбінації на моделі викликаного овальбуміном риніту в самців морських свинок.

Самців морських свинок лінії DunkinHartley активно сенсibilізували шляхом підшкірної ін'єкції 1,5 мг овальбуміну та 20 мг гелю гідроксиду алюмінію на 0 і 7 день. Морським свинкам проводили інтраназальну сенсibilізацію за допомогою 2 % овальбуміну з 14 по 17 день. На 28 день тваринам проводили інтраназальну стимуляцію 6 % овальбуміном.

##### Поділ тварин на групи

Активно сенсibilізованих тварин під час експерименту рандомно розподіляли в одну з наступних 5 груп (див. Таблицю 1).

А: Контроль з використанням фізіологічного розчину (лікування носієм / стимуляція фізіологічним розчином),

В: Овальбуміновий контроль (лікування носієм / стимуляція овальбуміном),

С: 50 мкг олопатадину гідрохлориду (у розрахунку на еквівалентну масу вільної основи олопатадину) (лікування 50 мкг олопатадину гідрохлориду / стимуляція овальбуміном),

Д: 10 мкг мометазону фууроату (лікування 10 мкг мометазону фууроату / стимуляція овальбуміном) і

Е: Комбінація (лікування 10 мкг мометазону фууроату + 50 мкг олопатадину гідрохлориду (у розрахунку на еквівалентну масу вільної основи олопатадину) / стимуляція овальбуміном).

##### Введення сполуки

10 мкг мометазону фууроату вводили інтраназально за 24 години та за 1 годину до кінцевої стимуляції овальбуміном. Олопатадину гідрохлорид вводили інтраназально за 1 годину до кінцевої стимуляції овальбуміном. Об'єм дозування становив 40 мкл на тварину. Група

контролю з використанням фізіологічного розчину та група овальбумінового контролю одержували носій (40 мкл, 0,1 % Твін 80 у дистильованій воді).

Таблиця 1

## Групи тварин

Група	Назва групи	Лікування	Стимуляція овальбуміном	Кількість тварин на групу
A	Контроль фізіологічного розчину	Носій	-	6
B	Овальбуміновий контроль	Носій	+	7
C	50 мкг олопатадину	50 мкг олопатадину гідрохлориду	+	7
D	10 мкг мометазону	10 мкг мометазону фуруату	+	6
E	Комбінація	50 мкг олопатадину гідрохлориду + 10 мкг мометазону фуруату	+	7

## 5 Оцінка in vivo

Вимірювання відповіді, що проявляється чханням

Відповідь, що проявляється чханням, визначали з використанням плетизмографії всього тіла (BuxcoResearchSystems, США) протягом 50 хвилин після кінцевої стимуляції фізіологічним розчином або овальбуміном.

## 10 Змив з носа

Назальний змив одержували через 4 години після стимуляції тварин фізіологічним розчином або овальбуміном на 28 день. Тваринам проводили анестезію надлишковою дозою уретану, оголювали трахею та здійснювали назальний змив з використанням 2 мл попередньо нагрітого нормального фізіологічного розчину. Назальний змив збирали для підрахунку загального числа клітин з використанням гемоцитометра. Назальний змив центрифугували та клітинний осад ресуспендували в 15 мкл сироватки морських свинок і використовували для одержання мазків. Скло зафарбовували барвником Лейшмана та проводили вручну диференційований підрахунок 100 клітин на основі їх стандартної морфології.

Розрахунки

## 20 Загальне число еозинофілів у кожному зразку змиву з носа розраховували з використанням формули:

Загальне число клітин  $\times 10^5/\text{мл}$   $\times$  процентний вміст еозинофілів

Загальне число еозинофілів = -----  
(у назальному змиві) 100

## 25

Процентне придушення еозинофілів розраховували з використанням наступної формули:

Середнє число еозинофілів (Овальбуміновий контроль) - Число еозинофілів (Сполука)

% Придушення = -----  $\times 100$

Еозинофілів Середнє число еозинофілів (Овальбуміновий контроль) -

## 30

Середнє число еозинофілів (Контроль фізіологічного розчину)

Аналіз даних

Статистичну обробку даних проводили з використанням однофакторного дисперсійного аналізу з наступним використанням критеріїв множинного порівняння Даннетта.

Результати

## 35

Монотерапія з використанням мометазону фуруату призводила до значного придушення загального числа клітин й еозинофілів у назальному змиві, але була не ефективна у придушенні відповіді, що проявляється чханням. Монотерапія з використанням олопатадину гідрохлориду не призводила до значного придушення якого-небудь з параметрів у даній моделі. Використання комбінації мометазону фуруату та олопатадину гідрохлориду призводила до синергічного ефекту відносно придушення відповіді, що проявляється чханням (Фігура 1), клітинної інфільтрації в назальному змиві (Фігура 2) і назальної еозинофілії (Фігура 3) у

## 40

порівнянні з відповідними групами, що одержують монотерапевтичне лікування (див. Таблицю 2).

Таблиця 2

Сумарні ефекти комбінації мометазону фууроату та олопатадину гідрохлориду на моделі викликаного овальбуміном риніту в морських свинок.

Лікування	Контроль фізіологічного розчину	Овальбуміновий контроль	Олопатадину гідрохлорид (ОГ)	Мометазону фууроат (МФ)	Комбінація (ОГ і МФ)
Доза(мкг на тварину)	-	-	50	10	50 (ОГ) і 10 (МФ)
Кількість епізодів чхання (0-50 хв)	0,5**	22	12,29	18,83	6*
Придушення чхання у відсотках	-	-	45	15	74
Загальне число клітин $\times 10^5$ /мл змиву з носа	0,48***	6,79	6,63	3,90*	2,46***
Придушення загального числа клітин у відсотках	-	-	3	46	69
Еозинофіли $\times 10^5$ /мл змиву з носа	0,03***	3,71	3,64	2,00*	1,26**
придушення еозинофілів, %	-	-	2	46	67

- 5 \*  $P < 0,05$  у порівнянні з овальбуміновим контролем,  
 \*\*  $P < 0,01$  у порівнянні з овальбуміновим контролем,  
 \*\*\*  $P < 0,001$  у порівнянні з овальбуміновим контролем.

Застосування комбінації мометазону фууроату та олопатадину гідрохлориду призводило до підвищеного сприятливого ефекту в порівнянні з окремими монотерапевтичними схемами лікування. Комбінація мометазону фууроату та олопатадину гідрохлориду виявляла синергічну дію при лікуванні алергічного риніту в даній моделі.

#### ПРИКЛАД 2

Ефект мометазону й олопатадину та їх комбінації на моделі викликаного овальбуміном риніту в самців морських свинок.

- 15 Повторювали спосіб, описаний у Прикладі 1, за винятком того, що використовували 120 мкг олопатадину гідрохлориду (у розрахунку на еквівалентну масу вільної основи олопатадину). Під час експерименту використовували групи тварин, перераховані в Таблиці 3, нижче.

Таблиця 3

#### Групи тварин

Група	Назва групи	Лікування	Стимуляція овальбуміном	Кількість тварин на групу
A	Контроль фізіологічного розчину	Носій	-	9
B	Овальбуміновий контроль	Носій	+	10
C	120 мкг олопатадину	120 мкг олопатадину гідрохлориду	+	10
D	10 мкг мометазону	10 мкг мометазону фууроату	+	9
E	Комбінація	120 мкг олопатадину гідрохлориду + 10 мкг мометазону фууроату	+	10

- 20 Сполуку вводили так само, як у Прикладі 1, за винятком того, що дозу вводили в об'ємі 60 мкл/тварину. Група контролю з використанням фізіологічного розчину та група овальбумінового

контролю одержували носій (60 мкл, 0,1 % твін 80 у дистильованій воді). Оцінки in vivo проводили так само, як у Прикладі 1.

#### Результати

- 5 Монотерапевтичне лікування мометазоном призводило до значного придушення загального числа клітин й еозинофілів у назальному змиві, але не було ефективним у придушенні відповіді, що проявляється чханням. Монотерапевтичне лікування олопатадином не викликало значного придушення якого-небудь параметра в даній моделі. Комбінація мометазону та олопатадину виявляла синергічну дію у придушенні назальної еозинофілії, клітинної інфільтрації в змиві з носа та відповіді, що проявляється чханням, у порівнянні з відповідними монотерапевтичними
- 10 схемами лікування (див. Фігури 4-6 та Таблицю 4).

Таблиця 4

Підсумовані ефекти комбінації мометазону та олопатадину на моделі викликаного овальбуміном риніту в морських свинок

Лікування	Контроль фізіологічного розчину	Овальбу-міновий контроль	Олопатадину гідрохлорид (ОГ)	Мометазону фуруат (МФ)	Комбінація(ОГ і МФ)
Доза (мкг на тварину)	-	-	120	10	120 (ОГ) і 10 (МФ)
Кількість епізодів чхання (0-50 хв)	0,89***	35,70	17,90	37,33	13,30*
Придушення чхання у відсотках	-	-	51	-5	64
Загальне число клітин $\times 10^5$ /мл змиву з носа	0,58***	6,88	5,83	4,96	3,66***
Придушення загального числа клітин у відсотках	-	-	17	30	51
Еозинофіли $\times 10^5$ /мл змиву з носа	0,03***	3,36	3,08	2,69	1,66**
Придушення еозинофілів, %	-	-	8	20	51

\*  $P < 0,05$  у порівнянні з овальбуміновим контролем,

\*\*  $P < 0,01$  у порівнянні з овальбуміновим контролем,

\*\*\*  $P < 0,001$  у порівнянні з овальбуміновим контролем.

Застосування комбінації мометазону фуруату та олопатадину гідрохлориду призводило до підвищеного сприятливого ефекту в порівнянні з окремими монотерапевтичними схемами лікування. Використання комбінації мометазону та олопатадину призводило до синергічного ефекту в даній моделі риніту в морських свинок.

#### ПРИКЛАД 3

Клінічне дослідження назального спрею, що містить комбінацію мометазону та олопатадину з фіксованою дозою, у пацієнтів, які являють собою людей

Дослідження являло собою одноцентрове подвійне сліпе рандомізоване порівняльне дослідження у паралельних групах з подвійною імітацією в камері впливу факторів навколишнього середовища (Environmental Exposure Chamber, EEC) для оцінки ефективності, безпеки та переносимості (i) двох назальних спреїв, що містять продукти комбінації фіксованих доз, що містять мометазону фуруат й олопатадину гідрохлорид, (ii) назального спрею, що містить комбінацію фіксованих доз азеластину гідрохлориду та флутиказону пропіонату (DYMISTA®), (iii) назального спрею, що містить олопатадин (PATANASE®), та (iv) назального спрею, що містить плацебо у пацієнтів, що страждають сезонним алергічним ринітом (CAP).

#### Основні завдання

- Оцінити ефективність двох концентрацій назального спрею, що містить комбінацію з фіксованою дозою (КФД), що містить мометазону фуруат й олопатадину гідрохлорид, у порівнянні з назальним спреєм, що містить плацебо.

- Оцінити порівняльну ефективність (i) двох схем введення продуктів, що містять КФД-назальний спрей, що містить мометазону фуруат й олопатадину гідрохлорид, (ii) спрею для

носа, що містить комбінацію з фіксованою дозою азеластину гідрохлориду та флутиказону пропіонату (DYMISTA®), і (iii) назального спрею, що містить олопатадин (PATANASE®).

- Порівняти ефективність (i) назального спрею, що містить комбінацію з фіксованою дозою, що містить азеластину гідрохлорид і флутиказону пропіонат, і (ii) назального спрею, що містить олопатадин, у порівнянні з назальним спреєм, що містить плацебо.

- Порівняти початок дії препарату, визначений як "перший момент часу після початку лікування, в який лікарський засіб викликає значне зниження поточного значення за шкалою TNSS у порівнянні з лікуванням плацебо, спостережуване протягом тривалого часу із зазначеного моменту часу", у груп, що одержують лікування активною речовиною, після введення першої дози.

- Порівняти значення ЕЕС-опитувача з якості життя (QoLQ) та переносимість й прийнятність для комбінації фіксованих доз мометазону фууроату та олопатадину гідрохлориду при введенні один раз на день та комбінації фіксованих доз мометазону фууроату та олопатадину гідрохлориду при введенні два рази на день.

- Оцінити порівняльну безпеку в різних груп лікування.

Об'єм вибірки

Для дослідження в цілому рандомізували по 36 пацієнтів на групу лікування. Загальне число рандомізованих суб'єктів у п'ятих групах становило 180.

Популяція пацієнтів

У дослідження були включені суб'єкти, що страждають сезонним алергічним ринітом, що потребують лікування інтраназальними антигістамінними засобами та/або інтраназальними стероїдами, протягом останніх двох років.

Основні критерії відбору суб'єктів

1. Пацієнти будь-якої статі віком  $\geq 18$  і  $\leq 65$  років, включно;

2. Пацієнт із відомою історією хвороби сезонного алергічного риніту (протягом щонайменше 2 років), в якого спостерігається позитивна ін'єкційна шкірна проба (діаметр папули щонайменше на 3 мм більше у порівнянні з контролем з використанням фізіологічного розчину) на один із місцево-розповсюджених алергенів;

3. Пацієнти, здатні розуміти та підписувати інформовану згоду в письмовій формі, яка повинна бути отримана до початку скринінгового дослідження; і

4. Пацієнти, готові дотримуватись вимог протоколу.

Схема дослідження

Пацієнтів рандомно розподіляли для лікування в наступні п'ять груп лікування у відношенні 1:1:1:1:1 в одному центрі проведення дослідження:

1. Комбінація фіксованих доз 665 мкг олопатадину гідрохлориду та 25 мкг мометазону фууроату, два рази на день (BID)

2. Комбінація фіксованих доз 665 мкг олопатадину гідрохлориду та 50 мкг мометазону фууроат, один раз на день (QD)

3. Назальний спрей DYMISTA® (137 мкг азеластину гідрохлориду + 50 мкг флутиказону пропіонату), два рази на день (BID)

4. Назальний спрей PATANASE® (665 мкг олопатадину гідрохлорид), два рази на день (BID)

5. Назальний спрей, що містить плацебо

Для даного дослідження використовували схему з подвійною імітацією, що включає чотири масковані флакони з назальним спреєм (два вечірніх введення дози та два ранкових введення дози) (див. Таблицю А).

Таблиця А

Лікувальне введення з використанням чотирьох маскованих флаконів із назальним спреєм

	Група лікування	Вранці		Ввечері	
		перший флакон	другий флакон	перший флакон	другий флакон
1	ДП-1: Комбінація фіксованих доз 25 мкг мометазону фууроату + 665 мкг олопатадину гідрохлориду, два рази на день (BID)	Активна речовина	Активна речовина	Активна речовина	Активна речовина
2	ДП-2: Комбінація фіксованих доз 50 мкг мометазону фууроату + 665 мкг олопатадину гідрохлориду, один раз на день (QD)	Активна речовина	Активна речовина	Плацебо	Плацебо
3	DYMISTA®, два рази на день (BID)	Плацебо	Активна речовина	Плацебо	Активна речовина
4	PATANASE®, два рази на день (BID)	Активна речовина	Активна речовина	Активна речовина	Активна речовина
5	Плацебо	Плацебо	Плацебо	Плацебо	Плацебо

Дане дослідження включало п'ять відвідувань центру проведення дослідження та 12-денний період введення доз вдома (та 2 дні введення доз у центрі проведення дослідження – у загальному 14 днів введення дози). Кінцеві точки оцінки ефективності реєстрували поза сезоном алергії в ЕЕС-установі. Після вихідного скринінгового візиту (1 відвідування) пацієнти, які задовольняли всім критеріям дослідження (включаючи основні критерії для включення в дослідження: позитивна ін'єкційна шкірна проба (SPT) та 2-річна історія хвороби алергічного риніту (АР) на алерген амброзії), зазнали подальшого скринінгу/вводного етапу в ЕЕС (2 відвідування). Під час сеансу в ЕЕС пацієнтів піддавали впливу пилку амброзії в концентрації  $3500 \pm 500$  частинок/м<sup>3</sup> протягом 6 годин. Пацієнти використовували електронний щоденник (ePDAT™) для реєстрації очних і назальних симптомів кожні 30 хвилин в ЕЕС. Пацієнти, що задовольняли мінімальному необхідному значенню за шкалою TNSS, що становить 6/12, включаючи бал для закладеності носа, що становить щонайменше 2, у двох послідовних записах у щоденнику, продовжували брати участь у дослідженні. При 3 відвідуванні наступного дня (1 день) пацієнти, які задовольняли мінімальним критеріям, поверталися в ЕЕС для наступного другого сеансу в ЕЕС. Пацієнтів піддавали впливу алергену протягом приблизно 10 годин під час зазначеного відвідування. Під час перших 6 годин пацієнти використовували електронний щоденник для реєстрації оцінок симптомів кожні 30 хвилин і повинні були задовольняти мінімальному необхідному балу симптому для продовження участі в дослідженні. Пацієнтів, що задовольняли мінімальному необхідному балу симптому, рандомізували в групу, що одержує одне з п'яти досліджуваних лікарських засобів після 6 годин в ЕЕС. Після введення дози (приблизно опівдні), пацієнтів просили записати оцінку симптомів через 5 хвилин, 10 хвилин, 15 хвилин, 25 хвилин, 30 хвилин, 45 хвилин, 60 хвилин і потім кожні 30 хвилин протягом часу відвідування, що залишився. Оцінку симптомів в ЕЕС після лікування використовували для визначення початку дії досліджуваних схем лікування. Пацієнтів потім відправляли додому з досліджуваним лікарським засобом для продовження введення дози BID вдома, починаючи з вечірньої дози в 1 день. Пацієнти продовжували введення дози вдома протягом періоду, що становить 12 днів. Через 12 днів (2-13 день) введення дози вдома пацієнти поверталися в ЕЕС на 14 день (4 відвідування) для 6-годинного вступного ЕЕС-сеансу після лікування. Пацієнтам вводили ранкову дозу досліджуваного лікарського засобу за одну годину до входу в ЕЕС. Симптоми оцінювали кожні 30 хвилин в ЕЕС. Пацієнти приймали останню дозу досліджуваного лікарського препарату опівночі того ж дня та поверталися на наступний ранок (15 день, 5 відвідування) для 6-годинного ЕЕС-сеансу. Протягом 6-годинного періоду пацієнти використовували електронний щоденник для реєстрації оцінок симптомів кожні 30 хвилин. Крім реєстрації назальних і очних симптомів електронний щоденник використовували для заповнення ЕЕС-опитувачів з якості життя (ЕЕС-QoLQ) на 2, 3, 4 і 5 відвідування та прийнятності й перенесенні на 5 відвідування. 5 відвідування було кінцевим відвідуванням дослідження.

Вступний етап



Задоволення наступним критеріям у кожній з двох послідовних реєстрацій у щоденнику пацієнта у вступне відвідування: мінімальне значення за шкалою TNSS-6 з 12, включаючи бал для закладеності носа, що становить щонайменше 2.

#### Рандомізація

5 - Для переходу до лікувального відвідування (3 відвідування) пацієнти повинні були задовольняти таким самим критеріям при обох вступних відвідуваннях з 3-годинним дослідженням у камері.

- Для лікувального відвідування (3 відвідування) мінімальне значення TNSS становило 6 з 12 (включаючи бал для закладеності носа, що становить щонайменше 2).

10 Форми лікарського засобу

У дослідженні використовували наступні лікарські форми досліджуваного продукту:

Досліджуваний продукт 1 (ДП-1)

Назальний спрей, що містить мометазону фууроату моногідрат й олопатадину гідрохлорид (25 мкг + 600 мкг)

15 Кожне впорскування призводило до доставки мометазону фууроату моногідрату, еквівалентного 25 мкг мометазону фууроату, і олопатадину гідрохлориду, еквівалентного 600 мкг олопатадину.

Досліджуваний продукт 2 (ДП-2)

20 Назальний спрей, що містить мометазону фууроату моногідрат й олопатадину гідрохлорид (50 мкг + 600 мкг)

Кожне впорскування призводило до доставки мометазону фууроату моногідрату, еквівалентного 50 мкг мометазону фууроату, і олопатадину гідрохлориду, еквівалентного 600 мкг олопатадину.

Схема введення дози

25 1. Досліджувані продукти

- ДП-1: Назальний спрей, що містить комбінацію фіксованих доз олопатадину гідрохлориду (665 мкг) та мометазону фууроату (25 мкг): по 2 впорскування в кожную ніздрю здійснювали два рази на день (BID) протягом двох тижнів.

30 - ДП-2: Назальний спрей, що містить комбінацію фіксованих доз олопатадину гідрохлориду (665 мкг) та мометазону фууроату (50 мкг): по 2 впорскування в кожную ніздрю здійснювали один раз на день (QD) протягом двох тижнів

2. Препарати порівняння

- Назальний спрей, що містить олопатадину гідрохлорид (PATANASE® 0,6 %): по 2 впорскування в кожную ніздрю здійснювали два рази на день протягом двох тижнів.

35 - Назальний спрей DYMISTA® (азеластина гідрохлорид + флутиказону пропіонат) 137 мкг / 50 мкг: по 1 впорскуванню в кожную ніздрю здійснювали два рази на день протягом двох тижнів.

- Назальний спрей, що містить плацебо (на основі носія досліджуваного продукту): по 2 впорскування в кожную ніздрю здійснювали два рази на день протягом двох тижнів.

Основні критерії оцінки (Клінічні кінцеві точки)

40 - Зміна середнього значення сумарного показника тяжкості симптомів риніту (TNSS) після лікування щодо вихідного рівня для комбінації фіксованих доз мометазону фууроату та олопатадину гідрохлориду в порівнянні з плацебо. Середнє значення за шкалою TNSS розраховували для 6 годин в EEC після лікування на 5 відвідування (з 18 до 24 після першого введення дози на 14 день), за вихідний рівень приймали значення за шкалою TNSS в EEC на 3 відвідування (протягом 6 годин до першого введення дози).

45 - Зміна середнього значення TNSS після лікування щодо вихідного рівня для двох схем введення комбінації фіксованих доз мометазону фууроату та олопатадину гідрохлориду в порівнянні з референтними продуктами: назальним спреєм DYMISTA® і назальним спреєм PATANASE®. Середнє значення за шкалою TNSS розраховували для 6 годин в EEC після лікування на 5 відвідування (з 18 до 24 годин після першого введення дози на 14 день), за вихідний рівень приймали значення за шкалою TNSS в EEC на 3 відвідування (протягом 6 годин до першого введення дози).

50 - Зміна середнього значення за шкалою TNSS після лікування для двох схем введення комбінації фіксованих доз мометазону фууроату та олопатадину гідрохлориду, назального спрею DYMISTA® і назального спрею PATANASE® щодо вихідного рівня. Середнє значення за шкалою TNSS після лікування розраховували для 6 годин в EEC після лікування на 4 відвідування (з 1 до 7 годин після першого введення дози на 14 день), за вихідний рівень приймали значення за шкалою TNSS в EEC на 2 відвідування (протягом 6 годин).

60 - Зміна середнього значення за шкалою TNSS після лікування щодо вихідного рівня для двох схем введення комбінації фіксованих доз мометазону фууроату та олопатадину

гідрохлориду в порівнянні з референтними продуктами: назальним спреєм DYMISTA® і назальним спреєм PATANASE®. Середнє значення TNSS розраховували для 12 годин в ЕЕС після лікування (при 4 відвідуванні з 1 до 7 годин після першого введення дози на 14 день і на 5 відвідування з 18 до 24 годин після першого введення дози на 14 день), за вихідний рівень приймали значення за шкалою TNSS в ЕЕС на 2 відвідування та 3 відвідування (протягом 12 годин до першого введення дози).

- Початок дії для кожної схеми лікування комбінацією фіксованих доз мометазону фууроату та олопатадину гідрохлориду, DYMISTA® і PATANASE® оцінювали шляхом порівняння зміни значення за шкалою TNSS після лікування щодо вихідного рівня між кожною схемою лікування активною речовиною та плацебо в кожному пункті часу після першого сеансу лікування. Зміну щодо вихідного рівня значення за шкалою TNSS розраховували в кожному пункті часу після введення першої лікувальної дози згідно з дослідженням в ЕЕС на 3 відвідування (тобто за останні дві години на ЕЕС на 3 відвідування), де вихідний рівень (3 відвідування) визначали як середнє від останніх двох часових точок до введення дози.

- Зміна середнього значення загальної оцінки симптомів (TSS), оцінок окремих назальних симптомів (NSS, чотирьох назальних симптомів, що включають ринорею, прурит, чхання та закладеність носа) і TOSS після лікування відносно вихідного рівня для 6 годин в ЕЕС на 5 відвідування, за вихідний рівень приймали 3 відвідування (протягом 6 годин до першого введення дози).

- Зміна середнього значення загальної оцінки симптомів (TSS) після лікування, оцінок окремих назальних симптомів (NSS, чотирьох назальних симптомів, що включають ринорею, прурит, чхання та закладеність носа) і TOSS щодо вихідного рівня для 6 годин в ЕЕС на 4 відвідування, за вихідний рівень приймали 2 відвідування (протягом 6 годин в ЕЕС).

- Зміна середнього значення загальної оцінки симптомів (TSS), оцінок окремих назальних симптомів (NSS, чотирьох назальних симптомів, що включають ринорею, прурит, чхання та закладеність носа) і TOSS після лікування щодо вихідного рівня для 12 годин в ЕЕС на 4 відвідування та 5 відвідування, за вихідний рівень приймали 12-годинний період в ЕЕС до введення дози на 2 відвідування та 3 відвідування.

- EEC-QoLQ для всіх груп лікування шляхом порівняння 1) пре-EEC-QoLQ на вихідному рівні (2 відвідування та пре-EEC на 4 відвідування; 2) пост-EEC на вихідному рівні (2 відвідування) і пост-EEC на 4 відвідування; 3) через 6 годин в ЕЕС на 3 відвідування (до першого введення дози) і пост-EEC на 5 відвідування.

- Ретроспективна оцінка переносимості та прийнятності для груп лікування у порівнянні з плацебо після ЕЕС на 5 відвідування.

#### Результати

У Таблиці В показана сумарна зміна значення за шкалою TNSS після лікування щодо вихідного рівня для 6 годин в ЕЕС (популяція ITT).

Таблиця В

	Параметри	Плацебо	ДП-1	ДП-2	DYMISTA® (Референтний продукт)	PATANASE® (Референтний продукт)
	N	36	36	36	36	36
Вихідний рівень ЕЕС	Середнє	7,64	8,07	8,20	8,67	8,27
ЕЕС наприкінці лікування (2 тижні)	Середнє	6,61	3,31	3,94	4,80	6,38
Зміна щодо вихідного рівня, %	-	13,35	58,98	51,95	45,67	22,85

У Таблиці С показані сумарні результати вимірювання значення за шкалою TNSS після лікування для 12 годин в ЕЕС (популяція ITT) щодо вихідного рівня. (Дані для NASONEX у Таблиці С отримані з його етикетки, схваленої Управлінням з контролю над продуктами харчування та лікарськими засобами США).

Таблиця С

	Параметри	ДП-1	ДП-2	PATANASE® (Референтний продукт)	NASONEX®*	DYMISTA® (Референтний продукт)
	N	36	36	36	176	36
Вихідний рівень ЕЕС	Середнє	7,58	7,85	7,90	9,60	8,25
ЕЕС-значення наприкінці лікування (2 тижні)	Середнє	2,85	3,36	5,72	-	4,34
Зміна щодо вихідного рівня, %	-	62,4	57,07	27,5	27,92	48,24

\* NASONEX® (назальний спрей, що містить мометазону фуруат), етикетка, схвалена Управлінням з контролю над продуктами харчування та лікарськими засобами США (19 січня 2011 року).

У Таблиці D показані сумарні результати вимірювання значення за шкалою TOSS після лікування для 12 годин в ЕЕС (популяція ITT) щодо вихідного рівня.

Таблиця D

	Параметри	ДП-1	ДП-2	PATANASE® (Референтний продукт)	DYMISTA® (Референтний продукт)
	N	36	36	36	36
Вихідний рівень ЕЕС	Середнє	3,97	4,17	3,92	4,54
ЕЕС-значення наприкінці лікування (2 тижні)	Середнє	1,97	2,34	2,82	2,82
Зміна щодо вихідного рівня, %	-	50,37	43,6	28,3	37,88

Результати дослідження показують, що комбінація мометазону фуруату та олопатадину гідрохлориду при назальному введенні пацієнту, який являє собою людину, забезпечує ефективне лікування сезонного алергічного риніту та клінічно значиме зниження як пов'язаних із ним назальних і неназальних симптомів. Величина полегшення симптомів за шкалою TNSS була клінічно значимою (тобто відмінність між досліджуваними продуктами та плацебо становила більше 2 одиниць, що в цілому вважається клінічно значимою відмінністю). Досліджуваний продукт 1 забезпечував загальне поліпшене купірування симптомів із більше швидким початком дії у порівнянні з референтними продуктами (PATANASE® і DYMISTA®).

#### ПРИКЛАД 4

II фаза клінічного дослідження назального спрею, що містить комбінацію фіксованих доз мометазону та олопатадину, у пацієнтів, які являють собою людей.

Дослідження являло собою подвійне сліпе рандомізоване порівняльне дослідження з паралельними групами для оцінки ефективності, безпеки та переносимості двох різних концентрацій і схем введення назального спрею, що містить комбінацію фіксованих доз мометазону фуруату та олопатадину гідрохлориду, у порівнянні з назальним спреєм, що містить плацебо, і окремими монотерапевтичними лікарськими формами назального спрею, що містить олопатадину гідрохлорид, і назального спрею, що містить мометазону фуруат, у суб'єктів (12 років і більше), що страждають сезонним алергічним ринітом (CAP).

#### Основні завдання

- Порівняти ефективність назального спрею, що містить мометазону фуруат й олопатадину гідрохлорид, при введенні один раз на день та назального спрею, що містить мометазону фуруат й олопатадину гідрохлорид, при введенні два рази на день з назальним спреєм, що містить плацебо та з монотерапевтичним лікуванням окремими складовими в такому самому дозуванні та у такому самому носії протягом 14 днів лікування згідно з дослідженням.

- Порівняти початок дії назального спрею, що містить мометазону фуруат й олопатадину гідрохлорид, при введенні один раз на день та назального спрею, що містить мометазону фуруат й олопатадину гідрохлорид, при введенні два рази на день з плацебо та з монотерапевтичним лікуванням окремими складовими в такому самому дозуванні та у такому самому носії після введення першої дози досліджуваного лікарського засобу.
- Оцінити безпеку та переносимість в окремих групах лікування.

Таблиця Е

## Досліджувані продукти та їх введення

Назва	Досліджуваний продукт (продукти)	Введення
ДП-1	Назальний спрей, що містить олопатадину гідрохлорид + мометазону фуруат (665 мкг + 25 мкг)	Два рази на день (BID) вранці та ввечері
ДП-2	Назальний спрей, що містить олопатадину гідрохлорид + мометазону фуруат (665 мкг + 50 мкг)	Один раз на день (QD) вранці
GO-1	Назальний спрей, що містить олопатадину гідрохлорид (665 мкг)	Один раз на день (QD) вранці
GO-2	Назальний спрей, що містить олопатадину гідрохлорид (665 мкг)	Два рази на день (BID) вранці та ввечері
GM-1	Назальний спрей, що містить мометазону фуруат (50 мкг)	Один раз на день (QD) вранці
GM-2	Назальний спрей, що містить мометазону фуруат (25 мкг)	Два рази на день (BID) вранці та ввечері

Об'єм вибірки:

- В цілому в дослідження було включено приблизно 1106 рандомізованих суб'єктів (по 158 суб'єктів на групу лікування).

Основні критерії відбору суб'єкта:

- Вік  $\geq 12$ , включно, стать будь-яка.
- Документована історія хвороби САР (протягом щонайменше 2 років, що передус відвідуванню скринінгового обстеження) із загостреннями (клінічними проявами активних симптомів), в якого спостерігається документована позитивна SPT (діаметр папули щонайменше на 5 мм більше у порівнянні з контрольною папулою) на алерген мексиканського ялівця.
- Ретроспективна оцінка за шкалою TNSS для 12 годин становить  $\geq 8$  з 12 можливих балів, і бал закладеності носа становить  $\geq 2$  для ранкового введення при скринінговому візиті (відвідування 1).

Схема дослідження:

Суб'єктів рандомізували для проведення лікування в наступні сім груп лікування у відношенні 1:1:1:1:1:1:1 у декількох центрах проведення дослідження.

- Для даного дослідження використовували схему з подвійною імітацією, що включає два ідентичні флакони спрею для носа (одна ранкова [P] доза та одна вечірня [B] доза) (Таблиця F). Схема з подвійною імітацією застосовувалася для забезпечення прийнятного сліпого дослідження, враховуючи, що порівнювані схеми лікування варіювали за частотою введення дози (BID у порівнянні з QD).

Таблиця F

Лікувальне введення з використанням двох ідентичних флаконів назального спрею (по 2 впорскування в кожную ніздрю, в цілому 4 впорскування з кожного флакона на день)

Назва	Група лікування	Вранці (P)	Ввечері (B)
		перший флакон	другий флакон
ДП-1	665 мкг олопатадину гідрохлориду + 25 мкг мометазону фууроату, два рази на день (BID)	Активна речовина	Активна речовина
ДП-2	665 мкг олопатадину гідрохлориду + 50 мкг мометазону фууроату, один раз на день (QD)	Активна речовина	Плацебо
GO-1	Назальний спрей, що містить олопатадину гідрохлорид (665 мкг), один раз на день (QD)	Активна речовина	Плацебо
GO-2	Назальний спрей, що містить олопатадину гідрохлорид (665 мкг), два рази на день (BID)	Активна речовина	Активна речовина
GM-1	Назальний спрей, що містить мометазону фууроат (50 мкг), один раз на день (QD)	Активна речовина	Плацебо
GM-2	Назальний спрей, що містить мометазону фууроат (25 мкг), два рази на день (BID)	Активна речовина	Активна речовина
Pbo	Назальний спрей, що містить плацебо	Плацебо	Плацебо

Дане дослідження включало чотири відвідування центру проведення дослідження. Після вихідного скринінгового візиту (відвідування 1) суб'єкти, що задовольняли всім критеріям відбору дослідження, проходили односторонньо сліпий вступний плацебо-період протягом 7-10 днів. Після завершення вступного періоду підходящих для участі в дослідженні суб'єктів, що задовольняли критеріям рандомізації, включали в дослідження та рандомно розподіляли в одну з семи груп лікування. Суб'єктам прописували лікування відповідно до переліку рандомізації. Рандомізованим суб'єктам потрібно пройти 2-тижневий (14-денний) період лікування відповідно до протоколу для оцінки ефективності та безпеки прописаного лікування.

Основні критерії оцінки (клінічні кінцеві точки):

Первинна кінцева точка

- Зміна щодо вихідного рівня середнього значення rTNSS для 12 годин, записаного суб'єктом (ретроспективна оцінка TNSS), для P і B введення протягом 14-денного періоду лікування.

Вторинні кінцеві точки

- Зміна середнього значення iTNSS для 12 годин, записаного суб'єктом (поточна оцінка TNSS), для P і B введення протягом 14-денного періоду лікування щодо вихідного рівня.

- Зміна середнього значення rTOSS для 12 годин, записаного суб'єктом (ретроспективна TOSS), для P і B введення протягом 14-денного періоду лікування щодо вихідного рівня.

- Початок дії для кожної схеми лікування оцінювали шляхом порівняння зміни значення iTNSS після лікування щодо вихідного рівня між лікуванням кожною активною речовиною та плацебо у певних точках часу (до введення першої дози (пре-доза), через 15 хв, 30 хв, 45 хв, 60 хв, 90 хв, 120 хв, 150 хв, 180 хв, 210 хв і 240 хв) після першого сеансу лікування згідно з дослідженням протягом 4 годин.

- Зміна щодо вихідного рівня значення опитувача з якості життя при ринокон'юнктивіті (RQLQ) на 15 день між групами лікування для суб'єктів із порушеною якістю життя на вихідному рівні, що визначали за значенням RQLQ, що становить 3,0 або більше, при рандомізованому відвідуванні (RV) (популяція RQLQ).

Третинні критерії ефективності

Назальні симптоми:

- Зміна щодо вихідного рівня значення rTNSS, записаного суб'єктом для P введення, протягом 14-денного періоду лікування.

- Зміна щодо вихідного рівня значення iTNSS, записаного суб'єктом для P введення, протягом 14-денного періоду лікування.

- Зміна щодо вихідного рівня значення rTNSS, записаного суб'єктом для B введення, протягом 14-денного періоду лікування.

- Зміна щодо вихідного рівня значення iTNSS, записаного суб'єктом для B введення, протягом 14-денного періоду лікування.

- Зміна щодо вихідного рівня бала ретроспективних окремих назальних симптомів, записаного суб'єктом, протягом 14-денного періоду лікування (P, B та середнє для P і B).

- Зміна щодо вихідного рівня бала поточних окремих назальних симптомів, записаного суб'єктом, протягом 14-денного періоду лікування (P, B та середнє для P і B).

- Зміна щодо вихідного рівня середнього значення гTNSS й iTNSS, записаного суб'єктом для P і B введення, для кожного дня.

5 - Зміна щодо вихідного рівня значення гTNSS й iTNSS, записаного суб'єктом для P введення, для кожного дня.

- Зміна щодо вихідного рівня значення гTNSS й iTNSS, записаного суб'єктом для B введення, для кожного дня.

Очні симптоми:

10 - Зміна щодо вихідного рівня середнього значення iTOSS, записаного суб'єктом (поточне значення TOSS) для P і B введення, протягом 14-денного періоду лікування.

- Зміна щодо вихідного рівня значення гTOSS, записаного суб'єктом для P введення, протягом 14-денного періоду лікування.

15 - Зміна щодо вихідного рівня значення iTOSS, записаного суб'єктом для P введення, протягом 14-денного періоду лікування.

- Зміна щодо вихідного рівня значення гTOSS, записаного суб'єктом для B введення, протягом 14-денного періоду лікування.

- Зміна щодо вихідного рівня значення iTOSS, записаного суб'єктом для B введення, протягом 14-денного періоду лікування.

20 - Зміна щодо вихідного рівня бала ретроспективних окремих очних симптомів, записаного суб'єктом, протягом 14-денного періоду лікування (P, B і середнє для P і B).

- Зміна щодо вихідного рівня бала поточних окремих очних симптомів, записаного суб'єктом, протягом 14-денного періоду лікування (P, B і середнє для P і B).

25 - Зміна щодо вихідного рівня середнього значення гTOSS й iTOSS, записаного суб'єктом для P і B введення, для кожного дня.

- Зміна щодо вихідного рівня значення гTOSS й iTOSS, записаного суб'єктом для P введення, для кожного дня.

- Зміна щодо вихідного рівня значення гTOSS й iTOSS, записаного суб'єктом для B введення, для кожного дня.

30 Неназальні симптоми оцінювали схожим чином із вищенаведеною оцінкою очних симптомів.

Оцінене лікарем значення за шкалою назальних симптомів (PNSS) і опитувача з якості життя при ринокон'юнктивіті (RQLQ):

- Оцінене лікарем значення за шкалою назальних симптомів (PNSS) й оцінені лікарем окремі назальні симптоми на 15 день (4 відвідування).

35 - Окремі поля RQLQ на 15 день (4 відвідування) для RQLQ-популяції (визначеної як популяція суб'єктів із порушеною якістю життя на вихідному рівні).

- RQLQ на 15 день (4 відвідування) для повної вибірки пацієнтів для аналізу (FAS).

40 Незважаючи на те, що винахід був описаний у даній заявці з посиланням на конкретні варіанти реалізації, необхідно розуміти, що зазначені варіанти реалізації наведені вийнятковно для ілюстрації принципів і способів застосування даного винаходу. Таким чином, необхідно розуміти, що можлива множина модифікацій зазначених ілюстративних варіантів реалізації винаходу.

45 Всі публікації, патенти та патентні заявки, цитовані в даній заявці, включені в дану заявку за допомогою посилання тією самою мірою, як якби кожна окрема публікація, патент або патентна заявка були конкретно та окремо включені в дану заявку за допомогою посилання.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

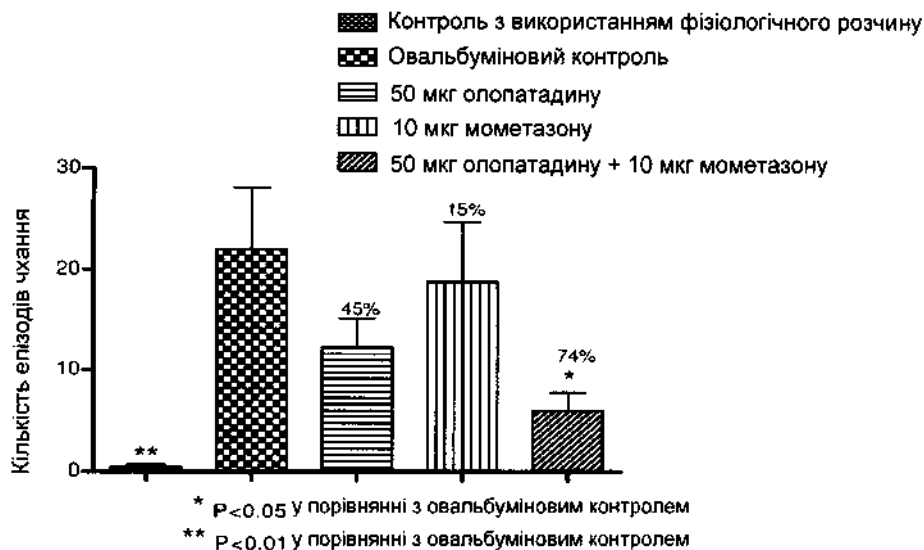
50 1. Спосіб лікування алергічного риніту в людини, що потребує зазначеного лікування, який включає назальне введення зазначеній людині ефективної кількості фармацевтичної композиції з фіксованою дозою, що містить мометазону фуруат і олопатадину гідрохлорид, при цьому (i) композицію вводять назально у вигляді 2-х впорскувань у кожен ніздрю зазначеної людини два рази на день, і (ii) кожне впорскування містить 25 мкг мометазону фуруату та 665 мкг олопатадину гідрохлориду.

55 2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що зазначена фармацевтична композиція являє собою суспензію, що містить мометазону фуруат у вигляді частинок й олопатадину гідрохлорид у розчиненому вигляді.

3. Спосіб за будь-яким із пп. 1-2, який **відрізняється** тим, що алергічний риніт являє собою цілорічний алергічний риніт і/або пов'язані з ним назальні симптоми.

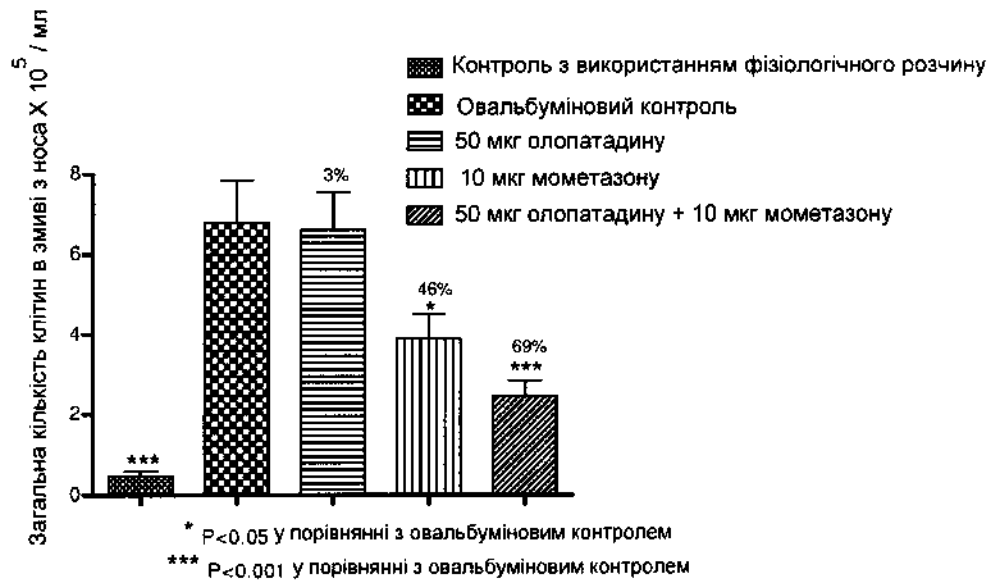
4. Спосіб за будь-яким із пп. 1-2, який **відрізняється** тим, що зазначену композицію вводять протягом періоду, що становить щонайменше 1 тиждень.
5. Спосіб за будь-яким із пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що зазначену композицію вводять протягом періоду, що становить щонайменше 2 тижні.
- 5 6. Спосіб за будь-яким із пп. 1-4, який **відрізняється** тим, що алергічний риніт вибраний з цілорічного алергічного риніту, персистуючого алергічного риніту, сезонного алергічного риніту та пов'язаних із ними назальних і/або неназальних симптомів.
7. Спосіб за будь-яким із пп. 1-5, який **відрізняється** тим, що сумарний показник тяжкості назальних симптомів (TNSS) у зазначеній людини через 2 тижні лікування знижується
- 10 щонайменше на 50 % у порівнянні з вихідним рівнем.
8. Спосіб за будь-яким із пп. 1-6, який **відрізняється** тим, що сумарний показник тяжкості очних симптомів (TOSS) у зазначеній людини через 2 тижні лікування знижується щонайменше на 40 % у порівнянні з вихідним рівнем.
9. Спосіб за будь-яким із пп. 1-7, який **відрізняється** тим, що через 2 тижні лікування в
- 15 зазначеній людини не спостерігається значних побічних ефектів, пов'язаних із лікуванням.
10. Спосіб за будь-яким із пп. 1-8, який **відрізняється** тим, що в зазначеній людини спостерігається позитивна голкова шкірна проба на алерген.
11. Спосіб лікування сезонного алергічного риніту та/або назальних симптомів, пов'язаних із
- 20 сезонним алергічним ринітом, у людини, що потребує зазначеного лікування, який включає назальне введення зазначеній людині синергічної комбінації, що містить мометазону фуруат й олопатадину гідрохлорид, при цьому мометазону фуруат присутній у вигляді частинок, а олопатадину гідрохлорид присутній у розчиненому вигляді, причому зазначену комбінацію вводять у вигляді 2 впорскувань у кожную ніздрю зазначеній людини два рази на день, і кожне впорскування містить 25 мкг мометазону фуруату та 665 мкг олопатадину гідрохлориду.
- 25 12. Спосіб за будь-яким із пп. 1-2 або 11, який **відрізняється** тим, що вік зазначеній людини становить щонайменше 12 років.
13. Спосіб за п. 11, який **відрізняється** тим, що зазначену комбінацію вводять протягом періоду, що становить 2 тижні.
14. Спосіб за будь-яким із пп. 11-13, який **відрізняється** тим, що сумарний показник тяжкості
- 30 назальних симптомів (TNSS) у зазначеній людини через 2 тижні лікування знижується щонайменше на 50 % у порівнянні з вихідним рівнем.
15. Спосіб за будь-яким із пп. 11-13, який **відрізняється** тим, що сумарний показник тяжкості очних симптомів (TOSS) у зазначеній людини через 2 тижні лікування знижується щонайменше на 40 % у порівнянні з вихідним рівнем.
- 35 16. Спосіб за будь-яким із пп. 11-13, який **відрізняється** тим, що через 2 тижні лікування в зазначеній людини не спостерігається значних побічних ефектів, пов'язаних із лікуванням.
17. Спосіб за будь-яким із пп. 11-13, який **відрізняється** тим, що в зазначеній людини спостерігається позитивна голкова шкірна проба на алерген.
18. Застосування мометазону фуруату й олопатадину гідрохлориду для виготовлення
- 40 фармацевтичної композиції для лікування алергічного риніту в людини, що потребує зазначеного лікування, при цьому зазначену композицію вводять назально у вигляді 2-х впорскувань у кожную ніздрю зазначеній людини два рази на день, і кожне впорскування містить 25 мкг мометазону фуруату та 665 мкг олопатадину гідрохлориду.
19. Застосування за п. 18, яке **відрізняється** тим, що зазначену композицію вводять протягом
- 45 періоду, що становить щонайменше 1 тиждень.
20. Застосування за будь-яким із пп. 18-19, яке **відрізняється** тим, що вік зазначеній людини становить щонайменше 12 років.
21. Застосування за будь-яким із пп. 18-19, яке **відрізняється** тим, що зазначений алергічний риніт являє собою цілорічний алергічний риніт і/або пов'язані з ним назальні симптоми.
- 50 22. Застосування за п. 18, яке **відрізняється** тим, що зазначену композицію вводять протягом періоду, що становить щонайменше 2 тижні.
23. Застосування за п. 18, яке **відрізняється** тим, що алергічний риніт являє собою сезонний алергічний риніт і/або пов'язані з ним назальні симптоми.
24. Застосування за будь-яким із пп. 18-22, яке **відрізняється** тим, що сумарний показник
- 55 тяжкості назальних симптомів (TNSS) у зазначеній людини через 2 тижні лікування знижується щонайменше на 50 % у порівнянні з вихідним рівнем.
25. Застосування за будь-яким із пп. 18-22, яке **відрізняється** тим, що сумарний показник тяжкості очних симптомів (TOSS) у зазначеній людини через 2 тижні лікування знижується щонайменше на 40 % у порівнянні з вихідним рівнем.

26. Застосування за будь-яким із пп. 18-22, яке **відрізняється** тим, що в зазначеної людини спостерігається позитивна голкова шкірна проба на алерген.
27. Застосування фармацевтичної композиції з фіксованою дозою, що містить мометазону фуруат й олопатадину гідрохлорид для лікування алергічного риніту в людини, що потребує зазначеного лікування, при цьому зазначену композицію вводять назально у вигляді 2-х впорскувань у кожную ніздю зазначеної людини два рази на день, і кожне впорскування містить 25 мкг мометазону фуруату та 665 мкг олопатадину гідрохлориду.
28. Застосування за п. 27, яке **відрізняється** тим, що алергічний риніт являє собою цілорічний алергічний риніт і/або пов'язані з ним назальні симптоми.
29. Застосування за будь-яким із пп. 27-28, яке **відрізняється** тим, що вік зазначеної людини становить щонайменше 12 років.
30. Застосування за будь-яким із пп. 27-29, яке **відрізняється** тим, що зазначену композицію вводять протягом періоду, що становить щонайменше 1 тиждень.
31. Застосування за будь-яким із пп. 27-29, яке **відрізняється** тим, що зазначену композицію вводять протягом періоду, що становить щонайменше 2 тижні.
32. Застосування за будь-яким із пп. 27-29, яке **відрізняється** тим, що зазначена композиція являє собою суспензію, при цьому мометазону фуруат присутній у вигляді частинок й олопатадину гідрохлорид присутній у розчиненому вигляді.
33. Застосування за будь-яким із пп. 27-29, яке **відрізняється** тим, що алергічний риніт являє собою сезонний алергічний риніт і/або пов'язані з ним назальні симптоми.
34. Застосування за будь-яким із пп. 27-29, яке **відрізняється** тим, що сумарний показник тяжкості назальних симптомів (TNSS) у зазначеної людини через 2 тижні лікування знижується щонайменше на 50 % у порівнянні з вихідним рівнем.
35. Застосування за будь-яким із пп. 27-29, яке **відрізняється** тим, що сумарний показник тяжкості очних симптомів (TOSS) у зазначеної людини через 2 тижні лікування знижується щонайменше на 40 % у порівнянні з вихідним рівнем.
36. Застосування за будь-яким із пп. 27-29, яке **відрізняється** тим, що в зазначеної людини спостерігається позитивна голкова шкірна проба на алерген.

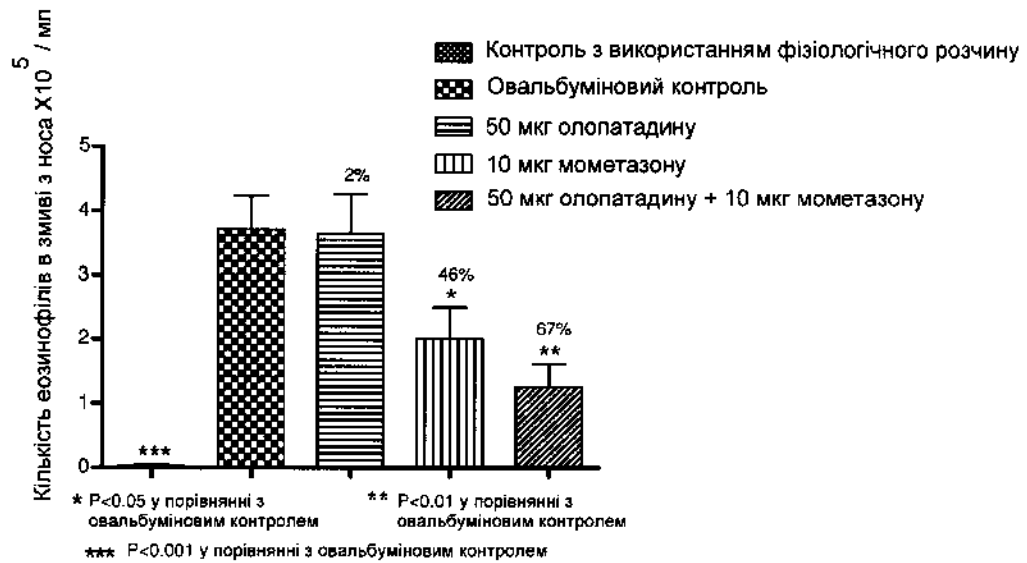


Фігура 1

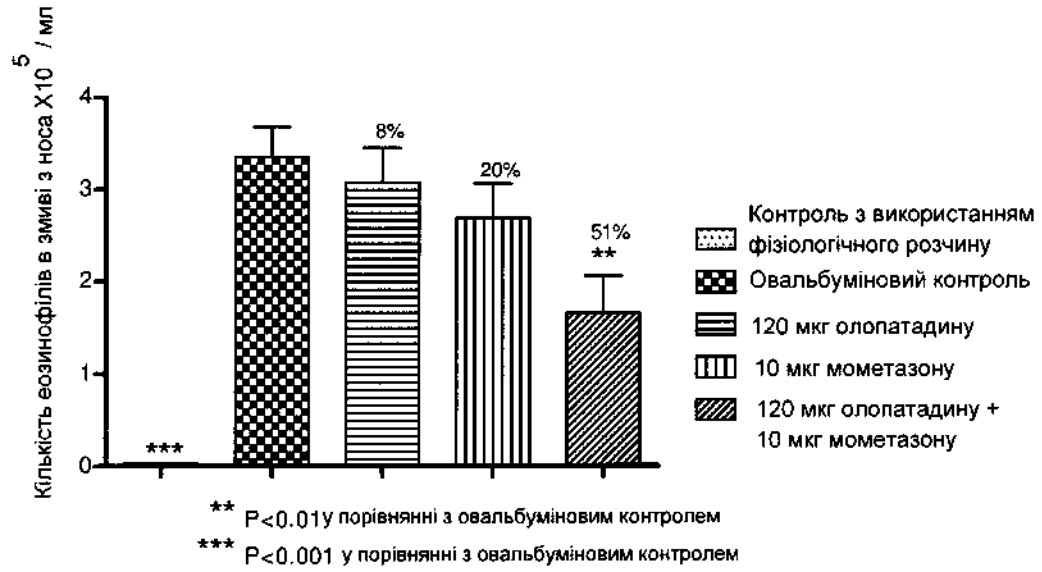




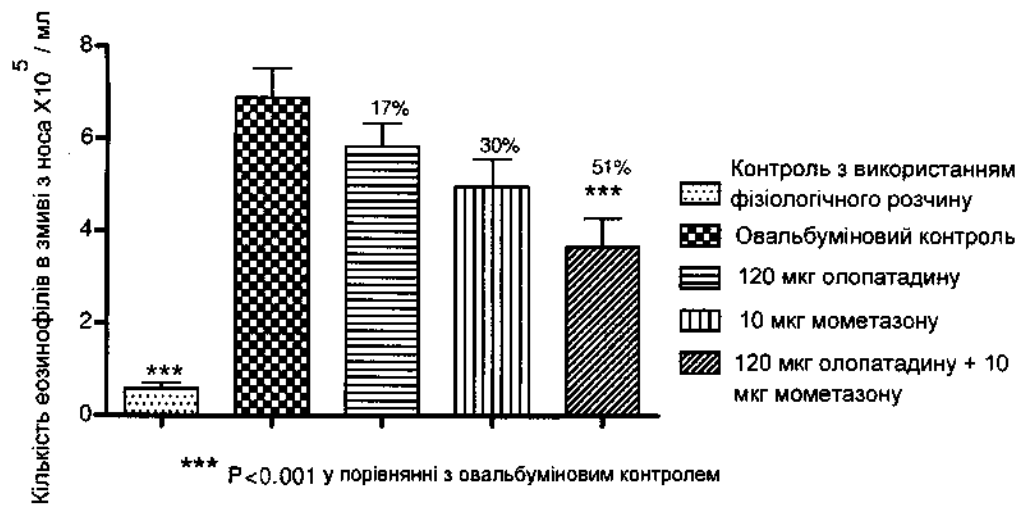
Фігура 2



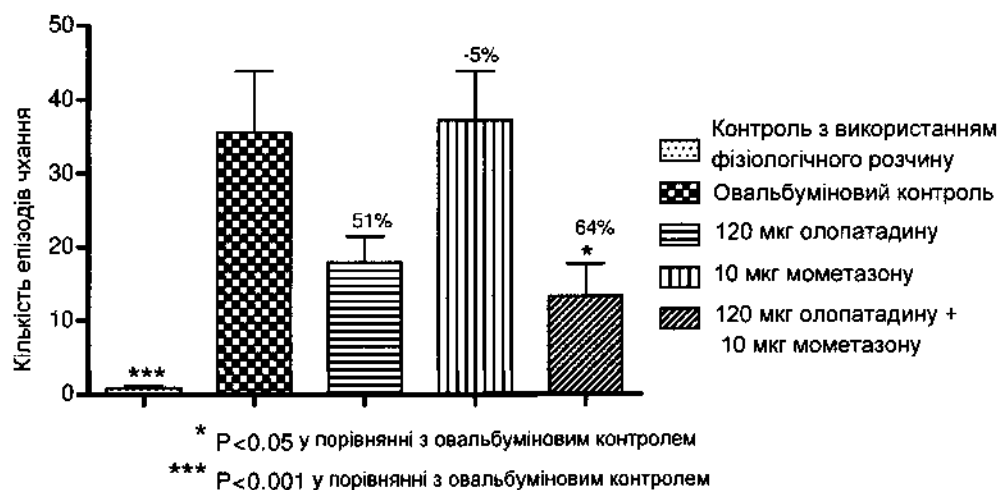
Фігура 3



Фігура 4



Фігура 5



Фігура 6

Комп'ютерна верстка О. Рябо

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,  
 вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601